MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI OUZOU FACULTE DES SCIENCES DEPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie Option Chimie Organique

Présenté par :

Fatma BELKESSAM

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX (HÉTÉRO)ARYLES ET BI(HÉTÉRO)ARYLES POLYFONCTIONNELS PAR CATALYSE

JURY

M. Smain HOCINE	Professeur, Université de Tizi-Ouzou	Président
M. Abdelhamid ELIAS	Professeur, Université de Tizi-Ouzou	Rapporteur
M. Henri DOUCET	Directeur de Recherche, Université de Rennes 1	Co-Rapporteur
M. Amar BOUKERROU	Professeur, Université de Bejaia	Examinateur
M. Abdelhamid DJAIDJA	Maitre de Conférences, Université de Bouira	Examinateur
M ^{me} Dalila MEZIANE	Maitre de Conférences, Université de Tizi-Ouzou	Examinatrice

Soutenue le 14 /06 / 2015

A la mémoire de mon père.

A ma mère.

A mes frères et sœurs.

A tous les miens.

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au sein du groupe Catalyse et Organométalliques de l'unité de recherche UMR CNRS 6226 de l'université de Rennes 1.

Je tiens à remercier Monsieur Henri DOUCET, Directeur de recherche CNRS, Codirecteur de thèse, pour m'avoir accueilli dans son équipe. Je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir dirigé et conseillé durant la réalisation de ce travail. Je le remercie de m'avoir fait confiance.

Je tiens à remercier également Monsieur le Professeur Abdelhamid ELIAS en tant que directeur de thèse pour la confiance qu'il m'a témoigné, pour son soutien, ses conseils et son esprit critique.

Je suis sensible à l'honneur que me fait Monsieur le Professeur Smain HOCINE d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail et d'en présider le jury. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Mes sincères remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur Amar BOUKERROU pour l'intérêt qu'il a accordé à ce travail en acceptant de l'examiner et de le juger. Je le prie de croire à mes remerciements les plus respectueux.

Monsieur Abdelhamid DJAIDJA Maitre de Conférences, participe également à ce jury de thèse, je lui adresse mes vifs remerciements.

Madame Dalila MEZIANE Maitre de Conférences, a bien voulu participer à ce jury, je la prie d'accepter mes remerciements les plus sincères.

Je suis particulièrement reconnaissante à Monsieur Mohand AIDENE pour m'avoir initié à la recherche. Je le remercie très profondément pour son soutien moral, ses encouragements, ses conseils et sa collaboration dans toutes les parties du travail. Je suis sensible à sa présence parmi les membres de jury. Je le prie de croire à mes respectueux sentiments. Je voudrais aussi témoigner ma sympathie à tous les membres du laboratoire pour l'aide amicale qu'ils m'ont apporté. Je remercie particulièrement le Professeur Pierre DIXNEUF, Docteur Christian BRUNEAU, Docteur Cédric FISHMEISTER, le Docteur Sylvie DERRIEN et le Docteur Jean-François SOULE.

Je remercie toute ma famille de m'avoir soutenue dans toutes les circonstances, en particulier, mon frère Saïd et ma sœur Malika pour leur aide permanente.

Je n'oublie évidemment pas tous ceux que j'ai côtoyé au cours de ces années au sein de l'équipe « Doucet » mais aussi de l'ensemble de l'équipe Catalyse et Organométalliques, et ils sont nombreux...

Sommaire

Avant-propos	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION GENERALE	4

----Chapitre I----

Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée au Palladium : Etude Bibliographique

IN	TROD	UCTION	6
1.	Les n	notifs biaryles	6
2.	Form	ation de liaison Aryl-Aryle par des réactions de couplage croisé	7
	2.1-	Préparation de motifs biaryles par des réactions de couplage croisé	
	2.2-	Activation / Fonctionnalisation de la liaison C-H	
3.	Biary	les contenant des hétéroatomes	
	3.1-	Synthèse d'(hétéro)biaryles utilisant l'activation de la liaison C-H	
	3.2-	Le couplage mettant en œuvre d'autres métaux que le palladium : Ru,	Rh,
		Ni, Ir,Cu, Fe	
	3.2	2.1- Le ruthénium	
	3.2	2.2 - Le rhodium	
3.2.3 - Le cuivre		2.3 - Le cuivre	
	3.2	2.4 - Le fer	
	3.2	2.5 - Le nickel	
	3.2	2.6- L'Iridium	19
3.3	6- Pren palla	niers résultats sur l'activation de liaisons C-H d'hétéroaromatiques utili adium	sant du 19

4.	Sélect	ivité de l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des complexe	s de		
	pallac	lium	23		
	4.1-	Arylation sélective en C2/C5	23		
	4.2-	Arylation sélective en C3/C4	26		
5.	Principaux mécanismes proposés pour l'activation de liaisons C-H catalysée au				
	5. 1-	Mécanisme de type Heck ou carbométallation			
	5.2-	Mécanisme de Substitution Electrophile Aromatique S _E Ar	33		
	5.3-	Mécanisme Métallation-Déprotonation Concertée : CMD	34		
	5.4-	Mécanisme de déprotonation par la base	39		
6.	Princ	ipaux défis à relever pour l'activation de liaisons C-H	41		
	BIBL	IOGRAPHIE	43		

----Chapitre II----

Dihétéroarylation des dérivés de 2,5-dibromothiophène *via* Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée par des complexes du Palladium

IN	TROD	UCTION	
1.	Etude	e bibliographique	
2.	Résul	tats et discussions	
	2.1-	Réactivité de 2,5-dibromothiophène avec différents hétéroarènes	
	2.2-	Réactivité de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène avec différents hétéro	oarènes 56
	2.3-	Réactivité de 4,7-dibromobenzothiadiazole vis-à-vis de	différents
		hétéroarènes	
CC	ONCLU	USION	61
PA	RTIE	EXPERIMENTALE	
BI	BLIO	GRAPHIE	75

----Chapitre III----

Dihétéroarylation séquentielle catalysée au palladium du 2,5-dibromothiophène « Synthèse de thiophènes 2,5-dihétéroarylés non symétriques »

IN	NTRODUCTION	
1.	Etude bibliographique	
2.	Résultats et discussions	
C	ONCLUSION	
PA	ARTIE EXPERIMENTALE	

----Chapitre IV----

Hétéroarylation catalysée au palladium de 3-bromochromén-4-one *via* l'activation de la liaison C-H des hétéroarènes

INTRODUCTION	
1. Etude bibliographique	
2. Résultats et discussions	
2.1- Couplage avec différents dérivés du thiazole	
2.2- Couplage avec différents dérivés du thiophène	
2.3- Couplage avec différents dérivés du furane	
2.4- Couplage avec une variété d'hétéroarènes	
CONCLUSION	
PARTIE EXPERIMENTALE	
BIBLIOGRAPHIE	
CONCLUSION GENERALE	
ANNEXES	

LISTE DES ABREVIATIONS

CMD	Métallation-déprotonation Concertée
COD	Cycloocta-1,5-diène
Cp*	Pentaméthylcyclopentadiényl
CPG	Chromatographie phase gazeuse
Су	Cyclohéxyle
DCH-18-C ₆	Dicyclohéxano-18-Crown-6
DMAc	N,N-diméthylacétamide
DME	Diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxide
Dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
Dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
GC	Chromatographie gazeuse
HMPT	Héxaméthylphosphorotriamide
Mes	Mésityl
MS	Spectrométrie de masse
MW	Micro-onde
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidone
OTf	Triflate
PEG	Polyéthylène glycol
Phen	Phénantroline
Ру	N-pyridyle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SEAr	Substitution Électrophile sur les cycles aromatiques
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
THF	Tétrahydrofurane
Ts	Tosyl

INTRODUCTION

Plusieurs composés biaryles ou bi(hétéroaryles) possèdent des propriétés biologiques et/ou physiques très intéressantes. Depuis les années 1970, de nombreuses innovations dans la synthèse de composés biaryles sont apparues, telles les réactions de couplage croisés Kumada, Negishi, Stille et Heck. Les réactions de couplage croisé entre les réactifs organométalliques et les halogénures d'aryles, comme réactifs associés, représentent une des méthodes simples pour la préparation des motifs biaryles.

Actuellement, la synthèse de ces derniers par l'activation/fonctionnalisation catalytique directe de la liaison C-H des hétérocycles avec des halogénures d'aryles comme réactifs associés semble être une réaction d'arylation directe propre, plus économique et plus verte, produisant seulement un acide HX associé à la base comme sous-produit et présente donc des avantages tels que l'économie atomique et rejet relativement inerte.

Dans le premier chapitre, nous nous intéresserons à relater quelques méthodes décrites dans la littérature pour L'arylation des hétéroaromatiques : le couplage oxydant, le clivage de liaisons C-C. Nous évoquerons les différents métaux utilisés pour effectuer l'activation suivie de l'arylation de liaisons C-H. Concernant l'arylation directe par le palladium, nous décrirons les différentes régiosélectivités et développerons les principaux mécanismes décrits dans la bibliographie.

Dans le second chapitre, nous nous intéresserons à la dihétéroarylation directe du 2,5-dibromothiophène, 2,5-dibromo-3-méthylthiophène et du 4,7-dibromobenzothiadiazole par une large gamme d' hétéroarènes comme les thiazoles, les thiophènes, furanes, pyroles, pyrazoles ou isoxazoles, en présence seulement de 0,5 à 2% molaire d'un catalyseur au palladium.

Dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons à étendre la synthèse de thiophènes 2,5-dihétéroarylés à travers la réaction d'hétéroarylation séquentielle permettant l'accès aux thiophènes 2,5-dihétéroarylés portant deux unités différentes d'hétéroaryles (non symétriques).

Dans le quatrième chapitre, nous nous intéresserons à la réaction de couplage directe catalysée au palladium de 3-bromochromén-4-one. Nous souhaiterons d'abord rapporter l'influence des conditions de couplage avec le 2-butylthiazole, ensuite montrer l'étendue de ce couplage en utilisant un ensemble d'hétéroaromatiques.

Enfin, nous concluons sur les différents résultats décrits dans ce manuscrit.

Chapitre I

Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée au Palladium : Etude Bibliographique

----Chapitre I----

Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée au Palladium : Etude Bibliographique

INTRODUCTION

Pendant les deux dernières décennies, il y'a eu une très forte croissance dans l'élaboration des méthodes d'activation/fonctionnalisation de la liaison C-H, et l'application de ces techniques pour la synthèse de molécules cibles telles que les produits naturels et les composés pharmaceutiques.

La recherche de nouvelles voies plus économiques pour la formation de liaisons C-C est devenue un problème majeur pour les unités de recherches industrielles et académiques. Aujourd'hui un grand nombre de méthodes stéréosélectives d'activation/fonctionnalisation de la liaison C-H sont disponibles et opérationnelles avec un niveau de précision requis pour l'élaboration de molécules complexes.

Cependant, l'efficacité catalytique d'activation/fonctionnalisation de la liaison C-H non réactive conduisant à la formation de liaisons C-C d'une grande importance reste l'enjeu majeur des chimistes. Ce qui constitue une méthode simple, propre, verte et d'économie atomique pour la synthèse de molécules fonctionnelles.

1. Les motifs biaryles

La structure du motif biaryle est une caractéristique prédominante que l'on retrouve dans plusieurs produits pharmaceutiques et de composés biologiquement actifs.¹ En conséquence, pendant plus d'un siècle, des chimistes organiciens ont développé de nouvelles méthodes plus efficaces de formation de liaison Aryl-Aryle.



Figure 1. Médicaments actifs utilisés pour le traitement de l'hypertension.

Les composés biaryles sont donc d'une importance considérable dans de nombreux domaines. Leur synthèse représente un enjeu majeur qui n'a cessé d'attirer l'attention des chimistes afin de pouvoir obtenir de tels composés avec des techniques toujours plus simples et, depuis quelques années, de manière plus respectueuse de l'environnement ainsi que dans une optique de développement durable.

Bien qu'il existe de nombreuses voies de formation de la liaison Aryl-Aryle, la méthode la plus commune est l'utilisation des réactions nécessitant l'emploi d'un métal de transition. Tandis que les premiers travaux se sont focalisés sur l'utilisation de quantités stœchiométriques du métal de transition pour effectuer la transformation désirée ; des méthodes modernes de couplage Aryl-Aryle utilisent des quantités catalytiques du métal de transition et permettent de réaliser des réactions avec des rendements très satisfaisant, une meilleure sélectivité et une tolérance de nombreux groupes fonctionnels sous des conditions plus douces.

2. Formation de liaison Aryl-Aryle par des réactions de couplage croisé

La formation de liaison Aryl-Aryle a été rapportée pour la première fois par Ullmann en 1901 utilisant des halogénures d'aryles et une quantité stœchiométrique de cuivre élémentaire (Schéma 1).²



Schéma 1. Homocouplage d'Ullmann des halogénures d'aryles utilisant les catalyseurs de cuivre.

Depuis, divers catalyseurs à base de métal de transition ont été développés pour la synthèse de biaryles symétriques et asymétriques à partir d'halogénures d'aryle et d'arènes activés.³⁻⁵ Cependant dans des conditions douces, ces réactions exigent souvent un métal de transition comme catalyseur, tel que le palladium, ^{6,7} le ruthénium⁸ ou l'or⁹ pour une efficacité maximale. D'ailleurs, le besoin d'une pré-activation a également rendu la réaction moins pratique.

2.1- Préparation de motifs biaryles par des réactions de couplage croisé

Traditionnellement, les méthodes les plus décrites pour la préparation des motifs biaryles par la formation de liaison C-C, utilisent généralement différents types de réactions de couplage croisé, où les réactifs associés contiennent une fonctionnalité : soit un métal (composé nucléophile), soit un atome d'halogène (composé électrophile). Les réactions de couplage catalysées au palladium du type Suzuki, Stille ou Negishi sont les méthodes les plus importantes pour réaliser ce type de réactions d'arylation.¹⁰

Les réactions de couplage croisé catalysées par un métal de transition entre les halogénures ou pseudo-halogénures d'aryles et les composés organométalliques à base de bore, d'étain, de zinc, de silicium ou de magnésium, représente une méthode très efficace pour la synthèse de biaryles et biaryles asymétriques.¹¹ Néanmoins cette méthode est défavorable du point de vue coût et économie atomique puisqu'elle exige l'activation des liaisons C-H sur les deux aryles. Pour cela cette méthode nécessite la préparation de dérivés organométalliques comme intermédiaires actifs. Par conséquent un sel métallique (MX) est libéré comme sous-produit (Schéma 2).



1977: couplage Negishi $M = ZnX$. [cat] = Ni ou]	Pd
	Pd
1977: couplage Stille $M = SnR_3$, $[cat] = Pd$	
1979: couplage Suzuki $M = B (OR)_2, [cat] = Pd$	
1988: couplage Hiyama $M = SiR_3$, $[cat] = Pd$	

Schéma 2. Réactions de couplage croisé traditionnelles utilisant un intermédiaire réactionnel.

De ce fait, cette réaction est considérée peu intéressante du point de vue économique et environnemental. Le mécanisme de ces réactions de couplage est communément décrit comme un cycle catalytique général qui implique une addition oxydante, trans métallation et une élimination réductrice (Figure 2).¹² L'addition oxydante est souvent décrite comme l'étape limitant de vitesse. La réactivité relative des halogénures diminue dans l'ordre I>Br>Cl.¹³ Elle est naturellement en grande partie liée à la proximité des groupes électro-attracteur et électro- donneur.



Figure 2. Cycle catalytique général pour la réaction de couplage.

2.2- Activation / Fonctionnalisation de la liaison C-H

La synthèse organique est une science sans cesse en développement avec des enjeux majeurs, l'objectif des chimistes organiciens est de synthétiser des molécules de plus en plus complexes avec moins d'étapes et de rendements plus élevés possibles. Par conséquent, si les liaisons C-H des aryles peuvent être employées comme des groupes fonctionnels, ils offrent une technique directe et valable pour la synthèse des biaryles.

Une alternative attrayante aux approches traditionnelles est de traiter la liaison C-H des aryles comme un groupe fonctionnel, en analogie à une liaison carbone-métal ou carbonehalogène. L'approche la plus simple consiste à coupler les deux liaisons C-H des aryles pour donner le composé biaryle correspondant (Schéma 3).



Schéma 3. Préparation des composés biaryles par la réaction d'activation de deux liaisons C-H.

Bien que ces transformations produisent rapidement des produits biaryles tout en limitant la consommation des réactifs, réduisant ainsi la pollution. Néanmoins ce procédé est défavorable du point de vue thermodynamique en raison de la forte liaison C-H, et le besoin d'utiliser un réactif associé activé tel que l'halogénure d'aryle (Schéma 4).



Schéma 4. Préparation de composés biaryles utilisant des halogénures ou pseudo-halogénures d'aryle comme réactifs associés.

L'avantage majeur de ce procédé est que les principaux sous-produits sont des HX associés à une base, plutôt que des sels métalliques (comme avec les procédés de couplage classiques). D'ailleurs il ne nécessite pas une préparation préalable d'un dérivé organométallique, réduisant ainsi le nombre d'étapes nécessaires à la préparation de ces

composés. De ce fait, de tels procédés nous donnent un accès intéressant d'un point de vue économique et environnemental à une série de composés arylés.

3. Biaryles contenants des hétéroatomes

En plus des molécules contenant des motifs biaryles, les biaryles contenant des hétéroatomes sont également d'une grande importance dans le domaine de l'activité biologique¹⁴, comme ligand de catalyseurs métalliques¹⁵ ou tout simplement comme matériaux organiques.¹⁶



Figure 3. Structure de quelques molécules à motifs (hétéro)biaryles utilisés comme médicaments.

Au cours des trente dernières années la préparation de ces molécules est dominée par l'emploi des processus utilisant des métaux de transition comme catalyseurs ou par l'utilisation des organométalliques comme nous l'avons déjà signalé précédemment (Schéma 5).¹⁷ Ces méthodes conduisent à une large variété d'(hétéro)biaryles susceptibles d'être utilisés en pharmacie ou à l'industrie.



Schéma 5. Préparation des composés (hétéro)biaryles utilisant des réactions de couplage croisé.

Cependant, durant la dernière décennie des méthodes alternatives émergent, l'organométallique utilisé dans la réaction de couplage est remplacé par un arène simple.^{18,19} Puisque le travail original nécessitant l'utilisation des intermédiaires organométalliques, de nombreux groupes de recherche, y compris le nôtre ont été impliqués dans l'élaboration de nouvelles méthodes pour la préparation de structures (hétéro)biaryle.^{20,21} Parmi ces méthodes l'arylation directe de l'hétéroaromatique impliquant l'activation de la liaison C-H a été décrite.

3.1- Synthèse d'(hétéro)biaryles utilisant l'activation de la liaison C-H

L'approche la plus économique pour substituer des hétéroarènes est rendu possible grâce à la fonctionnalisation directe de la liaison C-H catalysée par des métaux de transition. Pendant ces nombreuses dernières années un progrès impressionnant a été accompli. Pour la méthodologie de l'arylation directe de la liaison C-H dans laquelle les complexes de palladium étaient souvent parmi les catalyseurs les plus utilisés. Cependant, il a été rapporté que quelques travaux sur les transformations catalysées au ruthénium et au rhodium sont aussi efficaces. Des composés moins chers tels que le cuivre, le fer, et le nickel ont également montré une grande activité dans les réactions d'arylation directes ces dernières années.

3.2- Le couplage mettant en œuvre d'autres métaux autre que le palladium : Ru, Rh, Ni, Ir, Cu, Fe

3.2.1- Le ruthénium

La plupart des réactions d'arylation directe d'(hétéro)aromatiques, catalysées au ruthénium qui ont été décrites impliquent un mécanisme d'arylation assistée où l'hétéroatome se comporte comme un groupe directeur (Schéma 6).²²⁻²⁷



Schéma 6. Arylation directe générale catalysée au ruthénium des (hétéros)aromatiques.

En 2008, Oi et ses collaborateurs ont décrit la réaction d'arylation de 2-phénylpyridine et de 2-aryloxazoline en ortho catalysée par le ruthénium. Cette réaction est étendue avec succès aux réactions de couplage direct aryl-hétéroaryle utilisant des bromures d'hétéroaryles pour obtenir le benzène substitué à de multiple hétéroaryles.^{28,29} Ils ont également démontré que le temps de réaction est nettement diminué lorsque ces réactions sont assistées aux micro-ondes et donnent des résultats comparables aux réactions thermiques (Schéma 7).



Schéma 7. Arylation directe catalysée au ruthénium de 2-phényloxazoline avec le bromobenzène.

En 2011 Ackermann et ses collaborateurs ont décrit une arylation assistée des hétéroarènes utilisant le complexe biscarboxylate du ruthénium II préparé in situ (Schéma 8). Ce complexe s'est avéré intéressant comme catalyseur même en utilisant le toluène comme solvant, et montre une large étendue dans les arylation directes des arènes. Ainsi, divers arènes sont directement fonctionnalisés avec différents chlorures d'(hétéro)aryles substitués d'une manière hautement régiosélective.^{30,31}



Schéma 8. Arylation directe des hétéroarènes utilisant le complexe biscarboxylate de ruthénium II.

3.2.2- Le rhodium

L'arylation directe des hétéro-aromatiques utilisant des catalyseurs à base de rhodium a été étudiée sur une large gamme de substrats. Quoique le rhodium a été principalement employé pour l'arylation directe des arènes,³²⁻³⁵ l'application aux dérivés de thiophène et de furanne a été également décrite. Par ailleurs Yanagisawa et ses collaborateurs ont effectué³⁶ l'arylation directe des thiophènes, des furannes, des pyroles et des indoles avec un catalyseur au rhodium contenant P[OCH(CF₃)₂]₃ comme ligand. Le 3-Méthoxythiophène est sélectivement diarylé par l'iodobenzène sur les carbones adjacents au soufre pour donner 2,5diphényl-3-méthoxythiophène avec un rendement de 79% (Schéma 9).



Schéma 9. Arylation directe catalysée au rhodium du 3-méthoxythiophène avec l'iodure de phényle.

3.2.3 - Le cuivre

Le cuivre semble être efficace dans certains cas comme catalyseur pour l'arylation de la liaison C-H.³⁷⁻³⁹ L'arylation catalysée au cuivre a été réalisée avec succès par Daugulis et ses collaborateurs en 2007 sur les dérivés d'oxazole et de thiazole (Schéma 10).⁴⁰



Schéma 10. Arylation directe du benzoxazole avec le (4- trifluorométhyl) iodobenzène catalysé au cuivre.

Un cas similaire a été décrit par Huang et ses collaborateurs en 2011 pour l'arylation directe sélective de l'imidazo[2-1-b]thiazole qui est une partie importante dans beaucoup de produits naturels (Schéma 11).⁴¹



Schéma 11. Arylation directe catalysée au cuivre de l'imidazo[2-1-b]thiazole Avec 4-iodoanizole.

3.2.4- Le fer

Le fer est l'un des métaux les plus abondants sur la terre. En raison de son faible coût et de sa disposition, de nombreux travaux ont été réalisés sur les réactions de couplage de la liaison C-C utilisant le fer. Cependant, l'application du fer comme catalyseur sur la formation de la liaison C-C par la fonctionnalisation de la liaison C-H demeure un défi. En 2010, en utilisant un complexe de fer, Wen et ses collaborateurs ont décrit la réaction dite de Suzuki-Miyaura, qui est une arylation directe régiosélective en C2 des composés N-hétérocycliques (Schéma 12).⁴²



Schéma 12. Arylation directe du pyrole avec l'acide phénylboronique catalysée au fer.

Dans ce travail, un acide arylboronique a été utilisé au lieu des halogénures d'aryles pour la réaction d'activation de la liaison C-H. Les inconvénients principaux de cette réaction sont l'utilisation de quantités stœchiométriques des espèces de fer et un excès énorme de l'hétéroaryle relativement à l'acide arylboronique.

3.2.5- Le nickel

Quoique l'arylation directe catalysée au nickel soit très peu étudiée en comparaison à l'arylation directe catalysée au palladium, néanmoins quelques exemples ont décrit l'utilisation du nickel comme catalyseur dans la réaction d'arylation directe.⁴³⁻⁴⁵ En 2009 Hachya et ses collaborateurs ont obtenu une gamme de produits par arylation directe de dérivés d'oxazoles et de thiazoles avec le bromure d'aryle comme réactif associé catalysé par NiBr₂ (Schéma 13).⁴⁶



Schéma 13. Arylation directe de benzothiazole avec les bromures d'aryles catalysée au nickel.

3.2.6- L'Iridium

Fujita et Yamaguchi ont été les premiers à étudier l'utilisation de l'iridium pour l'activation de liaisons C-H dans le but de former des biaryles (Schéma 14).⁴⁷ Ils utilisent le complexe [Cp*IrHCl]₂ pour aryler le benzène avec des iodures d'aryles. Ce complexe ne permettant pas de fonctionnaliser des hétéroarènes, Itami et ses collaborateurs ont développé un nouveau système catalytique à partir du complexe [Ir(cod)(Py)PCy3]PF6.⁴⁸ Les dérivés du thiophène, furane, pyrrole sont arylés par des iodures d'aryle pauvres en électrons avec de bons rendements.



Schéma 14. Arylation directe des dérivés de thiophène, furane et pyrrole par des iodures d'aryle catalysée à l'iridium.

3.3- Premiers résultats sur l'activation de liaisons C-H d'hétéroaromatiques utilisant du palladium

Le premier exemple d'activation de liaisons C-H d'un hétéroaromatique a été décrit dans la littérature en 1982 par Nakamura et ses collaborateurs (Schéma 15).⁴⁹ Il s'agit d'un couplage oxydant entre un oxazole et du benzène. Pour mettre en œuvre cette réaction, les réactifs sont chauffés dans du DMSO à 90°C en présence d'acétate de palladium, d'acétate de cuivre et d'oxygène.



Schéma 15. Couplage oxydant entre un oxazole et le benzène en présence d'acétate de palladium, d'acétate du cuivre et d'oxygène.

Toutefois, le couplage oxydant nécessitant une quantité importante de catalyseur a été délaissé, une autre voie de synthèse a été envisagée : l'utilisation de l'iodobenzène à la place du benzène (Schéma 16). Les conditions de réaction ont été également modifiées : l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) est chauffé à 100°C, en présence de 10% molaire Pd/C et de l'hydrogénocarbonate de sodium.



Schéma 16. Couplage directe entre un oxazole et l'iodobenzène catalysé au palladium.

Enfin une voie intramoléculaire, a été envisagée à partir du 2- iodobenzoate de 5-méthylisoxazol-3-yl en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/PPh₃ (Schéma 17).



Schéma 17. Arylation intramoléculaire du 2- iodobenzoate de 5-méthylisoxazol-3-yl en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/PPh₃.

En 1985, Ohta et ses collaborateurs ont décrit le couplage de chloropyrazines avec des indoles (Schéma18).⁵⁰ Le DMAc est utilisé à reflux en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ou de $PdCl_2(PPh_3)_2$ et d'acétate de potassium.



Schéma 18. Couplage directe entre des chloropyrazines et l'indole en présence de catalyseur au palladium.

Pour démontrer que cette arylation est régiosélective, les arylations du 2-méthylindole et du 3-méthylindole sont réalisées. Dans les mêmes conditions que précédemment, seule l'arylation du 3-méthylindole a été obtenue montrant que l'arylation en C3 de l'indole n'est pas possible dans ces conditions.

En 1990, le même groupe a développé l'arylation directe de thiophènes, de furanes, de benzothiophènes et de benzofuranes catalysée par des complexes du palladium (Schéma 19).⁵¹ Ils ont montré que l'arylation de ces hétéroaromatiques par des bromures d'aryle *via* l'activation de liaisons C-H conduit aux produits de 2-arylation avec des rendements moyens à bons en utilisant 5% de Pd(PPh₃)₄.

La réaction tolère des groupements donneurs mais également attracteurs sur le bromure d'aryle, mais nécessite l'utilisation d'un large excès d'hétéroaryle. Ils ont ainsi observé que l'arylation des thiophènes était plus aisée que celle des benzothiophènes. De plus, ils donnent de meilleurs résultats que les furanes correspondants.



Schéma 19. Arylation directe de de thiophènes, de furanes, de benzothiophènes et de benzofuranes catalysée par des complexes du palladium.

En 1992, Ohta et ses collaborateurs se sont également intéressés aux chloropyrazines.⁵² En présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, ces composés ont été traités avec des hétérocycles aromatiques comme le furane, thiophène, pyrrole, pyrrole N-substitué, benzofurane, benzothiophène, oxazole, thiazole, N-méthylimidazole, benzoxazole et benzothiazole. Les produits de couplage correspondants ont été obtenus avec des rendements moyens à bons.

4. Sélectivité de l'arylation directe d'hétéroaromatiques catalysée par des complexes de palladium

4.1- Arylation sélective en C2/C5

La richesse électronique de l'hétérocycle lui-même est souvent suffisante pour contrôler la régiosélectivité de la réaction d'arylation directe. Lors de l'utilisation de thiophènes, furanes, thiazoles, oxazoles ou imidazoles 2-substitués, les produits 5-arylés ont été régiosélectivement obtenus dans la plupart des cas.

De même, les thiazoles ou oxazoles substitués en position 5, ont conduit aux dérivés 2-arylés. L'arylation sélective d'hétéroaromatiques non substitués en position 2 a également été décrite.⁵³⁻⁵⁷ Mais le principal défi réside dans le contrôle de la régiosélectivité entre les positions 2 et 5 quand la molécule n'est pas symétrique. Lemaire s'est intéressé à cette régiosélectivité lorsque des substituants électro-attracteurs occupent la position 3 (Schéma 20).⁵⁸

Utilisant des iodures d'aryle déficitaires en électrons, l'activation en C5 n'a pas été observée, indiquant une possible assistance-chélation du groupement en C3 sur la régiosélectivité de la réaction. L'influence du groupement attracteur présent en C3 prédomine alors sur l'influence de l'hétéroaromaticité du cycle. Il obtient également dans certains cas, l'arylation en C4, voir même la diarylation C2/C4, notamment lors de l'utilisation d'iodures encombrés tels que le 2- iodonaphthalène.



Schéma 20. Arylation régiosélective des thiophènes substitute en C3 avec des iodures d'aryles.

Dans cette même publication,⁵⁸ l'utilisation d'une fonction aldéhyde ou nitrile en position 2 a été étudiée. Dans ces conditions, seule l'arylation en position 5 a été observée et pas l'arylation en C3.

Les conditions réactionnelles ont elles aussi une influence sur la sélectivité de la réaction comme l'a démontré Sharp et ses collaborateurs lors de la mise en œuvre de l'arylation du 3-carboxyalkyl furane ou thiophène (Schéma 21).⁵⁹ En présence d'un solvant polaire et d'un catalyseur sans addition de ligands, ils obtiennent le produit 5-arylé. A contrario, l'utilisation d'un ligand avec le palladium, dans un solvant apolaire aboutit à l'obtention de l'arylation en position 2.



Schéma 21. Influence du solvant et du catalyseur sur la régiosélectivité de l'arylation de 3-carboxyalkyl furane.

Dans le même but, Borghese et ses collaborateurs se sont intéressés, quelques années plus tard, à l'utilisation d'un thiophène possédant un groupement méthoxy en position 3 (Schéma 22).⁶⁰



Schéma 22. Sélectivité de l'arylation directe de 3-méthoxythiophène par des complexes de palladium sans ligand.

Alors que l'utilisation de $Pd(PPh_3)_4$ favorise l'arylation en C2 avec un groupement attracteur présent en position 3, il se révèle inefficace avec un groupement électro-donneur tel que le méthoxy. En effet, avec ce catalyseur, l'activation du 3-méthoxythiophène par différents bromures d'aryles s'est révélée inefficace. La réactivité de l'hétéroaromatique change puisque dans ce cas, l'arylation est favorisée en position 2 par l'utilisation du catalyseur sans ligand.

En 2009, Doucet et Dong se sont eux aussi intéressés à la régiosélectivité de l'arylation du 3-formylthiophène (Schéma 23).⁶¹ Avec un système catalytique identique, ils ont cherché à contrôler la régiosélectivité en protégeant la fonction aldéhyde par un acétal. Si avec le substituant non protégé, l'arylation est privilégiée sur le carbone 2, l'acétal, quant à lui favorise l'arylation sur le carbone 5 essentiellement par son encombrement stérique.



Schéma 23. Influence de l'encombrement stérique sur l'arylation directe du thiophène substitué en C3.

Si une plus grande réactivité des positions C2 et C5 a été démontrée par rapport aux positions C3 et C4, des méthodes ont émergé pour contrôler la régiosélectivité entre les positions 2 et 5 de l'hétéroaromatique pour aboutir à des biaryles différents. De même il est possible de contrôler la régiosélectivité en C3 et C4 lorsque les deux autres positions sont déjà fonctionnalisées.

4.2- Arylation sélective en C3/C4

Bien que l'arylation directe d'hétéroaromatiques sur les positions C2 et C5, catalysée par le palladium, soit en général fortement favorisée, la régiosélectivité est également influencée par les substituants présents sur l'hétérocycle, la nature du catalyseur, de la base, du solvant ou des additifs employés. Jusqu'à récemment, peu d'exemples d'arylations directes pour la synthèse d'hétéroaromatiques 3- ou 4-arylés ont été décrits. Cela est probablement dû au fait que les réactions avec de tels composés sont généralement considérées comme beaucoup plus lentes et conduisent à des mélanges d'isomères. Toutefois, de telles arylations en C3 ou C4 sont en général possible, en particulier en présence de pyrroles, furanes ou thiophènes 2,5-disubstitués, d'isoxazoles, pyrazoles ou triazoles 5-substitués. Depuis quelques années, de nouveaux catalyseurs tels que le palladium associé à des ligands phosphines et de nouvelles conditions de réaction ont été employées pour donner les produits de couplage avec des rendements modérés à élevés. Cette procédure est particulièrement intéressante, car relativement peu d'hétéroaromatiques arylés en C3/C4 sont facilement disponibles pour un coût abordable.

L'arylation directe intermoléculaire d'une de ces positions est bien sûr possible lorsque les autres positions sont déjà fonctionnalisées. Zhu et ses collaborateurs se sont intéressés à l'arylation en C4 d'un furane possédant un atome de fluor sur le carbone 3 (Schéma 24).⁶² La proximité de cet atome favorise l'arylation. 10% de PdCl₂(PPh₃)₂ sont utilisés en présence de KOAc dans de la NMP pour obtenir les produits désirés avec de bons rendements. Toutefois cette méthode semble être limitée aux bromures d'aryle possédant un groupement électro donneur, le 4-bromonitrobenzène se révélant inefficace pour fonctionnaliser le furane. Il aurait été intéressant d'étendre cette réaction à d'avantage de bromures d'aryles déficitaires en électrons.



Schéma 24. Arylation en C4 d'un furane possédant un atome de fluor sur la position 3.

La plupart des exemples d'arylation sélective en position C3 ou C4 sont intramoléculaires.⁶³⁻⁶⁹ Mais il existe plusieurs exemples de réactions intermoléculaires sur des hétéroaromatiques *via* des couplages au palladium. Cependant, il est aussi à noter que lorsque les positions C2 ou C5 sont libres, l'arylation en C3 ou C4 peut être obtenue mais est généralement le produit secondaire de la réaction, comme on l'a vu dans le paragraphe précédent. Toutefois, depuis ces dernières années, de nouvelles méthodes ont été développées à partir d'hétéroaromatiques 2,5-disubstitués, mais également lorsque ces positions sont libres.

En 2009, Itami et ses collaborateurs se sont intéressés à l'élaboration de tétraarylthiophènes.⁷⁰ Lors de cette étude, ils ont développé deux méthodes spécifiques pour l'arylation régiosélective à partir du 2-aryl-3-méthoxythiophène (Schéma 25). Ils ont démontré l'influence du ligand utilisé pour l'activation de la liaison C-H entre les positions 4 ou 5. En effet, lors de l'utilisation du phosphite $P[OCH(CF_3)_2]_3$ dans le xylène à 120°C, en présence de $PdCl_2$ et de Ag_2CO_3 , le produit 4-arylé a été obtenu avec une très bonne sélectivité. Avec une diphosphine neutre comme la 2,2'-bipyridile, l'arylation a lieu en position C5. Ces méthodes se révèlent efficaces avec des iodures d'aryles déficitaires ou enrichis en électrons tout en conservant la régiosélectivité.



Schéma 25. Influence du ligand utilisé sur la régioséléctivité de l'arylation de 2-aryl-3-méthoxythiophène.

Récemment, Miura et ses collaborateurs ont décrit des réactions de perarylation de 2-thiophène-carboxamide (Schéma 26).⁷¹ Ils ont examiné la réactivité du 2-thiophène-carboxamide qui subit un clivage de la fonction amide pour aboutir au thiophène triarylé. Ils ont démontré que des groupements acétyles ou amides en C2 favorisent l'arylation en position 3. Les 2,3,5-triaryl-thiophènes ont été obtenus avec des rendements de 52 à 83% en utilisant 10% molaire Pd(OAc)₂ et 20% molaire P(*o*-biphényl)(*t*-Bu)₂. De même, lorsque de tels substituants sont présents en position 3, on obtient des thiophènes 2,4,5-triarylés.



Schéma 26. Réaction de pérarylation de 2-thiophène-carboxamide.

Avec le phényle triflate, l'arylation en C3 est majoritairement obtenue, démontrant que l'arylation sur cette position est préférentielle par rapport aux autres, suivie de la position 5. Ils suggèrent que l'arylation sur la position 3 est probablement due à un mécanisme de coordination assistée, alors que, la 5-arylation procéderait par voie électrophilique (Schéma 27).



Schéma 27. Arylation en C3 de 2-thiophène carboxamide avec le phényle triflate.

La même équipe a étendu ces réactions de pérarylation à l'acide 3- thiophène carboxylique (Schéma 28).⁷² L'utilisation de ce réactif et $Pd(OAc)_2/PCy_3$ comme catalyseur, conduit aux thiophènes tétraarylés avec des rendements entre 30% et 90%. La réaction tolère des groupements attracteurs ou donneurs sur le bromure d'aryle.



Schéma 28. Réaction de pérarylation de l'acide 3-thiophène-carboxylique.

Ils ont également examiné la préparation de tétraarylthiophènes possédant des aryles différents sur les positions 2,5 et 3,4 (Schéma 29). Avec les mêmes conditions que précédemment, des rendements de 47 à 69% ont été obtenus avec des bromures d'aryle riches ou pauvres en électrons. Dans chaque cas, la formation d'une petite quantité de triarylthiophène a été détectée. Le succès de la tétraarylation semble être dû au fait que la fonction acide non seulement agit comme un groupement directeur, mais elle peut également être substituée par une arylation-décarboxylation.



Schéma 29. Arylation sur les positions 3 et 4 de l'acide 2,5-diaryl-3-thiophène carboxylique.

Ce dernier exemple ouvre la voie à l'arylation régiosélective des positions C3 et C4 de thiophènes lorsque les autres positions sont occupées. Récemment, Doucet et Gottumukkala ont démontré que l'utilisation de $[PdCl(C_3H_5)]_2$ comme précurseur de catalyseur permettait d'obtenir l'arylation directe des positions 3 ou 4 *via* activation de furanes 2,5-disubstitués (Schéma 30).⁷³ A partir de bromures d'aryle, ils obtiennent des rendements modérés à bons lorsque la molécule est symétrique. En présence du 2-acétyl-5-méthylfurane, une arylation régiosélective en position C4 a été observée. Toutefois, cette procédure est limitée aux bromures d'aryle activés.



Schéma 30. Arylation directe des positions 3 ou 4 via l'activation de furanes 2,5-disubstitué.
5. Principaux mécanismes proposés pour l'activation de liaisons C-H catalysée au palladium

Après plusieurs études durant ces dernières années, quatre types différents de mécanismes plausibles ont été proposés sur l'activation de la liaison C-H, (Schéma 31) ceci dépend fortement du type de substrat, du métal de transition, du solvant, de la base et du ligand utilisé.



Schéma 31. Cycle catalytique général de la réaction d'arylation directe.

L'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle est certainement la première étape du cycle catalytique (Schéma 32). Le cycle se termine par élimination réductrice permettant d'obtenir le produit final désiré.

Un des mécanismes possibles pour les substrats aromatiques riches en électrons est la substitution électrophile aromatique (S_EAr). Dans ce type de réaction l'attaque de l'intermédiaire ArPdX, peut se produire sur la position la plus réactive de l'hétéroaromatique.

Des processus de type Heck ou plus récemment la métallation déprotonation concertée (CMD) ont été également proposées. Le dernier type de mécanisme proposé décrit plus récemment est la déprotonation directe par la base.



Schéma 32. Différents mécanismes possibles de la réaction d'arylation directe.

Les deux mécanismes ayant reçu le plus de soutien sont la SEAr avec des hétéroarènes riches en électrons, et la CMD avec des benzènes simples et déficitaires en électrons.

5.1- Mécanisme de type Heck ou carbométallation

Le mécanisme de type Heck a été parfois proposé pour le couplage d'hétéroaromatique en raison de la forte ressemblance de certains hétéroarènes avec les diènes.⁷⁴ L'insertion de l'alcène s'effectue par une syn-addition afin de donner l'espèce carbométallée intermédiaire syn-palladium (II) aryle. Il faut effectuer comme proposé précédemment par Grigg et ses collaborateurs, ⁷⁵ une stéréopermutation par isomérisation (Schéma 33) au lieu d'une β -élimination se réalisant avec des groupements en position syn dans le mécanisme traditionnel.



Schéma 33. Mécanisme de type Heck ou carbométallation.

5.2- Mécanisme de Substitution Electrophile Aromatique S_EAr

En 1998 Miura et ses collaborateurs ont proposé un mécanisme où le cycle catalytique est décrit par trois étapes : Addition oxydante, substitution électrophile et une élimination réductrice pour former le produit final désiré (Schéma 34).⁷⁶



Schéma 34. Mécanisme de Substitution Electrophile Aromatique S_EAr.

Ainsi, l'attaque d'un intermédiaire ArPd (II)X, qui est généré par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur l'espèce Pd^0 , sur le dérivé oxazole ou thiazole forme l'intermédiaire **A**. Celui-ci subit une déprotonation et donne l'intermédiaire aryle (hétéroaryl) palladium (II) **B**. L'élimination réductrice du composé B donne le biaryle correspondant. Par ce mécanisme, la régiosélectivité de la réaction sur le carbone C5 vis-à-vis des positions 3 et 4, peut être expliquée par l'effet mésomère issu de l'attaque électrophile sur ce carbone (Schéma 35).



Schéma 35. Effet mésomère du complexe résultant de l'attaque électrophile sur l'hétéroarène.

Ce mécanisme permet d'expliquer l'arylation d'un aromatique riche en électron et nucléophile mais pas lorsque celui-ci est déficitaire en électrons, puisque l'attaque nucléophile est favorisée lorsque celui-ci est enrichi en électrons. C'est pourquoi un autre mécanisme a été envisagé : la Métallation-Déprotonation Concertée.

5.3- Mécanisme Métallation-Déprotonation Concertée : CMD

Le mécanisme CMD est celui qui est perçu le plus souvent comme plausible⁷⁷ proposé initialement pour l'arylation directe intramoléculaire d'aromatique par Echavarren et Maseras (schéma 36).⁷⁸ Ils ont ainsi proposé trois voies à partir de l'espèce résultante de l'addition oxydante de ArBr sur le palladium.

- Chemin non assisté par la base : Le transfert du proton se fait par l'intermédiaire du ligand bromure.
- Chemin assisté intramoléculairement par la base : La base est coordinée au préalable au métal par échange de ligand avec le bromure.
- Chemin assisté intermoléculairement par la base : La base attaque l'hydrogène sans se coordiner au métal.

L'étape finale est l'élimination réductrice aboutissant à la libération du biaryle.



Schéma 36. Mécanisme Métallation-Déprotonation Concertée : CMD

A travers le même mécanisme Fagnou et ses collaborateurs ont étudié la réaction intermoléculaire (Schéma 37)⁷⁹ en utilisant le catalyseur acide pivalique-palladium, ce qui diminue l'énergie d'activation de la liaison C-H, ce qui permet d'augmenter la réactivité du cycle catalytique sans toutefois améliorer le rendement de la réaction. Ici la base sert uniquement à régénérer l'acide pivalique, un Co-catalyseur.



Schéma 37. Réaction intermoléculaire utilisant le catalyseur acide pivalique-palladium.

Afin de comprendre la sélectivité de ce mécanisme, des études complémentaires ont été réalisées. La réaction de l'anisole avec le 4-bromobenzène donne le mélange d'isomère *ortho/méta/para* (22:53:25), alors que celle de fluorobenzène donne le rapport 22:03:01 (Schéma 38). Dans la première réaction on ne décèle pas d'effet directeur du groupement méthoxy, et peu d'effet stérique, ce qui favorise légèrement les positions méta et para.



Schéma 38. Effet directeur de groupes donneur-attracteur dans la réaction d'arylation directe.

Des études ont montré que le benzène est plus réactif que l'anisole plus riche en électrons dans un rapport de 2:1 (éq.1), par contre le fluorobenzène pauvre en électron est plus réactif que le benzène dans un rapport de 11:1 (éq.2). L'équation 2 montre que la réactivité et la régiosélectivité dépend fortement de l'acidité de la liaison C-H.

Fagnou et ses collaborateurs (Schéma 39 et 40)⁸⁰ ont également démontré que plus l'énergie d'activation de la liaison C-H (ΔG^{\neq}_{298K} , kcalmol⁻¹) est faible, plus il est facile de l'activer. Cette étude semble cohérente avec la régiosélectivité observée lors des expériences d'arylation de furanes ou thiophènes (C5 favorisé par rapport à C4), mais également vis-à-vis du carbone 2 dans le cas des hétéroaromatiques tels que les thiazoles, oxazoles ou imidazoles puisque l'énergie d'activation nécessaire est souvent la plus faible sur ces sites.



Schéma 39. Energie d'activation (kcal/mol) de la liaison C-H de différents hétéroarènes.

Fagnou et ses collaborateurs se sont également intéressés à l'étude de l'énergie de distortion de la liaison C-H (E_{Dist}) ainsi qu'à l'énergie d'interaction électronique (E_{Int}). En effet, l'énergie de distorsion de la liaison C-H (E_{Dist}) activée lors de la réaction est un facteur particulièrement important et permet de prendre en compte l'acidité de ce proton. Les groupements électroattracteurs entraînent une diminution de l' E_{Dist} permettant une palladation plus facile.

L'énergie d'interaction électronique (E_{Int}), quant à elle, reflète la force de liaison entre le carboxylate et l'hydrogène, mais aussi entre le palladium et le carbone de l'hétéroaromatique. Cette interaction permet donc de prendre en compte la stabilisation de l'espèce intermédiaire, stabilité qui est augmentée par les groupements électrodonneurs. Les groupements attracteurs sur l'hétéroaromatique diminuent l'énergie d'interaction électronique mais dans un degré moindre que l'effet bénéfique qu'ils apportent pour l'énergie de distorsion (par rapport aux groupements donneurs).



Schéma 40. Influence de l'énergie de distorsion et l'énergie d'interaction électronique sur la réactivité de l'arylation directe.

Entrée HétAr	Etat de Transition CMD (Kcal mol ⁻¹)						ΔE_{PA}
	E _{Dist1}	E _{Dist2}	E _{Int}	ΔE≠	ΔG≠	B _{Pd-C}	
¹ Me S H	40,7	17,8	-42,9	15,6	25,8	0,537	212,5
² Cl S H	37,9	17,4	-41,0	14,3	24,4	0,499	205,2

5.4- Mécanisme de déprotonation par la base

Le dernier mécanisme plausible est la déprotonation directe, proposé par Wilson et son équipe.⁸¹ 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 dihétéroaromatiques, tels les oxazoles et thiazoles dont le pKa du proton en C2 est plus faible que celui d'un hétéroaromatique simple.

De plus, une forme mésomère peut être créée par ouverture de cycle, venant stabiliser cette espèce ionique. Des tests de différentes bases ont été conduits avec un oxazole pour justifier ce mécanisme. On peut remarquer que lorsqu'une base forte est utilisée, l'arylation en position 2 est obtenue en quasi exclusivité. A l'opposé, l'arylation en position 5 est obtenue lors de l'utilisation d'une base faible, probablement via le mécanisme CMD (Schéma 41). Ce mécanisme semble malgré tout peu probable pour des hétéroaromatiques simples dont le pKa est élevé et dans les conditions habituellement utilisées, à savoir avec des bases faibles.



Schéma 41. Mécanisme de déprotonation par la base.

6. Principaux défis à relever pour l'activation de liaisons C-H

Un certain nombre de défis restent à relever. Actuellement, la plupart des méthodes d'arylation d'hétéroaromatiques nécessitent une quantité non négligeable de catalyseur, souvent supérieure à 2%. Trouver un système catalytique plus efficace en termes de rapport substrat/catalyseur permettrait à cette réaction de devenir une option viable pour des applications industrielles. La plupart des résultats présentés jusqu'ici ont été obtenus avec des iodures d'aryle, réactifs mais coûteux, ou des bromures d'aryle. Quelques systèmes catalytiques à partir de pseudohalogène (triflates, tosylates...) ont été mis au point mais il serait plus intéressant de développer des procédures efficaces pour l'arylation des hétéroaromatiques à partir de chlorures d'aryle.

De bonnes sélectivités ont été obtenues pour des substrats devant être arylés en position C2 ou C5, mais des mélanges de produits d'arylation ont été observés lorsque des fonctions sont déjà présentes sur ces positions et que l'on souhaite fonctionnaliser les positions C3 ou C4.

Par conséquent, il est nécessaire de développer de nouvelles conditions de réaction et de nouveaux catalyseurs pour permettre une arylation régiospécifique. L'utilisation des fonctions déjà présentes sur l'aryle tel que les acétyles semble être intéressante mais il peut également être envisagé d'utiliser une fonction « labile ». Des fonctions telles que les esters, ou les halogénures peuvent être ensuite fonctionnalisées ou réduites. Ces derniers ont d'ailleurs été récemment utilisés avec succès par Fagnou.⁸² Un atome de chlore est utilisé pour bloquer un site réactif et également pour diminuer l'énergie d'activation de la liaison C-H (Schéma 42). De plus, cette fonction chlorure peut, à l'issue de la réaction, soit être éliminée, soit être fonctionnalisée lors d'une autre réaction de couplage à travers de nouvelles conditions de réactions.



Schéma 42. Utilisation de la fonction chlorure pour protéger la position et activer la liaison C-H.

Enfin, les solvants usuellement utilisés, tels que le DMF ou le DMAc, sont des solvants néfastes pour la santé (cancérigène, reprotoxique) et donc ils ne peuvent être considérés comme « vert ». Il est donc important de trouver des solvants de substitution pour réaliser ce type de couplage. Par exemple Ackermann a utilisé le polyéthylène glycol pour l'arylation de triazoles (Schéma 43).⁸³ L'utilisation de ce solvant non nocif pour l'organisme (déjà utilisé comme lubrifiant par l'industrie) permet également d'envisager le recyclage du catalyseur.



Schéma 43. Arylation de triazoles en présence de polyéthylène glycol comme solvant.

BIBLIOGRAPHIE

1	K. Shioe, Y. Takeuchi, T. Harayama, H. Abe, Chem. Pharm. Bull., 2010, 58, 435.
2	F. Ullmann, J. Bielecki, Chem. Ber., 1901, 34, 2174.
3	K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 4374.
4	E. Negishi, A. O. King., N. Okukado, J. Org. Chem., 1977, 42, 1821.
5	Y. Hatanaka, T. Hiyama, J. Org. Chem., 1988, 53, 918.
6	S. Li, Y. Lin, J. Cao, S. Zhang, J. Org. Chem., 2007, 72, 4067.
7	M. Murata, R. Shimazaki, S. Watanabe, Synthesis, 2001, 2231.
8	F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, Y. Masuda, J. Am. Chem. Soc., 2005,
	127, 5936.
9	J. Han, R. Liu, R. Guo, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 2060.
10	J. J. Li, G. W. Gribble, Palladium in Heterocyclic Chemistry, Pergamon: Amsterdam,
	2000.
11	J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lémaire, Chem. Rev., 2002, 102,
	1359.
12	N. Miyaura, A. Suzuki. Chem. Rev., 1995, 95, 2457.
13	P. Fitton, E. A. Rick. J. Organomet. Chem., 1971, 28, 287.
14	F. Chimenti, E. Maccioni, D. Secci, A. Bolasco, P. Chimenti, A. Granese, S.
	Carradori, S. Alcaro, F. Ortuso, M. Yáñez, F. Orallo, R. Cirilli, R. Ferretti, F. La
	Torre. J. Med. Chem., 2008, 51, 4874.
15	J. Brown, D. Hulmes, T. Layzell, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 1673.
16	A. Matharu, S. Cowling, G. Wright, Liq. Cryst., 2007, 34, 489.
17	V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, Chem. Rev., 2002, 102, 1731.
18	C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, Acc. Chem., Res. 2001, 34, 633.
19	D. Alberico, M. E. Scott, M.Lautens, Chem. Rev., 2007, 107, 174.
20	I. V. Seregin, V. Gevorgyan, Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 1173.
20 21	 I. V. Seregin, V. Gevorgyan, <i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2007, <i>36</i>, 1173. T. Satoh, M.Miura, <i>Chem. Lett.</i>, 2007, <i>36</i>, 200.

- ²² F. Pozgan and P. H. Dixneuf, *Adv. Synth.Catal.*, **2009**, *351*, 1737.
- ²³ L. Ackermann, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3123.
- ²⁴ L. Ackermann, R. Vicente, *Top. Curr.Chem.*, 2010, 292, 211.
- P. Arockiam, V.Poirier, C. Fischmeister, C. Bruneau , P. H.Dixneuf, *Green Chem.*, 2009, 11, 1871.
- ²⁶ S. Oi, H.Sasamoto, R. Funayama, Y. Inoue, *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 994.
- ²⁷ S. Oi, R. Funayama, T. Hattori, Y.Inoue, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6051.
- ²⁸ S. Oi, H. Sasamoto, R. Funayama, Y. Inoue, *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 994.
- ²⁹ S. Oi, R. Funayama, T.Hattori, Y. Inoue, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6051.
- ³⁰ L. Ackermann, R. Vicente, H. K. Potukuchi, V. Pirovano Org. Lett., 2010, 12, 5032.
- ³¹ L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3332.
- ³² J. Lewis, S. Wiedemann, R. Bergman, J. Ellman, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 35.
- ³³ X. Wang, B. Lane, D.Sames, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 4996.
- ³⁴ J. Lewis, A. Berman, R. Bergman, J. Ellman, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 2493.
- ³⁵ A. Berman, J. Lewis, R. Bergman, J. Ellman, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 14926.
- ³⁶ S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 11748.
- ³⁷ R. Phipps, N. Grimster, M. Gaunt, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 8172.
- ³⁸ L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, Org. Lett., 2008, 10, 3081.
- ³⁹ L. Liebeskind, S. Liu, J. Am. Chem.Soc., **2008**, 130, 6918.
- ⁴⁰ H.-Q. Do, O. Daugulis, J. Am. Chem. Soc., **2007**, 129, 12404.
- 41 G. Huang, H. Sun, X. Qiu, C. Jin, C. Lin, Y. Shen, J. Jiang, L. Wang, Org. Lett., 2011, 13, 5224.
- ⁴² J. Wen, S. Qin, L. Ma, L. Dong, J. Zhang, S. Liu, Y. Duan, S. Chen, C. Hu, X. Yu, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2694.
- ⁴³ J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1733.
- ⁴⁴ H. Hachiy, K. Hirano, T.Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2202.
- ⁴⁵ T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 775.
- ⁴⁶ H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1737.

- ⁴⁷ K.-I. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Commun.*, **2004**, 1926.
- ⁴⁸ B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3644.
- ⁴⁹ N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles*, **1982**, *17*, 235.
- ⁵⁰ Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2327.
- A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1951.
- Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, R. Honma, Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles*, 1992, 33, 257.
- ⁵³ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174.
- ⁵⁴ T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 200.
- ⁵⁵ L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *AldrichimicaActa*, **2007**, *40*, 35.
- ⁵⁶ F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10269.
- ⁵⁷ G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2447.
- L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, J. Organomet. Chem., 1998, 567, 49.
- ⁵⁹ B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.*, **2003**, *3*, 301.
- ⁶⁰ A. Borghese, G. Geldhof, L. Antoine, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9249.
- ⁶¹ J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 611.
- ⁶² P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S.-Z. Zhu, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1673-1678.
- ⁶³ M. Smet, J. Van Dijk, W.Dehaen, *Synlett*, **1999**, 495-497.
- ⁶⁴ A. L. Bowie Jr., C. C. Hughes, D. Trauner, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5207-5209.
- ⁶⁵ E. David, J. Lejeune, S. Pellet-Rostaing, J. Schulz, M. Lemaire, J. Chauvin, A. Deronzier, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1860-1864.
- E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Synthesis*, **2008**, 136-140.
- L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 581-590.
- ⁶⁸ N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles*, **1982**, *17*, 235-245.

- ⁶⁹ E. J. Brnardic, R. M. Garbaccio, M. E. Fraley, E. S. Tasber, J. T. Steen, K. L. Arrington, V. Y. Dudkin, G. D. Hartman, S. M. Stirdivant, B. A. Drakas, K. Rickert, E. S. Walsh, K. Hamilton, C. A. Buser, J. Hardwick, W. Tao, S. C. Beck, X. Mao, R. B. Lobell, L. Sepp-Lorenzino, Y. Yan, M. Ikuta, S. K. Munshi, L. C. Kuo, C. Kreatsoulas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 5989-5994.
- ⁷⁰ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14622.
- ⁷¹ T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 5286.
- ⁷² M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1851.
- ⁷³ A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2183-2188.
- ⁷⁴ R. F. Heck, J. Am. Chem. Soc., **1969**, *91*, 6707.
- ⁷⁵ R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingarn, T. Worakun, *Tetrahedron*, 1990, *11*, 4003.
- ⁷⁶ S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, 71, 467.
- ⁷⁷ D. Lapointe, K. Fagnou, Chem. Lett., **2010**, *39*, 1118.
- ⁷⁸ D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Am. Chem. Soc., **2006**, *128*, 1066.
- ⁷⁹ M. Lafrance, K. Fagnou, J. Am. Chem. Soc., **2006**, *128*, 16496.
- ⁸⁰ S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, J. Am. Chem. Soc., **2008**, *130*, 10848.
- N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, Org. Lett., 2010, 12, 3578.
- 82 B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, J. Org. Chem., 2010, 75, 1047.
- ⁸³ L. Ackermann, R. Vicente, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4922.

Chapitre II

Dihétéroarylation des dérivés de 2,5-dibromothiophène via l'Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée par des complexes du Palladium ----Chapitre II----

Dihétéroarylation des dérivés de 2,5-dibromothiophène *via* l'Activation/Fonctionnalisation de la Liaison C-H Catalysée par des complexes du Palladium

INTRODUCTION

2,2:5',2"-terthiophène (ou 2,5-di(2-thiényl)thiophène) (Figure 1) et plusieurs de ses dérivés sont des structures très importantes dues à leurs propriétés biologiques et/ou physique. Par exemple 2,2:5',2"-terthiophène lui-même est un pigment de tagetes minuta et il est responsable de son activité insecticide. Quelques dérivés du 2,2:5',2"-terthiophène tels que 5,5"-dichloro- α -terthiophène sont également des produits naturels.¹ Les terthiophènes sont employés couramment comme composante pour la synthèse de semi-conducteurs.² Grâce à ses diverses utilisations, la découverte de simples voies de synthèse de dérivés de terthiophène seraient très utiles.

Figure 1. 2,2':5',2"-terthiophène.

Les réactions de couplage croisé catalysées au palladium du type Stille, Suzuki ou Nigishi sont parmi les méthodes les plus efficaces pour préparer les thiophènes 2,5dihétéroarylé.³⁻¹⁶ Cependant, elles exigent une préparation préalable d'un dérivé organométallique. Dès 1990 Ohta et ses collaborateurs ont rapporté l'arylation directe d'hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryles via l'activation de la liaison C-H en utilisant Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur.^{17, 18} Depuis ces résultats, l'arylation directe catalysée au palladium des hétéroaryles en utilisant des halogénures d'aryles comme réactifs associés s'est avérée être une méthode très efficace pour un accès simple et vert à une large gamme d'hétérocycles arylés.¹⁹⁻³² Cette méthode est très attrayante puisqu'elle évite la préparation d'un dérivé organométallique et les principaux sous-produits de la réaction est une base associée à HX au lieu de sels métalliques.

1. Etude bibliographique

L'arylation directe d'une large variété d'hétéroarènes utilisant les halogénures d'aryles comme réactifs associés a été rapporté ces dernières années.¹⁹⁻³⁶ Cependant, à notre connaissance peu d'exemples sur l'arylation directe catalysée au palladium sur les carbones C2 et C5 des dérivés 2,5-dihalothiophènes ont été décrits. En 2006, Borghese et ses collaborateurs ont rapporté le couplage catalysé au palladium du 2,5-dibromothiophène avec 3-méthoxythiophène pour aboutir au terthiophène correspondant avec un rendement de 29% (Schéma 1).³⁷



Schéma 1. Couplage direct catalysé au palladium de 2,5-dibromothiophène avec 3-méthoxythiophène.

A partir de 2,5-diodothiophène et du benzoxazole utilisant 5% molaire de $Pd(Phen)_2(PF_6)_2$ comme catalyseur; le thiophène 2,5-dihétéoarylé a été obtenu avec un rendement de 89% par Murai et ses collaborateurs (Schéma 2).³⁸



Schéma 2. Arylation directe de 2,5-diodothiophène avec le benzoxazole utilisant le catalyseur $Pd(Phen)_2(PF_6)_2$.

Le dérivé du thiophène fluorescent à système conjugué portant le spiro[fluorène-9,4'-[4H] indéno[1,2-b]furane] comme substituants sur les carbones C2 et C5 a été préparé avec un rendement de 46% par cette réaction utilisant $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) associé à PPh₃ (10% mol) (Schéma 3).³⁹



Schéma 3. Préparation d'un dérivé de thiophène fluorescent par la réaction d'arylation utilisant un catalyseur au palladium associé à PPh₃ comme ligand.

Un dérivé du pyrrole a été couplé avec 2,5-dibromothiophène en présence de $Pd(OAc)_2$ (5% mol) et PCy_3 (10% mol) comme catalyseur pour obtenir le 2,5-di(pyrrol)thiophène avec un rendement de 59% (Schéma 4).⁴⁰



Schéma 4. Couplage directe d'un dérivé de pyrole sur le 2,5-dibromothiophène catalysé au palladium.

Finalement l'indolizine a été également couplé avec succès au 2,5-dibromothiophène en présence du catalyseur $Pd(OAc)_2$ avec 47% de rendement (Schéma 5).⁴¹ A notre connaissance aucune autre séquence réactionnelle directe catalysée au palladium n'a été décrite jusqu'à présent.



Schéma 5. Couplage directe de l'indolizine sur le 2,5-dibromothiophène catalysé au palladium.

Par conséquent, la découverte des conditions efficaces pour le couplage directe des hétéroarènes sur les positions C2 et C5 des dérivés de 2,5-dihalothiophène, constitue un avantage considérable permettant un accès plus simple aux dérivés de thiophène.

Dans notre travail nous souhaitons :

- Développer une méthode permettant un accès directe (one pote) aux thiophènes
 2,5-dihétéroarylés par l'utilisation de 0,5 à 2% molaire seulement de catalyseur au palladium
- Etendre la réaction à une large gamme d'hétéroarènes.

2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

Basé sur des résultats antérieurs obtenus au laboratoire, DMAc est initialement choisi comme solvant et KOAc comme base.^{42, 43} Les réactions ont été conduites à 140°C dans des conditions inertes utilisant PdCl(C₃H₅)(dppb) ou Pd(OAc)₂ comme catalyseurs. Employant seulement 0.5 % molaire de Pd(OAc)₂, la réaction d'un équivalent de 2,5-dibromothiophène avec deux équivalents de 2-éthyl-4-méthylthiazole comme réactif associé permet d'obtenir les produits de la mono et de la diarylation **1a:1b** dans le rapport 2:98 et le produit désiré **1b** a été isolé avec un rendement de 79% (Schéma 6, Tableau 1, Entrée 1).

L'utilisation de 3 équivalents de 2-éthyl-4-méthylthiazole donne le produit **1b** avec des rendements similaires (Tableau 1, Entrée 2). Puis nous avons étudié l'influence de la nature et de la quantité de catalyseur pour cette réaction. L'utilisation de 1 ou 2% molaire du catalyseur PdCl(C_3H_5)dppb qui s'est précédemment avéré très efficace pour favoriser l'arylation directe de plusieurs hétéroaromatique, ⁴²⁻⁴⁴ donne également le produit **1b** avec de très bons rendements (Tableau 1, Entrée 3-5).

Même à 100°C, le produit désiré **1b** a été obtenu avec un rendement de 78% (Tableau 1, Entrée 6). Quand CsOAc a été utilisé comme base au lieu de KOAc, en présence de 2% molaire de catalyseur PdCl(C_3H_5)(dppb), **1b** a été également isolé avec un rendement de 80% ; tandis que l'utilisation de NaOAc conduit au produit **1b** avec seulement 68% de rendement et Cs₂CO₃ est inefficace dans cette réaction (Tableau 1, Entrée 7-9).



Schéma 6. Arylation directe catalysée au palladium utilisant 2,5- dibromothiophène et 2-éthyl-4-méthylthiazole comme réactif associé.

Tableau1. Influence des conditions	de la	réaction	pour	l'arylation	directe	catalysée	аи
palladium utilisant 2,5- dibromothio	phène	et 2-éthyl	-4-mét	hylthiazole	comme r	éactif asso	ocié
$(Schéma 6)^a$.							

Entrée	Catalyseur (mol %)	Base	2-Ethyl-4- méthylthiazole (équiv)	Temp (°C)	Rapport 1a:1b	Rendement isolé en 1b (%)
1	Pd(OAc) ₂ (0.5)	KOAc	2	140	2:98	79
2	Pd(OAc) ₂ (0.5)	KOAc	3	140	1:99	80
3	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	KOAc	3	140	0:100	81
4	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (1)	KOAc	3	140	0:100	80
5	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	KOAc	2.2	140	1:99	78
6	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	KOAc	3	100	0:100	78
7	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	NaOAc	3	140	7:93	68
8	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	CsOAc	3	140	0:100	80
9	$PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (2)	Cs ₂ CO ₃	3	140	nd	<5
10	$PdCl(C_{3}H_{5})(dppb)$ (2)	KOAc	3	100	72:28	52 ^b

^aConditions : 2,5-dibromothiophène (1 équiv), base (3 équiv), DMAc, 20 h, Rendement isolé (%). ^b 2,5-dibromothiophene (4 équiv), 2-éthyl-4-méthylthiazole (1 équiv), Rendement en **1a** (%).

Il convient de noter qu'en présence d'un excès de 2,5-dibromothiophène (4 équivalent) avec un équivalent de 2-éthyl-4-méthylthiazole les produits **1a:1b** ont été obtenus dans un rapport 72:28 et **1a** a été isolé avec un rendement de 52%, sans la rupture de la seconde liaison C-Br du cycle thiophénique, permettant ainsi une arylation séquentielle (Tableau1, Entrée 10).

2.1- Réactivité de 2,5-dibromothiophène avec différents hétéroarènes

En utilisant les conditions les plus efficaces pour la réaction de dihétéroarylation (DMA, KOAc, $Pd(OAc)_2$) ou $PdCl(C_3H_5)(dppb)$, 100 ou 140°C, 20h) nous avons exploré l'étendu de la réaction en utilisant divers hétéroarènes comme réactifs associés (Schéma 7). D'abord nous avons étudié la réaction de 2,5-dibromothiophène avec 4-méthylthiazole, la réaction se déroule avec succès pour donner le produit **2** avec 82% de

rendement (Tableau 2, Entrée 1). Il convient de signaler qu'aucune arylation sur le C2 du dérivé de thiazole n'a été observé.



Schéma 7. Arylation directe catalysée au palladium de 2,5-dibromothiophène avec différents hétéroarènes.

Puis, un ensemble de dérivés de thiophène a été utilisé. 2-Méthyl et 2-chlorothiophène conduisent aux produits désirés **3** et **4** avec de bons rendements en présence de $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ comme catalyseur (Tableau 2, Entrée 2 et 3) ; des rendements de 62% et 73% de ces deux produits ont été obtenus en utilisant 0.5% molaire de $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur à $140^{\circ}C$; tandis qu'une réaction effectuée à $100^{\circ}C$ conduit à une conversion partielle de 2,5-dibromothiophène pour donner le produit **3** avec un rendement de 45%. Cette réactivité légèrement inférieure des dérivés de thiophène sous ces conditions est attendue, car ils sont connus pour être moins réactifs que les dérivés du thiazole.⁴⁴

En présence de thiophène-2-carbonitrile et thiophène-2-carboxylate d'éthyle, les produits **5** et **6** sont obtenus avec de rendement moyen en utilisant 2% molaire de $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ comme catalyseur, à cause de la formation de composés de dégradation non identifiés (Tableau 2, Entrée 4 et 5). L'utilisation de 6 équivalents de thiophène conduit à la formation de 2,2':5',2"-terthiophène le produit **7** avec 85% de rendement (Tableau 2, Entrée 6).

La réactivité de trois dérivés du furane a été également étudiée, en utilisant $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ comme catalyseur. A partir de 2-nbutylfurane, le produit **8** a été obtenu avec un rendement de 79% (Tableau 2, Entrée 7) ; tandis que, 2-acétylfuran et 2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle donnent les produits **9** et **10** avec respectivement 60 et 63% de rendement (Tableau 2, Entrée 8 et 9).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1	∑ S N S		82 78*
2	\sqrt{s}	S S S	74 45* 62**
3			77 73**
4		NC S S CN	62 21**
5	∑_CO₂Et	EtO ₂ C S CO ₂ Et	58
6	$\langle \mathbf{s} \rangle$	S S S	85***
7	⟨nBu	nBu O S O nBu	79
8		y o s o o 9	60

 Tableau 2. Réactivité de 2,5-dibromothiophène avec différents hétéroarènes.



Conditions : 2,5-dibromothiophène (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), Hétéroarène (3 équiv), base (3 équiv), DMAc (3 ml), 20 h, 140°C, conversion du 2,5-dibromothiophène déterminée par GC et analyse RMN, les rendements sont isolés (%).

La réaction d'un équivalent de 2,5-dibromothiophène avec 5 équivalents de 1-méthylpyrole conduit au produit **11** avec 78% de rendement (Tableau 2, Entrée 10) ; aucune formation significative d'autre polyhétéroaryles n'a été observée par l'analyse GC/MS du

mélange brut. L'arylation en C4 de 3,5-diméthylisoxazole et 5-chloro1,3-diméthylpyrazole donne les produits **12** et **13** avec respectivement 80 et 83% de rendement (Tableau 2, Entrée 11 et 12). Avec le 3,5-diméthylisoxazole la réaction réalisée avec seulement 0.5% molaire de $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, à 100°C mène à une conversion partielle de 2,5-dibromothiophène. A partir de 3 équivalents de pentafluorobenzène et 1 équivalent de 2,5-dibromothiophène en présence de 2% molaire de $PdCl(C_3H_5)(dppb)$, le produit attendu **14** a été obtenu avec 66% de rendement (Tableau 2, Entrée 13).

2.2- Réactivité de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène avec différents hétéroarènes

Comme nous l'avons déjà signalé précédemment, plusieurs dérivés de terthiophène contenant des substituants alkyles sur le carbone C3 ont été utilisés comme matériau semiconducteur,² d'où l'intérêt de l'étude de la réactivité de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (Schéma 8).



Schéma 8. Arylation directe catalysée au palladium de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène avec différents hétéroarènes.

Des résultats similaires que ceux du 2,5-dibromothiophène ont été obtenus. 2-Éthyl-4-méthylthiazole et 4-méthylthiazole réagissent bien pour donner les produits **15** et **16** (Tableau 3, Entrée 1 et 2) respectivement avec des rendements 83 et 80 % de rendement en présence de $PdCl(C_3H_5)dppb$ comme catalyseur.

Le même produit **14** n'a été obtenu qu'avec 74% de rendement lorsqu'on utilise le catalyseur $Pd(OAc)_2$ 0,5% molaire à 100°C. Le 2-méthylthiophène et le 2-chlorothiophène donnent les produits **17** et **18** (Tableau 3, Entrée 3 et 4) avec des rendements 73 et 74% respectivement en présence de 2% molaire de $PdCl(C_3H_5)dppb$ comme catalyseur.

Par contre la réaction à 100° C entre le 2-méthylthiophène et le 2,5-dibromo-3méthylthiophène en utilisant 0.5% molaire de Pd(OAc)₂ aboutit à une conversion partielle de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène pour donner le produit **17** avec 33% de rendement.

La réaction avec le thiophèn-2-carboxylate d'éthyle et le 2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle conduit aux produits **19** et **21** (Tableau 3, Entrée 5 et 7) avec des rendements moyens de 60 et 51% respectivement, dû à la formation des produits de dégradation non identifiés, toujours en utilisant 2% molaire de PdCl(C_3H_5)dppb comme catalyseur.

L'utilisation de 6 équivalents de thiophène conduit à la formation de 3'-méthyl-2,2':5',2"-terthiophène **20** (Tableau 3, Entrée 6) avec un rendement de 78%. Tandis qu'à partir de 5 équivalents de 1-méthylpyrole et 3 équivalents de 3,5-diméthylisoxazole, les produits **22** et **23** ont été obtenus avec de bons rendements (Tableau 3, Entrée 8 et 9).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1	× S		83 74*
2	N S		80
3	$\langle s \rangle$	S S S 17	73 33*
4	\sqrt{s}		74

 Tableau 3. Réactivité de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène avec différents hétéroarènes.



Conditions : 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), Hétéroarène (3 équiv), base (3 équiv), DMAc (3 ml), 20 h, 140°C, conversion du 2,5-dibromo-3-méthylthiophène déterminée par GC et analyse RMN, les rendements sont isolés (%).

2.3- Réactivité de 4,7-dibromobenzothiadiazole vis-à-vis de différents hétéroarènes

Puisque le 4,7-diarylbenzothiadiazole présente également des propriétés physiques importantes, nous avons aussi appliqué notre méthode au 4,7-dibromobenzothiadiazole (un produit disponible dans le commerce) (Schéma 9). Dans les mêmes conditions qu'auparavant (DMAc, KOAc, PdCl(C₃H₅)dppb, 140°C, 20h), l'utilisation d'une variété

d'hétéroarènes comme réactifs associés, nous a permis d'obtenir les 4,7diarylbenzothiadiazoles désirés avec des rendements élevés.



Schéma 9. Arylation directe catalysée au palladium de 4,7-dibromobenzothiadiazole avec différents hétéroarènes.

En effet, la réaction avec le 2-éthyl-4-méthylthiazole nous a conduit au produit **24** attendu avec un très bon rendement 92% (Tableau 4, Entrée 1). Egalement, avec le 2-méthylthiophène et le 2-chlorothiophéne donnent les produits **25** et **26** avec des rendements élevés 86 et 89% respectivement (Tableau 4, Entrée 2 et 3).

L'utilisation de 6 équivalent de thiophène permet d'obtenir le 4,7-di(thiophène)-2-yl) benzo[c][1,2,5] thiadiazole **27** avec un rendement de 82% (Tableau 4, Entrée 4). De même, le produit **28** a été obtenu avec un bon rendement (78%) en utilisant 5 équivalents de 1-méthylpyrole ; et l'action de 3 équivalents de 3,5-diméthylisoxazole sur le 4,7-dibromobenzothiadiazole conduit à la formation du produit **29** avec un très bon rendement (85%).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1	∑_N S		92
2	\sqrt{s}		86
3	⟨_s↓_ _{Cl}		89
4	$\langle \langle \rangle $		82**
5			78***
6			85
	: thiophène *: 1-méthylj	6 équiv. pyrrole 5 équiv	

 Tableau 4. Réactivité de 4,7-dibromobenzothiadiazole avec différents hétéroarènes.

Conditions : 4,7-dibromobenzothiadiazole (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), Hétéroarène (3 équiv), base (3 équiv), DMAc (3 ml), 20 h,140°C, conversion du 4,7-dibromobenzothiadiazole déterminée par GC et analyse RMN, les rendements sont Isolés (%).

CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons rapporté la réaction de dihétéroarylation des dérivés de 2,5-dibromothiophène. En effet nous avons démontré qu'en utilisant seulement 2% molaire de catalyseur PdCl(C_3H_5)dppb (sous atmosphère inerte) (dans certains cas 0.5% molaire de Pd(OAc)₂) en présence de KOAc comme base, qu'il était possible d'effectuer efficacement une dihétéroarylation intermoléculaire de 2,5-dibromothiophène via l'activation/ fonctionnalisation de la liaison C-H d'un large éventail d'hétéroarènes tels que ; les thiophènes, les furanes, les pyroles, les pyrazoles ou les isoxazoles.

Par ailleurs, nous avons également montré une réactivité similaire de 2,5-dibromo-3méthylthiophène avec une large gamme d'hétéroarènes. Et dans les mêmes conditions opératoires qu'auparavant l'action de différents hétéroarènes comme réactifs associés, sur le 4,7-dibromobenzothiadiazole nous a ouvert une voie directe d'accès aux 4,7diarylbenzothiadiazoles désirés avec des rendements très élevés.

Comme, les dérivés 2,5-dibromothiophène et une large variété d'hétéroarènes, sont disponibles dans le commerce, cette méthode donne un accès commode à un grand nombre de dérivés terthiophènes.

En outre, la préparation d'un dérivé organométallique n'est pas nécessaire, réduisant ainsi le nombre d'étapes pour préparer ces composés. Enfin, l'absence d'addition de ligands phosphine dans le milieu réactionnel simplifie le traitement après réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc de qualité analytique, le dibromothiophène et les différents hétéroaromatiques commerciaux employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) est utilisé sans être séché. Les réactions sont suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur plaques de silice *Merck60F254* 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 capillary column $30M \times 0.25$ mM épaisseur du film : 0.25μ M.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Bruker400 MHz. 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 CDCl₃ est de 7.26 ppm pour le ¹H et 77.0 ppm pour le ¹³C. Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublets, (ddd) doublet de doublets de doublets, (dt) doublet de triplets, (tt) triplet de triplets, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

Procédure générale de synthèse

Dans une expérience type, le 2,5-dibromothiophène (1 mmol), le dérivé de l'hétéroarène (3 mmol), le KOAc (0.294 g, 3 mmol) et $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (12.1 mg, 0.02 mmol), sont dissouts dans 3 ml de DMAc sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à 140 °C pendant 20h. Après évaporation sous vide du solvant, les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Préparation du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) : ⁴⁵

Un tube de Schlenk de 40 ml (séché dans un four) équipé d'un barreau aimanté agité sous atmosphère d'argon est chargé de $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (182 mg, 0.5 mmol) et de dppb (426 mg, 1 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, puis, cette solution est agitée à

température ambiante pendant 20 minutes. Après évaporation sous vide du solvant, la poudre jaune obtenue est prête à l'emploi sans purification. RMN³¹P (81 MHz, CDCl₃) δ = 19.3 (s).

5-(5-Bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole (1a)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.968 g, 4 mmol) et 2-éthyl-4-méthylthiazole (0.127 g, 1 mmol), le produit **1a** a été obtenu avec 52% de rendement (0.150 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 148.1, 135.3, 130.2, 126.6, 123.4, 112.1, 26.8, 16.3, 14.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₀H₁₀BrNS₂ (288.23): C 41.67, H 3.50 ; Obtenu : C 41.80, H 3.38.

2,5-Bis(2-éthyl-4-méthylthiazol-5-yl)thiophène (1b)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et 2-éthyl-4-méthylthiazole (0.381 g, 3 mmol), le produit **1b** a été obtenu avec 81% de rendement (0.270 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (m, 2H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.51 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 147.7, 133.9, 126.6, 123.9, 26.8, 16.5, 14.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_{18}N_2S_3$ (334.52) : C 57.45, H 5.42 ; Obtenu : C 57.30, H 5.28.

2,5-Bis(4-méthylthiazol-5-yl)thiophène (2)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 4-méthylthiazole (0.297 g, 3 mmol), le produit **2** a été obtenu avec 82% de rendement (0.228 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 2.64 (s, 6H).
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 149.6, 134.1, 127.5, 125.0, 16.6.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₂H₁₀N₂S₃ (278.42) : C 51.77, H 3.62 ; Obtenu : C 51.89, H 3.49.

5,5"-Diméthyl-2,2':5',2"-terthiophène (3) ⁴⁶

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 2-méthylthiophène (0.294 g, 3 mmol), le produit **3** a été obtenu avec 74% de rendement (0.204 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (s, 2H), 6.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 137.7, 136.4, 128.2, 125.5, 125.4, 16.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_{12}S_3$ (276.44) : C 60.83, H 4.38 ; Obtenu : C 60.78, H 4.34.

5,5''-Dichloro-2,2':5',2''-terthiophène (4) ⁴⁷

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 2-chlorothiophène (0.356 g, 3 mmol), le produit **4** a été obtenu avec 77% de rendement (0.244 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H). **RMN** ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 135.4, 129.0, 126.9, 124.4, 122.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{12}H_6Cl_2S_3$ (317.28) : C 45.43, H 9.91 ; Obtenu : C 45.73, H 9.87

5,5''-Dicarbonitrile-2,2':5',2''-terthiophène (5) ⁴⁸

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de thiophène-2-carbonitrile (0.327 g, 3 mmol), le produit 5 a été obtenu avec 62% de rendement (0.185 g).



 $\label{eq:RMN^1H} \begin{array}{l} (400 \text{ MHz, CDCl}_3) \ \delta \ 7.55 \ (d, J = 3.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), \ 7.24 \ (s, 2\text{H}), \ 7.17 \ (d, J = 3.6 \text{ Hz}, 2\text{H}). \\ \textbf{RMN^{13}C} \ (100 \text{ MHz, CDCl}_3) \ \delta \ 143.2, \ 138.3, \ 135.9, \ 126.9, \ 124.1, \ 113.8, \ 108.5. \\ \textbf{Analyse élémentaire : Calculé} \ (\%) \ \text{pour } C_{14}\text{H}_{12}\text{S}_3 \ (298.41) \ : \ C \ 56.35, \ \text{H} \ 2.03 \ ; \ \text{Obtenu : C} \ 56.55, \ \text{H} \ 2.1. \end{array}$

(2,2':5',2''-Terthiophène)-5,5''-dicarboxylate d'éthyle (6)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de thiophen-2-carboxylate d'éthyle (0.468 g, 3 mmol), le produit **6** a été obtenu avec 58% de rendement (0.227 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 143.0, 136.6, 134.0, 132.3, 125.9, 124.2, 61.3, 14.3. **Analyse élémentaire :** Calculé (%) pour C₁₈H₁₆O₄S₃ (392.51): C 55.08, H 4.11 ; Obtenu : C 55.01, H 4.24.

2,5-Di(2-thiényl)thiophène (7)⁴⁹

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de thiophène (0.504 g, 6 mmol), le produit **7** a été obtenu avec 85% de rendement (0.211 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.03 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 2H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0, 136.2, 127.8, 124.4, 124.3, 123.7.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{12}H_8S_3$ (248.39): C 58.03, H 3.25 ; Obtenu : C 58.06, H 3.18.
2,5-Bis(5-butylfuran-2-yl)thiophène (8)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 2-*n*butylfurane (0.372 g, 3 mmol), le produit **8** a été obtenu avec 79% de rendement (0.259 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (s, 2H), 6.39 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.68 (quint., *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.43 (sext., *J* = 7.6 Hz, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 147.5, 132.0, 122.0, 106.9, 105.7, 30.2, 27.8, 22.2, 13.8.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{20}H_{24}O_2S$ (328.47): C 73.13, H 7.36 ; Obtenu : C 73.21, H 7.24.

1,1'-(5,5'-(Thiophène-2,5-diyl)bis(furan-5,2-diyl))diéthanone (9)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 2-acetylfuran (0.330 g, 3 mmol), le produit **9** a été obtenu avec 60% de rendement (0.180 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 6H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 186.0, 152.1, 151.7, 132.8, 126.1, 119.4, 108.2, 26.0. **Analyse élémentaire :** Calculé (%) pour C₁₆H₁₂O₄S (300.33): C 63.99, H 4.03 ; Obtenu : C 63.87, H 4.00.

Diméthyl 5,5'-(thiophène-2,5-diyl)bis(2-méthylfuran-3-carboxylate) (10)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 2-méthylfuran-3-carboxylatede méthyle (0.420 g, 3 mmol), le produit **10** a été obtenu avec 63% de rendement (0.227 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.63 (s, 6H).
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 158.6, 146.8, 131.5, 123.3, 115.2, 105.6, 51.4, 13.8.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₈H₁₆O₆S (360.38): C 59.99, H 4.47 ; Obtenu : C 60.20, H 4.21.

2,5-Bis(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophène (11)⁵⁰

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 1-méthylpyrrole (0.405 g, 5 mmol), le produit **11** a été obtenu avec 78% de rendement (0.189 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.36 (dd, *J* = 3.0, 1.4 Hz, 2H), 6.19 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 126.9, 124.9, 124.1, 109.8, 107.9, 35.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_{14}N_2S$ (242.34) : C 69.39, H 5.82 ; Obtenu : C 69.34, H 5.65.

2,5-Bis(3,5-diméthylisoxazol-4-yl)thiophène (12)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 3,5-diméthylisoxazole (0.291 g, 3 mmol), le produit **12** a été obtenu avec 80% de rendement (0.219 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.36 (s, 6H). **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 158.3, 131.3, 126.4, 110.2, 12.0, 11.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274.34): C 61.29, H 5.14 ; Obtenu : C 61.17, H 5.05.

2,5-Bis(5-chloro-1,3-diméthylpyrazole-4-yl) thiophène (13)

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de 5-chloro-1,3-diméthylpyrazole (0.392 g, 3 mmol), le produit **13** a été obtenu avec 83% de rendement (0.283 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.36 (s, 6H).
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 131.8, 125.0, 111.1, 36.0, 13.9.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₄H₁₄Cl₂N₄S (341.26): C 49.27, H 4.14 ; Obtenu : C 49.40, H 4.27.

2,5-Bis(perfluorophényl)thiophène (14)⁵¹

A partir de 2,5-dibromothiophène (0.242 g, 1 mmol) et de pentafluorobenzène (0.504 g, 3 mmol), le produit **14** a été obtenu avec 66% de rendement (0.274 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (s, 2H), 3.63 (s, 2H).
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 142.49, 139.84, 130.21, 128.0, 111.31.
RMN¹⁹F (100 MHz, CDCl₃) δ (-139.87)-(-140.04) (m, 2F), (-152.9)-(-153.04) (m, 1F), (-160.91)-(-161.01) (m, 2F).

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_2F_5S$ (416.24): C 46.17, H 0.48, F 45,64 ; Obtenu : C 46.26, H 0.54, F 45,74.

5,5'-(3-Méthylthiophène-2,5-diyl)bis(2-éthyl-4-méthylthiazole) (15)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 2-éthyl-4-méthylthiazole (0.381 g, 3 mmol), le produit **15** a été obtenu avec 83% de rendement (0.289 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 170.6, 152.0, 149.3, 139.3, 135.2, 131.0, 128.4, 125.5, 123.0, 28.1, 28.0, 17.7, 17.1, 15.6, 15.0, 14.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{20}N_2S_3$ (348.55): C 58.58, H 5.78 ; Obtenu : C 58.41, H 5.58.

5,5'-(3-Méthylthiophène-2,5-diyl)bis(4-méthylthiazole) (16)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 4-méthylthiazole (0.297 g, 3 mmol), le produit **16** a été obtenu avec 80% de rendement (0.234 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 151.2, 149.9, 149.1, 138.0, 133.4, 129.8, 126.8, 125.1, 122.8, 16.6, 15.9, 14.6.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{13}H_{12}N_2S_3$ (292.44): C 53.39, H 4.14 ; Obtenu : C 53.29, H 4.27.

3',5,5''-Triméthyl-2,2':5',2''-terthiophène(17) ⁵²

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 2-méthylthiophène (0.294 g, 3 mmol), le produit **17** a été obtenu avec 73% de rendement (0.212 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95-6.80 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, AcétoneD₆) δ 141.3, 140.7, 136.1, 136.0, 135.6, 135.3, 131.1, 128.8, 127.9, 127.6, 127.0, 125.1, 16.2, 15.9, 15.8.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{14}N_2S_3$ (290.47): C 62.02, H 4.86 ; Obtenu : C 62, H 4.27.

5,5"-Dichloro-3'-méthyl-2,2':5',2"-terthiophène (18)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 2-chlorothiophène (0.356 g, 3 mmol), le produit **18** a été obtenu avec 74% de rendement (0.245 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, Acétone D₆) δ 137.3, 137.1, 136.2, 135.5, 130.7, 130.5, 130.1, 129.7, 129.4, 129.0, 127.1, 125.1, 16.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{13}H_8Cl_2S_3$ (331.30) : C 47.13, H 2.43; Obtenu: C 47.11, H 2.34.

(3'-méthyl-2,2':5',2''-terthiophène)-5,5''-dicarboxylated'éthyle (19)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de thiophen-2-carboxylate d'éthyle (0.468 g, 3 mmol), le produit **19** a été obtenu avec 60% de rendement (0.244 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.55-1.40 (m, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 161.9, 143.1, 142.6, 136.4, 134.7, 134.0, 133.6, 132.9, 132.2, 130.9, 129.5, 125.6, 124.0, 61.2, 15.8, 14.4, 14.3.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{19}H_{18}O_4S_3$ (406.54): C 56.13, H 4.46 ; Obtenu : C 55.98, H 4.57.

3'-Méthyl-2,2':5',2''-terthiophène (20)⁵³

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de thiophène (0.504 g, 6 mmol), le produit **20** a été obtenu avec 78% de rendement (0.204 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 3H), 2.33 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.7, 136.3, 131.5, 129.9, 129.8, 129.6, 127.4, 127.4, 126.7, 125.6, 16.5.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{13}H_{10}S_3$ (262.41): C 59.5, H 3.84 ; Obtenu : C 59.78, H 3.94.

5,5'-Diméthyl-(3-méthylthiophène-2,5-diyl)bis(2-méthylfuran-3-carboxylate) (21)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle (0.420 g, 3 mmol), le produit **21** a été obtenu avec 51% de rendement (0.191 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 164.1, 156.5, 156.1, 147.0, 146.9, 134.4, 130.0, 126.7, 125.7, 115.2, 115.1, 106.8, 105.5, 54.0, 51.4, 15.6, 13.8, 13.7.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₉H₁₈O₆S (374.41): C 60.95, H 4.85 ; Obtenu : C 60.99, H 4.78.

2,2'-(3-Méthylthiophène-2,5-diyl)bis(1-méthylpyrrole) (22)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 1-méthylpyrrole (0.405 g, 5 mmol), le produit **22** a été obtenu avec 77% de rendement (0.197 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.8, 133.9, 127.4, 127.3, 127.1, 125.3, 124.1, 123.2, 111.2, 109.7, 108.0, 107.5, 35.3, 34.5, 14.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{16}N_2S$ (256.37): C 70.27, H 6.29 ; Obtenu : C 70.37, H 6.37.

2,5-Bis(3,5-diméthylisoxazol-4-yl)-3-méthylthiophène (23)

A partir de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène (0.256 g, 1 mmol) et de 3,5-dimethylisoxazole (0.291 g, 3 mmol), le produit **23** a été obtenu avec 75% de rendement (0.216 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 165.6, 159.8, 158.4, 137.2, 131.3, 128.8, 124.4, 110.3, 109.1, 14.4, 12.1, 11.7, 11.3, 10.6.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₅H₁₆N₂O₂S (288.36): C 62.48, H 5.59 ; Obtenu : C 62.19, H 5.69.

4,7-Bis(2-éthyl-4-méthylthiazol-5 yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (24)

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole (0.294 g, 1 mmol) et de 2-éthyl-4-méthylthiazole (0.381 g, 3 mmol), le produit 2**4** a été obtenu avec 92% de rendement (0.355 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.52 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 153.6, 150.1, 129.1, 125.3, 125.2, 26.8, 16.9, 14.0.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₈H₁₈N₄S₃ (386.56): C 55.93, H 4.69 ; Obtenu : C 55.78, H 4.54.

Chapitre II

4,7-Bis(5-méthylthiophén-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (25)⁵⁴

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole (0.294 g, 1 mmol) et de 2-méthylthiophène (0.294 g, 3 mmol), le produit **25** a été obtenu avec 86% de rendement (0.282 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 141.5, 137.1, 127.5, 126.3, 125.7, 125.1, 15.4.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_{12}N_2S_3$ (328.47): C 58.50, H 3.68 ; Obtenu: C 58.38, H 3.55.

4,7-Bis(5-chlorothiophén-2-yl)benzo[C][1,2,5]thiadiazole (26)

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole (0.294 g, 1 mmol) et de 2-chlorothiophène (0.355 g, 3 mmol), le produit **26** a été obtenu avec 89% de rendement (0.328 g).



RMN¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.05 (d, J=3.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J=3.5 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H).
RMN¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 154.2, 140.0, 129.4, 128.6, 127.3, 127.1.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₄H₆Cl₂N₂S₃ (369.31): C 45.53, H 1.64 ; Obtenu:

C 45.88, H 1.55.

4,7-Di(thiophén-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (27)⁵⁵

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole(0.294 g, 1 mmol) et de thiophène (0.504 g, 6 mmol), le produit **27** a été obtenu avec 82% de rendement (0.246 g).



RMN¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.12-8.07 (m, 2H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 2H).

RMN¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 153.1, 139.9, 128.4, 128.0, 127.4, 126.3, 126.1.
Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₄H₈N₂S₃ (300.42): C 55.97, H 2.68 ; Obtenu : C 55.88, H 2.55.

4,7-Bis(1-méthylpyrrol-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (28)⁵⁶

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole (0.294 g, 1 mmol) et de 1-méthylpyrrole (0.405 g, 5 mmol)), le produit **28** a été obtenu avec 78% de rendement (0.229 g).



RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 2H), 6.33 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 130.1, 128.7, 125.4, 124.9, 111.9, 108.4, 35.7.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₆H₁₄N₄S (294.37): C 65.28, H 4.79 ; Obtenu : C 65.38, H 4.55.

4,7-Bis(3,5-diméthylisoxazol-4-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (29)

A partir de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole (0.294 g, 1 mmol) et de 3,5-diméthylisoxazole (0.291 g, 3 mmol), le produit **29** a été obtenu avec 85% de rendement (0.277 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.29 (s, 6H). **RMN**¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 159.1, 153.9, 129.7, 123.8, 112.8, 12.1, 11.1. **Analyse élémentaire :** Calculé (%) pour C₁₆H₁₄N₄O₂S (326.37): C 58.88, H 4.32 ; Obtenu : C 58.97, H 4.20.

BIBLIOGRAPHIE

- Liu, Y.; Ye, M.; Guo, H. Z.; Zhao, Y. Y.; Guo, D. A. J. Asian Nat. Prod. Res., 2002, 4, 175-178.
- ² Gohier, F.; Frère, P.; Roncali, J. J. Org. Chem., **2013**, 78, 1498-1503.
- ³ Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon : Amsterdam, **2000.**
- ⁴ Negishi, E., Ed. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis;* Part III; Wiley Interscience : New York, 2002; 213.
- ⁵ Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3283–3307.
- ⁶ Tung, D. T.; Tuân, D. T.; Rasool, N.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1595–1609.
- ⁷ Pernites, R. B.; Ponnapati, R. R.; Advincula, R. C. *Adv. Mater.*, **2011**, *23*, 3207–3213.
- ⁸ Zhou, J.; Xie, S.; Amond, E. F.; Becker, M. L. *Macromolecules*, **2013**, *46*, 3391–3394.
- ⁹ Qian, D.; Ma, W.; Li, Z.; Guo, X.; Zhang, S.; Ye, L.; Ade, H.; Tan, Z.; Hou, J. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 8464–8467.
- ¹⁰ Tanaka, S.; Tanaka, D.; Tatsuta, G.; Murakami, K.; Tamba, S.; Sugie, A.; Mori, A. *Chem. – Eur. J.*, **2013**, *19*, 1658–1665.
- ¹¹ Nagura, K.; Saito, S.; Yusa, H.; Yamawaki, H.; Fujihisa, H.; Sato, H.; Shimoikeda, Y.; Yamaguchi, S. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 10322–10325.
- Klingstedt, T.; Shirani, H.; Åslund, K. O. A.; Cairns, N. J.; Sigurdson, C. J.; Goedert, M.; Nilsson, K. P. R. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10179–10192.
- Mallet, C.; Didane, Y.; Watanabe, T.; Yoshimoto, N.; Allain, M.; Videlot-Ackermann,
 C.; Frère, P. *ChemPlusChem.*, 2013, 78, 459–466.
- Bruns, C. J.; Herman, D. J.; Minuzzo, J. B.; Lehrman, J. A.; Stupp, S. I. *Chem. Mater.*, 2013, 25, 4330 4339.
- ¹⁵ Salamoun, J.; Anderson, S.; Burnett, J. C.; Gussio, R.; Wipf, P. Org. Lett., **2014**, *16*, 2034–2037.

- Ferrer Flegeau, E.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. J. Org. Chem., 2008, 73, 3303–3306.
- Ohta, A.; Akita, Y.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.;
 Tani, N.; Aoyagi, Y. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1951–1958.
- ¹⁸ Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles*, **1992**, *33*, 257–272.
- ¹⁹ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174–238.
- ²⁰ Satoh, T.; Miura, M. Chem. Lett., **2007**, *36*, 200–205.
- ²¹ Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. Synlett, **2008**, 949–957.
- ²² Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10269–10310.
- Ackermann, L.; Vincente, R.; Kapdi, A. R. Angew. Chem., Int. Ed., 2009, 48, 9792– 9826.
- ²⁴ Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem.*, **2010**, *2*, 20–40.
- ²⁵ Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. Angew. Chem., Int. Ed., 2010, 49, 7316–7319.
- ²⁶ Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Angew. Chem., Int. Ed.,
 2012, 51, 10236–10254.
- Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. Angew. Chem., Int. Ed., 2012, 51, 8960–9009.
- 28 Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.*, 2013, *5*, 369–375.
- ²⁹ Kuzhushkov, S. I.; Potukuchi, H. K.; Ackermann, L. *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, *3*, 562–571.
- ³⁰ Yuan, K.; Doucet, H. *ChemCatChem.*, **2013**, *5*, 3495–3496.
- ³¹ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. Adv. Synth. Catal., **2014**, 356, 17–117.
- ³² He, M.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *ChemCatChem.*, **2014**, *6*, 1824–1859.
- ³³ Beydoun, K.; Zaarour, M.; Williams, J. A. G.; Doucet, H.; Guerchais, V. *Chem. Commun.*, 2012, 48, 1260–1262.
- ³⁴ Zhao, L.; Bruneau, C.; Doucet, H. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5598–5600.
- ³⁵ Xu, Y.; Zhao, L.; Li, Y.; Doucet, H. Adv. Synth. Catal., **2013**, 355, 1423–1432.

- ³⁷ Borghese, A.; Geldhof, G.; Antoine, L. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9249–9252.
- ³⁸ Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2471–2473.
- ³⁹ Kowada, T.; Ohe, K. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2010**, *31*, 577–581.
- ⁴⁰ Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2296–2299.
- ⁴¹ Koszarna, B.; Matczak, R.; Krzeszewski, M.; Vakuliuk, O.; Klajn, J.; Tasior, M.; Nowicki, J. T.; Gryko, D. T. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 225–231.
- ⁴² Fu, H. Y.; Chen, L.; Doucet, H. J. Org. Chem., **2012**, 77, 4473–4478.
- ⁴³ Zhao, L.; Bruneau, C.; Doucet, H. *ChemCatChem.*, **2013**, *5*, 255–262.
- ⁴⁴ Bensaid, S.; Doucet, H. *ChemSusChem.*, **2012**, *5*, 1559–1567.
- ⁴⁵ Cantat, T.; Génin, E.; Giroud, C.; Meyer G.; Jutand, A. J. Organomet. Chem., 2003, 687, 365-376.
- Beny, J. P.; Dhawan, S. N.; Kagan, J.; Sundlass, S. J. Org. Chem., 1982, 47, 2201-2204.
- ⁴⁷ Kim, E. J.; Jung, K.-J.; Lee, I.-H.; Kim, B. R.; Kim, J.-J.; Park, J. K.; Lee, S.-G.;
 Yoon, Y.-J. Bull. *Korean Chem. Soc.*, **2010**, *31*, 2985-2988.
- ⁴⁸ Hu, J.; Liang, L.; Chen, T.; Liu, P.; Deng, W. *Dyes Pigments*, **2014**, 158-161.
- Hassan Omar, O.; Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; Operamolla, A.; Pedone, A. *Tetrahedron*, 2011, 67, 486-494.
- ⁵⁰ Borgwarth, K.; Rohde, N.; Ricken, C.; Hallensleben, M. L.; Mandler, D.; Heinze, J.
 Adv. Mater., **1999**, *11*, 1221-1226.
- ⁵¹ Geramita, K. ; McBee, J. ; Shen, Y. ; Radu, N. ; Tilley, T. D. *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 3261-3269.
- Kriste, B.; Tian, P.; Kossmehl, G.; Engelmann, G.; Jugelt, W. Magn. Reson. Chem., 1995, 33, 70-76.
- Jadamiec, M.; Lapkowski, M.; Matlengiewicz, M.; Brembilla, A.; Henry, B.;
 Rodehueser, L. *Electrochim. Acta*, 2007, 52, 6146-6154.
- ⁵⁴ Chen, M.; Haeussler, M.; Moad, G.; Rizzardo, E. Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 6111-6119.

³⁶ Yuan, K.; Doucet, H. Chem. Sci., **2014**, *5*, 392–396.

- ⁵⁵ Kim, J.-J.; Choi, H.; Lee, J.-W.; Kang, M.-S.; Song, K.; Kang, S. O.; Ko, J. J. Mater. Chem., 2008, 18, 5223-5229.
- Sun, M.; Lan, L.; Wang, L.; Peng, J.; Cao, Y. Macromol. Chem. Physics, 2008, 209, 2504-2509.

Chapitre III

Dihétéroarylation séquentielle catalysée au palladium du 2,5-dibromothiophène

« Synthèse de thiophènes 2,5-dihétéroarylés non symétriques » ----Chapitre III----

Dihétéroarylation séquentielle catalysée au palladium du 2,5-dibromothiophène « Synthèse de thiophènes 2,5-dihétéroarylés non symétriques »

INTRODUCTION

Afin de généraliser et de compléter la réaction que nous avons déjà entamé au chapitre II, nous avons pensé à réaliser une di(hétéro)arylation séquentielle du thiophène. Ceci nous permettrait ainsi de synthétiser une large gamme de composés terhétéroaryles, thiophènes bi(hétéro)arylés non symétriques, des produits ayant une structure importante pour une large variété d'utilisation telle que, l'activité biologique, matériaux conducteurs et semi-conducteurs, caractéristiques cristallines.¹⁻⁵

1. Etude bibliographique

Très peu d'études, où la réaction de type Suzuki a été utilisée, ont été rapportées dans la littérature. Cependant, un exemple impliquant l'utilisation d'un iodure d'aryle a été déjà rapporté en 2006 par Itami et ses collaborateurs. L'arylation régiosélective d'un cycle à 5 chainons avec un iodure d'aryle a été réalisé par l'utilisation d'un catalyseur au rhodium RhCl(CO){P[OCH(CF₃)₂]₃}₂, dans le m-xylène sous irradiation aux micros ondes en présence de Ag₂CO₃ et DME (Schéma 1).⁶



Schéma 1. Arylation directe du [2, 2'] bitiophényle avec un iodure d'aryle utilisant un catalyseur au rhodium.

En 2007, Pellet-Rostaing et ses collaborateurs ont décrit aussi une synthèse de 2,5diarylthiophène fonctionnalisé sur C3 par arylation catalysée au palladium à partir du thiophène fonctionnalisé sur C3 avec des bromures d'hétéroaryles pour donner dans un premier temps le produit de la monoarylation sur C2, puis une C5 arylation du composé obtenu sera suivi pour finalement produire le thiophène diarylé en C2 et C5 (Schéma 2).⁷



Schéma 2. Synthèse de 2,5-diarylthiophène à partir d'un thiophène et de bromures d'hétéroaryles.

2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

A notre connaissance la dihétéroarylation directe séquentielle catalysée au palladium de 2,5-dibromothiophène n'a pas encore été rapportée. Une hétéroarylation séquentielle permettrait la synthèse des dérivés de thiophène 2,5-disubstitués non symétriques. A partir du composé **1a** préparé dans le chapitre précédent (Chapitre II, Tableau 1, Entrée 10), nous avons pu synthétiser ces composés non symétriques (Schéma 3). Dix hétéroarènes ont ainsi réagi avec **1a**, 5-(5-bromothiophen-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole, pour donner les thiophènes 2,5-dihétéroarylés non symétriques **2-11** avec des rendements de 41 à 89 %.



Schéma 3. Dihétéroarylation séquentielle du 2,5-dibromothiophène : Obtention du thiophène dihétéroarylé non symétrique.

Un rendement élevé de 89% pour donner le produit **2** a été obtenu en faisant réagir **1a** avec 2-isobutylthiazole comme réactif associé (Tableau 1, Entrée 1). La réaction avec 2-methylthiophène aboutit également au produit attendu **3** avec un bon rendement 70% (Tableau 1, Entrée 2). Le produit **4** a été obtenu avec un rendement de 67% en utilisant le thiophén-2-carbonitrile (Tableau 1, Entrée 3). Par l'action de thiophène comme réactif associé sur le produit **1a**, le rendement a baissé jusqu'à 41% pour donner le produit **5** (Tableau 1, Entrée 4); tandis que le 1-méthylpyrorole donne le produit **6** avec 74% de rendement (Tableau 1, Entrée 5).

_

Le couplage de **1a** avec 2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle donne le produit 7avec un rendement de 62% (Tableau 1, Entrée 6). En présence de 2-n-butylfurane et de 2-butyrylfurane, les produits **8** et **9** ont été obtenus avec des rendements moyens (Tableau 1, Entrée 7 et 8). L'arylation sur C4 de 3,5-diméthylisoxazole et 5-chloro-1,3-diméthylpyrazile réagissent également bien pour donner les produits **9** et **10** avec 66% et 72% de rendement (Tableau 1, Entrée 9 et 10).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement
1			. 89
2	\sqrt{s}		70
3	⟨_s └─c N	S S CN	67
4	\sqrt{s}	N S S S	41*
5			74*
6	CO ₂ Me	\sim	62

 Tableau 1. Dihétéroarylation Séquentielle de 2,5-dibromothiophène.



* Thiophène ou 1-méthylpyrole 2 équiv.

Conditions : 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), Hétéroarène (1.5 équiv), base (3 équiv), DMAc (3 ml), 20 h, 140°C, conversion du 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole déterminée par GC et analyse RMN, les rendements sont isolés (%).

Il convient de noter que pour la synthèse de 2-éthyl-4-méthyl-5-(5-méthyl-2,2'bithiophén-5-yl)thiazole, le produit **3**, l'introduction d'une unité de thiazole dans la première étape a donné un rendement légèrement plus grand (Schéma 3, 36% sur les deux étapes) que l'introduction de 2-méthylthiophène suivie par le couplage de 2-éthyl-4-méthylthiazole (Schéma 4, 32% de rendement sur les deux étapes).



Schéma 4. Dihétéroarylation séquentielle du 2,5-dibromothiophène.

Nous avons également comparé l'accès à 2,2':5',2"-terthiophène, le produit **15** à partir de 2,5-dibromothiophène et de 2-bromothiophène (Schéma 5a). Un faible rendement en produit **15** a été obtenu en utilisant 1 équivalent de thiophène en présence de 2 équivalents de 2-bromothiophène, à cause de la formation d'un mélange du bithiophène **14**, du terthiophène **15** et aussi de quaterthiophène (observé par l'analyse GC/MS du mélange brut).

D'autre part, l'utilisation de 6 équivalents de thiophène en présence d'un équivalent de 2-bromothiophène aboutit aux produits **15:14** dans le rapport 30:70 avec la formation d'une petite quantité de quaterthiophène et le produit **14** a été isolé avec 58% de rendement (Schéma 5b). Les mêmes conditions réactionnelles nous ont permis de préparer 1-méthyl-2-(thiophèn-2-yl)-pyrole, le produit **16**, avec 61% de rendement (Schéma 5c).



Schéma 5. Hétéroarylation du 2-bromothiophène.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons réussi à mettre au point une méthode permettant en deux étapes l'accès aux thiophènes 2,5-dihétéroarylés portant deux unités différentes d'hétéroaryles (thiophènes 2,5-dihétéroarylés *non symétriques*) à travers des réactions d'hétéroarylation séquentielle.

En effet nous avons démontré qu'en utilisant quatre équivalents de 2,5dibromothiophène pour un équivalent d'hétéroarène avec 2% molaire de catalyseur $PdCl(C_3H_5)dppb$, à 100°C, il était possible de s'arrêter au stade de la monoarylation de 2,5dibromothiophène par l'activation de la liaison C-H des hétéroaromatiques. Ensuite, l'action d'une variété d'hétéroarènes sur le bromothiophène monoarylé obtenu à la première étape conduit à la synthèse des thiophènes 2,5-dihétéroarylés *non symétriques* avec des rendements allants de 41 à 89%. Par ailleurs nos expériences ont également montré que l'accès au 2,2':5',2"-terthiophène à partir de 2,5-dibromothiophène est nettement plus facile qu'en utilisant le 2-bromothiophène.

Il est aussi à noter que la plupart des produits formés par l'activation/fonctionnalisation de liaisons C-H n'ont jamais été décrits, démontrant la difficulté d'accès à ce type de produits par les couplages traditionnels. Enfin, d'un point de vue écologique mais surtout économique, l'arylation directe d'hétéroaromatiques présente de sérieux avantages par rapport aux couplages classiques de type Suzuki, Negishi ou Kumada.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMA de qualité analytique, le 2,5-dibromothiophène et les différents hétéroaromatiques commerciaux employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) est utilisé sans être séché. Les réactions sont suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées 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 capillary column $30M \times 0.25$ mM épaisseur du film : 0.25μ M.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Bruker 400 MHz. 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 CDCl₃ est de 7.26 ppm pour le ¹H et 77.0 ppm pour le ¹³C. Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublets, (dd) doublet de doublets de doublets, (dt) doublet de triplets, (tt) triplet de triplets, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

Procédure générale de synthèse

Dans une expérience type, le 2,5-dibromothiophène (4 mmol), 2-éthyl-4méthylthiazole (1 mmol, 0.127g), KOAc (0.294 g, 3 mmol) et $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (12.1 mg, 0.02 mmol), sont dissouts dans 3 ml de DMAc sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à 100 °C pendant 20h. Après évaporation sous vide du solvant, les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Puis 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole (1 mmol, 0.288g), le dérivé de l'hétéroarène (1.5 mmol), KOAc (0.294 g, 3 mmol) et PdCl(C₃H₅)(dppb) (12.1 mg, 0.02 mmol), sont dissouts dans 3 ml de DMAc sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à 140 °C pendant 20h. Après évaporation sous vide du solvant, le produit final attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

2-Éthyl-5-(5-(2-isobutylthiazol-5-yl)thiophén-2-yl)-4-méthylthiazole (2)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 2isobutylthiazole (0.211 g, 1.5 mmol), le produit **2** a été obtenu avec 89% de rendement (0.310 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.4, 147.9, 137.9, 133.5, 133.4, 131.1, 126.9, 125.5, 123.9, 42.3, 29.7, 26.8, 22.2, 16.6, 14.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{20}N_2S_3$ (348.55) : C 58.58, H 5.78 ; Obtenu : C 58.40, H 5.71.

2-Éthyl-4-méthyl-5-(5'-méthyl-2,2'-bithiophén-5-yl)thiazole (3)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 2-méthylthiophène (0.147 g, 1.5 mmol), le produit **3** a été obtenu avec 70% de rendement (0.213 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 147.6, 139.5, 138.0, 134.5, 132.0, 127.0, 126.0, 124.4, 123.7, 123.2, 26.9, 16.6, 15.3, 14.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₅H₁₅NS₃ (305.48) : C 58.98, H 4.95 ; Obtenu : C 59.04, H 5.09.

5'-(2-Ethyl-4-méthylthiazol-5-yl)-2,2'-bithiophène-5-carbonitrile (4)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de thiophène-2carbonitrile (0.164 g, 1.5 mmol), le produit **4** a été obtenu avec 67% de rendement (0.212 g).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 148.4, 143.9, 138.1, 135.4, 134.4, 127.2, 126.2, 123.5, 123.2, 113.9, 107.4, 26.8, 16.6, 13.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{12}N_2S_3$ (316.46) : C 56.93, H 3.82 ; Obtenu : C 57.10, H

5-(2,2'-Bithiophén-5-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole (5)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de thiophène (0.202 g, 2 mmol), le produit **5** a été obtenu avec 41% de rendement (0.119 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 137.6, 136.8, 132.5, 127.9, 127.2, 124.7, 124.4, 124.0, 123.8, 26.8, 16.6, 14.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₄H₁₃NS₃ (291.45) : C 57.69, H 4.50 ; Obtenu : C 57.47, H 4.71.

2-Éthyl-4-méthyl-5-(5-(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophén-2-yl)thiazole (6)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 1-méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), le produit **6** a été obtenu avec 74% de rendement (0.213 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 147.3, 135.1, 132.4, 126.5, 126.4, 124.8, 124.3, 124.2, 110.0, 107.9, 35.1, 26.7, 16.4, 14.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{16}N_2S_2$ (288.43) : C 62.46, H 5.59 ; Obtenu : C 62.57, H 5.67.

5-(5-(2-Éthyl-4-méthylthiazol-5-yl)thiophén-2-yl)-2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle (7)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 2méthylfuran-3-carboxylate de méthyle (0.210 g, 1.5 mmol), le produit **7** a été obtenu avec 62% de rendement (0.215 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 164.1, 158.6, 147.8, 146.7, 132.9, 132.6, 126.9, 124.2, 123.2, 115.2, 105.6, 51.4, 26.8, 16.6, 14.1, 13.8.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{17}NO_3S_2$ (347.45) : C 58.77, H 4.93 ; Obtenu : C 58.97, H 4.69.

2-Éthyl-4-méthyl-5-(5-(5-butylfuran-2-yl)thiophén-2-yl) thiazole(8)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 2nbutylfurane (0,186 g, 1.5 mmol), le produit **8** a été obtenu avec 45% de rendement (0,149g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.68 (quint., J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (sext., J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 158.6, 144.8, 144.7, 132.9, 132.6, 126.9, 124.2, 115.2, 111.1, 108.6, 30.4, 27.8, 26.8, 22.1, 14.1, 13.8, 12.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{18}H_{21}NOS_2$ (331.5) : C 65.22, H 6.39 ; Obtenu : C 65.47, H 6.69.

2-Éthyl-4-méthyl-5-(5-(5-butyrylfuran-2-yl)thiophén-2-yl) thiazole(9)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et 2-butyrylfurane (0,207 g, 1.5 mmol), le produit **9** a été obtenu avec 51% de rendement (0,176g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (sext., J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 188.9, 170.2, 158.6, 151.8, 144.7, 136.7, 132.7, 132.8, 126.5, 124.3, 117.2, 115.2, 109.2, 26.8, 20.1, 13.8, 13.1, 12.3.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{18}H_{19}NO_2S_2$ (345.48) : C 62.58, H 5.54 ; Obtenu : C 62.97, H 5.96.

4-(5-(2-Éthyl-4-méthylthiazol-5-yl)thiophén-2-yl)-3,5-diméthylisoxazole (10)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 3,5diméthylisoxazole (0.146 g, 1.5 mmol), le produit **10** a été obtenu avec 66% de rendement (0.201 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.98 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 165.9, 158.4, 147.9, 133.9, 131.5, 126.7, 126.5, 123.9, 110.2, 26.9, 16.6, 14.1, 12.1, 11.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{16}N_2OS_2$ (304.43) : C 59.18, H 5.30 ; Obtenu : C 59.07, H 5.22.

5-(5-(5-Chloro-1,3-diméthylpyrazol-4-yl)thiophén-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole (11)

A partir de 5-(5-bromothiophén-2-yl)-2-éthyl-4méthylthiazole **1a** (0.288 g, 1 mmol) et de 5-chloro-1,3diméthylpyrazole (0.196 g, 1.5 mmol) le produit **11** a été obtenu avec 72% de rendement (0.243 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 147.5, 146.1, 133.3, 132.7, 126.5, 125.5, 125.3, 124.3, 111.0, 36.2, 26.9, 16.6, 14.2, 14.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{16}ClN_3S_2$ (337.89) : C 53.32, H 4.77 ; Obtenu : C 53.50, H 4.87.

BIBLIOGRAPHIE

- Seixas de Melo, J.; Pina, J.; Rodrigues, L. M.; Becker, R. S. J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 2008, 194, 67–75.
- Pillai, A. D.; Rathod, P. D.; Xavier, F. P.; Vasu, K. K.; Padh, H.; Sudarsanan, V. Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 4667–4671.
- ³ Masui, K.; Mori, A.; Takamura, K.; Okano, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. Org. Lett., **2004**, *6*, 2011–2014.
- ⁴ Guernion, N. J.; Hayes, W. Curr. Org. Chem., **2004**, *8*, 637–651.
- ⁵ Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 1700–1701.
- ⁶ Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128,11478– 11479.
- Fournier dit Chabert, J.; Marquez, B.; Neville, L.; Joucla, L.; Broussous, S.;
 Brouhours, P.; David, E.; Pellet-Rostaing, S.; Marquet, B.; Moreau, N.; Lemaire, M.
 Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 15, 4482–4497.

Chapitre IV

Hétéroarylation catalysée au palladium de 3-bromochromén-4-one via l'activation de la liaison C-H des hétéroarènes

----Chapitre IV----

Hétéroarylation catalysée au palladium de 3-bromochromén-4-one via l'activation de la liaison C-H des hétéroarènes

INTRODUCTION

Plusieurs flavones et dérivés de chromén-4-one contenant un substituant hétéroaryle, tels que Pranlukast, Cromitrile, Puerarin, Hesperetin ou Naringinine, manifestent une activité biologique importante. Eriodictyol est un produit naturel qui possède des propriétés de réduire l'amertume de composés amers (modifier le goût) (Figure 1).



Figure 1. Exemples de dérivés de chromén-4-one bioactifs.

1. Etude bibliographique

La découverte de procédure simple pour la préparation d'une série de chromén-4-one hétéroarylé fournirait des outils puissants pour les chercheurs pharmaceutiques. Une méthode classique de préparation des dérivés de 3-chromén-4-one hétéroarylés est d'employer le 3-halogénochromén-4-one avec les dérivés de l'acide (hétéro)arylboronique en utilisant un catalyseur au palladium (Schéma 1).^{1,2}



Schéma 1. Couplage directe du 3-halogénochromén-4-one avec les dérivés de l'acide hétéroarylboronique catalysé au palladium.

En 1989 Yokoe et ses collaborateurs ont décrit une méthode de préparation des isoflavones par la réaction de couplage de 3-iodochromènone avec des acides aryles boroniques catalysée par le catalyseur tétrakis(triphényphosphine)palladium (0) $Pd(PPh_3)_4$ (Schéma 2).³



Schéma 2. Synthèse des isoflavones par couplage de 3-iodochromènone avec des acides aryles boroniques catalysée au palladium.

En 2002 Zhu et ses collaborateurs ont rapporté la réaction de couplage catalysée au palladium de phényliodonium zwitterions avec les acides aryles boroniques. Même si la réaction se déroule dans des conditions douces, elle nécessite la préparation des acides boroniques $ArB(OH)_2$ (Schéma 3).⁴



Schéma 3. Couplage catalysé au palladium de phényliodonium zwitterions avec les acides aryles boroniques.

En 2003 Joo et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'une série d'inhibiteurs de cyclooxygénase-2 (COX-2) avec de la flavone naturelle comme squelette principale. Les haloflavones A, B et C ont été couplées avec des acides arylboroniques via le couplage du type Suzuki pour produire des dérivés 2,3-diarylbenzopyranes en présence de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur et Na₂CO₃, 2M comme base dans EtOH-H₂O-toluène (Schéma 4).⁵



Schéma 4. Couplage des haloflavones avec des acides arylboroniques catalysé au palladium.

En 2005 Ding et ses collaborateurs ont décrit une réaction où les analogues de 3-aryl-8-isobutyl-5,6,7-triméthoxy-2-méthyl-4H-chromén-4-one ont été synthétisés avec de bons rendements via la réaction de couplage de type Suzuki de 3-iodo-8-isobutyl-5,6,7-triméthoxy-2-méthyl-4H-chromén-4-one avec différents acides aryles boroniques (Schéma 5).⁶



Schéma 5. Couplage de 3-iodo-8-isobutyl-5,6,7-triméthoxy-2-méthyl-4H-chromén-4-one avec différents acides boroniques.

En 2006 Peng et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'une variété de dérivés de 4'- et 3-C-aryl-quercetine via le couplage de type Suzuki Miyaura de quercetin-O-triflates correspondant avec des acides arylboroniques ou boronates (Schéma 6).⁷



Schéma 6. Couplage de quercetin-O-triflates correspondant avec des acides arylboroniques ou boronates.

Cependant, ces réactions exigent la préparation préliminaire de HetArB(OR)₂, ce qui pourrait être très difficile dans plusieurs cas à cause de la stabilité faible de certains de ces acides hétéroarylboroniques. D'ailleurs ces couplages produisent des sels boroniques comme sous-produits.

Ces dernières années, le couplage directe d'hétéroaromatiques catalysés au palladium avec des halogénures d'aryles ou halogénures de vinyle devient une méthode extrêmement puissante pour la synthèse d'hétéroaromatiques arylés ou "vinylés".^{8,43}

2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

A notre connaissance, l'hétéroarylation directe catalysée au palladium utilisant 3-halogénochromén-4-one n'a pas été rapporté (Schéma 7).^{44, 45}



Schéma 7. Hétéroarylation directe catalysée au palladium du 3-halogénochromén-4-one.

L'utilisation de tels réactifs qui sont d'ailleurs disponibles dans le commerce permettrait de préparer une large variété de 3-hétéroarylchromén-4-one en une étape seulement (Schéma 8). D'ailleurs, leur réduction asymétrique devrait permettre de synthétiser d'intéressantes chromanones chirales.⁴⁶



Schéma 8. Couplage directe du 3-bromochromén-4-one avec différents hétéroarènes utilisant $PdCl(C_3H_5)dppb$ comme catalyseur.
Ces conditions ont été précédemment employées pour des réactions similaires.³³

Dans ce travail nous souhaitons rapporter :

- L'influence des conditions sur le couplage directe catalysé au palladium du
 3-bromochromen-4-one avec le 2-éthyl-4-méthylthiazole.
- Montrer l'étendue de ce couplage en utilisant un ensemble d'hétéroaromatiques.

2.1- Couplage avec différents dérivés du thiazole

D'abord nous avons examiné la réactivité de 3-bromochromén-4-one dans la réaction de couplage directe catalysée au palladium avec 2-éthyl-4-méthylthiazole utilisant 2% molaire de $PdCl(C_3H_5)dppb$ comme catalyseur, DMAc en tant que solvant et KOAc comme base (Schéma 8, Tableau 1, Entrée 1).

Utilisant ces conditions, une conversion complète de ce dérivé de bromure a été observé, et le produit de couplage désiré **1** a été isolé avec un rendement de 83% (Tableau 1, Entrée 1). En présence de seulement 0,5% molaire de PdCl(C_3H_5)dppb, une conversion de 96% de 3-bromochromén-4-one a été observée pour donner le produit **1** avec 78% de rendement ; tandis qu'une conversion inférieur, qui est de 90% a été obtenu avec 2% molaire de Pd(OAc)₂ comme catalyseur (Tableau 1, Entrée 2 et 3). Le produit désiré a été formé avec un rendement moyen en utilisant un solvant vert, le diéthylcarbonate (Tableau 1, Entrée 4).

Puis nous avons élargi l'étendue de l'hétéroarylation de 3-bromochromén-4-one à une série des dérivés du thiazole (Tableau 1). A partir de 2-isobutylthiazole ou 4-méthy-2-ipropyllthiazole, les produits désirés 2 et 3 ont été également obtenus avec de bons rendements 89 et 88% respectivement (Tableau 1, entrée 5 et 6).

Nous avons également examiné la réactivité de 4-méthylthiazole. Avec ce dernier, nous pourrons observer la formation des thiazoles arylés en C2 et C5, en présence de Cs_2CO_3 une arylation sélective sur C2, qui s'effectue via une métallation-déprotonation non concertée, suivie d'une arylation sur C5 a été rapporté. ^{47,48}

Cependant en présence de KOAc comme base /ligand, un rendement élevé du produit **4** a été obtenu, dû à une arylation régiosélective sur C5 (Tableau 1, Entrée 7). Cette régiosélectivité élevée peut être expliquée par la nature de la base (KOAc) qui favorise, un mécanisme métallation-déprotonation concertée (CMD).⁴⁷

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1 2 3 4	N S		83 78 ^a 72 ^b 43 ^c
5	∑ ^N ↓↓	$ \begin{array}{c} 0 \\ N \\ S \\ 2 \end{array} $	89
6	N S		88
7	N S		81

Tableau 1. Couplage direct catalysé au palladium des thiazoles avec 3-bromochromén-4-one(Schéma 8).

Conditions : 3-bromochromén-4-one (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), dérivés de thiazole (2 équiv), KOAc (2 équiv), DMAc, 16 h, 150 °C, rendements isolés. ^a $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.005 équiv). ^b $Pd(OAc)_2$ (0.02 équiv). ^c diethylcarbonate comme solvant.

2.2 - Couplage avec différents dérivés du thiophène

Nous avons aussi examiné la réactivité de plusieurs dérivés de thiophène pour le couplage avec 3-bromochromén-4-one (Tableau 2). A partir de 2-nbutylthiophène, le produit **5** a été obtenu avec un rendement de 72% dû à la conversion partielle de 3-bromochromén-4-one (Tableau 2, Entrée 1).

Comme prévu, un rendement similaire a été obtenu en utilisant le 2-méthylthiophène (Tableau 2, Entrée 2). La réaction du thiophène non substitué donne également le produit de couplage désiré 7 avec un rendement de 69% (Tableau 2, Entrée 3). Pour cette réaction, 4 équivalents de thiophène ont été utilisé dans l'objectif d'éviter la formation du thiophène 2,5-disubstitué. Avec le [2, 2']bithiophènyle, le produit attendu 8 a été obtenu avec un bon rendement (Tableau 2, entrée 4).

Nous avons également examiné la réactivité des thiophènes contenants des groupements fonctionnels. A partir de 2-acétylthiophène protégés ou non protégés, les produits **9** et **10** ont été obtenus avec respectivement 70% et 59% de rendement (Tableau 2, Entrée 5 et 6). En utilisant le thiophène-2-carboxylate d'éthyle, le produit **11** a été obtenu avec un rendement moyen dû à la formation importante de sous-produits non identifiés (Tableau 2, Entrée 7). Ceci pourrait être dû à la décarboxylation partielle de ce dérivé du thiophène.

D'autre part, à partir de 2-chlorothiophène, le produit désiré **12** a été obtenu avec un rendement élevé (Tableau 2, Entrée 8). Il convient de noter qu'aucun clivage de la liaison C-Cl de ce dérivé de thiophène n'a été observé pour permettre plus de transformation. Le 3méthylbenzothiophène a été enfin utilisé pour donner le Benzothiophène substitué sur C2, produit **13** avec 67% de rendement (Tableau 2, Entrée 9).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1	⟨ S → nBu	O S NBu 5	72
2	$\langle s \rangle$		75
3	$\langle s \rangle$	S O O T	69 ^a

Tableau 2. Couplage direct catalysé au palladium des thiophènes avec 3-bromochromén-4one (Schéma 8).



Conditions: 3-bromochromén-4-one (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), dérivés de thiophène (2 équiv), KOAc (2 équiv), DMAc, 16 h, 150 °C, rendements isolés.^{*a*} thiophène (4 équiv).

2.3 - Couplage avec différents dérivés du furane

Plusieurs dérivés de furane ont été également utilisés avec succès pour fournir les 3-furanylchromén-4-ones (Tableau 3) ; par exemple, en présence du 2-nbutylfurane, le produit **14** a été obtenu avec 60% de rendement (Tableau 3, Entrée 1). 2-butyrylfurane et 2-méthylfurane-3-carboxylate de méthyle réagissent également assez bien pour donner les produits **15** et **16** avec respectivement 56 et 67% de rendement (Tableau 3, Entrée 2 et 3).

Un rendement modéré de 46% en produit **17** a été obtenu à partir de furan-2carbonitrile à cause de la formation d'une certaine quantité du produit de l'homocouplage de 3-bromochromén-4-one (Tableau 3, Entrée 4).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1		O O O I I I I I I I I I I I I I I I I I	60
2			56
3	CO ₂ Me	O O O O O O O O O O	67
4		O O I T	46
5			78

Tableau 3. Couplage direct catalysé au palladium des furanes avec 3-bromochromén-4-one (Schéma 8).

Conditions : 3-bromochromén-4-one (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.02 équiv), derivé de furane (2 équiv), KOAc (2 équiv), DMAc, 16 h, 150 °C, rendements isolés.

Finalement nous avons examiné la réactivité de menthofurane. Ce furane 2,3,4trisubstitué qui est naturellement présent dans les huiles essentielles de menthe s'est avéré également réactif pour le couplage directe avec le 3-bromochromen-4-one (Tableau 3, Entrée 5). Le produit attendu **18** a été obtenu avec un rendement de 78%.

2.4- Couplage avec une variété d'hétéroarènes

Finalement la réactivité de l'imidazo [1,2-a] pyridine, 5-chloro-1,3-diméthylpyrazole et 3,5-diméthylisoxazole a été étudiés (Tableau 4). L'activation de la liaison C-H sur C3 de l'imidazo [1,2-a] pyridine conduit à la formation du produit **19** avec un rendement de 90% de rendement (Tableau 4, Entrée 1). Les produits **20** et **21** ont été obtenus avec des rendements moyens 57% et 66% par couplage sur C4 de 5-chloro-1,3-diméthylpyrazole et 3,5-diméthylisoxazole à cause de la conversion partielle de 3-bromochromén-4-one.

Tableau 4. Couplage direct catalysé au palladium d'une varieté d'hétéroarènes avec3-bromochromén-4-one (Schéma 8).

Entrée	Hétéroarène	Produit	Rendement(%)
1	N	O N N O 19	90
2			57
3			66

Conditions : 3-bromochromén-4-one (1 équiv), $PdCl(C_3H_5)(dppb)(0.02 équiv)$, hétéroarène (2 équiv), KOAc (2 équiv), DMAc, 16 h, 150 °C, rendements isolés.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons démontré que le 3-bromochromén-4-one peut être hétéroarylé avec une variété d'hétéroarènes via l'activation de la liaison C-H catalysé au palladium sous atmosphère inerte.

Des groupements fonctionnels tels que chloro, acétyle, nitrile, ou ester sur les hétéroarènes sont tolérés. Ce procédé particulièrement intéressant et à plus d'un titre, d'abord économique car il emploie le 3-bromochromén-4-one et une large variété d'hétéroarènes, des produits disponibles dans le marché, en plus d'une très petite quantité de catalyseur et d'une base pas très couteuse.

Par ailleurs, cette voie de synthèse offre un grand avantage qui est le nombre d'étapes réduit pour préparer ces chromènones hétéroarylées, et ce comparé aux réactions de couplage du type Suzuki.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc de qualité analytique, le 3-bromochromén-4-one et les différents hétéroaromatiques commerciaux employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) est utilisé sans être séché. Les réactions sont suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées 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 Equity EquityTM -5 Fused Silica capillary column $30M \times 0.25$ mM épaisseur du film : 0.25μ M.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 400 MHz. 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 CDCl₃ est de 7.26 ppm pour le ¹H et 77.0 ppm pour le ¹³C. Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublets, (ddd) doublet de doublets de doublets, (dt) doublet de triplets, (tt) triplet de triplets, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

Procédure générale de synthèse

Dans une expérience type pour la synthèse des produits 1-21 : La réaction de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol), hétéroarène (2 mmol) et KOAc (0.196 g, 2 mmol) à 150 °C pendant 16 h dans DMAc (4 mL) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (12.2 mg, 0.02 mmol), sous argon donne le produit de couplage après évaporation du solvant et purification sur gel de silice.

3-(2-Ethyl-4-méthylthiazol-5-yl)-chromén-4-one (1)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-Éthyl-4-méthylthiazole (0.254 g, 2 mmol), le produit **1** a été obtenu avec 83% de rendement (0.224 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 172.6, 156.1, 154.3, 149.7, 134.0, 126.4, 125.6, 123.8, 119.3, 118.1, 117.9, 26.9, 16.4, 14.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{13}NO_2S$ (271.34) : C 66.40, H 4.83 ; Obtenu : C 66.25, H 4.98.

3-(2-Isobutylthiazol-5-yl)-chromén-4-one (2)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-isobutylthiazole (0.242 g, 2 mmol), le produit **2** a été obtenu avec 89% de rendement (0.253 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 171.4, 155.7, 151.3, 137.7, 133.7, 126.3, 126.1, 125.4, 123.3, 117.9, 117.4, 42.0, 29.5, 2.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₆H₁₅NO₂S (285.36) : C 67.34, H 5.30 ; Obtenu : C 67.39, H 5.47.

3-(2-Isopropyl-4-méthylthiazol-5-yl)-chromén-4-one (3)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 4-méthyl-2-isopropylthiazole (0.282 g, 2 mmol), le produit **3** a été obtenu avec 88% de rendement (0.250 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.22 (sept., *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 174.8, 155.2, 153.4, 148.7, 133.0, 125.5, 124.7, 122.9, 117.9, 117.2, 117.1, 32.4, 22.2, 15.5.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₆H₁₅NO₂S (285.36) : C 67.34, H 5.30 ; Obtenu : C 67.49, H 5.17.

3-(4-Méthylthiazol-5-yl)-chromén-4-one (4)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 4-méthylthiazole (0.198 g, 2 mmol), le produit **4** a été obtenu avec 81% de rendement (0.196 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 156.0, 154.3, 152.6, 150.9, 134.1, 126.3, 125.7, 123.7, 120.4, 118.1, 117.5, 16.5.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{13}H_9NO_2S$ (243.28) : C 64.18, H 3.73 ; Obtenu : C 64.27, H 3.60.

3-(5-*n*-Butylthiophén-2-yl)-chromén-4-one (5)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2nbutylthiophène (0.280 g, 2 mmol), le produit **5** a été obtenu avec 72% de rendement (0.204 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (sext., *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 155.5, 150.7, 146.9, 133.3, 129.4, 126.1, 125.0, 124.4, 123.7, 123.6, 119.6, 117.8, 33.5, 29.5, 21.9, 13.6.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{16}O_2S$ (284.37) : C 71.80, H 5.67 ; Obtenu : C 71.98, H 5.87.

3-(5-Méthylthiophén-2-yl)-chromén-4-one (6)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-méthylthiophène (0.196 g, 2 mmol), le produit **6** a été obtenu avec 75% de rendement (0.181g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 155.8, 151.0, 141.0, 133.6, 129.9, 126.4, 125.3, 125.0, 124.8, 123.9, 119.8, 118.0, 15.2.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_{10}O_2$ (242.29) : C 69.40, H 4.16 ; Obtenu : C 69.54, H 4.07.

3-Thiophén-2-ylchromén-4-one (7)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de Thiophène (0.168 g, 2 mmol), le produit **7** a été obtenu avec 69% de rendement (0.157 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.35 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 155.7, 151.4, 133.6, 132.2, 126.5, 126.4, 126.2, 125.3, 124.4, 123.7, 119.3, 117.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{13}H_8O_2S$ (228.27) : C 68.40, H 3.53 ; Obtenu : C 68.54, H 3.42.

3-[2,2']Bithiophényl-5-yl-chromén-4-one (8)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de [2,2'] bithiophényle (0.332 g, 2 mmol), le produit **8** a été obtenu avec 67% de rendement (0.207 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 155.8, 151.2, 138.5, 137.4, 133.8, 131.1, 127.9, 126.5, 125.5, 124.8, 124.5, 123.8, 123.7, 123.2, 119.4, 118.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{10}O_2S_2$ (310.39) : C 65.78, H 3.25 ; Obtenu : C 65.69, H 3.14.

3-[5-(2-Méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophén-2-yl]-chromén-4-one (9)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-méthyl-[1,3]dioxalan-2-yl-thiophène (0.340 g, 2 mmol), le produit **9** a été obtenu avec 70% de rendement (0.219 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 156.1, 151.7, 148.5, 134.0, 132.2, 126.7, 125.7, 124.9, 124.2, 124.1, 119.8, 118.3, 107.6, 65.3, 27.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{14}O_4S$ (314.36 : C 64.95, H 4.49 ; Obtenu : C 64.99, H 4.32.

3-(5-Acétylthiophén-2-yl)-chromén-4-one (10)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-acétylthiophène (0.252 g, 2 mmol), le produit **10** a été obtenu avec 59% de rendement (0.159 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 2.58 (s, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 190.7, 174.6, 155.8, 152.6, 143.7, 140.6, 134.1, 132.0, 126.5, 125.8, 125.4, 123.7, 118.7, 118.1, 27.0.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{15}H_{10}O_3S$ (270.30) : C 66.65, H 3.73 ; Obtenu : C 66.47, H 4.01.

5-(4-oxochromén-3-yl)-thiophén-2-carboxylate d'éthyle (11)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de Thiophène-2-carboxylate d'éthyle (0.312 g, 2 mmol), le produit **11** a été obtenu avec 38% de rendement (0.114 g).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 4.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 162.4, 155.7, 152.3, 139.0, 134.0, 132.7, 126.4, 125.7, 124.1, 123.6, 118.8, 118.2, 118.1, 61.1, 14.3.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_{12}O_4S$ (300.33) : C 63.99, H 4.03 ; Obtenu : C 64.11, H 4.14.

3-(5-Chlorothiophén-2-yl)-chromén-4-one (12)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-chlorothiophène (0.237 g, 2 mmol), le produit **12** a été obtenu avec 68% de rendement (0.178 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 155.8, 151.1, 133.9, 131.6, 130.8, 126.4, 125.6, 125.4, 123.5, 122.7, 119.1, 118.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₃H₇ClO₂S (262.71) : C 59.43, H 2.69 ; Obtenu : C 59.57, H 2.78.

3-(3-Méthylbenzothiophén-2-yl)-chromén-4-one (13)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 3-méthylbenzothiophène (0.296 g, 2 mmol), le produit **13** a été obtenu avec 67% de rendement (0.195 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 156.1, 155.2, 140.2, 139.8, 133.9, 131.4, 126.7, 126.4, 125.5, 124.5, 124.2, 124.0, 122.2, 122.1, 119.7, 118.1, 12.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₈H₁₂O₂S (292.35) : C 73.95, H 4.14 ; Obtenu : C 74.10, H 4.21.

3-(5-Butylfuran-2-yl)-chromén-4-one (14)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-nbutylfurane (0.248 g, 2 mmol), le produit **14** a été obtenu avec 60% de rendement (0.160 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (sext., *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 155.7, 155.6, 150.7, 143.5, 133.3, 126.1, 125.1, 124.0, 118.1, 116.5, 112.1, 107.0, 30.2, 27.7, 22.2, 13.8.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{16}O_3$ (268.31) : C 76.10, H 6.01 ; Obtenu : C 76.04, H 6.09.

3-(5-Butyrylfuran-2-yl)-chromén-4-one (15)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-butyrylfurane (0.276 g, 2 mmol), le produit **15** a été obtenu avec 56% de rendement (0.157 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 188.9, 173.9, 155.8, 153.5, 150.6, 149.7, 134.0, 126.1, 125.8, 124.0, 119.5, 118.3, 115.2, 113.1, 40.4, 18.1, 13.9.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{17}H_{14}O_4$ (282.29) : C 72.33, H 5.00 ; Obtenu : C 72.42, H 5.04.

Méthyl 2-méthyl-5-(4-oxo-4H-chromén-3-yl)-furan-3-carboxylate (16)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 2-méthylfurane-3-carboxylate de méthyle (0.280 g, 2 mmol), le produit **16** a été obtenu avec 67% de rendement (0.190 g).

RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 163.8, 158.0, 155.7, 151.2, 143.2, 133.6, 126.1, 125.3, 123.9, 118.1, 115.5, 115.4, 111.7, 60.1, 14.3, 13.6.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_{12}O_5$ (284.26) : C 67.60, H 4.25 ; Obtenu : C 67.78, H 4.32.

5-(4-Oxo-4H-chromén-3-yl)-furan-2-carbonitrile (17)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de furan-2-carbonitrile (0.186 g, 2 mmol), le produit **17** a été obtenu avec 46% de rendement (0.109 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H)).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 155.8, 153.4, 150.6, 134.2, 126.2, 126.0, 124.3, 124.0, 123.9, 118.3, 114.8, 111.9, 111.7.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_7NO_3$ (237.21) : C 70.89, H 2.97 ; Obtenu : C 70.99, H 3.10.



3-(3,6-Diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)-chromén-4-one (18)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofurane (0.300 g, 2 mmol), le produit **18** a été obtenu avec 78% de rendement (0.229 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 155.9, 154.3, 150.6, 138.6, 133.4, 126.3, 125.1, 124.3, 120.0, 119.3, 117.9, 117.8, 31.3, 31.1, 29.5, 21.4, 20.0, 9.3.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{19}H_{18}O_3$ (294.34) : C 77.53, H 6.16 ; Obtenu : C 77.68, H 6.04.

3-Imidazopyridin-3-ylchromén-4-one (19)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de l'Imidazo[1,2-a]pyridine (0.230 g, 2 mmol), le produit **19** a été obtenu avec 90% de rendement (0.236 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 176.6, 157.5, 156.5, 135.5, 134.8, 127.4, 127.2, 127.0, 125.9, 125.2, 119.6, 118.9, 116.6, 113.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{16}H_{10}N_2O_2$ (262.26) : C 73.27, H 3.84 ; Obtenu : C 73.10, H 3.97.

3-(5-Chloro-1,3-diméthylpyrazol-4-yl)-chromén-4-one (20)

A partir de 3-bromochromén-4-one (0.225 g, 1 mmol) et de 5-chloro-1,3-diméthylpyrazole (0.261 g, 2 mmol), le produit **20** a été obtenu avec 57% de rendement (0.156 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

RMN ¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 156.2, 154.8, 148.2, 133.7, 126.9, 126.2, 125.3, 124.2, 118.0, 116.6, 107.9, 36.2, 13.1.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₁₄H₁₁ClN₂O₂ (274.70) : C 61.21, H 4.04 ; Obtenu : C 61.47, H 3.88.

3-(3,5-Diméthylisoxazol-4-yl)-chromén-4-one (21)

A partir de 3-bromochromén-4-one e (0.225 g, 1 mmol) et de 3,5-diméthylisoxazole (0.194 g, 2 mmol), le produit **21** a été obtenu avec 66% de rendement (0.159 g).



RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

RMN¹³**C** (100 MHz, CDCl₃) & 175.7, 167.4, 159.8, 156.3, 154.5, 134.1, 126.2, 125.7, 124.1, 118.2, 115.7, 107.3, 11.7, 10.7.

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour $C_{14}H_{11}NO_3$ (241.24) : C 69.70, H 4.60 ; Obtenu : C 69.87, H 4.47.

BIBLIOGRAPHIE

1	Li, J. J.; Gribble, G. W. Palladium in Heterocyclic Chemistry, Pergamon, Amsterdam,
	2000.
2	Ackermann, L. Modern arylation methods, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
3	Yokoe, I.; Sugita, Y.; Shirataki, Y. Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 529-530.
4	Zhu, Q.; Wu, J.; Fathi, R.; Yang, Z. Org. Lett., 2002, 4, 3333-3336.
5	Joo, Y. H.; Kim, J. K.; Kang, SH.; Noh, MS.; Ha, JY.; Choi, J. K.; Lim, K. M.;
	Lee, C. H.; Chung, S. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 413-417.
6	Ding, K.; Wang, S. Tetrahedron Lett., 2005, 46, 3707-3709.
7	Peng, WJ.; Han, XW.; Yu, B. Chin. J. Chem., 2006, 24, 1154-1162.
8	Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Chem. Rev., 2007, 107, 174-238.
9	Satoh, T.; Miura, M. Chem. Lett., 2007, 36, 200-205.
10	Campeau, LC.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. Aldrichimica Acta, 2007, 40, 35-41.
11	Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 1173-1193.
12	Li, BJ.; Yang, SD.; Shi, ZJ. Synlett, 2008, 949-957.
13	Bellina, F.; Rossi, R. Tetrahedron, 2009, 65, 10269-10310.
14	Ackermann, L.; Vincente, R.; Kapdi, A. R. Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 9792-
	9826.
15	Chen, X.; Engle, K. M.; Wang DH.; Yu JQ. Angew. Chem., Int. Ed., 2009, 48,
	5094-5115.
16	Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. ChemCatChem., 2010, 2, 20-40.
17	Fischmeister, C.; Doucet, H. Green Chem., 2011, 13, 741-753.
18	Mori, A. J. Syn. Org. Chem. Jpn., 2011, 69, 1202-1211.
19	Kuhl N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord J.; Glorius, F. Angew. Chem., Int. Ed.,
	2012 , <i>51</i> , 10236-10254.
20	Ohta, A.; Akita, Y.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.;
	Tani, N.; Aoyagi, Y. Heterocycles, 1990, 31, 1951-1958.
21	Masui, K.; Ikegami, H.; Mori, A. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5074-5075.
22	Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. Eur. J. Org. Chem., 2006, 1379-1382.

- ²³ Cerna, I.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Hocek, M. Org. Lett., **2006**, *8*, 5389-5392.
- ²⁴ Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 7996-8000.
- ²⁵ Wang, X.; Gribkov, D. V.; Sames, D. J. Org. Chem., **2007**, 72, 1476-1479.
- ²⁶ Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3276-3277.
- ²⁷ Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. Org. Lett., **2008**, 10, 1851-1854.
- 28 Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 14622-14623.
- ²⁹ Lapointe, D.; Markiewicz, T.; Whipp, C. J.; Toderian, A.; Fagnou, K. J. Org. Chem.,
 2011, 76, 749-759.
- ³⁰ Nadres, E. T.; Lazareva, A.; Daugulis, O. J. Org. Chem., **2011**, *76*, 471-483.
- ³¹ Dröge, T.; Notzon, A.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11974-11977.
- ³² Dröge, T.; Notzon, A.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11974-11977.
- ³³ Derridj, F.; Roger, J.; Djebbar, S.; Doucet, H. Org. Lett., **2010**, *12*, 4320-4323;
- ³⁴ Beydoun, K.; Doucet, H. *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 526-534.
- ³⁵ Beydoun, K.; Zaarour, M.; Williams, J. A. G.; Doucet, H.; Guerchais, V. Chem. Commun., 2012, 48, 1260-1262.
- ³⁶ Bensaid, S.; Doucet, H. ChemSusChem, **2012**, *5*, 1559-1567.
- ³⁷ Fu, H. Y.; Zhao, L.; Bruneau, C.; Doucet, H. *Synlett*, **2012**, 2077-2082.
- ³⁸ Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2926-2930.
- ³⁹ Verrier, C.; Hoarau C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 647-650.
- ⁴⁰ Besselievre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer F.; Pigel, S. *Synthesis*, **2009**, 3511-3518.
- Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion J.-D.; Alami, M. Eur. J. Org. Chem., 2010, 6097-6102.
- ⁴² Vabre, R.; Chevot, F.; Legraverend, M.; Pigel, S. J. Org. Chem., **2011**, *76*, 9542-9547.

- ⁴³ Beydoun, K.; Roger, J.; Boixel, J.; Le Bozec, H.; Guerchais, V.; Doucet, H. *Chem. Commun.*, 2012, 48, 11951-11953.
- ⁴⁴ Bellina, F.; Masini, T.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 1339-1344;
- Lessi, M.; Masini, T.; Nucara, L.; Bellina, F.; Rossi, R. Adv. Synth. Catal., 2011, 353, 501-507.
- ⁴⁶ Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 449-462.
- ⁴⁷ Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 13754-13755.
- ⁴⁸ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.*, **2010**, *39*, 1118-1126.

CONCLUSION

L'arylation directe catalysée au palladium via l'activation de la liaison C-H donne un accès simple aux molécules complexes seulement en une seule étape. Ce procédé utilisant une très petite quantité de catalyseur (jusqu'à 2% au maximum) est très attractif du point de vue économique et écologique. Les principaux sous-produits sont un acide HX associé à une base au lieu des sels métalliques comme dans les procédés de couplages classiques tels que les réactions de Suzuki, Stille ou Nigishi. D'ailleurs ce procédé ne nécessite aucune préparation de dérivés organométalliques, réduisant ainsi le nombre d'étapes nécessaires pour accomplir la synthèse, et par conséquent, la quantité de rejet.

Ainsi, dans le chapitre II, nous avons rapporté une méthode catalytique de synthèse simple en une seule étape nous conduisant, à des thiophènes 2,5-dihétéroarylés avec de bons rendements (jusqu'à 92%). Nous avons montré qu'avec seulement 2% molaire de catalyseur PdCl(C_3H_5)dppb, sous atmosphère inerte (dans certains cas 0.5% molaire de Pd(OAc)₂) en présence de KOAc comme base, qu'il était possible de favoriser la 2,5-dihétéroarylation de 2,5-dibromothiophène en présence d'une variété d'hétéroarènes tels que ; les thiophènes, les furanes, les pyroles, les pyrazoles ou les isoxazoles comme réactifs associés.

Par ailleurs, nous avons également montré une réactivité similaire de 2,5-dibromo-3méthylthiophène avec une large gamme d'hétéroarènes. En outre dans les mêmes conditions opératoires qu'auparavant l'action de différents hétéroarènes comme réactifs associés, sur le 4,7-dibromobenzothiadiazole nous a ouvert une voie directe d'accès aux 4,7diarylbenzothiadiazoles désirés avec des rendements très élevés.

Comme, les dérivés 2,5-dibromothiophène et une large variété d'hétéroarènes, sont disponibles dans le commerce, cette méthode donne un accès commode à un grand nombre de dérivés terthiophènes.

Dans le troisième chapitre, nous avons réussi à mettre au point une méthode permettant l'accès aux thiophènes 2,5-dihétéroarylés portant deux unités différentes d'hétéroaryles (thiophènes 2,5-dihétéroarylés non symétriques) à travers une réaction d'hétéroarylation séquentielle. Dans le quatrième chapitre, nous avons démontré que 3-bromochromen-4-one peut être hétéroarylé avec une variété d'hétéroarènes via l'activation de la liaison C-H catalysé au palladium sous atmosphère inerte.

Des groupements fonctionnels tels que chloro, acétyle, nitrile, ou ester sur les hétéroarènes sont tolérés. Ce procédé particulièrement intéressant et à plus d'un titre, d'abord économique car il emploie le 3-bromochromen-4-one et une large variété d'hétéroarènes, des produits disponibles dans le marché en plus d'une très petite quantité de catalyseur et d'une base pas très couteuse.

Par ailleurs, il offre un grand avantage qui est le nombre d'étapes réduits pour préparer ces chromenones hétéroarylées comparé aux réactions de couplage du type Suzuki.

Annexes

Quelques spectres des produits isolés

































































































































Synthèse de Nouveaux (Hétéro)aryles et Bi(hétéro)aryles Polyfonctionnels par Catalyse

Résumé- Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'activation/fonctionnalisation de la liaison C-H pour la formation de bi(hétéro)aryles polyfonctionnels, qui peut se révéler 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 avons tout d'abord montré qu'il était possible d'effectuer efficacement une dihétéroarylation intermoléculaire de 2,5-dibromothiophène par une large gamme d'hétéroarènes tels que : les thiophènes, les furanes, les pyrroles, les pyrazoles ou les isoxazoles. Le meilleur système catalytique semble être PdCl(C₃H₅)dppb avec KOAc dans le DMAc. Une réactivité similaire de 2,5-dibromo-3-méthylthiophène avec une large gamme d'hétéroarènes a été également montrée. Et dans les mêmes conditions opératoires qu'auparavant l'action de différents hétéroarènes comme réactifs associés sur le 4,7-dibromobenzothiadiazole nous a ouvert une voie directe d'accès aux 4,7-diarylbenzothiadiazoles désirés avec des rendements très élevés. En outre nous avons réussi à mettre au point une méthode permettant en deux étapes l'accès aux thiophènes 2,5-dihétéroarylés portant deux unités différentes d'hétéroaryles à travers une réaction de dihétéroarylation séquentielle. Nous avons également réalisé dans les mêmes conditions opératoires l'hétéroarylation directe de 3-bromochromén-4-one avec une large variété d'hétéroaromatiques. Cette réaction tolère en plus une gamme variée de groupements fonctionnels sur les hétéroarènes.

Synthesis of New Polyfonctionnels (Hetero)aryls and di(hetero)aryls by Catalysis

Abstact- During this thesis, we were interested in the activation/functionalization of C-H bond for the formation of polyfonctionnels diheteroaryles, which would provide a cost effective and environmentally attractive procedure in comparison to other types of couplings such as Suzuki, Stille or Negishi. First, we have demonstrated that it is possible to perform efficiently an intermolecular diheteroarylation of heteroarenes such as: thiophenes, furanes, pyrroles, pyrazoles or isoxazoles. The best catalytic system seems to be $PdCl(C_3H_5)dppb$ with KOAc in DMAc. A similar reactivity of 2,5-dibromo-3-methylthiophene with a wide variety of heteroarenes was also showed. And, under the same operating conditions as before, we applied our procedure to 4,7-dibromobenzothiadiazole with various heteroarenes as reactants partners. The desired 4,7-diarylbenzothiadiazoles were obtained in high yields. Moreover, we succeeded to develop a method giving in two steps access to 2,5-diheteroarylated thiophene bearing two different heteroarene units, through a sequential diheteroarylation reaction. We have also realized under the same operating conditions, the direct heteroarylation of 3-bromochromen-4-one with a wide variety of heteroaromatic. This reaction tolerates a range of useful functional groups on the heteroarene.

Keywords : Aryl halides ; catalysis ; C–H bond activation ; direct arylation ; Heteroarenes ; palladium ; Atom economy ; Coupling ; Biaryls.