

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

THÈSE présentée par :

Moussa NDIAYE

soutenue le : 15 décembre 2022

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie. Chimie Organique

**Synthèse de composés hétéroaromatiques
polyazotés tricycliques et pentacycliques et
caractérisation de leurs propriétés de
fluorescence**

THÈSE dirigée par :

Pr. Franck SUZENET

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Dr. Candice BOTUHA

Dr. Xavier FRANCK

Maître de conférences, Université Sorbonne

Directeur de recherche, CNRS, Laboratoire COBRA-Rouen

JURY :

Pr. Luigi AGROFOGLIO

Dr. Candice BOTUHA

Dr. Xavier FRANCK

Dr. Federico CISNETTI

Dr. Marie-Aude HIEBEL

Pr. Franck SUZENET

Professeur, Université d'Orléans, Président du Jury

Maître de conférences, Université Sorbonne

Directeur de recherche, CNRS, Laboratoire COBRA-Rouen

Maître de conférences, Université de Clermont-Ferrand

Maître de conférences, Université d'Orléans, Co-encadrante

Professeur, Université d'Orléans



Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'institut de chimie organique et analytique de l'université d'Orléans. Je souhaite remercier l'agence nationale de recherche (ANR) pour le soutien financier.

Je tiens à remercier premièrement mon directeur de thèse Pr. Franck Suzenet et ma co-encadrant de thèse Dr. Marie-Aude Hiebel de m'avoir accordé leur confiance pour ce projet. Merci Franck, pour tes qualités humaines, ta curiosité sans faille, ton imagination et tes suggestions, ton aide que tu m'as apportée durant ma thèse.

Merci Marie-Aude, pour ta gentillesse, tes suggestions, ta curiosité, ton attention, tes encouragements, tes conseils et tes corrections pour ce manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier le Dr. Candice Botuha, maître de conférences, Université Sorbonne, le Dr. Xavier Franck, directeur de recherche, laboratoire COBRA-Rouen d'avoir accepté de juger mon travail de thèse en tant que rapporteurs. Je remercie également le Dr. Federico Cisnetti, maître de conférences, Institut de chimie Clermont-Ferrand d'avoir examiné mon travail et le Pr. Luigi Agrofoglio, professeur Université d'Orléans d'avoir accepté juger mon travail. Je tiens à remercier le Dr Frédéric Bolze pour les tests de fluorescence à deux photons.

Je remercie le Dr. Anis Tlili et le Dr. Clément Ghiazza pour leurs conseils durant mon stage à l'institut de chimie et biochimie moléculaires et supramoléculaires (ICBMS), Université Lyon 1. Je souhaite remercier le Pr. Benoît Joseph pour ses conseils et son soutien lors de mes deux années de Master à l'université Lyon 1.

Je tiens à remercier mes actuels et anciens collègues au laboratoire de l'équipe ChemBioLite Otmane Bourzikat, Thibault Brisker, Benjamin Klopp, Sarah Nassiri, Rachelle Dié, Paul Demay-Drouhard, Navod Amaratunga, Halima Roukissy, Youssou Faye, le Dr. Vincent Gutierrez, le Dr. Kamal Jouad, le Dr. Matthieu Daniel, le Dr. Omar Castillo-Aguilera et le Dr. Nicolas Chopin. Merci pour les agréables moments passés. Un grand merci au Dr Kamal Jouad et Dr. Matthieu Daniel qui m'ont accueilli et m'ont orienté au sein du laboratoire et pour leurs conseils.

Je remercie également mes amis de l'université Lyon 1 Ousseynou Ndiaye, Aboubakry Bocoum Niane, Abderrahmane Mousli, Abdou Bathily, Mansour Sall.

Un merci spécial à ma femme Fatou Diouf qui est toujours présente dans les meilleurs et les mauvais moments.

Je tiens à remercier toute ma famille qui se trouve au Sénégal, qui malgré la distance est toujours présente. Merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir cru en moi pour tous les projets entrepris. Merci à mon oncle El Momar Ndiaye de Saint-Etienne de m'avoir accueilli en France et son aide et ses conseils. Merci également à mon oncle El Abdoulaye Ndiaye de Dakar pour son aide et ses conseils.

SOMMAIRE

Sigles, Symboles et abréviations	9
Introduction générale.....	10
Partie 1 : Introduction	12
Chapitre 1 : introduction à la fluorescence	13
1. Introduction.....	13
2. Imagerie de fluorescence	13
2.1. Introduction et historique	13
2.2. Diagramme de Jablonski.....	14
2.3. Paramètres de caractérisation d'un fluorophore.....	16
2.3.1. Déplacement de Stokes.....	16
2.3.2. Rendement quantique de fluorescence	17
2.3.3. Coefficient d'extinction molaire	17
2.3.4. La brillance.....	18
2.3.5. Le temps de vie de fluorescence	18
2.4. Facteurs susceptibles d'influencer un fluorophore.....	19
2.5. Proche infrarouge.....	20
2.6. Différents types de fluorophores	21
2.7. Les fluorophores organiques.....	21
2.8. Limitations des fluorophores organiques.....	30
Chapitre 2 : Propriétés de fluorescence des triazapentalènes - contexte du sujet	32
1. Travaux antérieurs.....	32
2. Projet de thèse	36
Chapitre 3 : Rappels bibliographiques de la synthèse des tricycles polyazotés.....	38
1. Chimie des nitrènes	38
2. Synthèse à partir d'une fonction nitro	39
3. Synthèse à partir d'une fonction azoture.....	41
4. Synthèse à partir d'une fonction amine	43
4.1. Les iminoiodanes	43
4.1.1. Formation de la liaison N-N.....	45
4.1.2. Formation liaison C-N	48
5. Autres précurseurs de nitrène	52
6. Rappel bibliographique des tricycles [6-5-6] polyazotés.....	54
6.1. Synthèse des tricycles azotés [6-5-6] par formation de la liaison N-N.....	55
6.2. Synthèse des tricycles [6-5-6] azotés par formation de la liaison C-N ou C-C.....	57
7. Conclusion	62

Partie 2 : Vers des systèmes tricycliques [6-5-5] analogues des triazapentalènes	64
Chapitre 1 : Préambule et objectif	65
1. Introduction.....	65
2. Changement de nucléophilie et objectif	65
Chapitre 2 : Systèmes tricycliques [6-5-5] à base de thiophène	67
1. Introduction.....	67
2. Etat de l'art de la formation de la liaison N-S.....	67
2.1. Formation liaison N-S par voie amine	67
2.2. Formation liaison N-S à partir de N-mesyloxycarbonate	69
3. Retrosynthèse.....	70
4. Choix du précurseur aminé	71
5. Synthèse du produit 6	72
6. Essai de la cyclisation oxydante.....	74
6.1. Ajout d'un groupement attracteur.....	75
6.1.1. Synthèse du précurseur 9.....	75
6.1.2. Réaction de cyclisation avec un groupement attracteur	76
7. Conclusion et perspectives des tricycles à base de thiophène	80
Chapitre 3 : Synthèse et propriétés photophysiques des tricycliques [6-5-5] analogues des triazapentalènes.....	82
1. Introduction.....	82
2. Synthèse des tricycles à base d'imidazole.....	82
2.1. Synthèse des composés 13 et 14	83
2.2. Réaction de cyclisation	84
3. Synthèse des tricycles [6-5-5] à base d'oxazole	84
3.1. Synthèse des amines bicycliques.....	84
3.1.1. Réaction d'arylation directe	85
3.1.2. Synthèse du composé 17 selon la réaction de Stille	86
3.2. Réaction de cyclisation	87
4. Synthèse des tricycles à base de base thiazole	88
4.1. Synthèse des composés 17 et 18	88
4.2. Réaction de cyclisation	89
4.3. Propriétés photophysiques des tricycles à base de thiazole.....	90
5. Conclusion et perspectives du chapitre 3	94
Partie 3 : synthèse et propriétés de fluorescence des tricycles [6-5-6] comportant un motif 1,2-pyralique central à partir d'amines hétéroaromatiques primaires.....	96
Chapitre 1 : Synthèse des tricycles [6-5-6] comportant un motif 1,2-pyrazolique central à partir d'amine hétéroaromatiques primaires	97

1. Introduction.....	97
2. Concept de la méthode	98
3. Voie retro synthétique	99
4. Synthèse du précurseur amine.....	99
4.1. Couplage de Suzuki-Miyaura	100
4.2. Couplage de Stille	100
5. Essai de la réaction de cyclisation	103
6. Synthèse des précurseurs amines et des tricycles correspondants.....	103
6.1. Famille pyridine-pyridine.....	104
6.1.1. Pyridine non substituée.....	104
6.1.2. Pyridine substituée par un groupement électroattracteur.....	106
6.2. Famille pyrimidine-pyridine.....	108
6.2.1. Pyrimidine non substituée.....	108
6.2.2. Effet des substituants sur le noyau pyrimidine	110
6.3. Famille Pyrazine-pyridine	114
6.3.1. Famille Pyrazine simple	114
6.3.2. Pyrazine substituée	118
6.3.3. Modulation de la famille pyrazine-pyridine	119
6.4. Famille Pyrazine-hétérocycle	123
6.5. Famille benzo-pyridine	124
6.6. Mécanisme de la réaction de cyclisation	125
7. Conclusion	126
Chapitre 2 : Synthèse des tricycles [6-5-6] par voie photochimique	128
1. Introduction.....	128
2. Rappels bibliographiques de quelques précurseurs de nitrènes	128
2.1. Synthèse d'une liaison N-N.....	128
2.2. Synthèse par liaison C-N.....	129
3. Synthèse des tricycles [6-5-6] à partir des hydroxamates	132
4. Synthèse des tricycles [6-5-6] à partir des sulfinimides	136
4.1. Synthèse des précurseurs sulfinimides	136
4.2. Essai de cyclisation	137
5. Conclusion	140
Chapitre 3 : Caractérisations spectroscopiques des tricycles [6-5-6]	141
1. Introduction.....	141
2. Propriétés photophysiques dans le dichlorométhane	141
2.1. Famille pyridine-pyridine.....	141

2.2. Famille pyrimidine-pyridine.....	142
2.3. Famille pyrazine-pyridine	143
2.4. Famille pyrazine-hétérocycle	145
3. Propriétés photophysiques de la famille pyrazine-pyridine dans les solvants organiques et aqueux.....	146
4. Conclusion	150
Partie 4 : Synthèse et propriétés biphotoniques des pentacycles	152
Chapitre 1 : Brève introduction sur la fluorescence à deux photons.....	153
1. Introduction.....	153
2. Principe.....	153
3. Avantages de la fluorescence à deux photons	154
4. Mesure d'absorption ou excitation à deux photons	155
5. Relation structure-propriétés.....	156
6. CONCLUSION	158
Chapitre 2 : Synthèse des pentacycles [6-5-6-5-6].....	159
1. Introduction.....	159
2. Rétrosynthèse.....	160
3. Synthèse des précurseurs amines et pentacycles.....	160
3.1. Synthèse du pentacycle linéaire non substitué en série pyridine.....	160
3.2. Synthèse des pentacycles coudés substitués en série pyridine	167
3.2.1. Synthèse des pentacycles symétriques	167
3.2.2. Synthèse des pentacycles non symétriques.....	173
4. Synthèse des pentacycles en série pyrimidine.....	174
5. Fluorescence des pentacycles	175
6. Conclusion	177
Chapitre 3 : Synthèse des pentacycles dérivés des triazapentalènes	178
1. Introduction.....	178
2. Rétrosynthèse.....	178
3. Synthèse des amines précurseurs et du pentacycle	178
4. Conclusion	180
Conclusion générale et perspectives.....	181
Partie 5 : Partie expérimentale.....	186
Références.....	269

Sigles, Symboles et abréviations

A, C, D

A : absorbance
CCM : chromatographie sur couche mince
C : concentration
CH₂Cl₂ : dichlorométhane
DDAO : 6,8(1,3)-dichloro-7-hydroxy-9-9-diméthylacridin-2-one
DMF: N,N-diméthylformamide
DMSO: diméthylsulfoxyde

E, H, I

h : heure
HFIP : hexafluoropropan-2-ol
H₂O : eau
EtOH : éthanol
I = aire sous le spectre d'émission
IR : infrarouge

M, N

MeCN : acétonitrile
MO : micro-ondes
mn : minute
n : indice de réfraction

NBS : N-bromosuccinimide
NCS : N-chlorosuccinimide
NIS : N-iodosuccinimide

P, R

Piv : pivalate
PBS : phosphate buffer saline
ppm : partie par million
PIR : proche infrarouge
RMN : résonance magnétique nucléaire

T, U

t.a : température ambiante
TBAF : fluorure de tétra n-butylammonium
THF : tétrahydrofurane
TFE : 2,2,2-trifluoroéthanol
TMS: triméthylsilyle
T_f: température de fusion
TAP : 1, 3a, 6a-triazapentalène

Autres

ϵ = coefficient d'extinction molaire
 ϕ_f = rendement quantique
 λ_{abs} = longueur d'onde d'absorption
 λ_{exc} = longueur d'onde d'excitation
 λ_{em} = longueur d'onde d'émission
 Δ Stokes : déplacement de Stokes

Introduction générale

Au cours de ces dernières années, l'imagerie de fluorescence a permis de comprendre et d'étudier de nombreux processus biologiques du vivant. Cette technique très sensible, peu onéreuse à l'achat et au fonctionnement, est une modalité d'imagerie moléculaire de choix comparée à d'autres techniques.

Les fluorophores organiques utilisés comme marqueurs fluorescents sont devenus un outil incontournable en recherche dans l'imagerie cellulaire. Bien qu'ils puissent être utiles dans plusieurs domaines comme l'imagerie cellulaire, l'électronique, la biochimie, ces composés présentent néanmoins quelques limitations comme un faible déplacement de Stokes et/ou une faible résistance au phénomène de photoblanchiment et à l'auto-quenching. De plus ces composés peuvent souffrir de toxicité et/ou un manque de solubilité en milieu aqueux.

Dans cette optique, les composés organiques plus particulièrement les hétérocycles polyazotés, présentant des structures avec une forte conjugaison font l'objet de plusieurs études dans le domaine de la fluorescence. Parmi ces composés, les motifs tricycliques polyazotés largement étudiés au sein de notre laboratoire ont présenté des propriétés de fluorescence prometteuses comparées aux fluorophores usuels de poids moléculaire similaire.

L'enjeu principal de ces travaux de thèse est de développer de nouvelles molécules tricycliques fluorescentes, de petites tailles et de proposer de nouvelles stratégies pour leur synthèse basée sur la chimie des nitrènes. Ces nitrènes seront obtenus dans des conditions expérimentales douces à partir d'amines primaires hétérocycliques azotés via les iminoiodanes correspondants. Nous évaluerons la réactivité de ces composés et étudierons leurs propriétés de fluorescence.

Le projet de thèse présenté dans ce manuscrit est divisé en quatre parties :

La première partie reflète les divers aspects de fluorescence. Nous allons y décrire les notions fondamentales de la fluorescence, et faire ensuite l'état de l'art de différents fluorophores organiques. Enfin, nous présenterons une étude bibliographique sur les tricycles [6-5-5] et [6-5-6] polyazotés et décrirons les méthodes habituelles de formation de liaisons N-N ou C-N.

La deuxième partie de cette thèse s'intéresse au développement de nouveaux tricycles polyazotés [6-5-5] à base thiophène, d'oxazole, d'imidazole et de thiazole. Les propriétés de fluorescence des molécules obtenues seront étudiées.

La troisième partie décrit une nouvelle stratégie de synthèse de tricycles polyazotés [6-5-6] qui utilise la chimie des nitrènes au départ d'amines via des iminoiodanes. Afin de compléter cette approche et de pouvoir réaliser une liaison N-N en utilisant une nouvelle voie d'activation des nitrènes, une étude bibliographique sur l'obtention de ces nitrènes via une activation photochimique sera proposée. Les propriétés de fluorescence des molécules obtenues seront également évaluées.

La dernière partie se consacre à l'étude de pentacycles symétriques avec un enchainement [6-5-6-5-6]. Une évaluation de leurs propriétés de fluorescence sera faite à un photon puis à deux photons.

Partie 1 : Introduction

Chapitre 1 : introduction à la fluorescence

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons montrer l'importance de la fluorescence avant de décrire les notions fondamentales nécessaires à la compréhension des processus simples liés à la fluorescence. Ensuite nous allons nous intéresser plus particulièrement aux fluorophores organiques et à leurs domaines d'application.

2. Imagerie de fluorescence

2.1. Introduction et historique

La première observation de la fluorescence a été rapportée par le médecin et physicien Nicolas Monardes en 1565. Il observa une couleur bleue particulière à la surface d'une décoction de copeaux de bois de *Lignum Nephriticum*. D'autres chercheurs comme Boyle et Newton ont étudié ce bois avec plus de détails mais le phénomène n'a pas été compris¹. Le phénomène a été finalement repris et expliqué par Stokes en 1852 qui a démontré que dans le cas de la quinine, l'émission de la couleur bleue a pour origine l'absorption des radiations UV².

Depuis lors, le domaine de la fluorescence n'a pas cessé d'évoluer et différentes applications ont été découvertes. Parmi les applications, nous pouvons citer l'utilisation de la Green Fluorescent Protein (GFP) extraite d'une méduse, comme marqueur fluorescent et qui a valu un prix Nobel de Chimie en 2008 attribué à trois chercheurs, Osamu Shimomura, Roger Tsien et Martin Chalfie. Plus récemment les travaux dans le domaine de la microscopie à fluorescence à très haute résolution ont également été honoré par un prix Nobel en 2014 attribués aux trois chercheurs Eric Betzig, William Moerner et Stefan Hell. Ces découvertes font de la fluorescence un domaine important dans les sciences du vivant.

La photoluminescence est définie comme étant une émission lumineuse qui apparaît après l'irradiation d'une molécule ou substance par une radiation électromagnétique. Selon l'état d'énergie du photon excité, le processus d'émission de luminescence est différent. Deux

¹ Valeur, B.; Berberan-Santos, N. M. *Molecular Fluorescence : Principles and Applications*, Wiley-VCH, 1sted. **2001**, 1-381.

² Stokes, G. G. *Philos. Trans.* **1852**, 142, 436-562.

émissions peuvent ainsi exister : si les photons sont émis depuis un état singulet, on parle de fluorescence et s'ils sont émis depuis un état triplet, on parle de phosphorescence. Le diagramme de Jablonski permet d'illustrer ce phénomène.

2.2. Diagramme de Jablonski

L'ensemble des processus spectroscopiques sont souvent discutés et illustrés dans le diagramme de Jablonski (figure 1). C'est un outil important pour expliquer le concept de la luminescence et ce diagramme a été proposé en 1935 par Alexander Jablonski³. Il est composé de quatre niveaux : un niveau fondamental S_0 et trois niveaux d'énergie appelés des états excités (S_2 , S_1 et T_1). Il est à noter que chaque état électronique est subdivisé en plusieurs niveaux vibrationnels. Cette figure permet de voir les différents phénomènes lors d'une excitation d'une molécule. Nous observons tout d'abord le phénomène d'absorption qui correspond, suite à l'excitation de la molécule au passage d'un électron de l'état fondamental à un état S_2 de plus haute énergie appelé état excité (figure 1). Ce phénomène est suivi d'une relaxation des électrons vers l'état fondamental. Le retour des électrons à l'état fondamental se fait selon des processus non radiatif et/ou radiatif. Cette figure illustre trois exemples de processus non-radiatif (relaxation non radiative, conversion interne (CI) et conversion intersystème (CIS)). Le premier est le retour direct d'une espèce excitée à l'état fondamental conduisant à une dissipation d'énergie par un mécanisme de relaxation. Le deuxième est la conversion interne qui se produit lorsqu'un état vibrationnel peut se coupler avec un autre état vibrationnel de plus basse énergie. Le dernier est la conversion intersystème qui désigne une transition entre les états électroniques S_1 et T_1 (spin différents).

Dans le cas d'un processus radiatif, le retour de l'électron de l'état excité à l'état fondamental s'accompagne d'une émission d'un photon. Si les photons se trouvent à l'état singulet S_1 et reviennent à l'état fondamental S_0 , ce phénomène est appelé fluorescence. Si les photons passent par un état triplet T_1 avant de revenir à l'état fondamental, on parle de phosphorescence.

³ Jablonski, A. Z. *Phys.* **1935**, 94, 38-46.

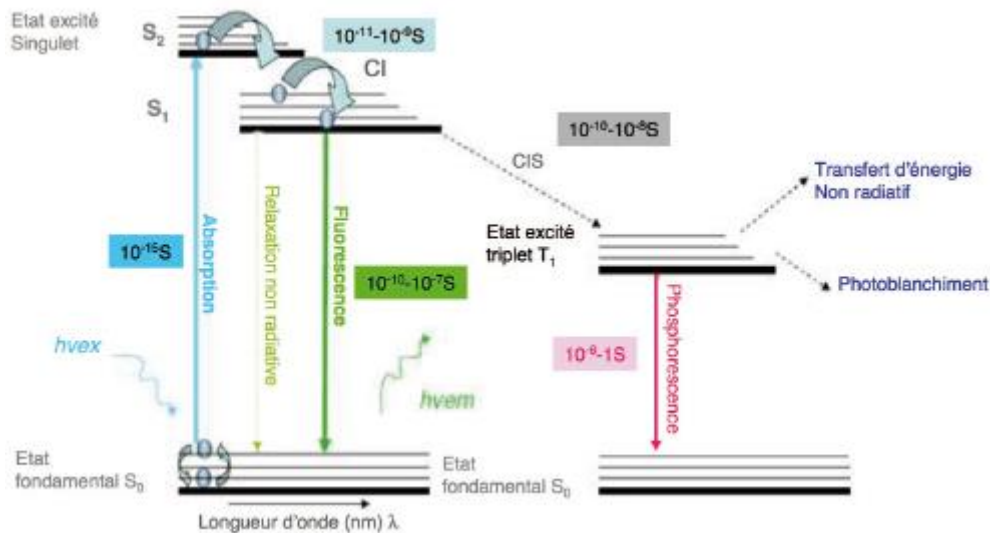


Figure 1: Digramme de Jablonski⁴

La relation de Planck-Einstein traduit le modèle corpusculaire de la lumière permettant de calculer l'énergie d'un photon (équation 1).

$$E = h \cdot \nu \quad (1)$$

E l'énergie, h la constante de Planck, ν la fréquence

La lumière étant une onde électromagnétique caractérisée par sa longueur d'onde λ et sa fréquence ν . Ces deux grandeurs sont liées par la relation (2) suivante.

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad (2) \quad c \text{ étant la célérité de la lumière}$$

Les équations (1) et (2) sont ainsi reliées pour donner la relation (3) ci-dessous.

$$(1) \text{ et } (2) \text{ soit } \lambda = \frac{h \cdot c}{E} \quad (3)$$

L'énergie d'un photon émis est inférieure à celle absorbée puisque lors de l'émission de fluorescence, une partie de l'énergie est perdue par dissipation non-radiative. Ainsi en s'appuyant à la relation de Planck-Einstein (équation 3), la longueur d'onde émise restera plus élevée que la longueur d'onde d'excitation.

⁴ Fripiat, J. G. *Revue Scientifiques*. **2015**,186 (4), 519-528

2.3. Paramètres de caractérisation d'un fluorophore

Afin de comparer des molécules fluorescentes entre elles, il est ainsi nécessaire de déterminer certains paramètres.

2.3.1. Déplacement de Stokes

D'après la relation de Planck-Einstein (équation 3), les longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont différentes. Une représentation des spectres d'excitation et d'émission est montrée dans la figure 2.

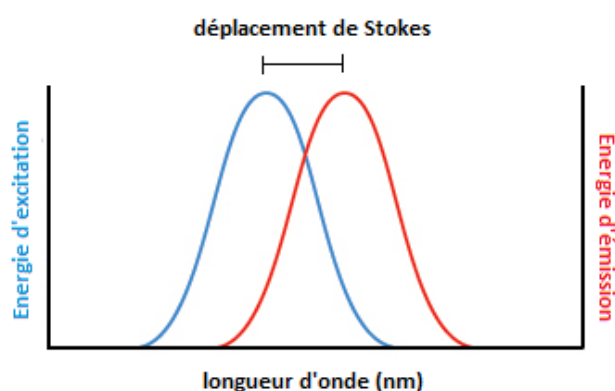


Figure 2 : spectre d'excitation et d'émission

Le déplacement de Stokes est ainsi la différence entre le maximum de la longueur d'émission et le maximum de la longueur d'onde d'excitation et s'exprime en nm. S'il est faible pour une molécule, cela se traduit par des chevauchements de courbes d'excitation et d'émission. Ce paramètre est important et propre à chaque fluorophore. Il est un élément pour le développement d'un fluorophore dans diverses applications biologiques. Certains fluorophores organiques possédant des déplacements de Stokes faibles peuvent être à la limite de détection des appareils. Par exemple, on peut citer les cyanines avec un déplacement de Stokes de 20 nm, des BODIPYs avec 10-20 nm, la fluorescéine avec environ 30 nm, etc. Si la valeur du paramètre est grande, cela se caractérise par un grand écart entre les spectres d'excitation et d'émission. Un composé possédant un déplacement de Stokes supérieur à 100 nm est rare.

2.3.2. Rendement quantique de fluorescence

Le rendement quantique de fluorescence également appelé l'efficacité de l'émission d'un photon (ϕ_f) correspond au nombre de photons émis par rapport au nombre de photons absorbés. Ce paramètre compris entre 0 et 1, peut être calculé à partir des différentes constantes de vitesses des processus radiatifs (K_r) et non radiatifs (K_{nr}).

$$\phi_f = K_r / (K_r + K_{nr}) \quad (4)$$

D'après l'équation (4), le rendement quantique peut alors avoir des valeurs proches de 1 si $K_r \gg K_{nr}$ et dans ce cas, les pertes non-radiatives sont minimisées. Le rendement quantique ϕ_f dépend de la nature de la structure électronique, mais également des facteurs environnementaux favorisant les transitions non radiatives par exemple la nature et la polarité du solvant, la concentration, la température.

Deux méthodes expérimentales sont utilisées pour mesurer le rendement quantique d'un composé fluorescent : une méthode absolue et une méthode relative. La première méthode nécessite l'utilisation d'une sphère d'intégration et la méthode relative suppose l'emploi d'un fluorophore de référence dont le rendement quantique est connu. Dans le cas de la méthode relative, il faut mesurer les intensités maximales des courbes d'absorption et les aires des courbes d'émission, de l'échantillon à différentes concentrations puis tracer les droites reliant les différents points. Ensuite la même démarche est entreprise avec le fluorophore de référence. Finalement une comparaison des pentes obtenues entre ces droites (échantillon et fluorophore de référence) permet de déterminer le rendement quantique. Nous avons adopté dans cette thèse la deuxième méthode pour effectuer nos mesures de rendement quantique.

2.3.3. Coefficient d'extinction molaire

Le coefficient d'extinction molaire ϵ ($\text{mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) est par définition la capacité d'un fluorophore à absorber l'énergie apportée par un photon à une longueur d'onde. Il est lié expérimentalement par une absorbance $A(\lambda)$, à une longueur d'onde donnée λ . Ces paramètres sont ainsi régis par une relation appelée loi de Beer-Lambert.

$$A(\lambda) = \epsilon \cdot l \cdot C \quad (5)$$

ϵ = coefficient d'extinction molaire ($\text{mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), C = concentration exprimée en mol.L^{-1} ,

l = trajet optique exprimée en cm.

2.3.4. La brillance

La brillance est définie comme étant le produit du rendement quantique et du coefficient d'extinction molaire. Elle permet d'évaluer l'intensité de la fluorescence d'un fluorophore.

$$B = \epsilon \cdot \phi_f \quad (6)$$

La brillance est souvent variable en fonction des molécules fluorescentes. En effet, le tableau 1 ci-dessous résume la nette différence de brillance entre les différents fluorophores sélectionnés. Le tryptophane (fluorophore organique) présente par exemple une valeur modeste de 600, en revanche les quantum dots présentent des valeurs très élevées de 1 800 000.

Fluorophores	Brillance
Tryptophane	600
Fluorescéine	72 000
Cyanine 5	90 000
Quantums Dot 655	1 800 000

Tableau 1: comparaison de la valeur de divers fluorophores

2.3.5. Le temps de vie de fluorescence

Des processus photophysiques radiatifs ou non radiatifs apparaissent lorsqu'un photon est absorbé. Ainsi chaque processus se produit avec une certaine probabilité déterminée par des constantes de vitesse k_i . Cette vitesse k_i est liée au temps de vie de fluorescence τ_i par la relation suivante :

$$k_i = 1/\tau_i \quad (7)$$

τ_i est appelé temps de vie de fluorescence et caractérise la durée moyenne pendant laquelle des espèces restent à l'état excité avant de revenir à l'état fondamental. Il peut être déterminé graphiquement de façon exponentielle puisque la fluorescence diminue au fur et à mesure dans le temps (figure 3). Il est à noter également que la durée de vie de fluorescence ne dépend pas de l'intensité de la fluorescence ou de la concentration du fluorophore. En revanche il peut dépendre de la température, la polarité, etc.

Temps de vie de fluorescence

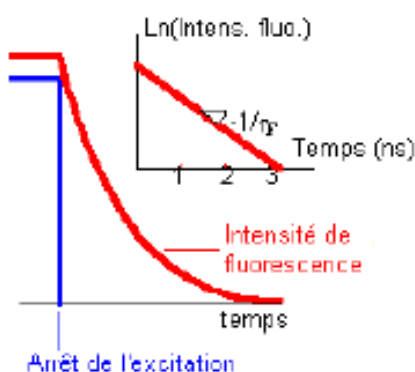


Figure 3 : détermination de la durée de vie τ_i (ordre de picosecondes à secondes)

Nous présentons ci-après quelques valeurs représentatives des temps de vie de fluorescence de l'ordre de la nanoseconde (ns). La cyanine 3 présente une durée de vie égale à 0.3 ns par exemple, la fluorescéine à 4 ns et la rhodamine 6G à 4.08 ns. Les quantum dots (généralement supérieurs à 100 ns), présentent les meilleures valeurs de durée de vie, suivis des fluorophores organiques (0.1-20 ns), les protéines fluorescentes possèdent des valeurs faibles (0.1-4ns)⁵. Ces exemples montrent ici que la durée de vie de fluorescence est dépendante des fluorophores utilisés et restent suffisamment faible de l'ordre de quelques nanosecondes.

2.4. Facteurs susceptibles d'influencer un fluorophore

❖ Photostabilité

Durant les expériences en imagerie cellulaire, le signal de la fluorescence émis peut diminuer progressivement sous l'effet d'une irradiation intense ou prolongée. Ce phénomène s'appelle le photoblanchiment. Il caractérise la perte de fluorescence d'une molécule et les principales causes semblent venir des réactions chimiques avec l'oxygène présent dans le milieu sous forme de radicaux libres ou bien d'autres réactions non spécifiques.

❖ Le solvatochromisme

C'est la propriété d'un fluorophore à voir ses longueurs d'onde d'absorption et d'émission modifiées selon la polarité du solvant dans lequel il est dissout. Nous pouvons ainsi distinguer deux solvatochromismes. Un solvatochromisme positif observé si une augmentation de la

⁵ Damalakiene, L.; Karabanovas, V.; Bagdonas, S.; Rotomskis, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (4), 473.

polarité du solvant va entraîner un déplacement bathochrome des longueurs d'ondes. Le solvatochromisme négatif cependant, correspondant à un déplacement hypsochrome des longueurs d'ondes plus courtes.

D'autres facteurs sont susceptibles d'influencer la fluorescence comme le pH. On peut ajouter les phénomènes d'inhibition, ce sont des processus qui peuvent amener la décroissance de la fluorescence (quenching, phénomène réabsorption, formation d'un complexe entre la molécule fluorescente et une espèce inhibitrice).

2.5. Proche infrarouge

Les fluorophores sont des molécules capables d'émettre de la lumière à une longueur d'onde donnée suite une excitation. Le spectre électromagnétique permet de mettre en évidence les différentes longueurs d'onde utilisées en imagerie (figure 4). Dans ce spectre, les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission peuvent se trouver du domaine ultraviolet (UV) jusqu'au proche infrarouge. Le domaine de l'UV utilise des longueurs d'ondes fortement énergétiques tandis que les longueurs d'ondes utilisées dans le domaine du proche infrarouge sont de faible énergie. Ainsi l'intérêt actuel en fluorescence est de développer des sondes lumineuses qui absorbent et émettent dans la zone du proche infrarouge. En effet cette zone non seulement utilise une énergie faible mais également elle permet d'éviter une contamination des signaux recueillis par une auto-fluorescence causée par des organites cellulaires et offre une meilleure résolution⁶.

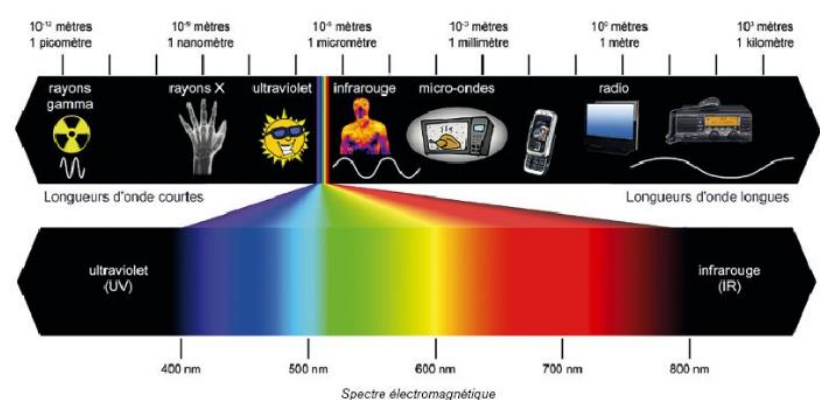


Figure 4 : spectre électromagnétique par longueur d'onde

⁶ Müller, M. G.; Georgakoudi, I.; Zhang, Q.; Wu, J.; Feld, M. S. *Appl. Opt.*, AO **2001**, 40 (25), 4633–4646.

L'imagerie proche infrarouge est une technique d'imagerie qui permet de travailler dans la zone comprise approximativement entre 650-1870 nm. Cette zone est souvent appelée fenêtre thérapeutique ou transparence biologique et se divise entre trois zones (PIR I, λ = 650-950 nm, PIR II λ = 1000-1350 nm, PIR III λ = 1550-1870 nm)⁷. Depuis quelques années, le développement de sondes proche infrarouge suscite un intérêt en raison de leur forte pénétration (jusqu'à 3 cm) dans les tissus biologiques⁸ et la diffusion limitée de ces photons par rapport aux photons visibles.

En résumé pour obtenir un bon fluorophore, il faut nécessairement un rendement quantique et un coefficient d'extinction molaire élevé, un large déplacement de Stokes accompagné d'une bonne photostabilité. De plus, une bonne résistance au phénomène de photoblanchiment, associée à une excitation et émission des fluorophores dans le proche infrarouge en ferait de bon candidat pour des études d'imagerie in vivo.

2.6. Différents types de fluorophores

Les fluorophores sont des composés dont la gamme de longueur d'onde couvre généralement la zone de l'UV-visible et proche infrarouge. Il existe principalement, quatre familles de fluorophores. Il s'agit des protéines fluorescentes⁹, les Quantum Dots^{10,11,12}, les complexes organométalliques^{13,14} et enfin les fluorophores organiques^{15,16}. Dans ce rappel bibliographique, nous allons principalement décrire la dernière famille de fluorophore qui sont les fluorophores organiques et qui consiste en grande partie cette thèse.

2.7. Les fluorophores organiques

Les fluorophores organiques les plus utilisés pour l'imagerie optique sont principalement les coumarines, les xanthènes, les cyanines, les BODIPYs et les aza-BODIPYs. Nous allons décrire

⁷ Hemmer, E.; Benayas, A.; Légaré, F.; Vetrone, F. *Nanoscale Horiz.* **2016**, *1* (3), 168–184.

⁸ Li, Y.; Liu, Y.; Li, Q.; Zeng, X.; Tian, T.; Zhou, W.; Cui, Y.; Wang, X.; Cheng, X.; Ding, Q.; Wang, X.; Wu, J.; Deng, H.; Li, Y.; Meng, X.; Deng, Z.; Hong, X.; Xiao, Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (10), 2621–2626.

⁹ Chudakov, D. M.; Matz, M. V.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Physiol. Rev.* **2010**, *90* (3), 1103–1163.

¹⁰ Jamieson, T.; Bakhshi, R.; Petrova, D.; Pocock, R.; Imani, M.; Seifalian, A. M. *Biomaterials.* **2007**, *28* (31), 4717–4732.

¹¹ Ma, Y.; Zhang, Y.; Yu, W. W. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7* (44), 13662–13679.

¹² Rizvi, S. B.; Ghaderi, S.; Keshtgar, M.; Seifalian, A. M. *Nano Rev.* **2010**, *1*, 5161.

¹³ Martinić, I.; Eliseeva, S. V.; Petoud, S. J. *Luminescence.* **2017**, *189*, 19–43.

¹⁴ Rossetti, R.; Brus, L. J. *Phys. Chem.* **1982**, *86* (23), 4470–4472.

¹⁵ Fu, Y.; Finney, N. S. *RSC Adv.* **2018**, *8* (51), 29051–29061.

¹⁶ Luo, S.; Zhang, E.; Su, Y.; Cheng, T.; Shi, C. *Biomaterials.* **2011**, *32* (29), 7127–7138.

leurs différentes voies de synthèse et leurs propriétés de fluorescence ainsi que quelques applications.

❖ Les coumarines

La coumarine simple **3'** représentée sur le schéma 1 est une molécule présente dans de nombreuses plantes¹⁷. Cependant elle est couramment modifiée sur sa position 7, avec des groupements donneurs, pour ainsi améliorer ses propriétés de fluorescence. En fixant par exemple un hydroxyle sur cette position, Sun et son équipe¹⁸ ont pu obtenir un rendement quantique de 63% et un coefficient d'extinction molaire (ϵ) égal à 17 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹. Ces dérivés coumarines ont été utilisés pour la bioimagerie^{19,20}.

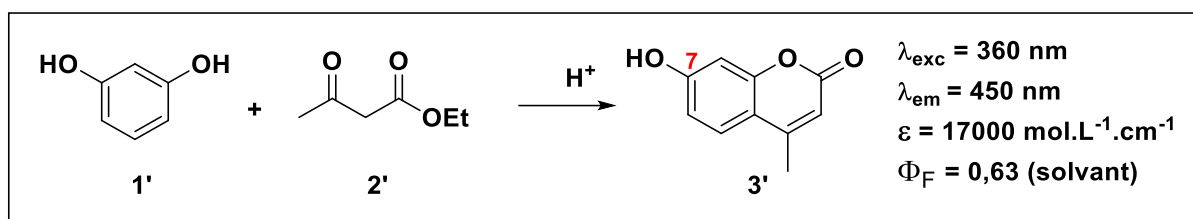


Schéma 1 : synthèse de coumarine simple

Les dérivés coumarines possèdent de large de déplacement de Stokes et de bon rendement quantique. Ils sont facilement modulables et des études récentes ont montré un déplacement de ces longueurs d'onde vers le rouge²¹ (schéma 2). Par exemple, le dérivé coumarine présenté ci-dessous possède un décalage bathochrome important en raison de l'extension de la conjugaison du cœur dihydroquinoléine avec le substituant 4-pyridyle.

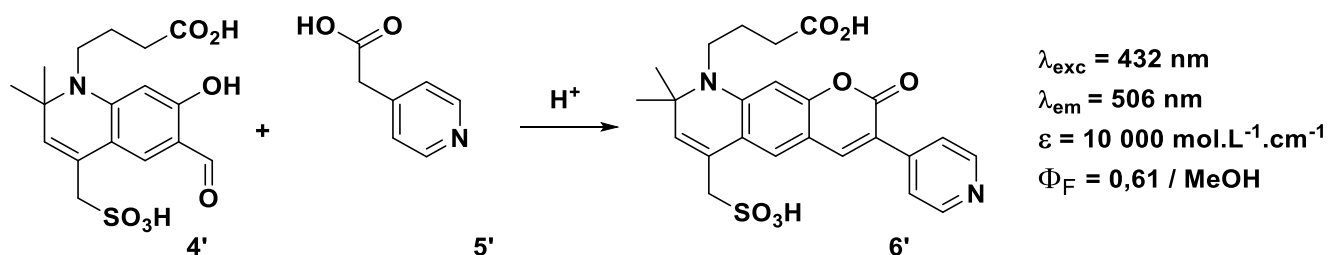


Schéma 2

¹⁷ Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vázquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17 (13), 1325–1338.

¹⁸ Sun, W.-C.; Gee, K. R.; Haugland, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8 (22), 3107–3110.

¹⁹ Lavis, L. D. *Biochemistry*. **2017**, 56 (39), 5165–5170.

²⁰ Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9 (4), 855–866.

²¹ Nizamov, S.; Willig, K. I.; Sednev, M. V.; Belov, V. N.; Hell, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (51), 16339–16348.

❖ Les xanthènes

La Fluorescéine

La fluorescéine a été synthétisée pour la première fois par Adolf Van Baeyer en 1871 (schéma 3). Elle se présente sous deux formes en fonction du pH : une forme ouverte (quinoïde) fluorescente et une forme fermée (lactone) non fluorescente. Cette molécule qui fait référence possède un très bon rendement quantique (86%) et un bon coefficient d'extinction molaire aux alentours de $90\,000\text{ mol}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Toutefois, son déplacement de Stokes est très faible, et sa photostabilité également faible, limite son emploi dans les études d'imagerie biologique.

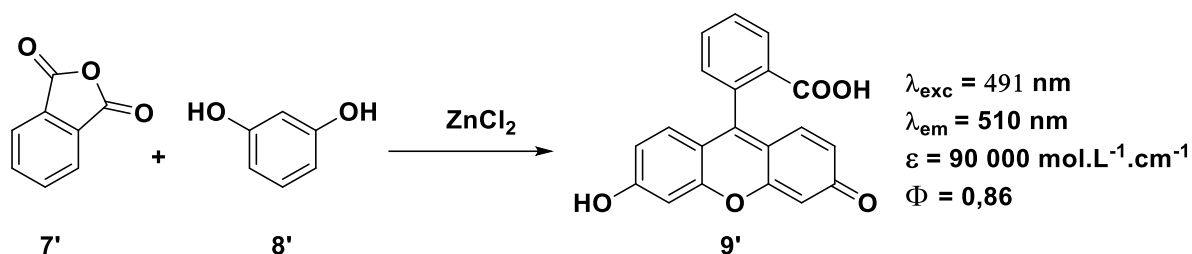


Schéma 3 : synthèse de la fluorescéine

Les rhodamines

Les rhodamines restent parmi les fluorophores les plus connus couramment utilisés (figure 5)²². Elles sont des variantes de la fluorescéine où les fonctions oxygénées (alcool et cétone) sont remplacées par des fonctions azotées (schéma 3). Elles présentent une meilleure photostabilité et possèdent des coefficients d'extinction molaire et des rendements quantiques élevés (figure 5). Elles ont été utilisées comme lasers à colorants organiques, comme pigments et comme sondes fluorescentes pour caractériser la surface de nanoparticules de polymère, détecter des polymères bioconjugués et dans l'imagerie cellulaire²³.

²² Duan, Y. ; Liu, M. ; Sun, W. ; Wang, M.; Liu, S.; Li, Q.X. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 35–43.

²³ Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (8), 2410–2433.

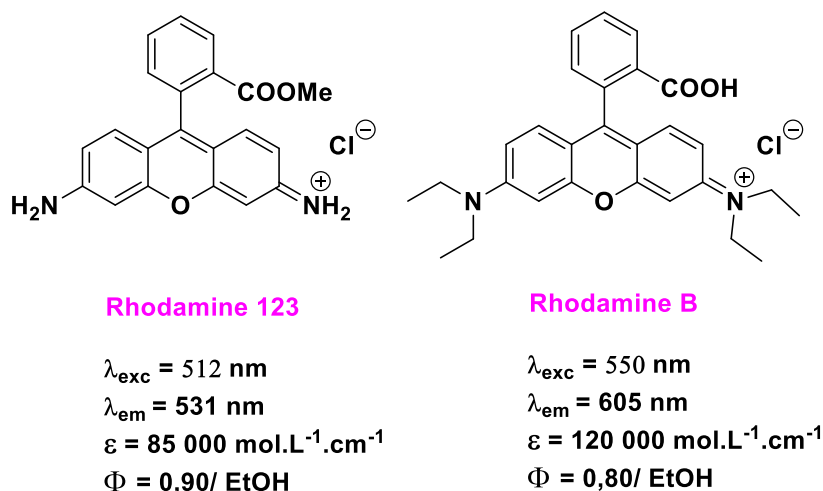


Figure 5 : exemples de rhodamines

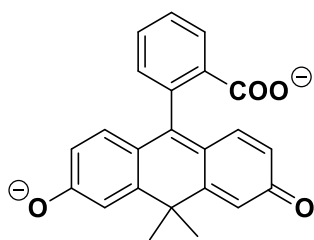
Les fluorescéines et les rhodamines absorbent généralement dans le visible. Pour déplacer les longueurs d'ondes dans le proche infrarouge, des modifications sur leur structures ont été nécessaires (figure 6), comme le remplacement de l'atome d'oxygène du noyau pyrane par un des éléments du groupe des chalcogènes (S, Se, Ge, Sn) ou par un des éléments du groupe 14 (C, Si, Ge, Sn)^{24,25,26}. Nous pouvons citer également parmi ces modifications les F-fluorescéines²⁴, les P-rhodamines ou les N-rhodamines²⁷ (figure 6).

²⁴ Ikano, T.; Nagano, T.; Hanaoka, K. *Chem. Asian. J.* **2017**, 12 (13), 1435–1446.

²⁵ Deng, F.; Xu, Z. *Chinese Chemical Letters*. **2019**, 30 (10), 1667–1681.

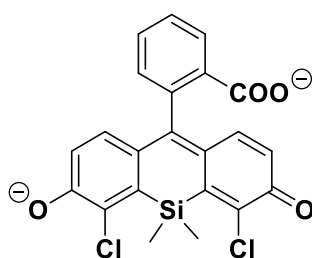
²⁶ Wang, T.; Zhao, Q.-J.; Hu, H.-G.; Yu, S.-C.; Liu, X.; Liu, L.; Wu, Q.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (70), 8781–8783.

²⁷ Sauer, M.; Nasufovic, V.; Arndt, H.-D.; Vilotijevic, I. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (8), 1567–1571.



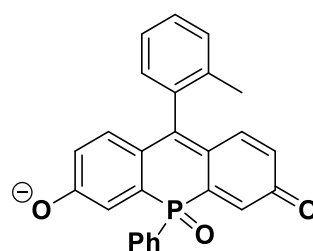
C-Fluorescéine

$\lambda_{\text{exc}} = 544 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 567 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 108\,000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,62 / \text{NaOH (0.1 N)}$



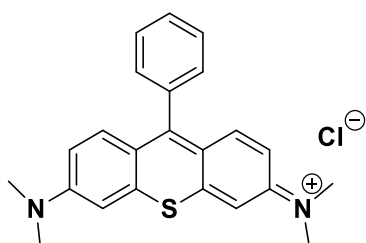
Si-Fluorescéine

$\lambda_{\text{exc}} = 591 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 607 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 120\,000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,48 / \text{NaPi}$



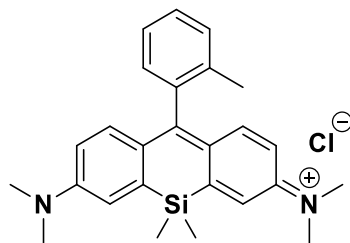
P-Fluorescéine

$\lambda_{\text{exc}} = 627 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 656 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 51\,300 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,33 / \text{NaPi}$



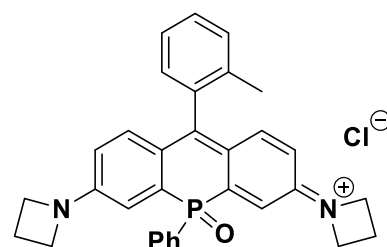
S-Rhodamine

$\lambda_{\text{exc}} = 689 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 775 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 49\,000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,18 / \text{MeOH}$



Si-Rhodamine

$\lambda_{\text{exc}} = 646 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 660 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 110\,000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,31 / \text{PBS}$



P-Rhodamine

$\lambda_{\text{exc}} = 699 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 726 \text{ nm}$
 $\varepsilon = 52\,000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
 $\Phi = 0,43 / \text{PBS}$

Figure 6 : structure de quelques dérivés de fluorescéines et de rhodamines

❖ Les phénoxazines / acridines

Les phénoxazines sont des composés analogues des rhodamines et des fluorescéines. Elles diffèrent de ces derniers par le pont azoté entre les deux phénols (schéma 4). Ces dérivés sont principalement présents dans les produits naturels et sont utilisés en tant que fluorophores en biologie²⁸. Les phénoxazines émettant à 585 nm présentent des déplacements de Stokes assez faible d'environ 13 nm et des bons rendements quantiques. Les phénoxazines non substituées sont synthétisées par une réaction entre deux résorcinols en milieu acide.

²⁸ Warther, D.; Bolze, F.; Léonard, J.; Gug, S.; Specht, A.; Puliti, D.; Sun, X.-H.; Kessler, P.; Lutz, Y.; Vonesch, J.-L.; Winsor, B.; Nicoud, J.-F.; Goeldner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (8), 2585–2590.

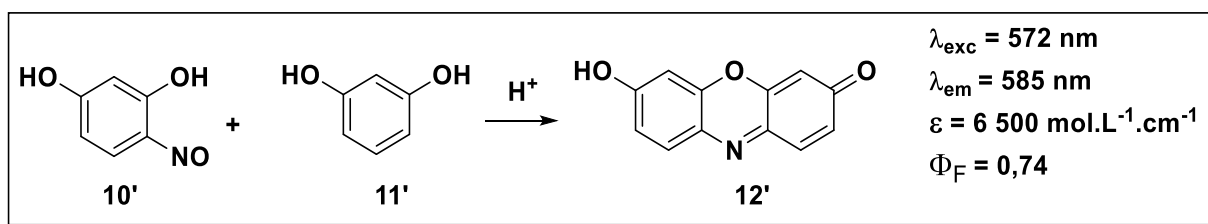


Schéma 4 : synthèse des phénoxazines

La modulation des propriétés de fluorescence est généralement effectuée par remplacement de l'oxygène central (schéma 5) donnant par exemple les dérivés acridines si un groupement gem-diméthyle est introduit (schéma 5)^{29,30}.

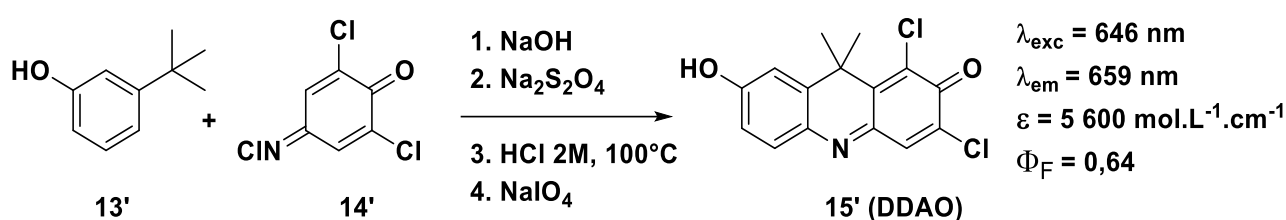


Schéma 5

❖ Les cyanines

Les cyanines sont caractérisés par une structure de type $R_2N-(CH=CH)_n-CH=N^+R_2$ (figure 7). Selon la longueur de la chaîne polyène située entre les deux hétérocycles contenant les azotes, les cyanines peuvent avoir des longueurs d'onde d'émission allant du visible au proche infrarouge (figure 7). Par exemple, la cy3 présente une absorption dans le visible mais ces homologues Cy5, Cy7 avec une extension de la chaîne polyénique provoquent un décalage bathochrome d'environ 100 nm¹⁵. Il existe certains inconvénients à l'utilisation des cyanines : leur photostabilité réduite, leur faible déplacement de Stokes et leur difficulté de synthèse pouvant limiter leur utilisation comme sondes¹³.

²⁹ Corey, P. F.; Trimmer, R. W.; Biddlecom, W. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30 (12), 1646–1648.

³⁰ Warther, D.; Bolze, F.; Léonard, J.; Gug, S.; Specht, A.; Puliti, D.; Sun, X.-H.; Kessler, P.; Lutz, Y.; Vonesch, J.-L.; Winsor, B.; Nicoud, J.-F.; Goeldner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (8), 2585–2590.

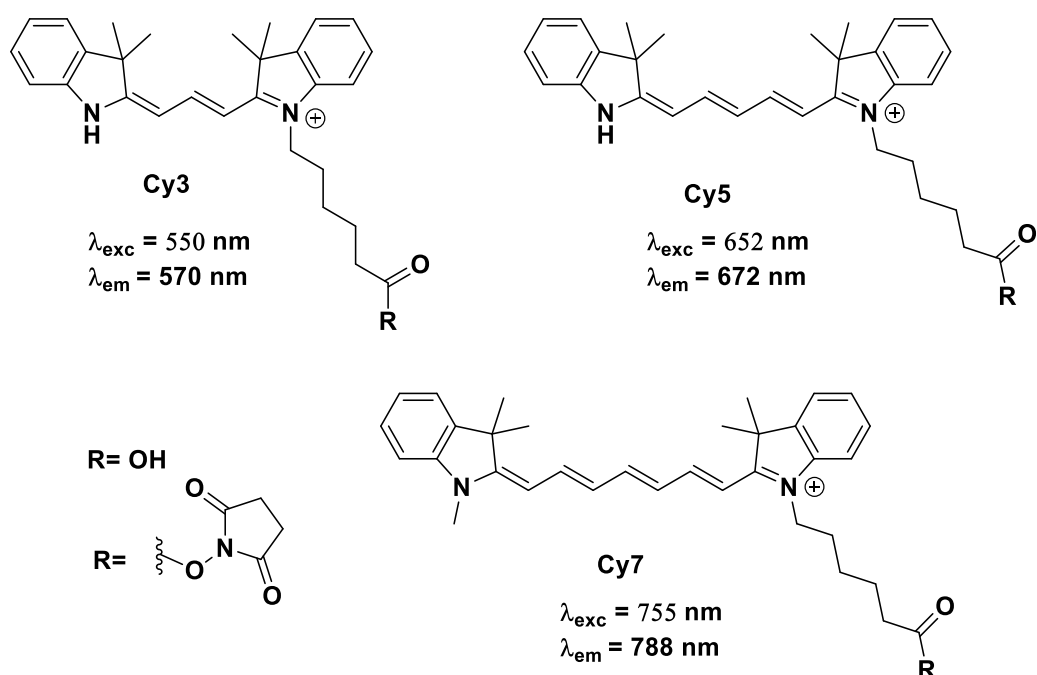


Figure 7 : structure de quelques cyanines

❖ Les BODIPYs et leur analogues aza-BODIPYs

Les BODIPYs (borondipyrrométhène) absorbent et émettent principalement dans le domaine du visible. Ils sont caractérisés par des rendements quantiques élevés ($>0,8$), des déplacements de Stokes faibles³¹. Le schéma 6, présente l'un des premiers exemples de BODIPY obtenu à partir de deux pyrroles via une réaction Vilsmeier-Haack, suivi d'une complexation avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

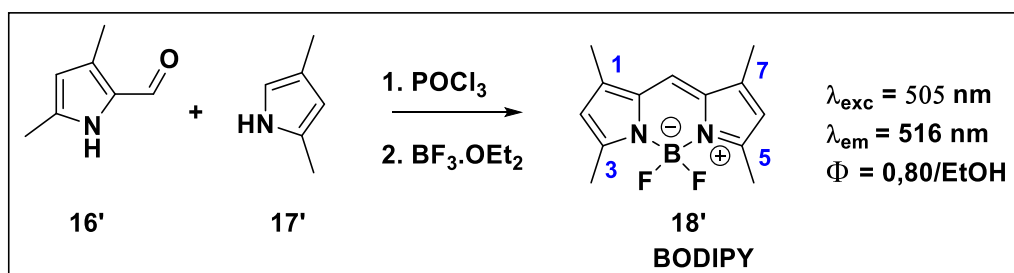


Schéma 6 : structure de BODIPY

Ces caractéristiques spectrales sont modifiables par des substitutions adéquates de la partie dipyrrométhène. Différentes études ont été rapportées pour déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission vers le proche infrarouge. Par exemple, Goeb et Ziessel³² ont décrit

³¹ Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 4891–4932.

³² Goeb, S.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2007**, 9 (5), 737–740.

une approche qui repose sur la fonctionnalisation du noyau en position 1, 2, 3, 5, 6 et 7 par des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques (figure 8).

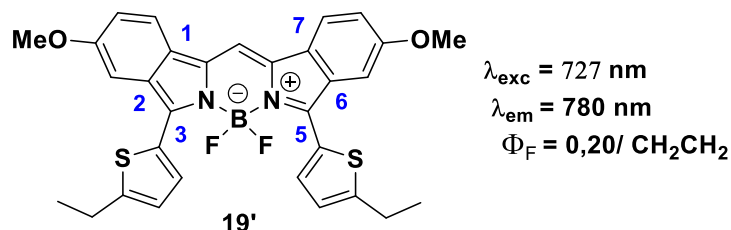


Figure 8

La famille des aza-BODIPYs quant à elle, se distingue du motif BODIPY par le remplacement d'un atome d'azote sur la position méso (figure 9 a). Ces aza-BODIPYs absorbent dans le proche infrarouge contrairement aux BODIPYs³³. Ils possèdent de fort coefficient d'extinction molaire et de bon rendement quantique (figure 9 b). Cependant ils sont insolubles dans l'eau et parfois difficilement soluble dans les solvants organiques. Ils ont été utilisés en tant que sondes en bioimagerie³⁴, capteurs chimiques pour la détection des ions métalliques³⁵, laser à colorants organiques³⁶, cellules photovoltaïques³⁷.

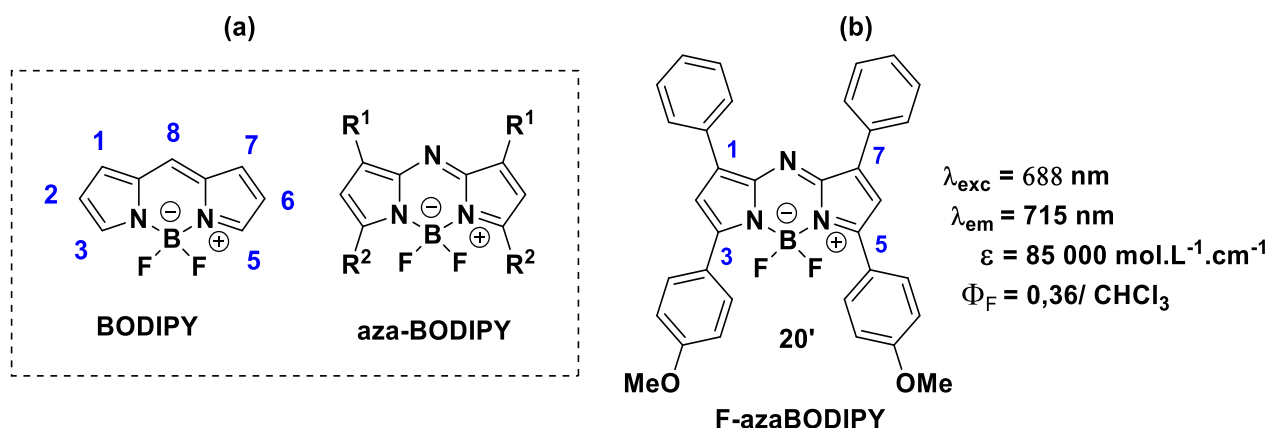


Figure 9 : structure générale des aza-BODIPYs.

Du point de la synthèse, la stratégie la plus utilisée pour l'obtention des aza-BODIPYs symétriques et dissymétriques a été développée (schéma 7). Elle se repose sur le passage d'un intermédiaire aza-DIPY obtenu selon deux voies de condensation. La première condensation

³³ Killoran, J.; Allen, L.; Gallagher, J. F.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2002**, 17, 1862–1863.

³⁴ Daly, H. C.; Sampedro, G.; Bon, C.; Wu, D.; Ismail, G.; Cahill, R. A.; O'Shea, D. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 135, 392–400.

³⁵ Coskun, A.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org Lett* **2007**, 9 (4), 607–609.

³⁶ Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (9), 2290–2310.

³⁷ Bessette, A.; Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (10), 3342–3405.

(voie symétrique) se fait à partir 1,3-diaryl-4-nitrobutanone et d'ammoniac. La deuxième quant à elle est issu de deux pyrroles distincts dont l'un possède une fonction nitroso en position 2 du pyrazole. Ces deux pyrroles sont issus de la 1,3-diaryl-4-nitrobutanone.

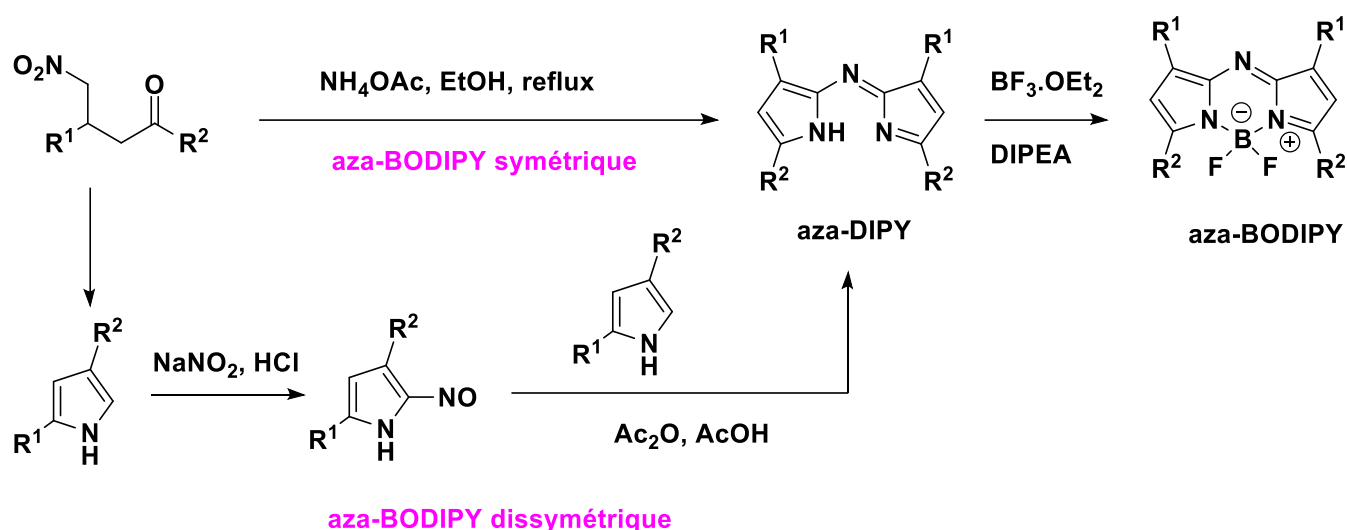


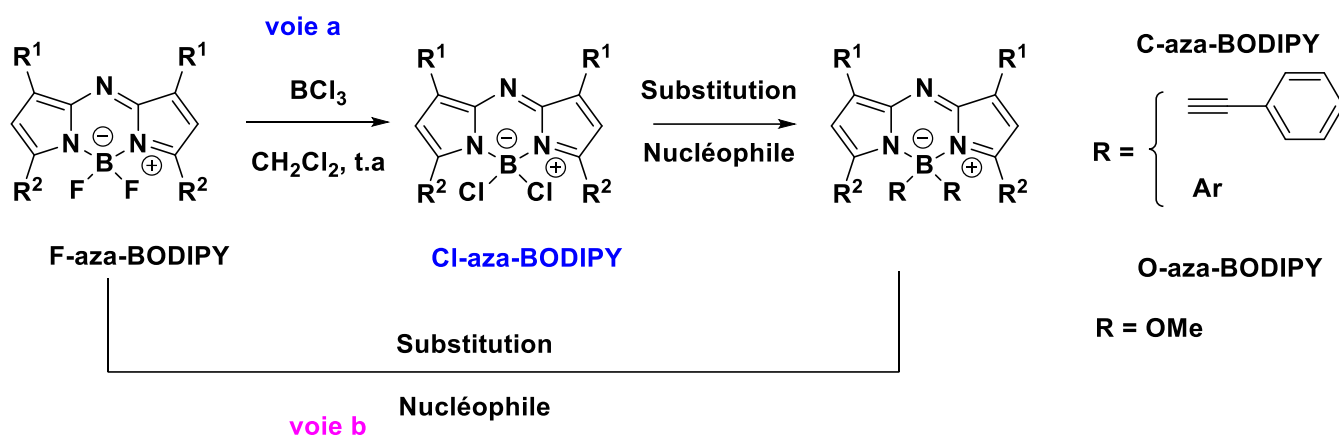
Schéma 7

Plusieurs études ont également été développées pour moduler et améliorer les propriétés de fluorescence des aza-BODIPYs^{38,39}. Par exemple, une modulation peut concerner les substituants du bore (schéma 8). La substitution de l'halogène sur l'atome de bore est une approche intéressante. En effet, le remplacement des atomes de fluors (F-aza-BODIPYs) à l'aide de trichlorure de bore (BCl_3) à température ambiante dans le dichlorométhane permet d'accéder aux Cl-aza-BODIPYs qui peuvent facilement subir une substitution nucléophile en présence des réactifs de Grignard ou d'alcoolates permettant d'introduire ainsi une variété de substituants sur le bore (schéma 8, voie a). Ces substitutions peuvent également se faire à partir des F-aza-BODIPYs (schéma 8, voie b)⁴⁰.

³⁸ Zhao, W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (11), 1677–1679.

³⁹ Donyagina, V. F.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Lukyanets, E. A. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49 (42), 6152–6154.

⁴⁰ Diaz-Rodriguez, R. M.; Burke, L.; Robertson, K. N.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (11), 2139–2147.



2.8. Limitations des fluorophores organiques

Nous avons présenté précédemment divers fluorophores organiques couramment utilisés. Ces fluorophores présentent quelques limitations pour pouvoir les exploiter pleinement en imagerie biologique :

Ces fluorophores présentent généralement des déplacements de Stokes assez faibles (phénoxazines, fluorescéine, coumarines, BODIPYs, aza-BODIPYs) qui peuvent causer une erreur de mesure de la fluorescence dû au rapprochement des deux bandes d'absorption et d'émission. Par exemple, les fluorophores comme les rhodamines ou les fluorescéines présentant des déplacements de Stokes entre 20 et 30 nm ont tendance à subir ce phénomène (auto-quenching) lors d'un marquage⁴¹.

La plupart des expérimentations biologiques se déroulent en milieu physiologique aqueux. Il est ainsi important que le fluorophore ait une solubilité aqueuse suffisante. Or la plupart de ces composés sont développés autour d'un cœur polycyclique aromatique (coumarines, fluorescéines, rhodamines...) ou d'hétérocycles (hétéro)aromatiques (BODIPY, cyanines...). Ces cœurs sont fortement lipophiles, de ce fait présentent une solubilité aqueuse limitée. Des solutions sont entreprises afin de rendre les fluorophores plus hydrophiles avec l'ajout par exemple de fonctions carboxylates ou sulfonates.

⁴¹ Lakowicz J. R. Principles of fluorescence spectroscopy, 3rd ed. Springer, New York, 2006.

A cela il faut mentionner le phénomène de photoblanchiment (destruction de la molécule sous l'activation de la lumière) qui est généralement observé lors d'une irradiation intense ou prolongée. Ce phénomène diminue ainsi la stabilité du fluorophore. La difficulté de synthèse de la plupart des fluorophores organiques et des modifications sur ces fluorophores peut également être un frein pour leur développement.

Toutes ces limitations et le manque d'agent d'imagerie efficace nous poussent à développer de nouveaux fluorophores organiques. Dans ce contexte, ce projet de thèse s'intéresse au développement de nouveaux tricycliques [6-5-5], [6-5-6] et pentacycliques condensé et fonctionnalisable à l'image des triazapentalènes développés au sein du laboratoire. Nous allons décrire d'abord la famille des triazapentalènes avec ses propriétés de fluorescence pour une meilleure compréhension du contexte de ce projet de thèse.

Chapitre 2 : Propriétés de fluorescence des triazapentalènes - contexte du sujet

Dans ce chapitre, nous allons décrire le contexte dans lequel, le sujet a été proposé.

1. Travaux antérieurs

En 2011, l'équipe de Namba⁴² a publié les propriétés de fluorescence des dérivés du 1,3a,6a-triazapentalène (TAP) dont leur synthèse est présentée sur le schéma 9. Il s'agit d'une synthèse cascade impliquant une cycloaddition de Huisgen, une substitution nucléophile intramoléculaire suivie d'une élimination. Ces composés possédant une structure mésoïonique hautement condensée présentent des propriétés spectroscopiques prometteuses.

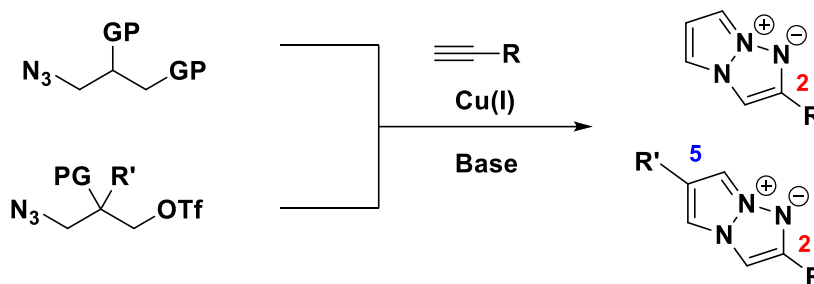


Schéma 9

Le TAP non substitué émet dans le bleu à une longueur d'onde d'émission de 389 nm et présente un faible rendement quantique de 1,7% (figure 10).

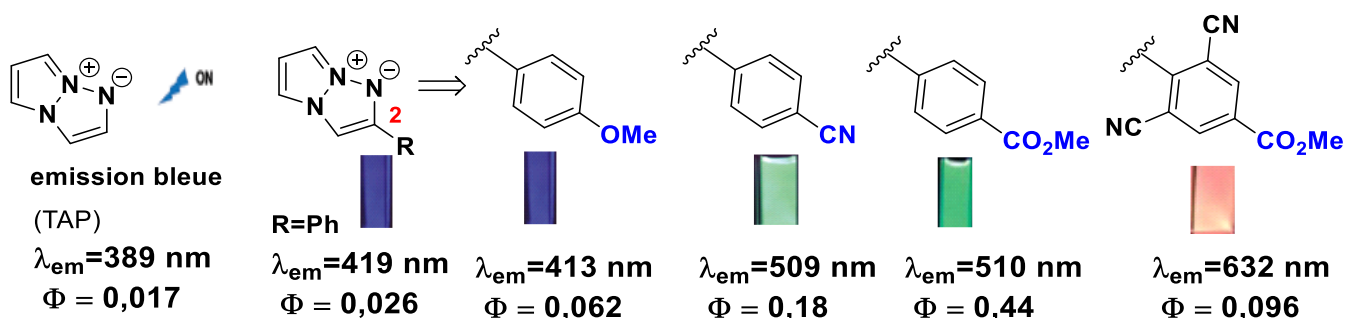


Figure 10 : influence des groupements fixés sur le TAP.

⁴² Namba, K.; Osawa, A.; Ishizaka, S.; Kitamura, N.; Tanino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (30), 11466–11469.

La fonctionnalisation du bicyclic TAP en position 2 a permis de moduler les propriétés spectroscopiques en terme de longueur d'onde d'émission et de rendements quantiques etc. (figure 10). Par exemple, la présence du groupement phényle ($R = Ph$) en position C2 sur le TAP a permis un effet bathochrome des longueurs d'onde d'émission et d'augmenter le rendement quantique (figure 10)⁴³.

Ensuite, l'utilisation de groupements aryles substitués avec des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs a montré leur grande influence sur les propriétés de fluorescence (figure 10). Ainsi le TAP substitué possédant le groupement phényle ester ($\Phi-CO_2Me$) se démarque avec de bonnes propriétés de fluorescence à l'état liquide. Il émet dans le vert avec un bon rendement quantique (44%) alors qu'avec le substituant phényle cyano ($\Phi-CN$), le rendement quantique de fluorescence n'est que de 18%. La fonctionnalisation avec deux groupements cyano et ester (CO_2Me) permet d'identifier une molécule qui émet dans le rouge ($\lambda_{em} = 632\text{ nm}$) dans le dichlorométhane.

En 2016, l'équipe de Dehaen⁴⁴ a décrit des TAP substitués en position 3 par des groupements aromatiques à partir des dérivés d'acétophénone (schéma 10).

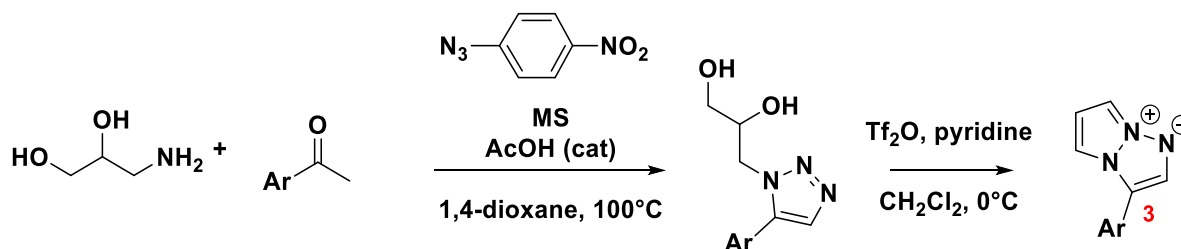


Schéma 10

Le TAP ayant un groupement méthyle ester (CO_2Me) fixé en para sur le phényle (figure 11 a, position 3) a montré de très bonnes propriétés de fluorescence avec un excellent rendement quantique de 79%. Les auteurs rapportent que les deux fluorophores avec les groupements cyano et ester sont parmi les triazapentalènes les plus fluorescents décrits dans la littérature à cette période³⁷.

⁴³ Namba, K.; Osawa, A.; Nakayama, A.; Mera, A.; Tano, F.; Chuman, Y.; Sakuda, E.; Taketsugu, T.; Sakaguchi, K.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (2), 1083–1093.

⁴⁴ Verbelen, B.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2016**, 18 (24), 6412–6415.

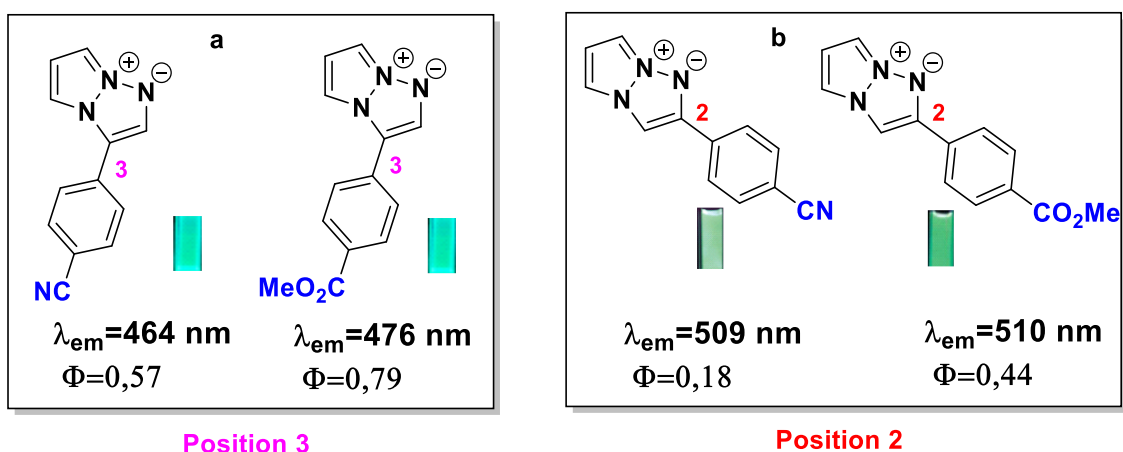


Figure 11 : comparaison de la fluorescence dans le CH_2Cl_2 des TAP substitués en position 2 et 3.

En comparant les positions 2 et 3 (figure 11), on remarque que les rendements quantiques des TAP substitués en position 3 s'avèrent plus élevés que ceux des TAP en position 2. En contrepartie les TAP substitués en position 2 (figure 11 b) émettent à une plus grande longueur d'onde que les dérivés TAP substitués en position 3 (figure 11 a).

Namba⁴⁵ a également étudié l'incidence d'un groupement en position 5 sur le TAP. Ainsi par exemple la fixation du méthoxy sur la position 5 permet d'augmenter le rendement quantique (passage de H, 18% à OMe, 57%) (figure 12) dans le dichlorométhane sans que cela ne change la longueur d'onde d'émission.

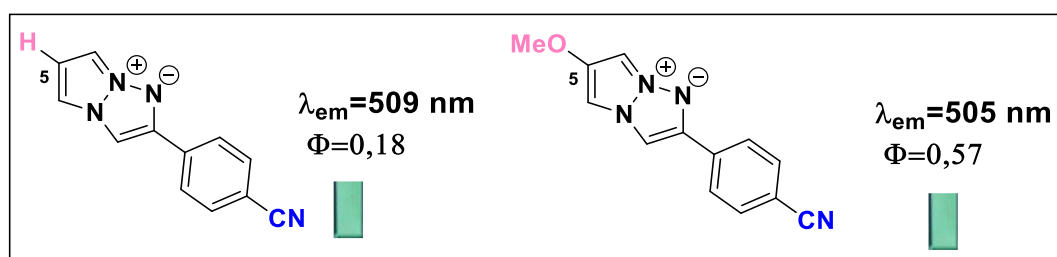


Figure 12 : rôle des substituants en position 5

Des études plus poussées sur des composés tricycliques comportant un noyau à 6 chaînons fusionné au TAP dépourvu d'azote comme le benzotriazapentalene (figure 13 a) ont été rapportées par Lynch et Hung⁴⁶ (synthèse à détailler ultérieurement). La présence du cycle

⁴⁵ Namba, K.; Mera, A.; Osawa, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Org. Lett.* **2012**, 14 (21), 5554–5557.

⁴⁶ B. M. Lynch; Y. Hung. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 218–219.

benzénique fusionné a conduit à la perte de fluorescence du motif triazapentalène comme cela a été confirmée par Namba et coll⁴².

Afin d'espérer recouvrir une fluorescence pour les triazapentalènes fusionnés, notre équipe s'est intéressée aux triazapentalènes fusionnés contenant un ou plusieurs atomes d'azote (figure 13 b)⁴⁷. Les propriétés photophysiques de ces composés ont également été rapportées par l'équipe⁴⁸.

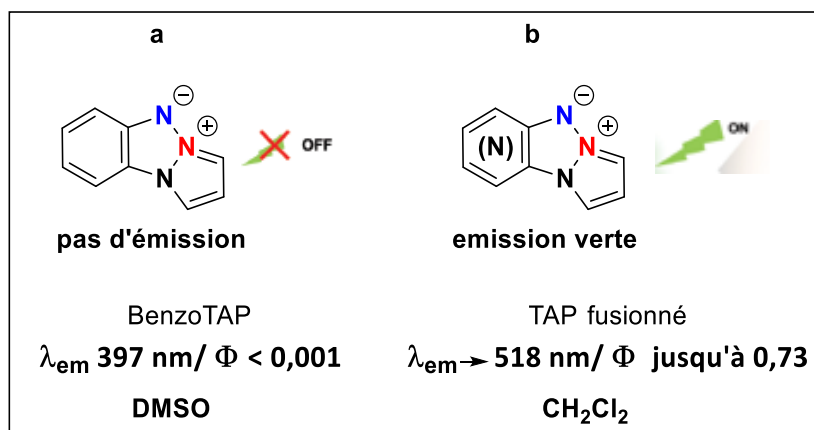


Figure 13 : structures des TAP fusionnés

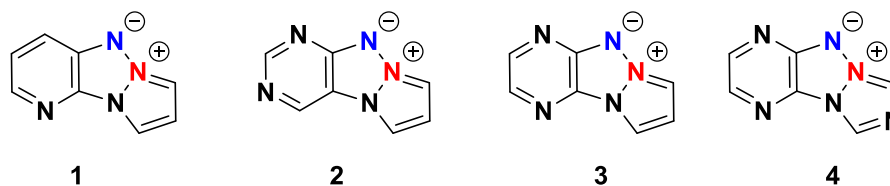
Ces propriétés sont modulables en fonction de la position de l'atome d'azote et de la nature du tricycle. Le tableau 2 ci-dessous présente les résultats obtenus.

L'introduction d'azote sur le cycle à 6 chaînons mène à des émissions de fluorescence allant jusqu'à 516 nm pour deux atomes dans le DMSO. Nous observons ici que lorsqu'un seul atome d'azote est introduit sur le cycle fusionné (entrée 1, composé **1**), la longueur d'onde d'émission est de 446 nm. Le deuxième atome d'azote introduit en 1,3 (série pyrimidine) (entrée 2, composé **2**) entraîne une diminution de la longueur d'onde d'émission mais augmente son rendement de fluorescence. En revanche l'ajout de ce deuxième atome d'azote en 1,4 (série pyrazine) (entrée 3, composé **3**) permet d'obtenir les meilleurs résultats en terme de longueurs d'onde d'émissions, de rendement quantique et de brillance. Par ailleurs pour la série pyrazine, l'introduction d'un atome d'azote supplémentaire sur le pyrazole (composé **4**)

⁴⁷ Nyffenegger, C.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Jarry, C.; Léger, J.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 9567–9573.

⁴⁸ Sirbu, D.; Diharce, J.; Martinić, I.; Chopin, N.; Eliseeva, S. V.; Gérald G.; Petoud, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (54), 7776–7779.

a entraîné une diminution de la longueur d'onde d'émission à 470 nm dans le CH₂Cl₂ et une légère diminution des propriétés de fluorescence.



Entrée	Composés	Solvants	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ_{max}	ϕ_F	B
1	1	DMSO	387	446	59	18700	0.018	340
2	2	DMSO	362	440	78	1200	0.15	180
3	3	DMSO	418	516	98	15500	0.15	2300
4	3	DCM	415	495	80	12000	0.41	4900
5	4	DCM	410	470	60	12100	0.37	4500

Tableau 2 : spectroscopies des TAP fusionnés

Aux vues de ces résultats, il est indéniable que le nombre d'atomes d'azote et leur position sur les deux cycles latéraux exercent une influence très importante sur les paramètres de la fluorescence. Nous avons donc envisagé d'étudier le comportement de la fluorescence si la nature du cycle à 5 latéral (pyrazole ou triazole) change.

2. Projet de thèse

Notre objectif de la thèse est de développer de nouveaux composés tricycliques [6-5-5] ou [6-5-6] fluorescents. Ainsi nous avons envisagé de développer la synthèse des tricycles polyazotés présenté sur le schéma 11 via des réactions intramoléculaires entre un nitrène singulet et un partenaire nucléophile conduisant à la formation de liaison N-N ou N-S.

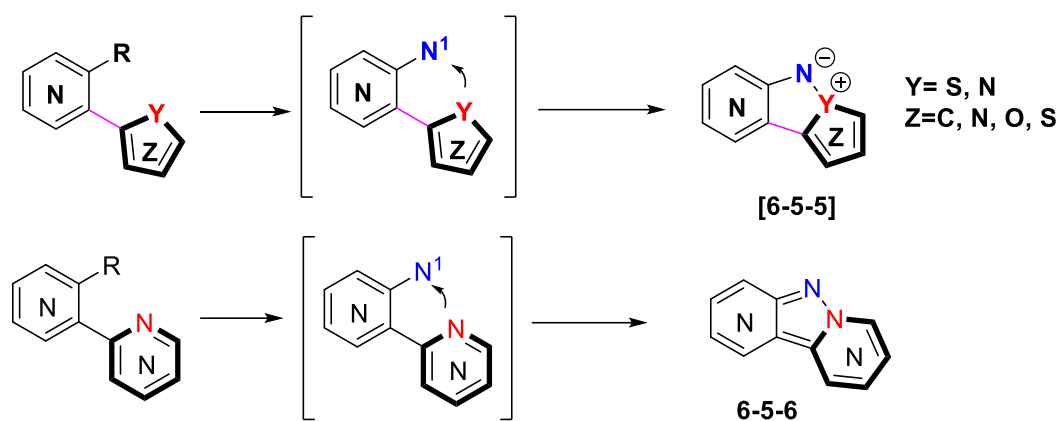


Schéma 11

Dans cette logique, nous allons faire l'état de l'art de la synthèse des homologues triazapentalènes [6-5-5] et bien évidemment des tricycles [6-5-6]. Une étude détaillée des divers précurseurs de nitrène permettant la formation des liaisons voulues (schéma 11) sera décrite.

Chapitre 3 : Rappels bibliographiques de la synthèse des tricycles polyazotés

Ce chapitre va décrire les voies de synthèse permettant la formation de la liaison N-N ou C-N faisant intervenir un intermédiaire nitrène.

1. Chimie des nitrènes

Les nitrènes découverts depuis plus d'un siècle⁴⁹, sont des intermédiaires réactionnels intervenant dans de nombreuses réactions chimiques. Ils sont des espèces monovalentes neutres à 6 électrons de valence et sont les agents les plus prometteurs pour l'introduction d'atome d'azote dans une molécule⁵⁰. Les nitrènes et carbènes (homologues carbonés), ont la même réactivité. En effet, ils ont tous les deux la capacité de se réorganiser ou de s'insérer facilement dans diverses liaisons. Du fait de leur déficience électronique (6 électrons), on distingue ainsi deux états principaux (figure 14) : l'état singulet et l'état triplet.

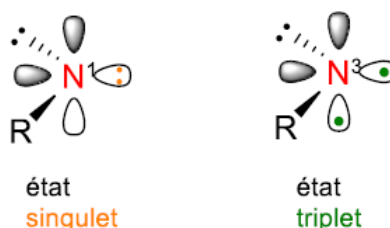


Figure 14 : états de l'espèce nitrène

Le nitrène état singulet a une réactivité différente de celui de l'état triplet. En effet, dans l'état singulet, les électrons de l'azote sont appariés deux par deux alors que dans l'état triplet les deux électrons sont non appariés. De ce fait, l'état singulet possède une lacune électronique, ce qui lui confère un caractère très électrophile tant dis que l'état triplet sera très réactif vis-à-vis des réactions radicalaires. Ces deux états sont parfois liés puisque l'état singulet peut évoluer vers l'état triplet via une conversion intersystème^{51,52}.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'hétérocycles polycycliques via la formation de liaison N-hétéroatome. Ces dernières se font grâce à un nitrène singulet et un

⁴⁹ Tiemann, F. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1891, 4162–4167.

⁵⁰ Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7384–7395.

⁵¹ Carra, C.; Bally, T.; Albini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5552–5562.

⁵² Hrovat, D. A.; Waali, E. E.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8698–8699.

hétéroatome (soit un azote ou un soufre) de façon à piéger le nitrène très électrophile. Nous allons détailler durant cette recherche bibliographique, les méthodes existantes par la formation d'un nitrène. Pour cela, nous présenterons différents précurseurs de nitrènes : les dérivés nitrés, les azotures et les amines hétéroaromatiques.

2. Synthèse à partir d'une fonction nitro

En 1965, Lynch et Hung ont rapporté le premier dérivé benzotriazapentalène par déoxygenation d'une fonction nitro⁴⁶ (schéma 12). Le nitrène est généré en présence de $P(OEt)_3$ (agent réducteur) dans des conditions drastiques ($T > 160^\circ C$). L'azote nucléophile du pyrazole réagit de façon intramoléculaire sur le nitrène électrophile pour permettre la cyclisation, tout en créant la liaison N-N (Schéma 12).

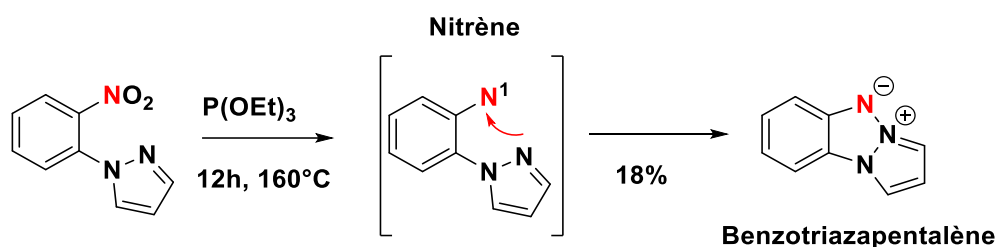


Schéma 12

Le mécanisme de cette réaction a été largement rapporté dans la littérature (schéma 13). Ainsi deux voies passant un intermédiaire nitroso sont proposées. Cadogan and coll⁵³ décrivent la voie 1. L'addition de $P(OEt)_3$ sur le composé nitré génère l'intermédiaire **A**. Ce dernier après une élimination directe du phosphate de triéthyle permet d'accéder au nitroso **C**. Le deuxième équivalent de $P(OEt)_3$ réagit sur le nitroso **C** pour donner le nitrène singulet **D** en libérant du phosphate de triéthyle. Une deuxième voie a été proposée par Boyle⁵⁴. L'intermédiaire **A** (commun aux deux voies) se réarrange pour procurer l'intermédiaire oxaphosphiridinium **B**. Ce dernier se transforme en son nitroso **C** en libérant du phosphate de triéthyle. Le processus de mécanisme se répète une deuxième fois pour conduire à l'intermédiaire nitrène très électrophile **D** (schéma 13).

⁵³ Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc. Resumed* **1965**, 4831–4837.

⁵⁴ Boyle, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3880–3882.

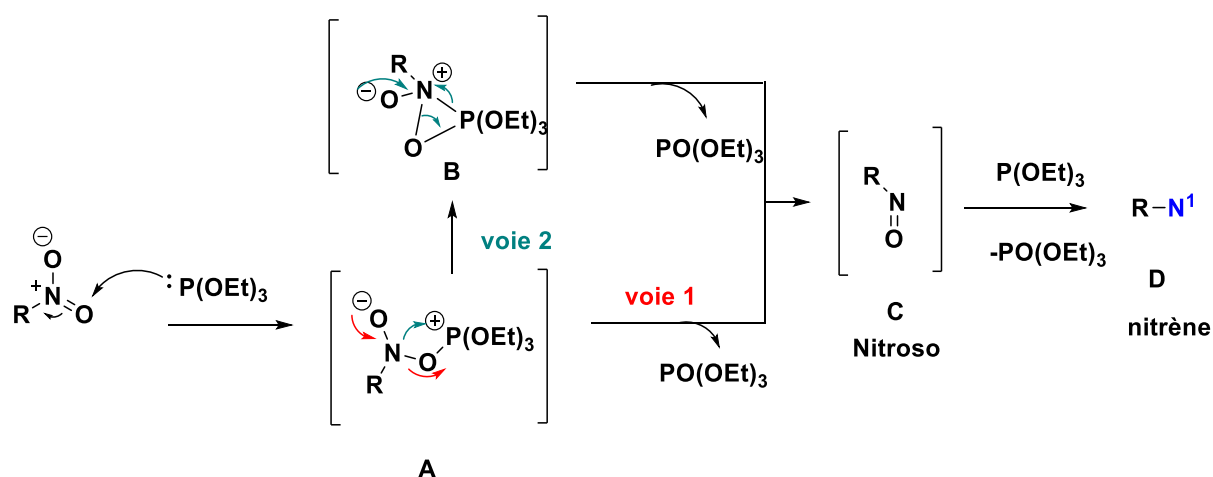


Schéma 13

Depuis la synthèse de ce premier exemple, le nombre de publications par voie nitrée n'a cessé d'accroître. En 1967, d'autres composés tricycliques et tétracycliques ayant un noyau triazapentalène ont été synthétisés par l'équipe de Carboni⁵⁵ (schéma 14). Cette étude a été réalisée en utilisant des solvants avec un haut point d'ébullition et ne réagissant pas avec les intermédiaires réactionnels. Ceci permet d'éviter les sous-produits de la réaction. Les solvants les plus utilisés sont essentiellement le O-xylène, la décaline ou le dichlorobenzène. La réaction fonctionne également sans solvant car l'agent réducteur, le triéthylphosphite peut être considéré comme le solvant.

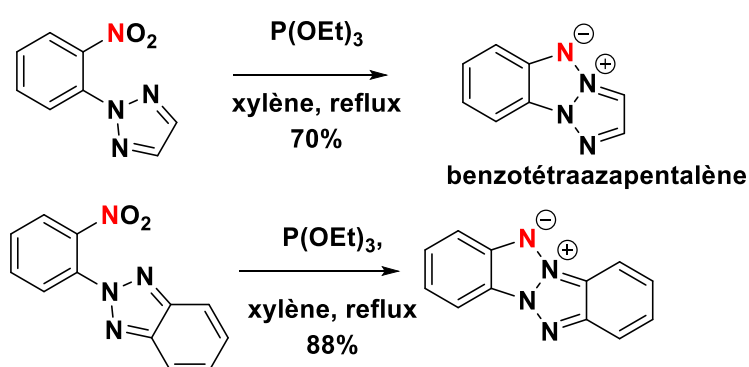


Schéma 14 : obtention des tétrazapentalènes par thermolyse

En 2008, la synthèse de triazapentalène accolé à des noyaux comme la pyridine a été réalisée pour la première fois au sein de l'équipe⁴⁷ (schéma 15). Cette voie « nitro » réalisée par activation microonde permet d'obtenir des rendements allant de 20 à 92% (schéma 15 a). En

⁵⁵ Kauer, J. C.; Carboni, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2633–2637

revanche l'introduction d'un groupement électrodonneur sur le noyau pyridine limite la réactivité et empêche la cyclisation. En effet, l'espèce nitrène serait attaquée par le doublet libre du P(OEt)₃ en excès pour donner le phosphoramidate avec un rendement de 25%⁴⁷ (schéma 15 b).

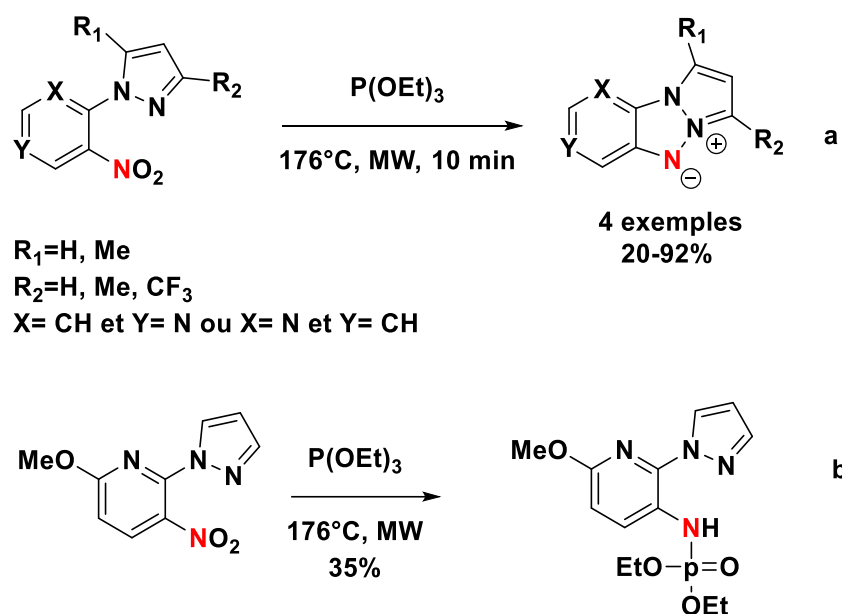


Schéma 15 : thermolyse à partir de précurseurs nitro

3. Synthèse à partir d'une fonction azoture

L'une des sources de nitrène bien connue dans la littérature, est la voie passant par les azotures aromatiques. Ces derniers peuvent générer le nitrène de deux manières : la thermolyse utilisant des températures élevées ($T > 160^\circ\text{C}$) et une condition beaucoup plus douce appelée photolyse où une excitation à une certaine longueur d'onde lumineuse permet de générer un nitrène.

La génération d'un nitrène singulet par photolyse des azotures a été décrite par le groupe de Albini (schéma 16)⁵¹. Le milieu réactionnel est irradié à une onde lumineuse de 254 nm à température ambiante dans l'éthanol permettant d'obtenir le benzotriazapentalène à hauteur de 24% (schéma 16, a). Le faible rendement obtenu s'explique par la formation de sous-produits tels que l'amine issu de la réduction de l'azoture et la dimérisation du produit de départ à hauteur de 18%. Une deuxième étude a démontré que si le pyrazole est disubstitué, avec des substituants méthyles avec un effet donneur (+I), l'attaque du pyrazole

sur le nitrène singulet est favorisée permettant d'accéder au benzotriazapentalène avec un excellent rendement de 72% (schéma 16 b)⁵⁶.

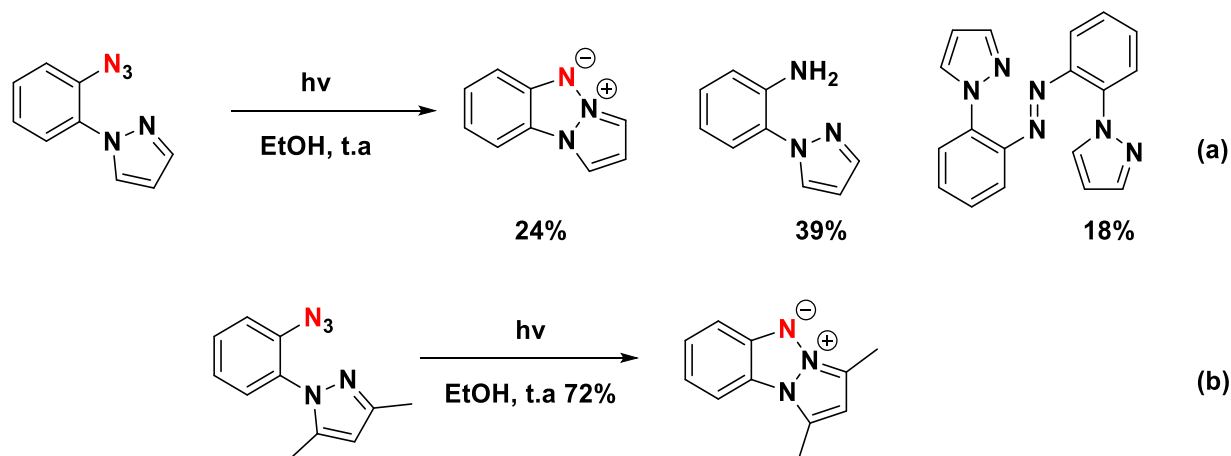


Schéma 16

En 1967, la première synthèse du noyau tétrazapentalène par la thermolyse d'un azoture a été décrite par l'équipe de Minoli⁵⁶ (schéma 17).

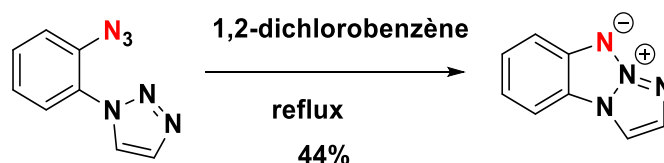


Schéma 17 : synthèse de triazapentalène par thermolyse

En 2009, notre équipe⁵⁷ décrit la synthèse de triazapentalène selon cette stratégie pour des applications dans le domaine des matériaux énergétiques. Les triazapentalènes obtenus dans ce cas sont fusionnés à des noyaux hétérocycliques comme la pyrazine (schéma 18).

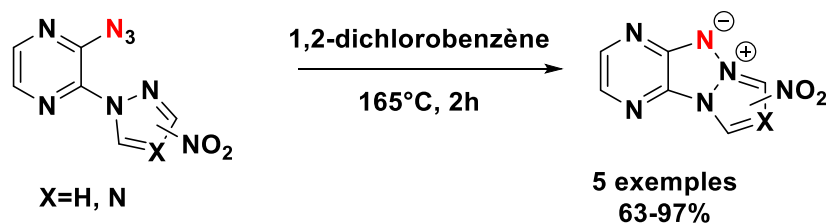


Schéma 18 : synthèse de TAP fusionné développé au laboratoire

⁵⁶ Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (18), 6928–6934.

⁵⁷ Nyffenegger, C.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2009**, 2009 (08), 1318–1320

Suite à la découverte des propriétés de fluorescence des triazapentalènes fusionnés à un noyau pyrazine au sein de l'équipe, de nombreuses structures analogues ont été synthétisés et évalués par spectroscopie ⁵⁸. Une première illustration du potentiel en imagerie cellulaire a également été rapportée⁴⁸.

Cette méthode de synthèse à partir des substrats azotés requiert des températures élevées (>160°C) parfois incompatible avec certains substrats selon leurs sensibilités. Pour pallier à cette problématique, une voie alternative de formation de la liaison N-N a été envisagée. Elle utilise des amines hétéroaromatiques comme substrat de départ et passe par une espèce intermédiaire de type iminoiodane.

4. Synthèse à partir d'une fonction amine

Les iminoiodanes ont été décrits comme étant des précurseurs de nitrène et sont très employés dans diverses réactions pour créer une liaison N-N ou C-N⁵⁹.

4.1. Les iminoiodanes

En 1975, l'équipe de Yamada rapporte la synthèse du tosyliminoiodobenzène (PhINTs) à partir de p-toluènesulfonamide dans le MeOH en présence de KOH et de PIDA à température ambiante (schéma 19)⁶⁰. Cette synthèse a permis d'accéder au PhINTs avec un rendement de 70%.

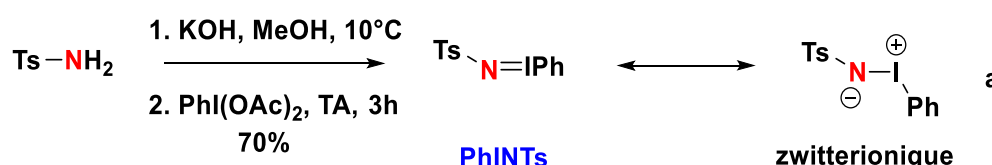


Schéma 19

L'azote est doublement lié à un atome d'iode et présente différentes formes limites de résonance. Pour comprendre la réactivité des iminoiodanes, les auteurs ont fait réagir le PhINTs avec le thioanisole ou le triphénylphosphine à 100°C, ce qui permet d'accéder au sulfinimide et à l'iminophosphorane avec des rendements de 49% et 69% respectivement

⁵⁸ Suzenet, F. ; Sirbu, D. ; Guillaumet, .G. ; Bonnet, P. **2017**, WO2017013135A1

⁵⁹ Darses, B.; Rodrigues, R.; Neuville, L.; Mazurais, M.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (3), 493–508.

⁶⁰ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361–362.

(schéma 20). Les auteurs précisent qu'à température ambiante, l'iminoiodane ne se décompose pas en son nitrène et la réaction n'a pas eu lieu.

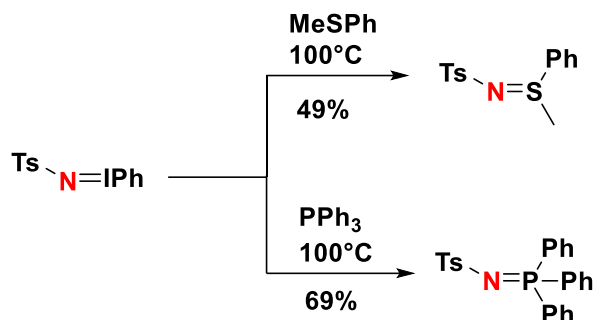


Schéma 20

La plupart des iminoiodanes stables qui peuvent être isolés sont des analogues de PhINTs (schéma 21). Ils possèdent un groupement sulfonamide qui permet de stabiliser la charge négative de l'azote. De plus le groupement phényle est capable de délocaliser la charge positive sur l'iode. Finalement la thermolyse de l'iminoiodane (100°C) permet donc de générer un nitrène en libérant du PhI.

groupe fort électro attracteur

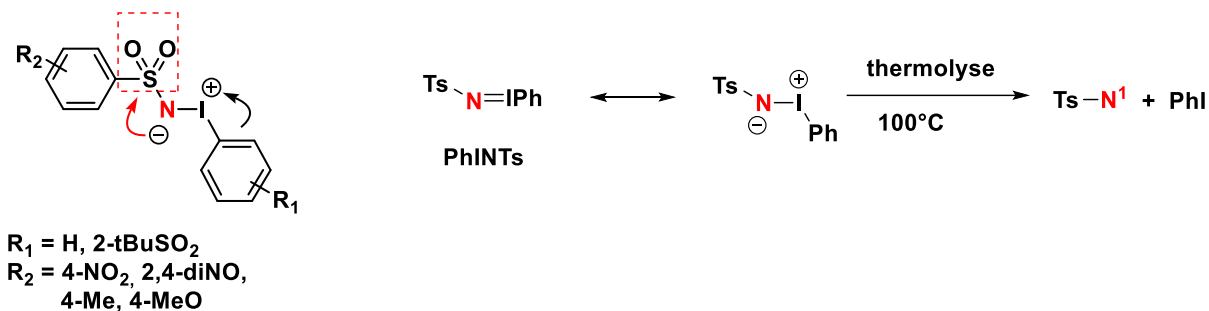


Schéma 21

Depuis cette synthèse, les iminoiodanes ont été obtenus en présence de $\text{PhI}(\text{OR})_2$ à partir d'un grand nombre de substrats aminés systématiquement porteur de groupes électroattracteurs comme des carbamates, des sulfonamides, des amides et plus rarement des amines primaires hétérocycliques appauvris en électrons etc. Nous allons détailler les voies de synthèse permettant la formation de la liaison N-N avant de décrire des exemples pour la formation de la liaison C-N.

4.1.1. Formation de la liaison N-N

La formation de la liaison N-N via l'utilisation d'un oxydant comme l'iode hypervalent est peu décrite à notre connaissance. Néanmoins il existe quelques exemples obtenus à partir des amines hétéroaromatiques appauvries en électrons permettant de stabiliser l'intermédiaire comme évoqué précédemment. L'équipe de Boyer⁶¹ décrit le premier exemple de synthèse pour la création de la liaison N-N utilisant le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (schéma 22). Cette méthode très intéressante décrit la synthèse du composé **21'** à partir du diaminofurazane en présence de diacétoxyiodobenzène à température ambiante dans l'acétone (schéma 22). Les auteurs obtiennent un seul produit avec un rendement de 25%, qui semble être le point de départ pour la formation de la liaison N-N.

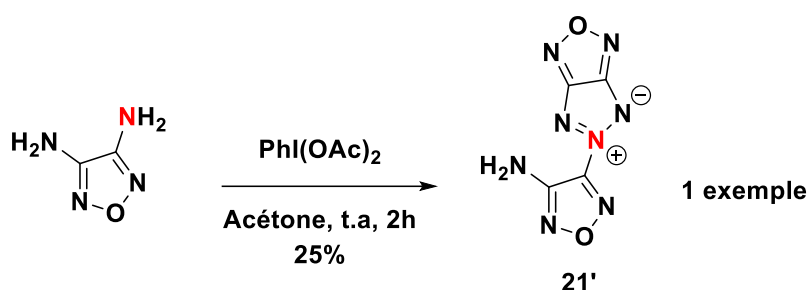


Schéma 22

En 2000, l'équipe de Prakash⁶² développe la synthèse de la 1,2,3-triazolo[1,5-a]pyridine à partir d'hydrazones en utilisant le diacétoxyiodobenzène dans le CH_2Cl_2 à température ambiante (schéma 23 a). En 2009 l'équipe de Sajiki⁶³ réalise la synthèse très efficace des dérivés pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diones via la formation d'une liaison N-N intramoléculaire à partir de dérivés 5-iminométhyl-6-aminouracil en utilisant le diacétoxyiodobenzène comme oxydant et le DMF comme solvant à 80°C (schéma 23, b). Cette méthode permet d'accéder à 80°C à une série de noyaux pyrazolo[3,4-d]uracile avec des rendements compris entre 40 et 92%. Nous pouvons remarquer une fois de plus pour ces deux exemples, l'utilisation de deux types d'« amines » très appauvries en électrons permettant de renforcer la stabilisation de l'intermédiaire.

⁶¹ Gunasekaran, A.; Trudell, M. L.; Boyer, J. H. *Heteroat. Chem* **1994**, 5, 441–446.

⁶² Prakash, O.; Gujral, H. K.; Rani, N.; Singh, S. P. *Synthetic Communications* **2000**, 30, 417–425.

⁶³ Sajiki, H.; Monguchi, Y.; Hattori, K.; Maegawa, T.; Hirota, K. *HETEROCYCLES* **2009**, 79, 669.

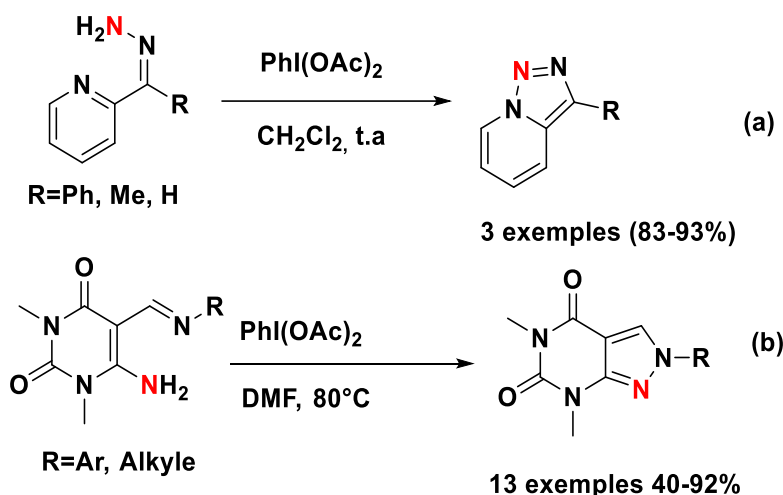


Schéma 23

Récemment, une nouvelle méthode d'accès aux triazapentalènes fusionnés a été développée au sein du laboratoire⁶⁴. Elle utilise des conditions douces via des amines hétérocycliques facilement accessibles comme source d'azote électrophile et ce, en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (schéma 24). Cette nouvelle voie de synthèse permet de s'affranchir des conditions drastiques de la thermolyse requises avec les précurseurs nitrés ou azoturés. Cette nouvelle méthode a nécessité l'emploi d'amines hétérocycliques (cycle à 6 chaînons) fortement appauvris en électrons et l'utilisation d'un partenaire nucléophile très riche en électrons. Les auteurs ont constaté que les amines hétérocycliques les plus appauvris en électrons ont conduits aux meilleurs résultats avec d'excellents rendements de cyclisation, confortant ainsi l'importance de l'appauvrissement en électrons de l'amine. La série pyridine n'a fonctionné quant à elle, qu'en présence d'un groupement électroattracteur. Pour le partenaire nucléophile, les triazoles ou les nitropyrazoles pauvres en électrons sont apparus comme des limites à la réaction de cyclisation.

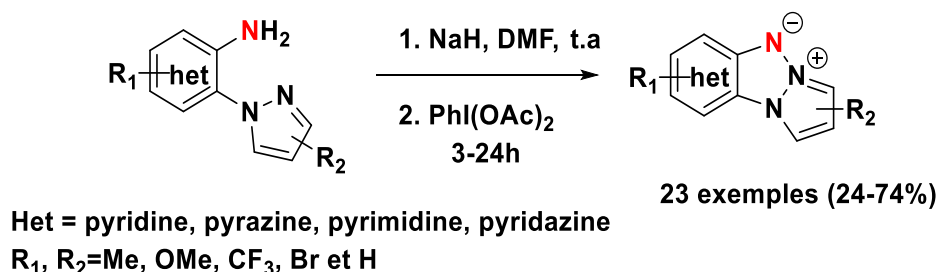


Schéma 24

⁶⁴ Daniel, M.; Hiebel, M.-A.; Guillaumet, G.; Pasquinet, E.; Suzenet, F. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26*, 1525–1529.

Le choix du solvant est également important pour que la réaction ait lieu. En effet, l'utilisation des solvants tels que HFIP, TFE et MeCN ne mènent à aucun produit de cyclisation et conduisent à une dégradation quasi-instantanée du produit de départ. L'emploi du MeOH ne permet pas d'accéder au produit souhaité. Ce sont finalement les solvants hautement polaires et aprotiques (DMSO et DMF) qui permettent de conduire aux meilleurs rendements. Les auteurs précisent que l'utilisation de deux équivalents de PhI(OAc)₂ permet d'obtenir une conversion totale et une amélioration du rendement. L'utilisation du réactif periodane bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PhI(OCOCF₃)₂) mène à une dégradation totale du milieu alors que le bis(tert-butylcarbonyloxy)iodobenzène (PhI(OPiv)₂) conduit à des rendements similaires à ceux obtenu avec le PIDA (PhI(OAc)₂). Le rôle de la base est également crucial puisque l'absence de base ne mène au produit de cyclisation qu'à hauteur de 9%. Les bases de type NaOH et NaH ont conduit à des rendements de cyclisation similaires mais restent meilleurs que le tert-butylate de potassium (t-BuOK). Le couple NaH/DMF est préférée afin de minimiser d'éventuelles réactions secondaires que pourraient induire l'anion hydroxyle en série hétéroaromatique.

En 2017, l'équipe de Maestre⁶⁵ a rapporté la formation de la liaison N-N zwitterionique en faisant réagir le PhINTs avec des amines tertiaires aliphatiques en présence d'un catalyseur à base d'argent (schéma 25). La réaction est efficace avec divers substrats. Aucun produit souhaité n'est observé en l'absence du catalyseur.

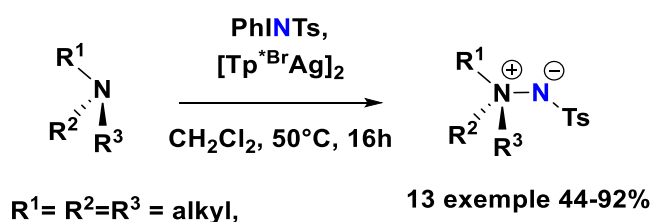


Schéma 25

Un essor de l'utilisation des nitrènes pour la création de la liaison N-N a été constaté grâce à l'utilisation de l'iode hypervalent, mais cela a été encore plus spectaculaire pour la formation de liaison C-N.

⁶⁵ Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (6), 2216–2223.

4.1.2. Formation liaison C-N

Les iminoiodanes ont largement été utilisés pour la formation de la liaison C-N à partir de substrats tels que les sulfonamides^{66,67} les carbamates⁶⁸, les amides⁶⁹ en présence d'un catalyseur métallique en donnant lieu à des réactions d'aziridination⁷⁰ ou de C-H amination (schéma 26). En effet, ces substrats ont un fort caractère électroattracteur permettant de stabiliser l'intermédiaire iminoiodane obtenu.

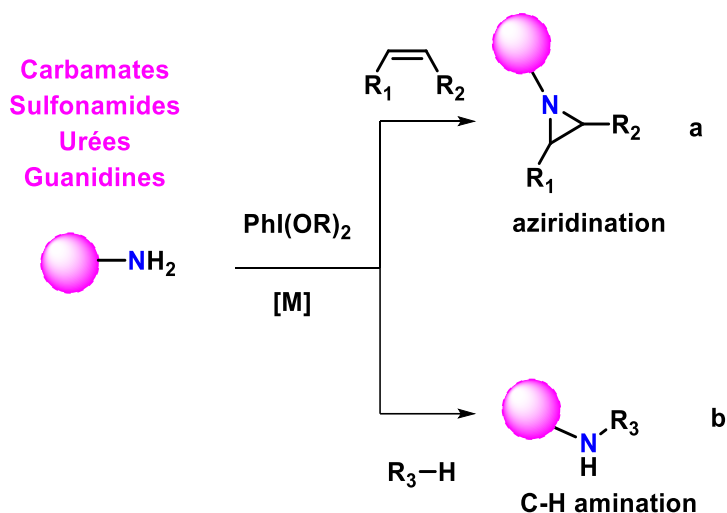


Schéma 26 : réactions d'aziridination ou de C-H amination à partir des amines en présence d'iode hypervalent

Un mécanisme général de la réaction d'aziridination a été proposé par l'équipe de Dauban (schéma 27)⁵⁹. Il commence par une addition de l'amine sur l'iode hypervalent pour former l'espèce iminoiodane. Ensuite le catalyseur (M) réagit avec l'intermédiaire iminoiodane pour conduire à l'intermédiaire métallo-nitrène en libérant du PhI. L'alcène réagit avec le métallo-nitrène pour donner l'aziridine en régénérant le catalyseur.

⁶⁶ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2327–2329.

⁶⁷ Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935–6936.

⁶⁸ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 598–600.

⁶⁹ Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5996–6005

⁷⁰ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744–6746.

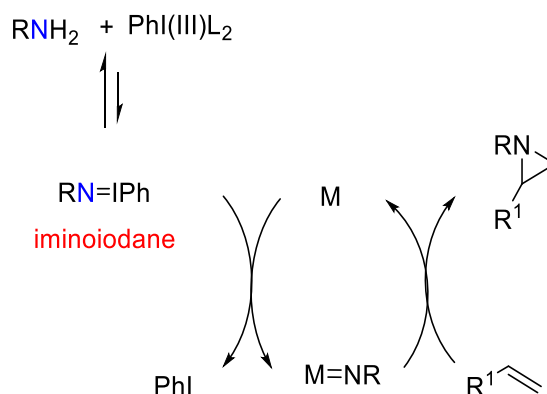


Schéma 27 Mécanisme d'aziridination proposé par Dauban

En 2011, l'équipe d'Antonchick a décrit la synthèse des carbazoles sans catalyseur à partir d'amines via une CH-amination intramoléculaire d'un cycle aromatique (schéma 28)⁷¹. Les auteurs ont insisté sur l'importance du solvant utilisé et celle des groupements protecteurs sur l'amide (schéma 28 a). En effet, l'emploi du MeOH ne permet pas d'accéder au produit de cyclisation. L'utilisation des solvants polaires tels que l'acétonitrile et le nitrométhane mènent à des rendements de 10% alors que la réaction dans le trifluoroéthanol permet d'obtenir le produit souhaité à hauteur de 41%. En revanche, la cyclisation fonctionne très bien dans le hexafluoroisopropanol (HFIP) avec un excellent rendement de 81%.

Ensuite les auteurs ont mis l'accent sur la nécessité d'avoir un groupement électroattracteur à proximité de l'azote (schéma 28 b). L'emploi des substrats comme les sulfonamides, les carbamates, les amides permet d'obtenir le produit de cyclisation avec des rendements allant de 47 à 81%. En revanche, lorsqu'une amine primaire (R=H) ou substituée par un benzyle est utilisée, la réaction n'a pas eu lieu. Ceci montre bien l'importance de la stabilisation de l'intermédiaire ou de l'accroissement de l'acidité de l'amine de départ par un groupement électroattracteur.

⁷¹ Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (37), 8605–8608.

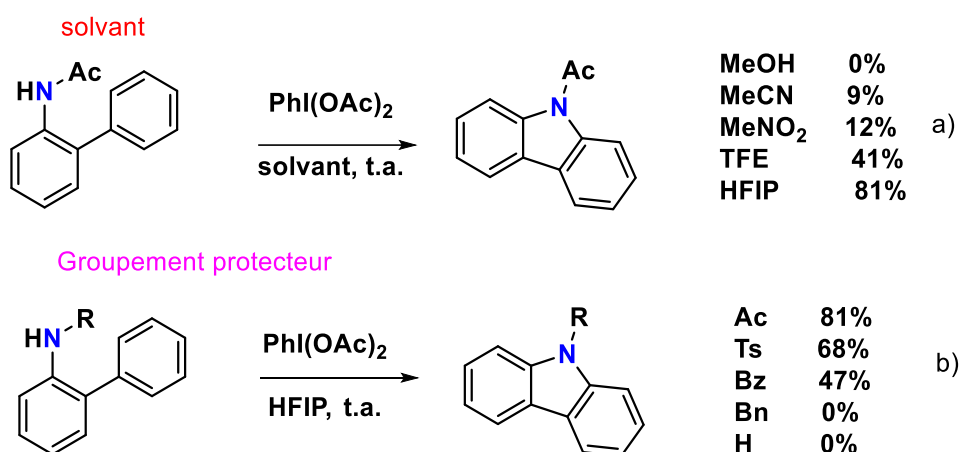


Schéma 28

Un mécanisme pour cette réaction a été proposée (schéma 29). L'amide s'additionne sur l'iode hypervalent pour former l'intermédiaire **A** en libérant de l'acide acétique. Ensuite le départ du PhI et d'un acétate de l'intermédiaire **A** permet de générer le cation nitrénium **B** très électrophile. Le noyau phényle riche en électrons vient s'additionner sur le cation nitrénium **B** pour donner l'intermédiaire **C** qui se réaromatise aussitôt pour obtenir le produit de cyclisation. Les auteurs suggèrent que le solvant permet une stabilisation du cation nitrénium.

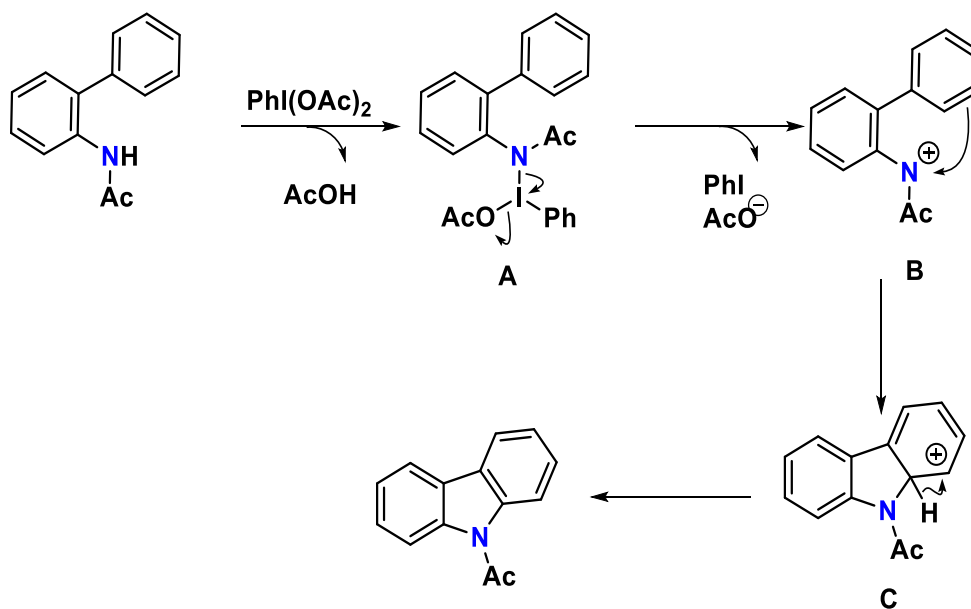


Schéma 29

L'approche des amines primaires hétéroaromatiques a été aussi envisagée par l'équipe d'Antonchick⁷² pour la réaction intermoléculaire de CH-amination en présence du diacétoxyiodobenzène ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) (schéma 30). Cette nouvelle réaction dans des conditions douces avec comme substrats de départ des amines hétérocycliques azotés, reste très dépendante du solvant. En effet, le HFIP donne de meilleurs résultats à température ambiante comme constaté précédemment. Les auteurs supposent que le HFIP permet de stabiliser l'intermédiaire dû à sa faible nucléophilie. Le caractère électroattracteur des hétérocycles semble également être important pour la réactivité. L'utilisation par exemple des dérivés d'aniline est sans succès car faute de groupement électroattracteur, en revanche ce sont les hétérocycles appauvris en électrons qui ont conduits aux produits attendus avec des rendements compris entre 28 et 97%. L'emploi d'une aminopyrimidine et d'une aminopyridine (schéma 30) par exemple a permis d'accéder aux produits de couplage avec des rendements de 93 et 94% respectivement.

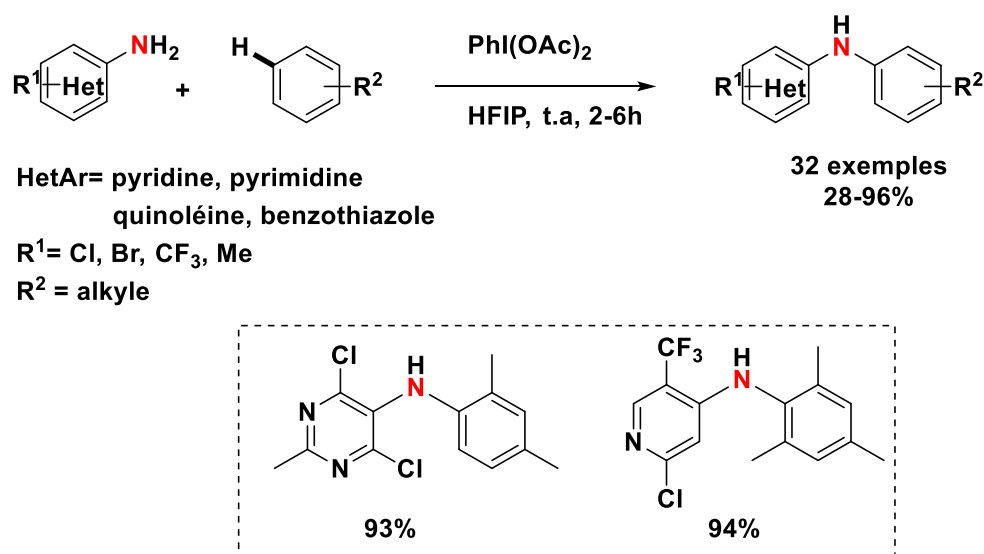


Schéma 30

Un mécanisme pour cette réaction (schéma 31) a été proposé en se basant sur des travaux analogues de CH-amination⁷³. L'amine s'additionne sur le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ pour donner l'intermédiaire **A**. Cet intermédiaire **A** a ensuite subi une réaction de substitution électrophile aromatique, qui conduit à l'intermédiaire **B** après élimination de l'iodobenzène et de l'ion

⁷² Manna, S.; Serebrennikova, P. O.; Utepova, I. A.; Antonchick, A. P.; Chupakhin, O. N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4588–4591.

⁷³ Samanta, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5518–5521.

acétate. La formation de l'intermédiaire **B** est stabilisée par les solvants polaires non nucléophiles tels que le HFIP. Finalement, la présence de l'ion acétate vient faciliter l'aromatisation, ce qui permet d'accéder au produit **C** souhaité.

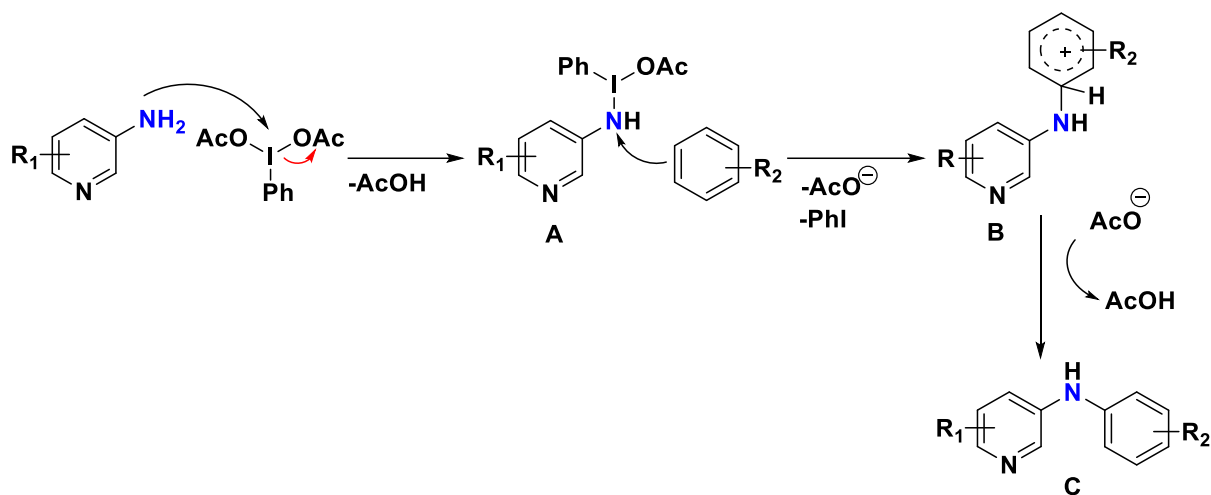


Schéma 31

5. Autres précurseurs de nitrène

Les travaux de Wang en 2021⁷⁴, rapportent la formation de la liaison N-N intramoléculaire entre les dioxazolones et des arylamines sous la catalyse de complexe d'iridium ou de fer. Cette réaction offre une méthode simple et efficace pour la synthèse des hydrazides à partir des dioxazolones et des amines facilement disponibles. Les auteurs précisent que les conditions catalysées par l'iridium donnent généralement un meilleur rendement que celles catalysées par le fer (schéma 32). Les études mécanistiques ont révélé que l'atome d'azote du métallonitrène a une forte électrophilie et peut subir une attaque nucléophile des arylamines avec l'aide de la liaison hydrogène Cl--HN pour former la liaison N-N.

⁷⁴ Wang, H.; Jung, H.; Song, F.; Zhu, S.; Bai, Z.; Chen, D.; He, G.; Chang, S.; Chen, G. *Nat. Chem.* **2021**, 13 (4), 378–385.

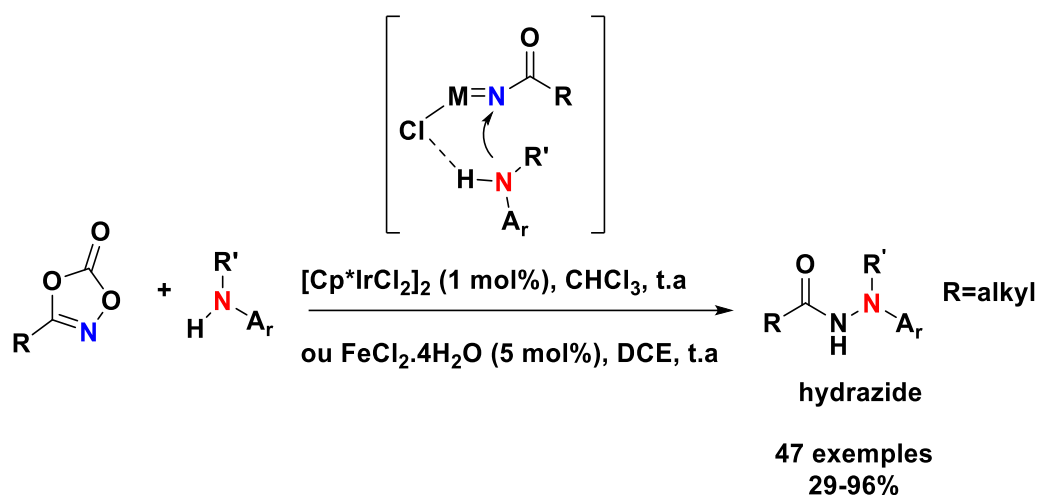


Schéma 32 : formation des hydrazides

En résumé, l'étude de ces différentes stratégies de génération de nitrène nous a permis de mettre en évidence trois méthodes de synthèse des tricycles polyazotés [6-5-5] permettant la formation de la liaison N-N (schéma 33).

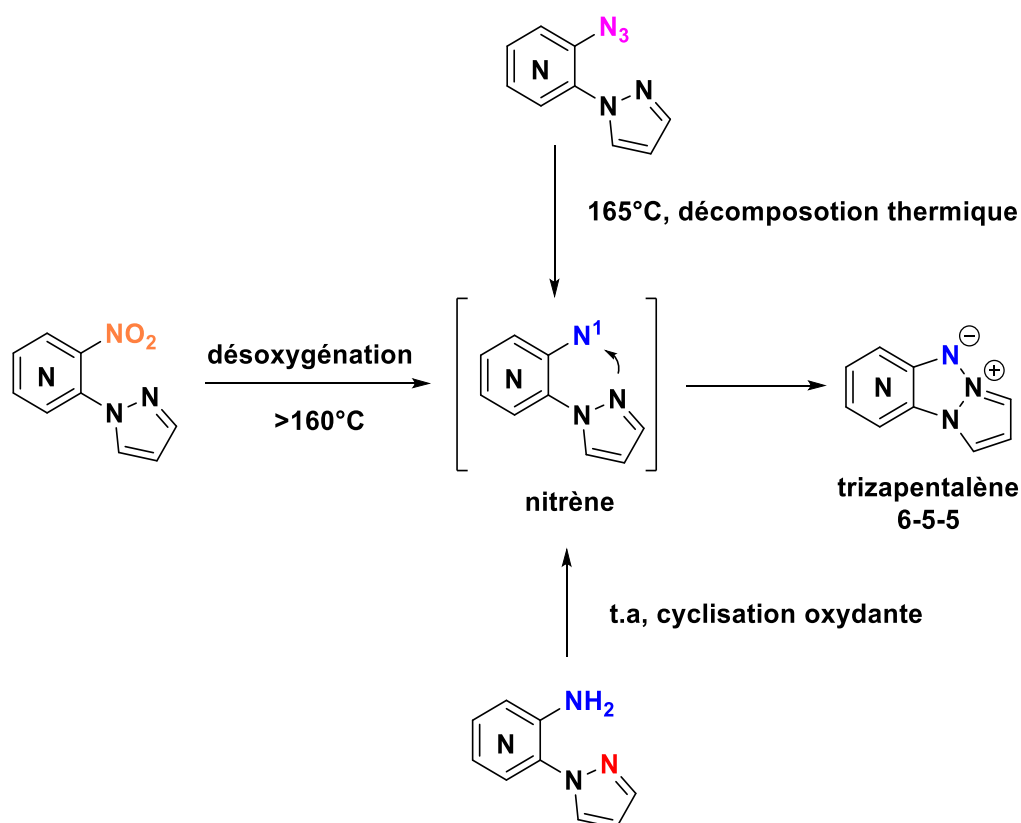


Schéma 33

Toutes ces méthodes sont bien évidemment efficaces mais dans certains cas, elles requièrent des conditions de température drastiques. L'obtention difficile de certains précurseurs

azoturés et nitrés (potentiellement sensibles aux conditions de thermolyse) peut être un frein pour le développement de ces tricycles azotés. La voie d'accès aux triazapentalènes à température ambiante via l'utilisation d'amines hétérocycliques en présence d'iode hypervalent permet de s'affranchir de tous ces inconvénients.

Comme présenté tout au début de la partie bibliographique, nous allons maintenant décrire la synthèse des tricycles polyazotés [6-5-6] en se basant sur l'approche via les nitrènes à partir d'une fonction amine. Avant cela, nous allons voir l'état de la synthèse des tricycles [6-5-6] polyazotés.

6. Rappel bibliographique des tricycles [6-5-6] polyazotés

La deuxième section de cette partie bibliographique sera principalement concentrée sur la synthèse des tricycles polyazotés [6-5-6] (schéma 34) dont la synthèse peut être envisagée de façon simplifiée en trois stratégies. La première méthode consiste à accéder aux produits de cyclisation par création de liaison N-N à partir des précurseurs de nitrènes. La deuxième méthode utilise des dérivés imides pour la formation de liaison C-N ou C-C. La dernière stratégie repose sur l'utilisation des 1H-indazol-3-amines (formation liaison C-N).

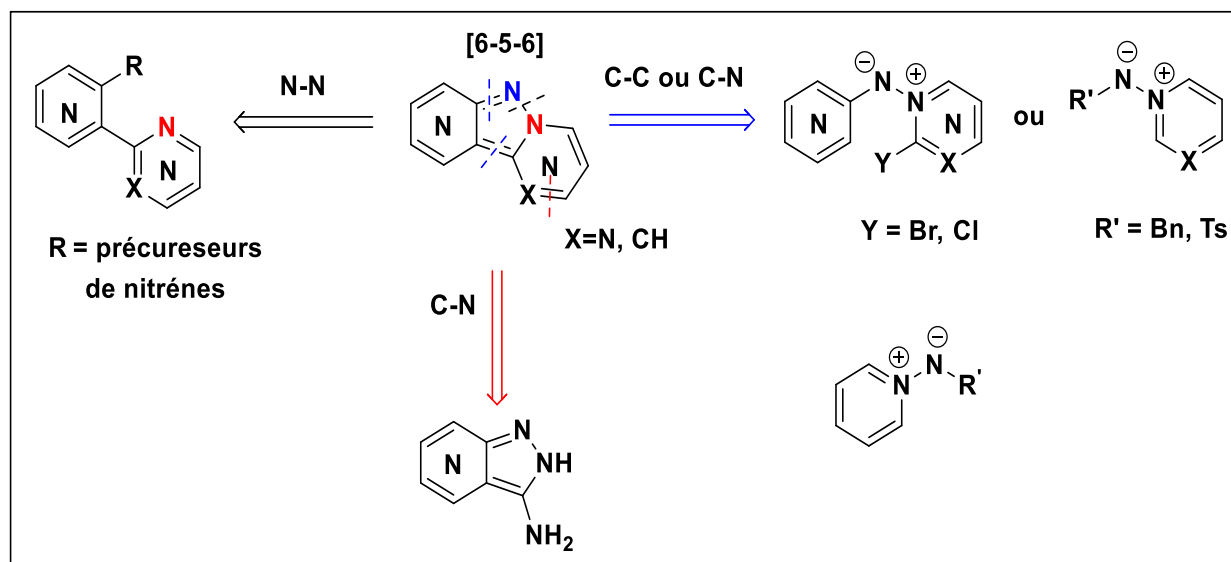


Schéma 34

Parmi ces tricycles azotés, les (aza)indazoles fusionnés ont été étudiés pour un large spectre d'activités biologiques, par exemple les dérivés pyrimido[1,2-b]indazoles sont bien connus pour leurs activités anticancéreuses⁷⁵ ainsi que contre l'hépatite C⁷⁶.

Les propriétés de fluorescence de ces tricycles ont été rapportés quelque fois mais sans beaucoup d'investigation⁷⁷. Nous allons maintenant présenter les différentes voies de synthèse pour la formation de ces tricycles.

6.1. Synthèse des tricycles azotés [6-5-6] par formation de la liaison N-N

❖ A partir des précurseurs nitroso

Cadogan et Bunyan⁷⁸ décrivent la réaction entre le 2-ortho-nitrosophénylpyridine et la triéthylphosphite dans le benzène à 5°C (schéma 35). Le produit désiré est ainsi obtenu quantitativement au bout de quelques minutes de réaction. Du point de vu mécanistique, les auteurs décrivent un intermédiaire déficient en électrons formé après l'addition de P(OEt₃) sur le nitroso. Cet intermédiaire est potentiellement un nitrène singulet qui va réagir avec l'atome d'azote de la pyridine afin de former le tricycle désiré.

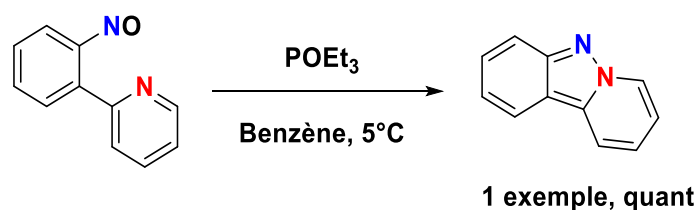


Schéma 35

❖ A partir des précurseurs nitrés

A notre connaissance, les premiers exemples de systèmes tricycliques [6-5-6] fusionnés à une pyrimidine ou pyridine à partir des précurseurs nitrés ont été décrits au sein du laboratoire en 2008 (schéma 36)⁴⁷. Cette étude rapporte la réaction entre un bicycle possédant une fonction nitro en présence de triéthylphosphite (POEt₃) comme agent désoxygénant. Cette réaction se déroule au micro-onde à 176°C, ce qui permet d'isoler les tricycles avec d'excellents rendements allant de 71 à 87% (schéma 36). Les auteurs rapportent que la cyclisation en

⁷⁵ Yakaiah, T.; Lingaiah, B. P. V.; Narsaiah, B.; Shireesha, B.; Ashok Kumar, B.; Gururaj, S.; Parthasarathy, T.; Sridhar, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (12), 3445–3453.

⁷⁶ Balwe, S. G.; Jeong, Y. T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (8), 1287–1296.

⁷⁷ Abet, V.; Nuñez, A.; Mendicuti, F.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. J. *Org. Chem.* **2008**, 73 (22), 8800–8807

⁷⁸ Bunyan, P. J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 42–49.

chauffage classique à 176°C s'est avéré efficace mais requiert un temps de réaction beaucoup plus long. La réaction tolère les groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sur les hétérocycles.

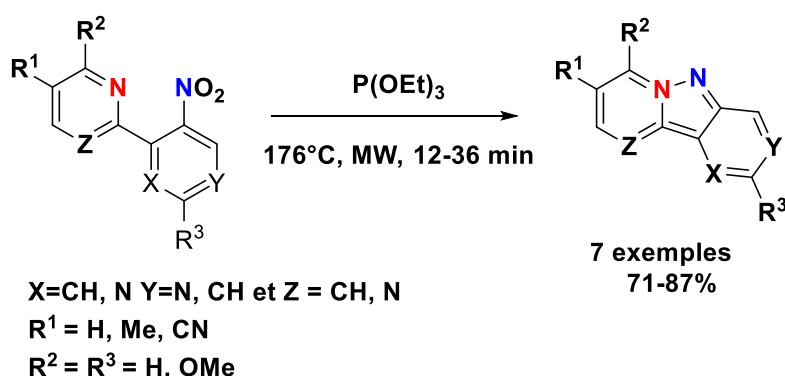


Schéma 36

En 2021, l'équipe de Huang⁷⁹ développe la synthèse des pyrido[1,2-b]indazoles [6-5-6] à partir des composés nitrés en utilisant le 4CzIPN comme photocatalyseur en présence de PPh_3 et de lumière bleue (schéma 37). Ces tricycles sont obtenus avec d'excellents rendements et avec une grande variété de précurseurs. Il est à noter également que lorsque la réaction s'effectue avec le o-nitrobiphenyle comme substrat de départ, elle conduit à des carbazoles avec d'excellents rendements.

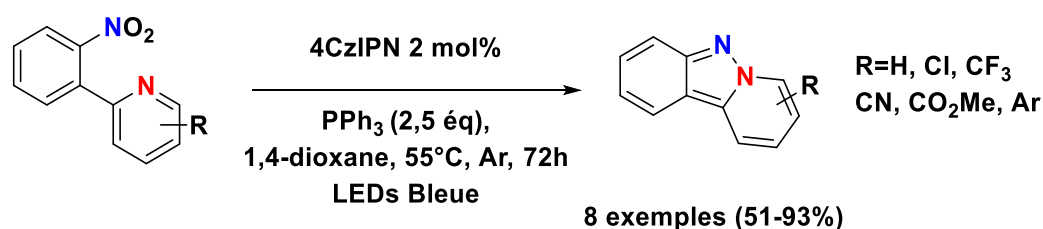


Schéma 37

❖ Synthèse des pyrido ou pyrimido[1,2-b]indazoles à partir des précurseurs azoturés

Dans des conditions drastiques, les azotures aromatiques sont connus pour être une source de nitrène comme décrit précédemment pour les tricycles polyazotés [6-5-5]. Les travaux de Li et coll montrent que les pyrido ou pyrimido[1,2-b]indazoles peuvent être obtenus à partir des aromatiques azoturés presque quantitativement en chauffant à 125°C dans le 1,4-dioxane (schéma 38)⁸⁰.

⁷⁹ Qu, Z.; Wang, P.; Chen, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Chinese Chem. Lett.* **2021**, 32 (8), 2582–2586.

⁸⁰ Xie, F.; Qi, Z.; Li, X. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (45), 11862–11866

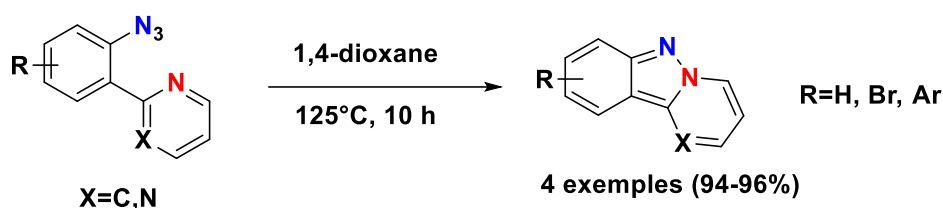


Schéma 38

Les pyrido[1,2-b]indazoles peuvent aussi être facilement obtenus à partir des 2-arylpiridines via une insertion du motif azido (N_3) par C-H activation en présence de palladium (schéma 39)⁸¹. Cette étude a permis de réaliser une C-H azoturation directe des arylpyridines suivie de la formation de la liaison N-N intramoléculaire par thermolyse. Les substrats portant un groupement électrodonneur ou électroattracteur ont pu être employés avec succès mais la réaction est très sensible aux solvants car l'utilisation de DMF n'a pas permis d'accéder aux produits désirés et fonctionne moins bien dans le 1,4-dioxane.

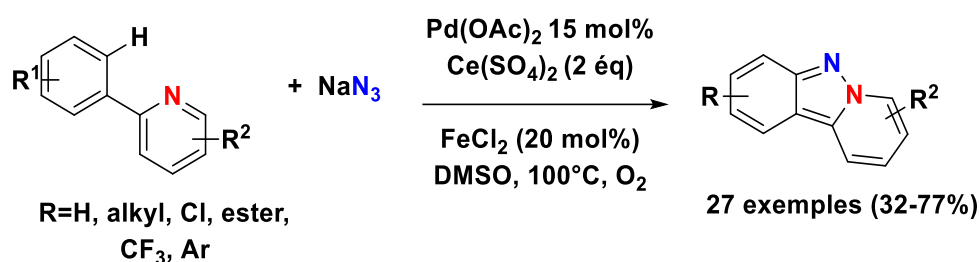


Schéma 39

Bien que ces stratégies soient efficaces, elles requièrent des conditions drastiques de température (voie nitré ou azoturé) à l'exception des approches par le nitroso et la photocatalyse. D'autres voies de synthèse des composés tricycliques polyazotés existent également mais elles font intervenir des liaisons C-N ou C-C.

6.2. Synthèse des tricycles [6-5-6] azotés par formation de la liaison C-N ou C-C.

Les différentes stratégies pour la formation des tricycles [6-5-6] polyazotés dans cette section font intervenir des réactions de condensation, des réactions multi-composantes, de cycloaddition à partir des 1H-indazoles-3-amines, des sels pyridinium, des hydrazides.

❖ A partir des 1H-indazol-3-amines

⁸¹ Zheng, Q.-Z.; Feng, P.; Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2013**, 15 (16), 4262–4265.

Récemment, une synthèse intéressante des dérivés pyrimido[1,2-b]indazole a été décrite (schéma 40)⁸². La synthèse se fait selon une réaction mono top via la condensation des 1H-indazol-3-amines (commerciales) avec le 2-bromomalonaldéhyde en milieux acides. L'avantage de ces tricycles c'est qu'ils sont facilement fonctionnalisés du fait de la présence du brome. En effet, des études de couplage de Suzuki-Miyaura ont été réalisés permettant d'accéder à une multitude de composés dérivés des pyrimido[1,2-b]indazoles.

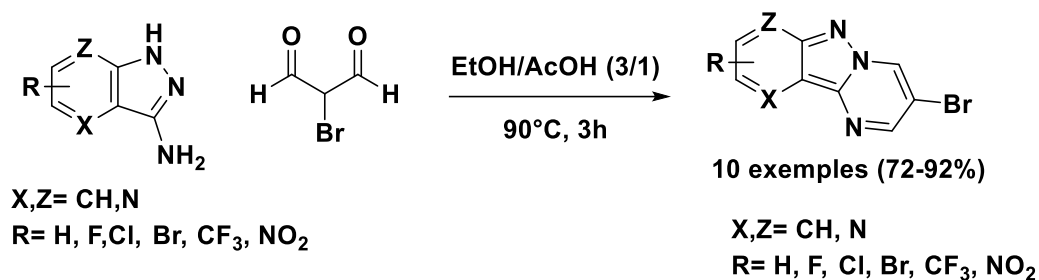


Schéma 40

Jeong et coll rapportent la synthèse des dérivés tricycliques fusionnés et substitués, avec de bons rendements via une réaction de condensation multi-composante à partir de 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine, d'aldéhyde, et de 3-(1H-indol-3-yl)-3-oxopropanenitrile dans des conditions utilisant la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) comme base et comme solvant (Schéma 41)⁸³. La modulation de cette réaction se fait sur l'aldéhyde et la réaction fonctionne bien lorsque les groupements liés à l'aldéhyde sont des alkyles, des hétérocycles ou divers aryles.

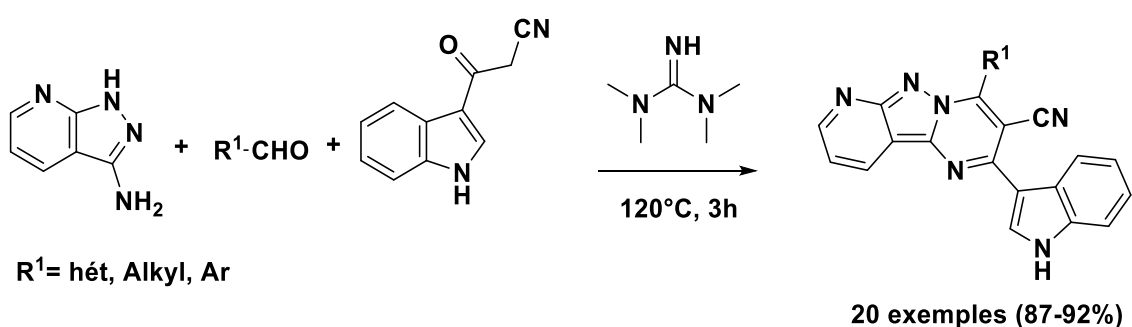


Schéma 41

⁸² Jismy, B.; El Qami, A.; Pišlar, A.; Frlan, R.; Kos, J.; Gobec, S.; Knez, D.; Abarbri, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112911.

⁸³ Krishnammagari, S. K.; Cho, B. G.; Kim, J. T.; Jeong, Y. T. *Synthetic Commun.* **2018**, 48 (20), 2663–2674.

D'autres études similaires à la précédente (variation de l'aldéhyde ou cétone) ont également été décrites pour l'obtention des pyrimido[1,2-b]indazole via les réactions multi-composantes à partir du 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine^{84,85}. Ces études permettent de fonctionnaliser les positions à proximité de l'atome d'azote de la pyrimidine.

❖ A partir des sels de pyridinium

Les sels de pyridinium ont été aussi employés pour la synthèse des pyrido[1,2-b]indazoles. Ces sels peuvent être préparés à partir de la pyridine suivant le schéma 42 ci-dessous en deux étapes⁸⁶. La première consiste à faire réagir d'abord la pyridine et le O-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine dans un mélange (THF/H₂O) à 40°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel obtenu est ensuite soumis à température ambiante à du chlorure de benzoyle et de la soude. Ces sels de pyridinium du fait de la charge négative sur l'azote exocyclique doivent être stabilisés par un groupement électroattracteur.

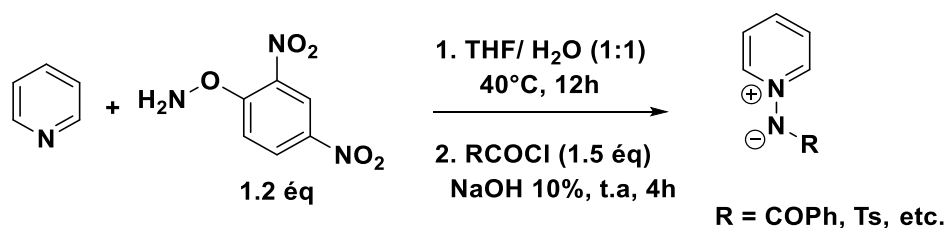


Schéma 42

En 1980, le premier exemple de la synthèse des pyrido[1,2-b]indazoles a été décrit par l'équipe de Masumura via une cycloaddition [3+2] des sels de pyridinium (schéma 43)⁸⁷. La réaction entre le N-iminopyridinium et le benzyne est une nouvelle méthode de synthèse pour la préparation des tricycles pyrido[1,2-b]indazoles et leurs analogues. Deux exemples de produits tricycliques ont été obtenus avec de faibles rendements 3% et 13% respectivement accompagnés d'une quantité importante de produits secondaires.

⁸⁴ Krishnammagari, S. K.; Jeong, Y. T. *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2020**, 40 (4), 1068–1083.

⁸⁵ Ramle, A. Q.; Fei, C. C.; Tiekink, E. R. T.; Basirun, W. J. *RSC Adv.* **2021**, 11 (40), 24647–24651.

⁸⁶ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (18), 7119–7122.

⁸⁷ Yamashita, Y.; Hayashi, T.; Masumura, M., *Chem. Lett.* **1980**, 1133–1136

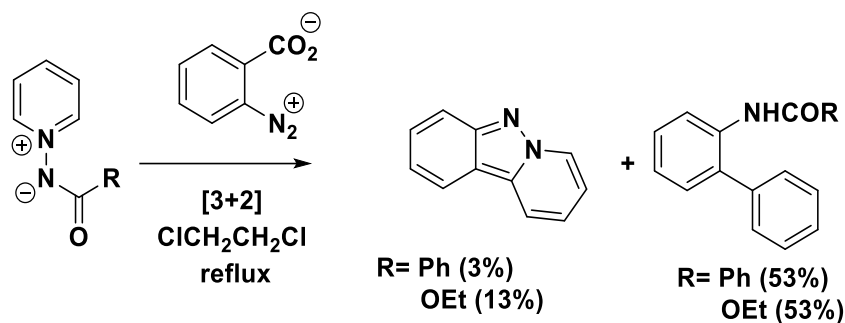


Schéma 43

Récemment, des études plus poussées rapportent la synthèse de ces tricycles en changeant le groupement électroattracteur sur les sels de pyridinium et la nature du benzyne dont l'obtention est facilitée par la présence d'une base CsF⁸⁸ (schéma 44). La réaction est fortement dépendante de la nature des groupements électroattracteurs sur les sels de pyridinium puisque pour les groupes carbamates comme CBz et Boc, un mélange de produits a été obtenu. En revanche avec le groupement très électroattracteur tosyloxy (un bon groupement partant), le produit désiré a été obtenu seul avec un excellent rendement.

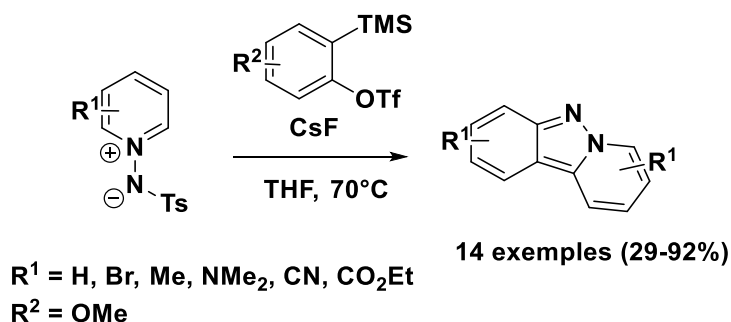


Schéma 44

En 2008, l'équipe de Alvarez-Buila^{77,89} décrit la synthèse des tricycles par formation de la liaison C-C à partir d'un fragment pyridinium selon deux processus (schéma 45). Le premier consiste à faire réagir le fragment pyridinium avec le tris(triméthylsilyl)silane et l'azobisisobutyronitrile (TTMSS/AIBN) dans un mélange MeCN/Benzène. Les auteurs supposent que le mécanisme passe par un intermédiaire radical et les faibles rendements s'explique par la formation de l'amine issu de la réduction du fragment pyridinium et de la

⁸⁸ Zhao, J.; Wu, C.; Li, P.; Ai, W.; Chen, H.; Wang, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (16), 6837–6843

⁸⁹ Nuñez, A.; Viedma, A. G.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Synlett* **2002**, 2002 (7), 1093–1096.

dégradation de la réaction. Le deuxième processus, plus efficace, est une réaction de couplage pallado-catalysée dans le DMF à 100°C en présence K₂CO₃, de LiCl et de n-Bu₄Br. Les auteurs ont rapporté que ces tricycles présentent des propriétés de fluorescence sans beaucoup plus d'investigation. Les tricycles pyridopyrazolopyrazine semblent avoir des propriétés de fluorescence meilleures notamment le tricycle substitué (Ar, Z= 4-MeOC₆H₄) qui se démarque avec un rendement quantique de 83% et un coefficient d'extinction molaire égal à 11 475 mol.L⁻¹.cm⁻¹ dans le THF.

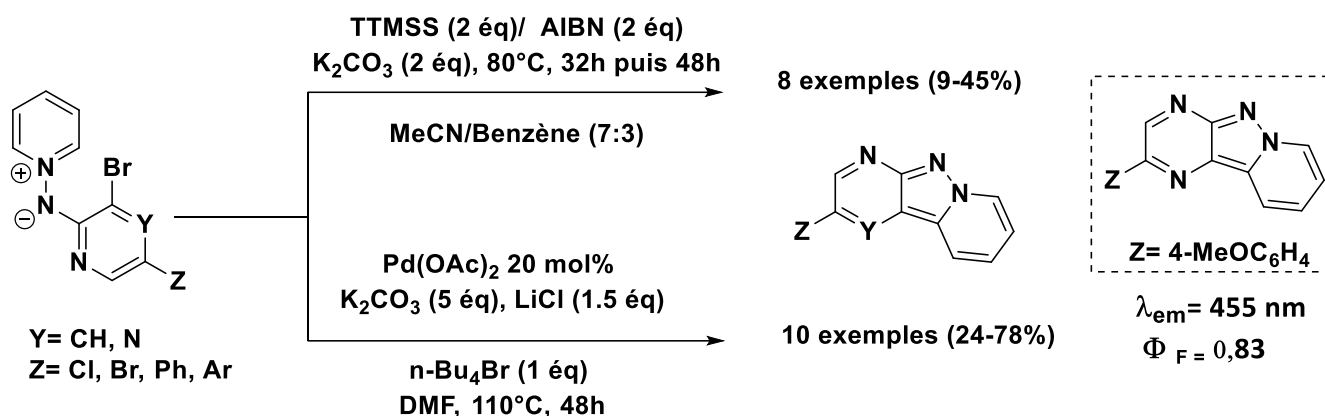


Schéma 45

❖ A partir des dérivés hydrazides

Les pyridynes (famille des hétarynes) sont des analogues aux arynes avec un atome d'azote. Leur réactivité a été élucidée dans des réactions de cycloaddition et des réactions de substitutions nucléophiles pour la construction des molécules complexes. Ces mêmes pyridynes ont été utilisées pour la formation de liaison N-N. En 2012, l'équipe de Wu⁹⁰ développe la réaction tandem entre les pyridynes, les hydrazides en présence de triflate d'argent comme catalyseur (schéma 46). La réaction tolère des solvants comme le DCE, MeCN, THF mais le 1,4-dioxane reste optimal en présence de Et₃NBnCl. Différentes bases fluorées ont été testées (KF, TBAF) mais le CsF dans les conditions de réactions a été le plus facile et le plus efficace pour conduire à la pyridyne. Il est à noter également que la réaction conduit à deux isomères avec des réactivités similaires. Divers groupements (aryle, alkyle) sur l'alcyne et sur le phényle (H, F, Cl) n'ont pas impacté la réactivité de la réaction puisque les rendements de ces deux isomères restent presque similaires.

⁹⁰ Jiang, L.; Yu, X.; Fang, B.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (40), 8102–8107.

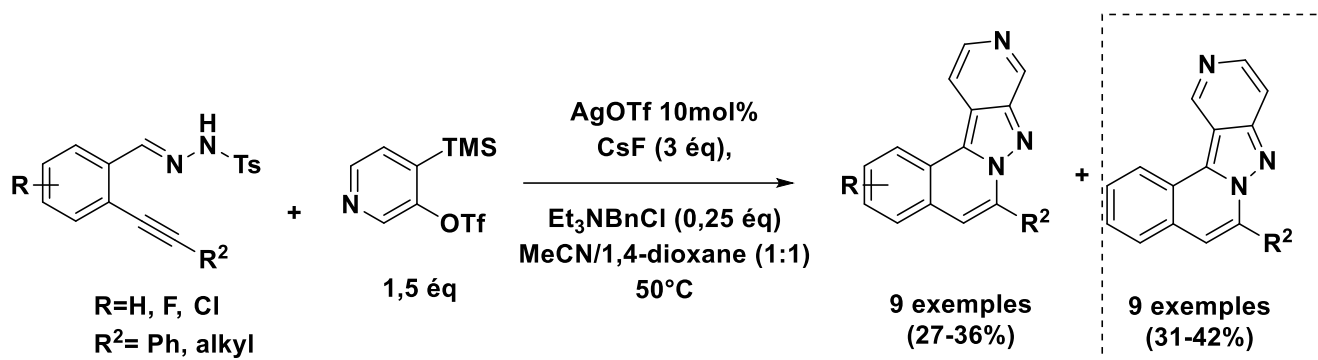


Schéma 46

En résumé, l'étude bibliographique sur les tricycles [6-5-6] nous a montré diverses voies de synthèse. Trois précurseurs de nitrène ont été décrits pour aboutir à la formation des liaisons N-N mais la majeure partie des voies de synthèse, est centrée sur la création de la liaison C-N. Ces dernières stratégies reposent sur des substrats très divers, potentiellement peu disponibles.

7. Conclusion

En conclusion de cette mise au point bibliographique, nous avons décrit dans le premier chapitre le phénomène de la fluorescence. Nous avons souligné l'importance de la fluorescence et fait l'état de l'art des différents types de fluorophores organiques. Nous avons également évoqué certaines limitations de ces fluorophores dans le milieu biologique et évoqué leur faible diversité structurale.

De ce fait, dans un deuxième temps, nous avons fait une étude bibliographique de quelques tricycles polyazotés. Cette étude nous a permis d'avoir un aperçu des méthodes permettant la formation des liaisons N-N.

Les limitations de certains fluorophores organiques évoqués précédemment (faible photostabilité, poids moléculaire élevé, faible diversité structurale, etc.) nous incitent à développer de nouveaux fluorophores. Sur la base des travaux précédents du laboratoire concernant les triazapentalènes et les résultats très prometteurs en terme de fluorescence, notre projet consiste à développer de nouveaux tricycles [6-5-5] et [6-5-6] avec un

enchaînement d'atomes d'azotes ou d'autres atomes comme le soufre. Nous évaluerons les propriétés de fluorescence de ces nouveaux squelettes tricycliques polyazotés.

Partie 2 : Vers des systèmes tricycliques [6-5-5] analogues des triazapentalènes

Chapitre 1 : Préambule et objectif

1. Introduction

Dans ce chapitre, notre démarche s'appuie sur les travaux antérieurs au sein du laboratoire afin de détailler une nouvelle approche de construction de nouveaux tricycles pour évaluer leurs propriétés de fluorescence. Aux vues des résultats présentés dans la partie bibliographie (chapitre 2, paragraphe 1), où le nombre d'atomes d'azote et leur position sur les deux cycles latéraux a exercé une influence très importante sur les paramètres de la fluorescence. Nous avons ainsi envisagé de voir le comportement de la fluorescence en changeant la nature du cycle à 5 latéral (pyrazole ou triazole).

2. Changement de nucléophilie et objectif

Dans ce projet, l'idée est de développer des molécules organiques de poids moléculaires petits, possédant des propriétés de fluorescence avec des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission décalées vers le rouge. Les travaux antérieurs du laboratoire rapportent une stratégie de synthèse des triazapentalènes à partir des intermédiaires bicycliques nitrés, aminés, azoturés (schéma 47). Ces fonctions chimiques sont des précurseurs de nitrène qui subissent une attaque nucléophile intramoléculaire pour permettre la fermeture du cycle (TAP fusionné). Ces bicycles sont obtenus par des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques ou par des réactions couplage métal catalysées qui créent la liaison C-N représentée en violet. Le partenaire nucléophile du bicycle intermédiaire est dans ce cas le pyrazole ou le triazole (schéma 47).

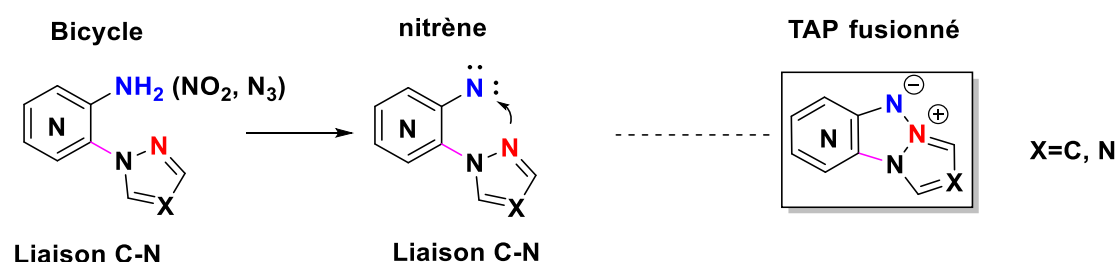


Schéma 47 : partenaire nucléophile du TAP fusionné

En se basant sur ces travaux, notre projet repose sur un changement du partenaire nucléophile. Autrement dit pour l'obtention des tricycles [6-5-5] (schéma 48), l'atome nucléophile sur le bicycle intermédiaire du TAP fusionné avant cyclisation sera issu et

dépendant du noyau à 5 chaînons (thiophène, imidazole, oxazole et thiazole) choisi. Dans ces conditions, le bicyclic intermédiaire serait obtenu par des réactions de couplage permettant la création d'une liaison C-C.

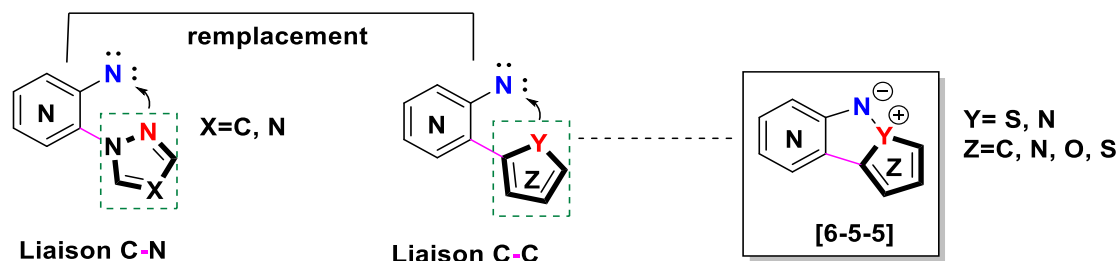


Schéma 48 : évolution de la nucléophile

Comme décrit précédemment, l'étude bibliographique a permis de mettre en évidence trois méthodes de synthèse pour les triazapentalènes fusionnés avec un pyrazole comme agent nucléophile (cf partie bibliographique, paragraphe 2.3 et 2.4). Nous avons opté ainsi la méthode de synthèse simple et douce passant par la voie amine (schéma 49)⁶⁴.

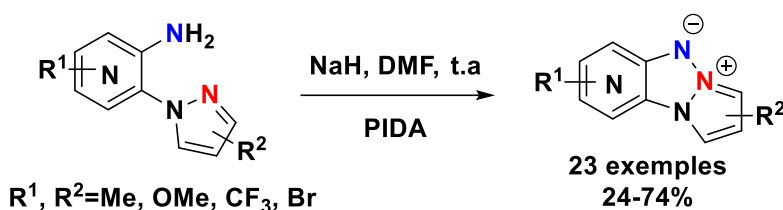


Schéma 49 : synthèse des triazapentalènes fusionnés en présence de PIDA

Ainsi dans ce projet, pour l'obtention de ces nouveaux tricycles à base de thiophène, imidazole, oxazole et thiazole, nous avons choisi la voie de synthèse ci-dessus passant par la voie amine. Les précurseurs de nitrène seront obtenus à partir d'amines primaires hétérocycliques en présence de PIDA⁶⁴.

Nous allons nous focaliser d'abord pour chaque hétérocycle sur la synthèse des amines bicycliques hétérocycliques puis sur la fermeture du cycle. Des mesures de propriétés photophysiques seront faites afin d'étudier l'impact des nouveaux noyaux incorporés.

Chapitre 2 : Systèmes tricycliques [6-5-5] à base de thiophène

1. Introduction

Dans cette partie, nous décrivons la synthèse de nouvelles molécules tricycliques [6-5-5] à base de thiophène à partir d'amines primaires via l'utilisation des iminoiodanes. Comme décrit précédemment dans l'étude bibliographique, la synthèse des triazapentalènes avec un pyrazole comme agent nucléophile a été développée à partir des amines primaires.

Dans cette partie, l'espèce nucléophile est le noyau thiophène, ce qui entraîne un changement de nucléophilie pour passer d'une liaison N-N à une liaison N-S. La méthodologie de synthèse pour l'obtention de ces systèmes tricycliques [6-5-5] (figure 15) repose sur la stratégie développée au laboratoire⁶⁴.

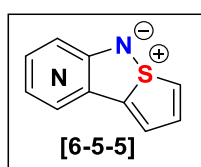


Figure 15 : tricycles à base de thiophène

Avant de discuter de la synthèse des tricycles à base de thiophène, nous allons faire l'état de l'art de la formation de la liaison N-S.

2. Etat de l'art de la formation de la liaison N-S

Nous allons décrire des études rapportées dans la littérature pour la synthèse aboutissant à la formation de liaison N-S. Cette dernière peut se faire à partir des précurseurs aminés appauvris en électrons ou à partir de la N-mésyloxycarbamate.

2.1. Formation liaison N-S par voie amine

Les iminosulfuranes appelés aussi les sulfimides sont des composés organiques possédant une double liaison entre un atome de soufre et un atome d'azote⁹¹. Depuis la formation des diarylsulfimides développés par l'équipe de Martin et Franz⁹² en 1977 à partir d'amine primaire et d'un sulfurane, le nombre de publications concernant la chimie des sulfimides et

⁹¹ Gilchrist, T. L.; Moody, C. J. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 409–435.

⁹² Franz, J. A.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 583–591.

des sulfoximides ne cesse d'accroître. En effet, une approche simple a été décrite dans la littérature^{93,94,95} (schéma 50) en utilisant l'iode hypervalent pour générer in situ les iminoiodanes correspondants. Ces intermédiaires sont stabilisés par des groupements électroattracteurs tels que les sulfones (ArSO₂, Ns) et cyanures liés à l'amine. Cette réaction intermoléculaire est directe en une seule étape et applicable à une variété de sulfures (schéma 50, a) et sulfoxydes (schéma 50, b).

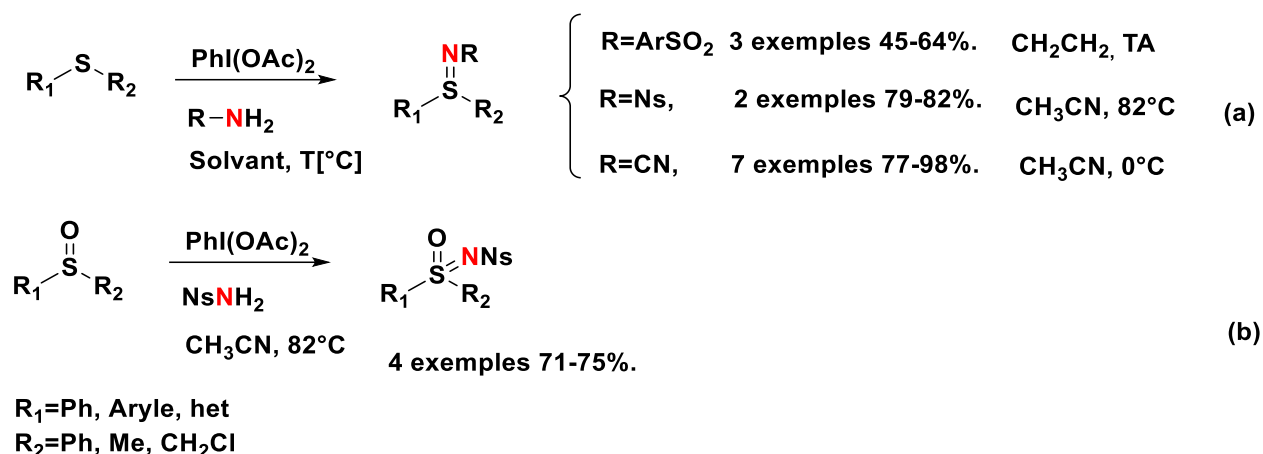


Schéma 50

Le succès de cette réaction dépend fortement des groupements électroattracteurs portés par l'amine et de la température. En effet, l'utilisation de l'amine portant un groupement cyanure a donné de meilleurs résultats à 0°C dans le cas de la formation des sulfimides (schéma 50 a). Une des limitations de cette réaction est l'épimérisation partielle qui a été observée dans le cas de la formation d'un sulfoximine énantiopur, ceci est probablement due à la température élevée de réaction pendant une longue période (16h).

En 2006, la formation des sulfoximines avec une combinaison N-nosylamide (NH₂Ns) (Ns très électroattracteur) et l'iodosylbenzène (PhIO) en présence de fer en quantité catalytique a été étudiée par Mancheno et Bolm⁹⁶ (schéma 51). La présence de Fe(acac)₃, moins coûteux permet non seulement d'augmenter la réactivité mais permet d'accéder à de meilleurs rendements sans activation thermique. Il est important de noter que la réaction dépend du

⁹³ Cho, G. Y.; Bolm, C. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 8007–8008.

⁹⁴ García Mancheño, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2951–2954.

⁹⁵ Bizet, V.; Hendriks, C. M. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3378–3390.

⁹⁶ Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349–2352.

solvant. En effet, l'acétonitrile s'est révélé meilleur que d'autres solvants tels que le THF. D'autres iodures ont été évalués comme oxydants mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'iodosylbenzène (PhIO) qui a fourni 96% de produit souhaité au bout de 30 minutes.

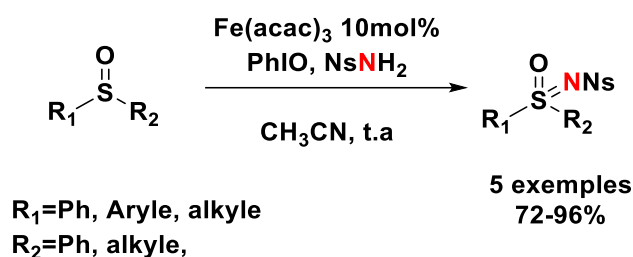


Schéma 51

Un mécanisme pour cette réaction a été proposée par les auteurs. L'amine réagit avec l'iodosylbenzène pour donner PhI=NNs *in situ*. La réaction catalysée au fer avec le PhI=NNs généré *in situ*, conduit au complexe nitrène de fer avec une élimination d'iodobenzène. Ce nouvel intermédiaire métallique généré réagit avec le sulfoxyde pour conduire aux sulfoximines correspondants et tout en régénérant le catalyseur (schéma 52).

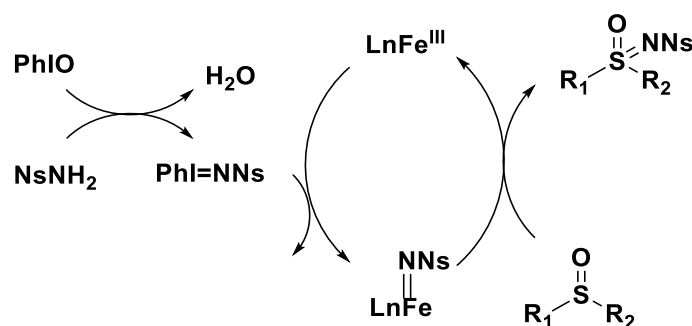


Schéma 52

2.2. Formation liaison N-S à partir de N-mesyloxycarbamate

La réaction impliquant le N-mésyloxycarbamate comme source d'azote électrophile combiné avec un catalyseur au rhodium est une source de nitrène (schéma 53 a) récemment étudiée⁹⁷. L'obtention des sulfilimines a été réalisée avec d'excellents rendements. La réaction tolère des sulfures d'aryles, d'alkyles et d'hétérocycles. Les auteurs précisent que les additifs tels que

⁹⁷ Lebel, H.; Piras, H. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572–3585.

bis(DMAP)CH₂Cl₂ et DMAP se sont avérés utiles pour améliorer le rendement de la réaction. Ensuite en 2019, cette même équipe⁹⁸ décrit respectivement la réaction du thioanisole et de sulfoxides avec le N-mesyloxycarbamate en présence d'un catalyseur très accessible et à cout faible, le fer conduisant respectivement à la formation des sulfilimines et des sulfoximines (schéma 53 b). Les auteurs révèlent que l'utilisation des sulfoximines aromatiques et aliphatiques permettent d'accéder à des excellents rendements. La réaction tolère différents hétérocycles, divers groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur l'aryle.

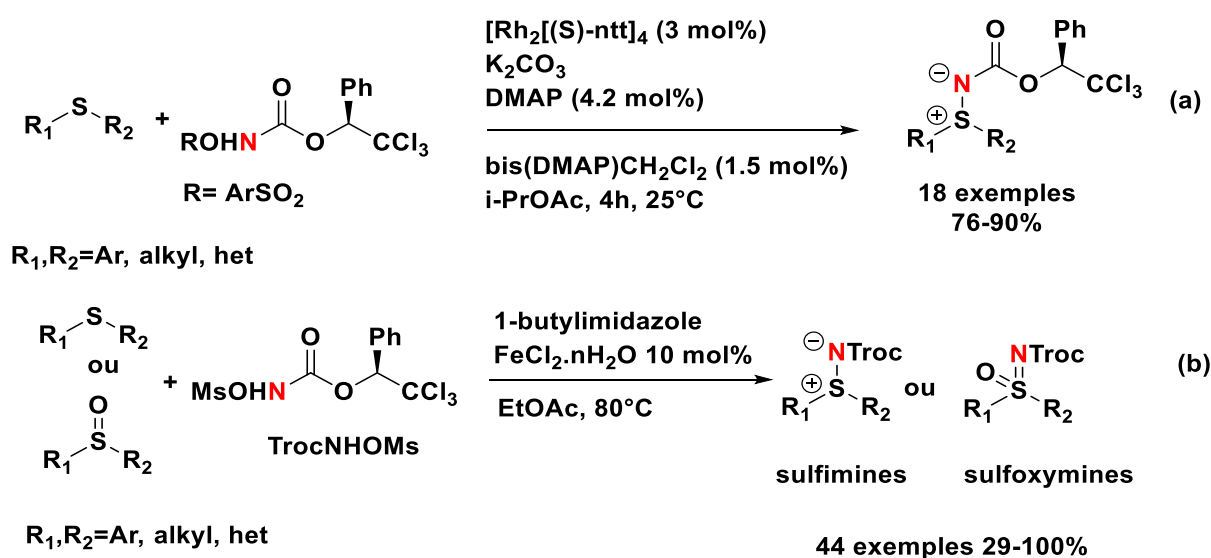


Schéma 53

Toutes les synthèses citées précédemment traitent de la formation de liaison N-S via une réaction intermoléculaire. Dans notre cas, la synthèse de tricycle à base de thiophène envisagera une réaction de cyclisation intramoléculaire.

3. Retrosynthèse

Une stratégie de synthèse simplifiée est représentée dans le Schéma 54 ci-dessous. L'obtention du tricycle [6-5-5] à base de thiophène pourrait être envisagée selon une voie de cyclisation oxydante entre une amine et le thiophène. Le bicyclic aminé serait préparé par un couplage pallado-catalysé entre une aminodiazine halogénée en alpha et un dérivé d'acide boronique, d'étain ou de zinc. Cette aminodiazine halogénée, parfois commerciale peut être accessible via une réaction d'amination.

⁹⁸ Lai, C.; Mathieu, G.; Gabrielli Tabarez, L. P.; Lebel, H. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, 25, 9423–9426.

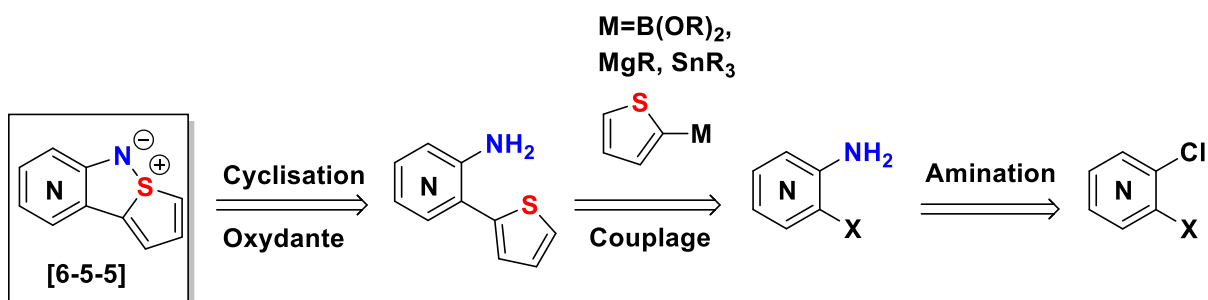


Schéma 54 : Retrosynthèse du tricycle à partir de l'amine bicycle.

Pour le couplage, notre choix s'est porté, sur l'utilisation d'acide boronique qui est plus sain que l'utilisation d'un dérivé d'étain plus toxique (couplage Stille). Dans la littérature, l'incorporation des thiophènes est également décrite à partir d'organomagnésien en utilisant de la catalyse au Palladium⁹⁹.

4. Choix du précurseur aminé

Dans cette partie, nous avons choisi la série pyrazine comme substrat modèle. Ce choix s'est fait sur deux critères. L'accessibilité du produit (schéma 55 a) qui se fait en deux étapes par rapport aux autres diazines (pyrimidine par exemple) qui nécessitent une séquence réactionnelle plus longue (schéma 55 b). De plus les propriétés de fluorescence des triazapentalènes fusionnés en série pyrazine a généralement montré de meilleurs résultats, comparée à la série pyrimidine et pyridine.

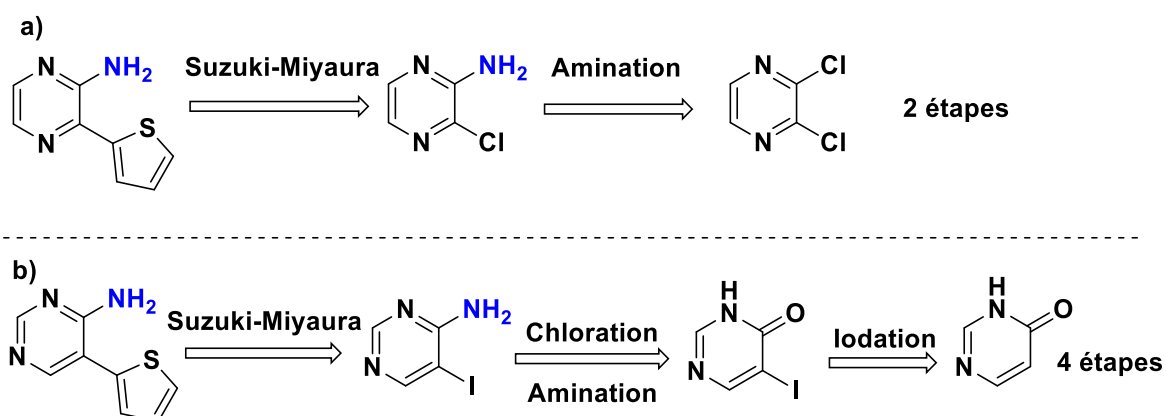


Schéma 55 : choix du précurseur aminé

⁹⁹ Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. – A. Eur. J.* **2007**, *13* (1), 150–157

5. Synthèse du produit 6

La première étape décrite dans la littérature¹⁰⁰, est une réaction d'amination qui consiste à faire réagir la 2,3-dichloropyrazine commerciale sur l'ammoniaque (28%, H₂O) à reflux. Après 24h de réaction, le produit **5** est obtenu sous la forme d'aiguilles blanches avec un rendement de 83% (Schéma 56).

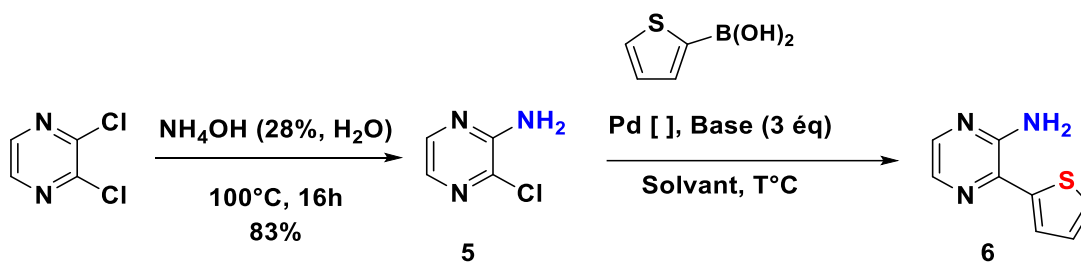


Schéma 56 : synthèse de la 2-amino-3-chloropyrazine **5**

La préparation du composé **6** (non décrit dans la littérature), se fait par un couplage de Suzuki-Miyaura sur la 2-amino-3-chloropyrazine **5** en présence d'acide 2-thiényleboronique et de palladium en milieu basique. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les travaux de Li et al.¹⁰¹ en 2007 qui décrivent le couplage entre la 2-bromopyrazine et l'acide 2-thiényleboronique dans le méthanol en présence de Pd(OAc)_2 et de NaOMe . La 2-amino-3-chloropyrazine est soumise à ces mêmes conditions de couplage, cependant aucune conversion du produit de départ n'a été observée (schéma 57).

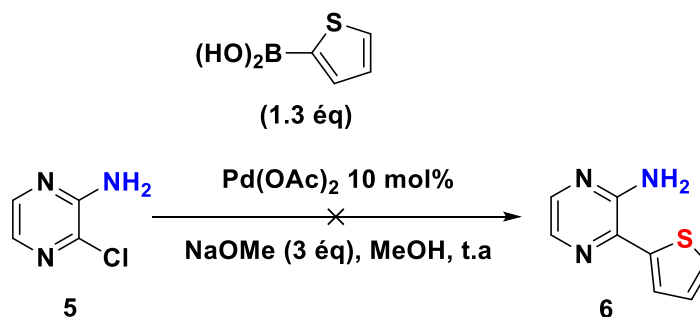
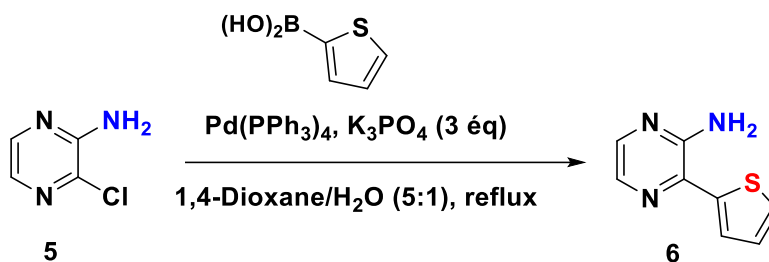


Schéma 57

¹⁰⁰ Marchand, P.; Bazin, M.-A.; Pagniez, F.; Rivière, G.; Boderio, L.; Marhadour, S.; Nourrisson, M.-R.; Picot, C.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Baratte, B.; Sauvain, M.; Pareja, D. C.; Vaisberg, A. J.; Pape, P. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *103*, 381–395.

¹⁰¹ Deng, C.-L.; Guo, S.-M.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1457–1462.

En 2017, l'équipe de Lee¹⁰² décrit avec succès la réaction entre la 2-amino-1-chloropyridine et l'acide 2-benzothiénylboronique dans un mélange 1,4-Dioxane/H₂O avec 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ et 3 équivalents de K₃PO₄. Ces conditions de Lee ont été testées dans notre cas, le produit désiré **6** et le produit de départ **5** ont été ainsi obtenus sous forme d'un mélange (tableau 3, entrée 1). Ce produit **6** est très difficile à séparer du produit de départ **5** par chromatographie sur gel de silice car ils ont les mêmes rapports frontaux (Rf). Une optimisation a donc été nécessaire afin d'obtenir une conversion totale du produit de départ (tableau 3).



Entrée	RB(OH) ₂ (éq)	Pd(PPh ₃) ₄ (mol%)	t(h)	Observations	Rapport RMN (5 : 6)	%(6)
1	1.1	5	12	Conversion partielle	0.17 : 0.83	-
2	1.1	10	12	Conversion partielle	0.12 : 0.88	-
3	1.5	5	12	Conversion partielle	0.09 : 0.91	-
4	1.5	5	24	Conversion partielle	0.06 : 0.94	-
5	1.5	10	12	Conversion totale	0 : 1	65 ^a

Tableau 3 : optimisation de la réaction

a-rendement déterminé après purification

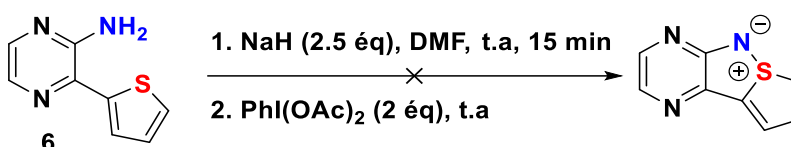
Il est à noter également que le suivi RMN du proton de la réaction et la LCMS nous a permis de suivre l'avancement de la réaction. Comme souligné précédemment, le premier essai (entrée 1) conduit au mélange de (**6**+**5**) qui est difficilement séparable. L'augmentation de la quantité catalytique du palladium de 5 mol% à 10 mol% (entrée 2) avec 1.1 équivalent d'acide boronique mène toujours au mélange des produits. Cette même tendance est observée dans les entrées 3 et 4 avec 1.5 équivalent d'acide boronique, et ce même en augmentant le temps de réaction. Finalement, 10 mol % de palladium et 1.5 équivalent d'acide boronique (entrée 5), nous ont permis d'obtenir une conversion totale du produit de départ après 12 h de

¹⁰² Kim, D. J.; Jung, S. J.; Park, G. Y.; Yang, J. H.; Choi, D. H.; Eum, S. J.; Lee, J. D. KR 2017025810 A, **2017**.

réaction et le produit désiré **6** est récupéré après purification sur gel de silice avec un rendement de 65%. Nous n'avons pas poursuivi l'optimisation de cette réaction car elle n'est pas l'objet de notre étude et nous avons fait le choix de nous focaliser sur la réaction de cyclisation oxydante.

6. Essai de la cyclisation oxydante

Dans un premier temps, nous avons pris les mêmes conditions déjà développées au laboratoire lors la thèse de Mathieu Daniel (tableau 4, entrée 1)⁶⁴.



Entrée	Solvant	t(h)	Observations
1	DMF	1	dégradation
2	DMF	0.5	dégradation
3	DMF	24	dégradation
4	DMSO	0.5	dégradation
5	THF	0.5	dégradation

Tableau 4 : optimisation de la réaction de cyclisation

Au bout de 1h de réaction, on note une dégradation complète du produit de départ (entrée 1). Pourtant, expérimentalement, l'ajout de la base provoque un changement de couleur (passage de couleur jaune à rouge) souvent caractéristique de la réaction de déprotonation. Après 15 minutes d'agitation, l'addition de l'iode hypervalent PhI(OAc)₂ provoque un autre changement de couleur (de rouge à noir). Les mêmes tendances ont été notées pour les essais 2 et 3. Les analyses par spectrométrie de masse et par RMN du proton du mélange réactionnel confirment l'absence de produit souhaité.

Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré que lors de la cyclisation oxydante pour l'obtention des triazapentalènes fusionnés, la nature du solvant joue un rôle très important dans la réaction de cyclisation. Il a été noté lors de cette étude que les solvants polaires aprotiques donnaient de meilleurs résultats. Pour ces raisons, le DMSO et le THF ont

été testés dans notre cas malheureusement, des résultats similaires, soit la dégradation du produit de départ, ont été obtenus (entrées 4 et 5).

La nature de l'amine hétérocyclique influence également l'efficacité de la cyclisation. En effet, les travaux au laboratoire ont montré une nette différence de réactivité (schéma 58) entre les tricycles comportant une pyrazine simple et une pyrazine appauvrie en électron par un motif trifluorométhyle (55% de rendement)⁸. L'introduction d'un groupement électroattracteur en para de la 2-aminopyrazine a entraîné une accentuation du caractère acide de l'amine et une augmentation de son caractère électrophile. De plus il a été postulé que l'appauvrissement électronique du noyau central pourrait jouer un rôle sur la stabilité des intermédiaires réactionnels, conduisant à la formation de la liaison N-N plutôt qu'à la dégradation d'un intermédiaire instable.

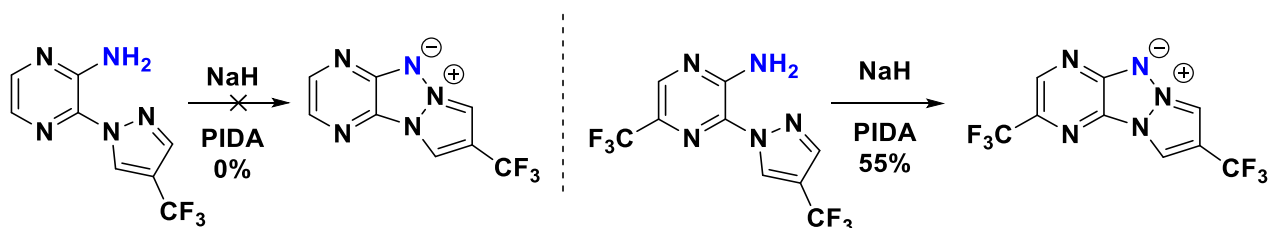


Schéma 58 : comparaison de réactivité des pyrazino-triazapentalènes

Pour toutes ses raisons, nous avons jugé nécessaire dans notre cas d'introduire le motif trifluorométhyle sur le bicyclic pyrazine-thiophène.

6.1. Ajout d'un groupement attracteur

6.1.1. Synthèse du précurseur 9

Les conditions d'amination mise en œuvre pour préparer le composé **5**, sont appliquées à la 2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine, ce qui a permis d'obtenir le composé **7** avec un rendement de 78% (schéma 59). L'amine obtenue ayant un fort caractère mésomère donneur pourrait faciliter des réactions de substitutions électrophiles aromatiques (S_EAr) du noyau pyrazine en ortho. Premièrement, nous avons tenté la bromation de **7** en utilisant la N-bromosuccinimide dans le DMSO à température ambiante, mais aucune formation du dérivé bromé **8** n'a été observée (même à large excès). Le changement de solvant n'a conduit à aucune amélioration car seuls des produits de dégradation ont pu être obtenus¹⁰³. Finalement

¹⁰³ Caldwell, J. J.; Veillard, N.; Collins, I. *Tetrahedron* **2012**, 68 (47), 9713–9728.

la chloration de **7** avec la N-chlorosuccinimide dans l'acide acétique en chauffant à 65°C pendant 24 h nous procure le composé chloré **9** avec un rendement de 53% (schéma 59)¹⁰⁴.

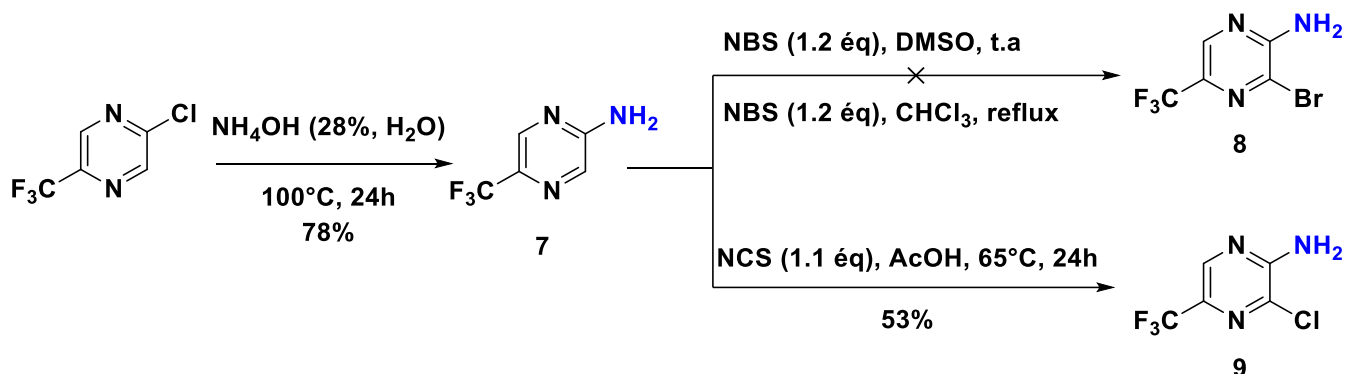


Schéma 59 : synthèse du composé **9**

Une fois le composé **9** en main, nous avons appliqué les conditions optimisées de couplage de Suzuki-Miyaura précédemment décrites (tableau 2), ce qui nous a permis d'accéder au précurseur **10** avec un rendement de 67% (schéma 60).

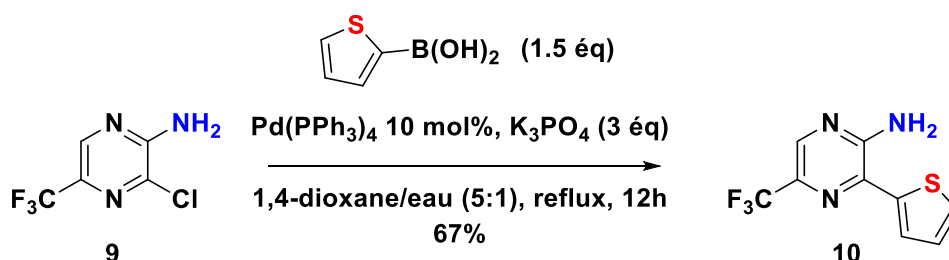


Schéma 60 : synthèse du précurseur **10**

Etant donné que le précurseur **10** a été obtenu avec un bon rendement, nous avons entrepris la réaction de cyclisation.

6.1.2. Réaction de cyclisation avec un groupement attracteur

Les conditions de cyclisation oxydante ont ensuite été appliquées au composé **10** (schéma 61). Les différents essais dans le DMF faits à température ambiante ou à 80°C pendant 24h ne mènent à aucun produit cyclisé. Nous n'obtenons malheureusement qu'un mélange inséparable du réactif de départ **10** et de produit **11** non désiré. Ce produit **11** provient de la

¹⁰⁴ Buesking, A. W.; Sparks, R. B.; Combs, A. P.; Douty, B.; Falahatpisheh, N.; Shao, L.; Shepard, S.; Yue, E. W. *Chem. Abstr.* **2017**, 105607.

condensation de l'amine **10** sur le DMF. Les analyses de spectrométrie de masse (HRMS) et de RMN (^1H , ^{13}C) confirment la structure des deux produits **10** et **11**. Malgré plusieurs éluants testés, nous n'avons pas réussi à séparer les deux produits en chromatographie sur gel de silice car ils présentent des rapports frontaux identiques. Des conditions de précipitations ont également été testées mais sans succès.

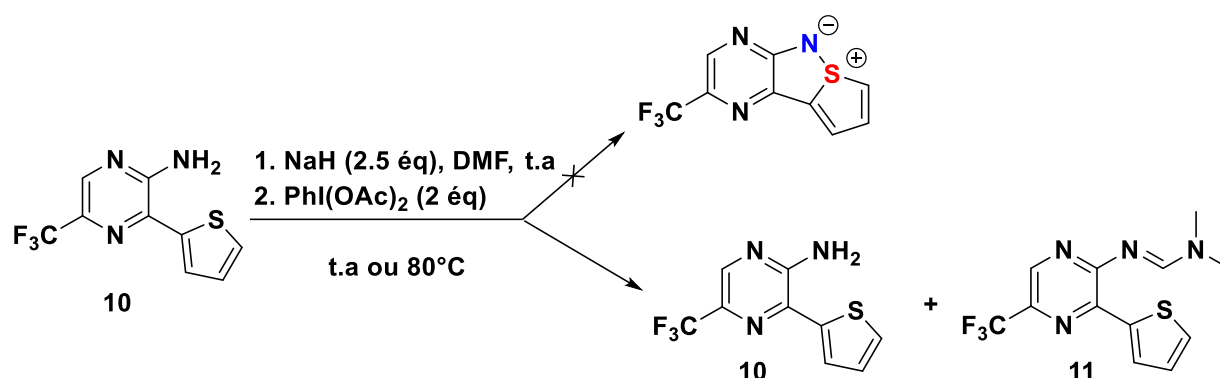


Schéma 61 : voie de synthèse du produit condensé via le DMF

Un mécanisme permettant d'expliquer cette réaction de condensation envisage tout d'abord une addition du DMF sur le PIDA afin de procurer l'espèce **A**, analogue du réactif de type Vilsmeier. Ensuite l'amine peut s'additionner sur cette espèce **A** très électrophile menant après perte d'acide acétique à l'intermédiaire **B**. Ce dernier subit un mécanisme concerté pour donner l'imine **11** après l'élimination d'acide acétique et d'iodosobenzène (schéma 62).

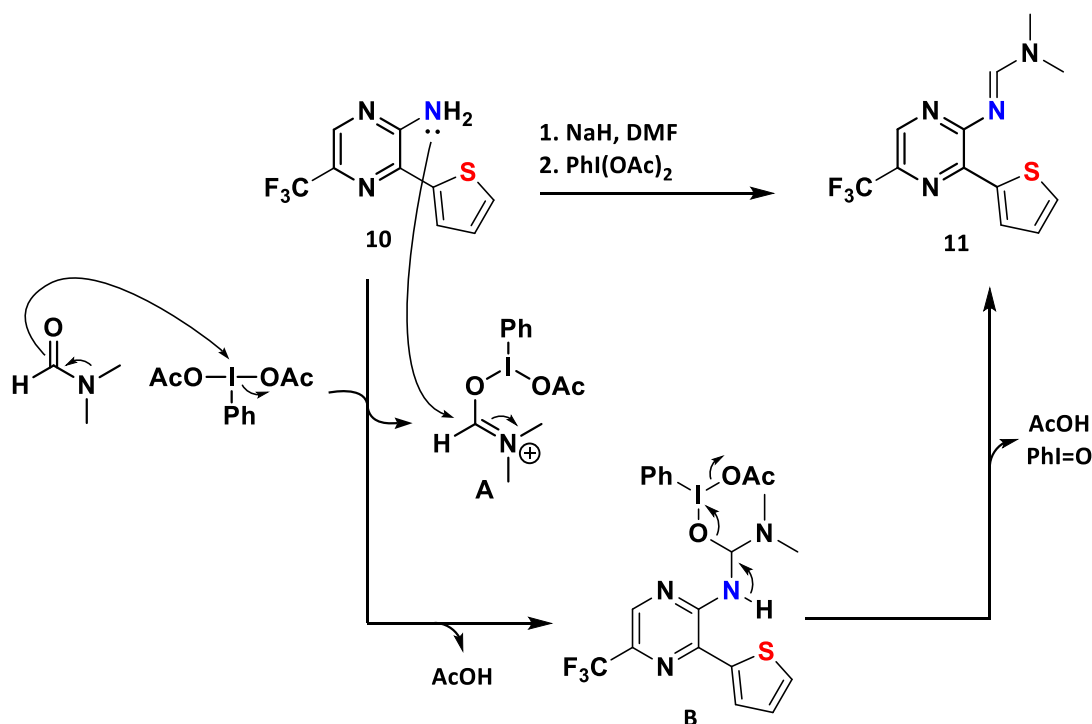


Schéma 62 : mécanisme possible de la condensation dans le DMF

Afin d'éviter cette condensation, le DMSO a été utilisé comme solvant de substitution pour la réaction de cyclisation. Dans ces conditions, nous avons obtenu à température ambiante uniquement le produit **12** avec un rendement de 45% et de la dégradation. Ce dernier est issu de la condensation entre l'amine **10** et le DMSO. Une élévation de la température à 80°C, n'a pas apporté d'amélioration puisqu'on obtient le même produit **12** avec le même rendement (Schéma 63).

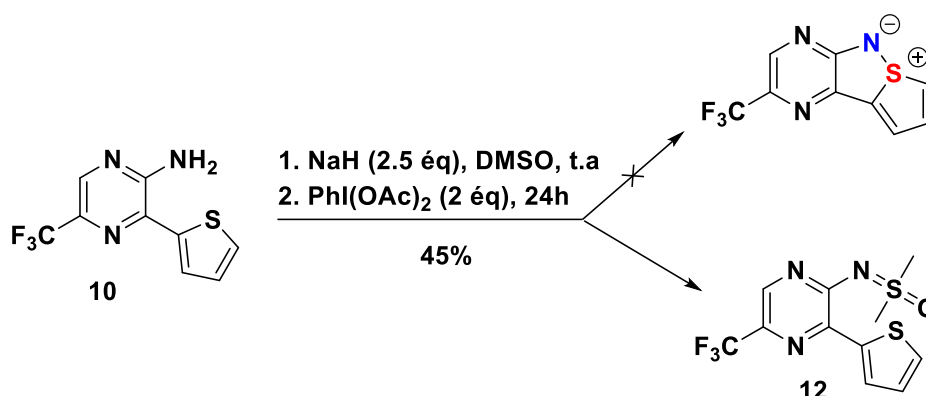


Schéma 63 : voie de synthèse du produit condensé avec le DMSO

Etant donné que nous avons obtenu que des produits de condensation en utilisant le DMF et DMSO comme solvants, le THF a été testé. Ce dernier peut être en effet moins réactif vis-à-vis de l'amine ou du nitrène. Malheureusement, la réaction dans le THF ne mène qu'à une dégradation du produit de départ.

Nous proposons un mécanisme pour la réaction du produit condensé dans le DMSO qui serait différent à celui du DMF. En effet, le mécanisme dans le DMSO passerait par un nitrène.

Nous pensons que le mécanisme commence par la déprotonation de l'amine **10** qui donnerait l'amidure **A**. Ce dernier pourrait se fixer directement sur le PIDA conduisant à l'intermédiaire **B** instable, qui se transformerait aussitôt en son nitrène correspondant **C** (schéma 64).

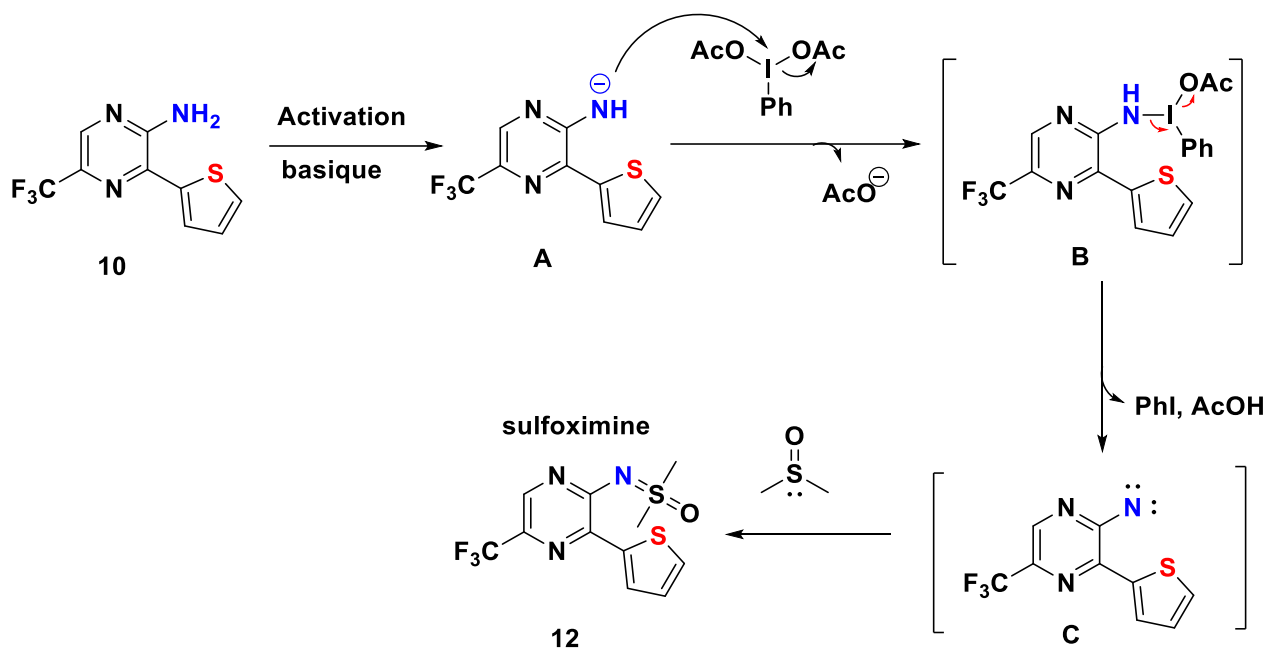


Schéma 64 : mécanisme possible du produit condensé dans le DMSO

Nous pensons qu'ensuite que le soufre du thiophène n'est assez nucléophile dans notre cas pour réagir avec l'intermédiaire **B** ou bien le produit désiré ou les intermédiaires évoqués ne sont pas stables. Enfin, ce sont toutes ces raisons citées précédemment qui font que le DMSO pourrait s'additionner, sur l'intermédiaire nitrène **C** qui nous mène au sulfoximine **12**. A ce jour, cette condensation du DMSO a déjà été observé dans la littérature mais sans étude détaillée.

Ainsi en 1997, Little et Meehan¹⁰⁵ ont rapporté une possibilité d'un mécanisme passant par un nitrène lors de la réaction entre N-aminourazole et le PIDA en présence de DMSO. En effet, les auteurs décrivent que deux équivalents de PIDA réagiraient avec N-aminourazole pour former l'aminonitrène qui est ensuite interceptée par le DMSO pour former la sulfoximine correspondante. De plus, la préparation de sulfoximine à partir de tétrazolo[1,5-a]pyridine en présence de DMSO a aussi été rapportée et les auteurs décrivent un mécanisme similaire passant un nitrène provenant de la décomposition de l'azoture (schéma 65)¹⁰⁶.

¹⁰⁵ Meehan, S.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (11), 3779–3781.

¹⁰⁶ Heintzelman, R. W.; Bailey, R. B.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (12), 2207–2209.

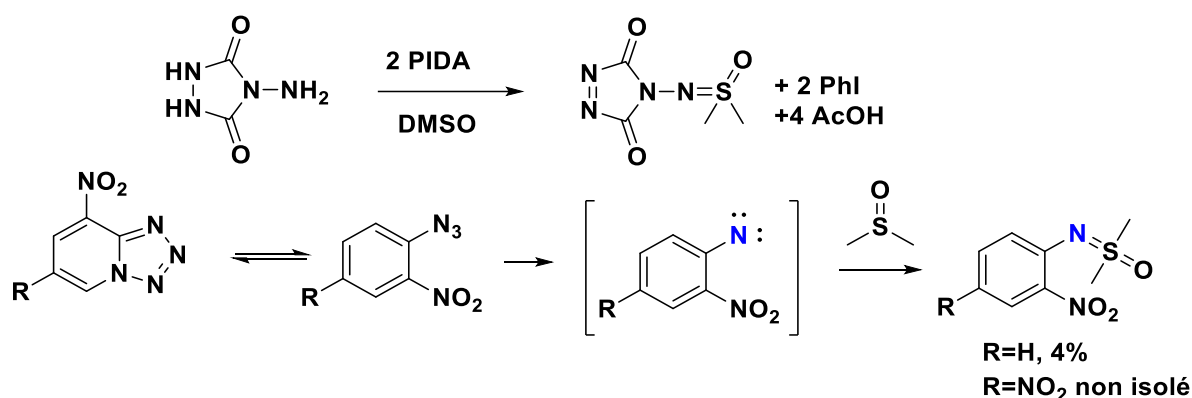


Schéma 65

Ces travaux nous confortent ainsi la voie proposée pour le mécanisme de la condensation du DMSO passant par un nitrène.

7. Conclusion et perspectives des tricycles à base de thiophène

Au cours de ce chapitre, nous voulions développer une nouvelle voie de synthèse de tricycles [6-5-5] azotés et soufrés à base de thiophène utilisant des conditions relativement douces déjà développées au laboratoire à partir d'amines primaires disponibles. Ces amines hétérocycliques en présence d'iode hypervalent sont très électrophiles et peuvent réagir en présence d'un nucléophile ici le thiophène. Ces cycles auraient conduit à une nouvelle création de liaison S⁺-N⁻ jamais décrite dans la littérature (schéma 66).

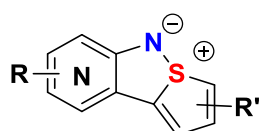


Schéma 66 : exemple de tricycles [6-5-5] pyrazino-thiophène

Dans un premier temps, cette méthodologie appliquée à notre substrat de départ avec le noyau pyrazine sans substituant n'a pas abouti à la formation du produit souhaité et seule une dégradation instantanée du produit de départ a été observée. Dans un deuxième temps, l'introduction d'un groupement électroattracteur comme activateur n'a pas conduit au produit de la cyclisation mais nous avons pu observer des produits de condensation avec le solvant de réaction (DMF et DMSO). Ces résultats nous laissent à penser que le soufre du thiophène est peu nucléophile puisque les solvants se condensent en premier. Il serait intéressant de voir comment augmenter la nucléophilie du thiophène. L'idée de mettre un

groupement donneur sur le cycle du thiophène peut être envisagée. Ce qui permettrait, peut-être à contrecarrer les produits de condensation. Mais leur accès étant très limité nous avons choisi d'investiguer d'autres hétérocycles.

Chapitre 3 : Synthèse et propriétés photophysiques des tricycliques [6-5-5] analogues des triazapentalènes

1. Introduction

Les résultats du chapitre précédent sur les tricycles à base de thiophène nous ont poussé à nous orienter vers d'autres noyaux qui pourraient permettre d'accéder à de nouveaux types de fluorophores compacts et innovants. C'est ainsi que nous nous sommes focalisés sur les noyaux imidazole, oxazole et thiazole. L'avantage dans ce cas est que la cyclisation requière la création d'une liaison **N-N** contrairement à l'approche à base de thiophène. En effet, ces noyaux (imidazole, oxazole, thiazole) possèdent des azotes nucléophiles offrant des conditions favorables à la cyclisation. Nous évaluerons les propriétés de fluorescence de ces nouveaux tricycles une fois la synthèse aboutie.

La rétrosynthèse des tricycles à base d'imidazole, d'oxazole et de thiazole est représentée dans le schéma 67 ci-dessous. Elle repose sur une même voie de synthèse dont l'étape clé est la réaction de cyclisation oxydante de l'amine bicyclique. Cette dernière pourrait être obtenue par une réaction de type Stille catalysée par du palladium avec une amine hétérocyclique halogénée. Le choix s'est porté sur les dérivés d'étain de part leur meilleure accessibilité (commerciallement disponible) par rapport à leurs homologues borés ou magnésiens.

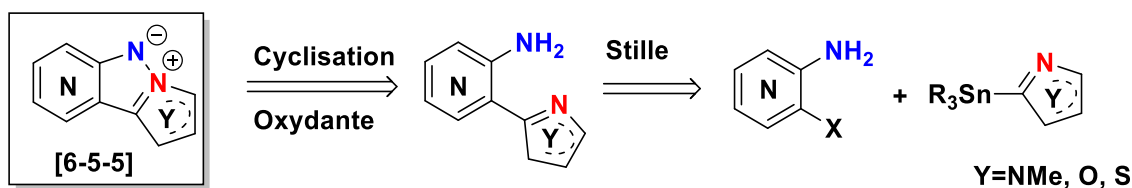


Schéma 67 : rétrosynthèse générale des tricycles via la formation de la liaison N-N

2. Synthèse des tricycles à base d'imidazole

Nous avons sélectionné deux imidazoles stannylés en position 2 et 4 pour les introduire sur notre substrat modèle par couplage de Stille. Ainsi nous allons décrire l'obtention des amines bicycliques correspondants et leur réaction de cyclisation.

2.1. Synthèse des composés 13 et 14

Nous sommes inspirés des conditions opératoires mises au point lors de la thèse de Coralie Nyffenegger⁴⁷ en 2008 qui consistait à faire un couplage de Stille entre la 2-stannylpyridine et la 2-chloro-3-nitropyridine. Nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires afin de réaliser dans notre cas, des couplages entre la 2-amino-3-chloropyrazine et les imidazoles stannylés en position 2 et 4 (schéma 68).

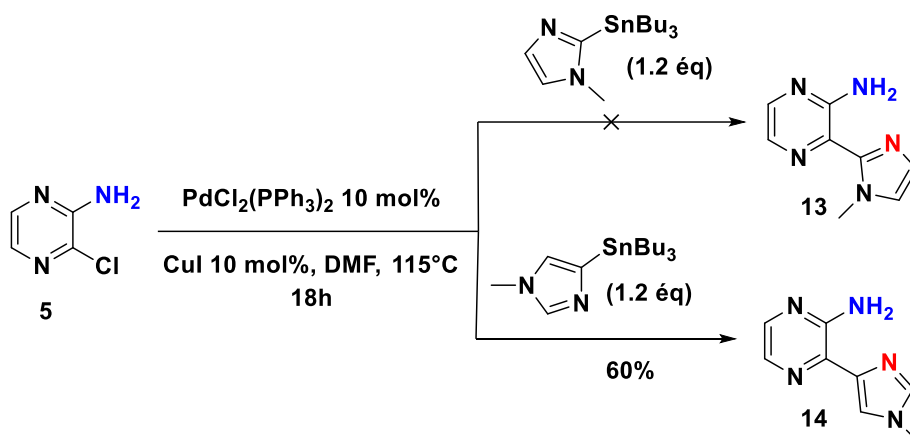


Schéma 68 : synthèse des précurseurs aminés à base d'imidazole

Dans le cas du 1-méthyl-2-tributylstannylimidazole, le couplage avec la 2-amino-3-chloropyrazine **5** n'a pas eu lieu. L'imidazole stannylé dans ces conditions n'est pas réactif et se dégrade au cours de la réaction. Il est à noter également qu'un autre système catalytique avec 10 mol % de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le toluène à reflux a été testé mais sans succès¹⁰⁷. Au regard des priorités et de la cherté de ce composé stannylé, nous n'avons pas investigué d'autres systèmes catalytiques ou de solvants pour améliorer le couplage.

Dans le cas du 1-méthyl-4-(tributylstannyl)-1H-imidazole, le couplage avec **5** en présence 10 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et 10 mol% CuI , a conduit au produit souhaité **14** avec un rendement de 60%. La différence de réactivité entre les deux dérivés stannylés peut s'expliquer par la différence d'accessibilité entre la position 4 du stannylé plus disponible par rapport à la position 2 encombrée par le méthyle sur l'azote.

¹⁰⁷ Berghian, C.; Darabantu, M.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, 61 (40), 9637–9644.

2.2. Réaction de cyclisation

Dans l'intention d'obtenir le tricycle **15** à base d'imidazole, les conditions de cyclisation oxydante ont été utilisées. L'amine **14** ne conduit au produit désiré qu'à l'état de traces. Après purification sur chromatographie à gel de silice, nous avons obtenu 16% de produit de départ **14** et de la dégradation (schéma 69).

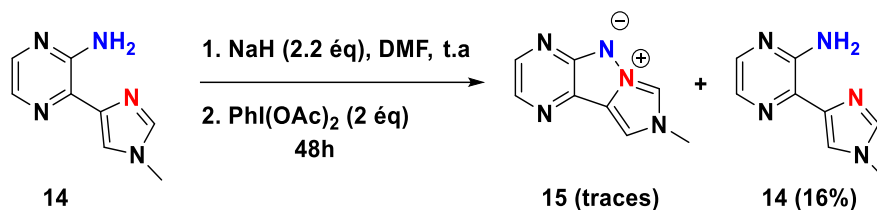


Schéma 69 : cyclisation oxydante du composé **14**

Face à ces échecs, nous avons choisi d'étudier d'autres hétérocycles à 5 chaînons. C'est pour cela, que nous avons choisi le motif oxazole.

3. Synthèse des tricycles [6-5-5] à base d'oxazole

Dans cette partie, nous allons décrire les tricycles à base d'oxazole. Pour ce faire, il nous faut d'abord se focaliser sur la synthèse des précurseurs aminés en se basant sur la littérature. Leur synthèse pourrait être envisagée par une réaction d'arylation ou par couplage de Stille. Enfin la cyclisation des amines correspondantes sera testée dans les mêmes conditions que précédemment.

3.1. Synthèse des amines bicycliques

Dans le cadre de la modification structurale de l'agent nucléophile (passage de thiophène à l'oxazole), il s'est avéré difficile d'accéder au 2-stannyloxazole vue la cherté de ce réactif. Pour ces raisons, nous avons essayé tout d'abord de faire une réaction d'arylation directe via l'oxazole simple.

3.1.1. Réaction d'arylation directe

La particularité de la voie de synthèse pour introduire l'oxazole dans notre cas est la présence de l'amine. En effet à notre connaissance, il n'existe aucun précédent d'arylation C2 faisant réagir un oxazole et une pyrazine possédant une amine libre mais nous allons tester les conditions décrites sur des systèmes simples.

Récemment, Doucet et coll.¹⁰⁸ ont montré qu'il était possible de former la liaison carbone-carbone en réalisant le couplage entre une large gamme d'halogénures d'(hétéro)aryles et un oxazole avec le complexe $\text{Pd}(\text{acac})_2$ comme catalyseur. Les auteurs ont mis au point une arylation directe régiosélective de la position 2 de l'oxazole dans le DMA avec d'excellents rendements allant de 47-70% (schéma 70 a). D'autres conditions réactionnelles ont été proposées par Kuo et coll.¹⁰⁹ pour la préparation d'un potentiel inhibiteur du récepteur-2 de facteur endothélial vasculaire (schéma 70 b).

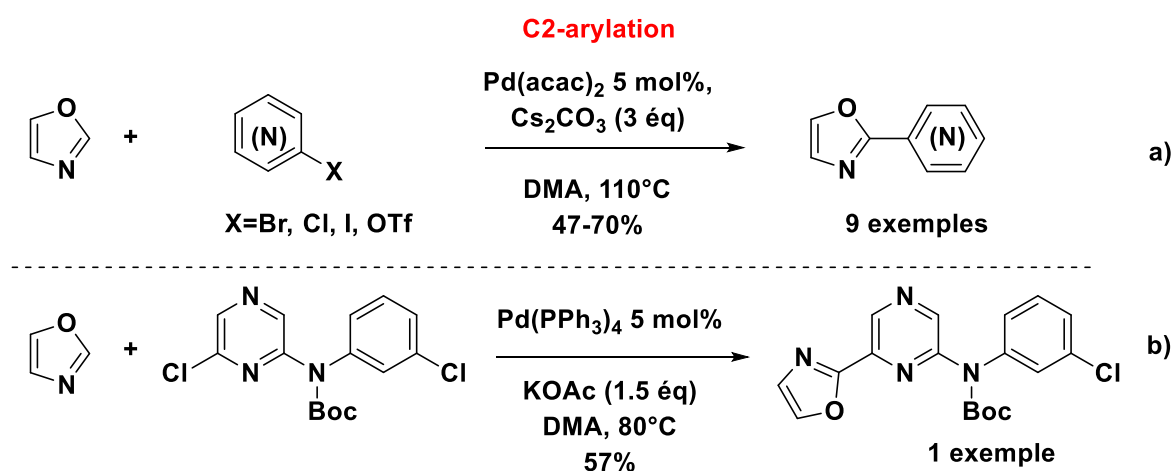


Schéma 70 : fonctionnalisation d'oxazole utilisant Pd catalysée

¹⁰⁸ Shi, X.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Ad. Syn. Cat.* **2019**, 361 (20), 4748–4760.

¹⁰⁹ Kuo, G.-H.; Wang, A.; Emanuel, S.; Deangelis, A.; Zhang, R.; Connolly, P. J.; Murray, W. V.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Johnson, D.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Chen, X. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (6), 1886–1900.

Inspirés de ces travaux, nous avons appliqués les mêmes conditions d'arylation sur notre substrat modèle pour y introduire l'oxazole (schéma 71). Malheureusement, nous constatons aucune formation du produit souhaité mais uniquement de la dégradation.

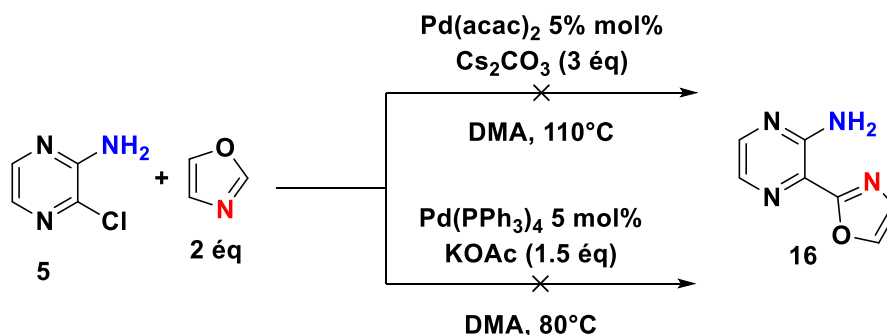


Schéma 71 : voie d'arylation directe à partir 2-amino-3-chloropyrazine 5.

Une raison de ces échecs pour la réaction d'arylation pourrait être la présence de l'amine primaire libre. Nous avons alors décidé d'envisager l'arylation sur la 2,3-dichloropyrazine.

Des essais sur la 2,3-dichloropyrazine dans ces mêmes conditions d'arylation en chauffage classique comme en micro-ondes n'ont pas donné le composé souhaité mais plutôt une dégradation du milieu réactionnel (schéma 72).

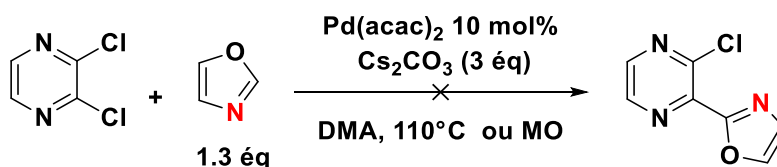


Schéma 72 : voie d'arylation directe à partir de la 2,3-dichloropyrazine.

Aux vues de la difficulté d'incorporation du motif oxazole avec les chlorures de pyrazine via la réaction d'arylation, nous avons alors décidé de nous concentrer sur le couplage de Stille pour l'insertion de l'oxazole.

3.1.2. Synthèse du composé 17 selon la réaction de Stille

Malgré le coût élevé du 2-stannyloxazole, nous sommes tournés vers la réaction de Stille. Premièrement, la réaction est totale entre la 2-amino-3-chloropyrazine et la 2-stannyloxazole

en présence de 10 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le DMF à 115°C¹¹⁰ (schéma 73, voie a) mais le milieu se dégrade ne donnant le composé **16** qu'à l'état de traces.

Deuxièmement, l'utilisation du catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ qui est un catalyseur encombré et riche en électron, permet en général de faciliter ou d'accélérer les phases d'insertion et d'élimination lors du cycle catalytique, nous a permis d'obtenir le produit **16** avec un rendement de 17% après 2 h de temps de réaction¹¹¹ (schéma 73, voie b). Ce faible rendement s'explique par la dégradation de l'oxazole et la formation du 2,2'-bioxazole à hauteur de 3%. Des essais de couplage à 90°C n'ont malheureusement pas amené de meilleurs résultats.

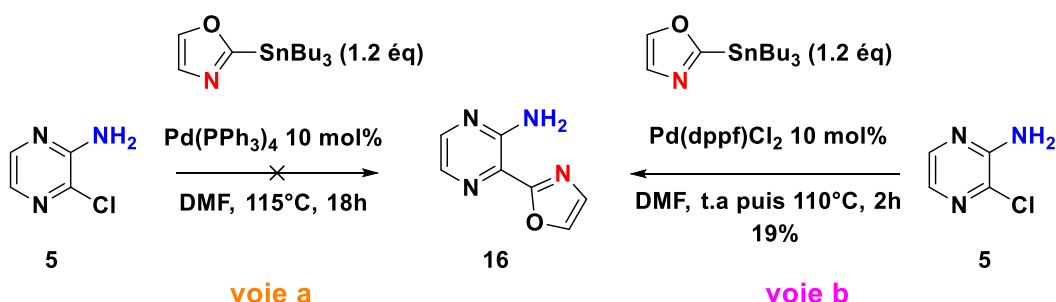


Schéma 73 : obtention du bicyclic **16**

Bien que de faibles rendements aient été obtenus pour introduire l'oxazole sur la 2-amino-3-chloropyrazine nous avons envisagé la réaction de cyclisation.

3.2. Réaction de cyclisation

Avec le composé aminé **16** en main, nous avons tenté la réaction de cyclisation en présence de PIDA à température ambiante. Malheureusement, après 24 h de réaction, aucune conversion du produit de départ n'a été observée (schéma 74).

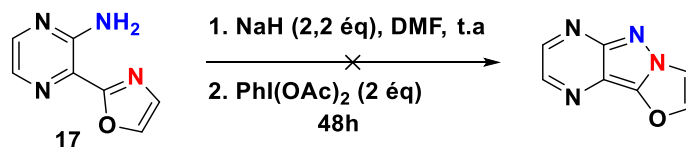


Schéma 74 : cyclisation oxydante du bicyclic **16**

¹¹⁰ Kuang, R.; Ting, P.; Ali, A.; Wu, H.; Berlin, M.; Stamford, A.; Wang, H.; Zhou, G.; Kim, D.; Deng, Q.; Lim, Y.-H.; Yu, Y. WO2016081290A1, **2016**.

¹¹¹ Kling, A.; Mack, H.; Jantos, K.; Moeller, A.; Hornberger, W.; Hutchins, C. W. WO2010094755A1, **2010**.

Compte tenu de la faible efficacité de la réaction de couplage, nous n'avons pas cherché à introduire un groupement électroattracteur sur la pyrazine. Nous avons alors décidé d'étudier la réactivité du motif thiazole.

4. Synthèse des tricycles à base de base thiazole

Dans cette partie, nous allons décrire la synthèse des amines bicycliques via le couplage de Stille avant d'envisager la réaction de cyclisation.

4.1. Synthèse des composés **17** et **18**

La stratégie repose sur l'introduction du motif thiazole directement sur la pyrazine non substituée et la pyrazine possédant un groupement électroattracteur trifluorométhyle. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des études réalisées par Li et coll¹¹² en 2003, qui ont décrit la synthèse de la 2-amino-3-thiazole-quinoxaline en faisant réagir dans le THF la 2-amino-3-bromoquinoxaline et le 2-stannylthiazole avec comme catalyseur 10 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et un co-catalyseur au cuivre (schéma 75).

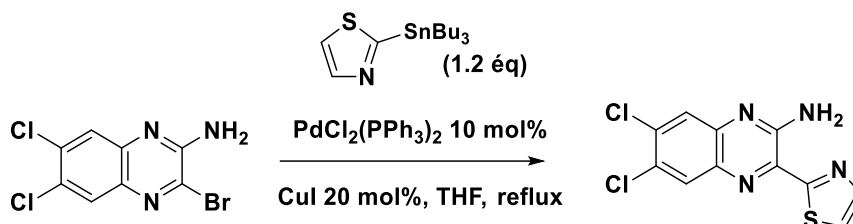


Schéma 75 : incorporation du thiophène via un couplage

Les conditions ci-dessus ont été testées à partir de la 2-amino-2-chloropyrazine avec le 2-stannylthiazole. Le premier essai a été très concluant et nous a permis d'obtenir le composé **17** avec un rendement de 61% (Schéma 76) au bout de 24 h de réaction.

¹¹² Li, J. J.; Carson, K. G.; Trivedi, B. K.; Yue, W. S.; Ye, Q.; Glynn, R. A.; Miller, S. R.; Connor, D. T.; Roth, B. D.; Luly, J. R.; Low, J. E.; Heilig, D. J.; Yang, W.; Qin, S.; Hunt, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (17), 3777–3790.

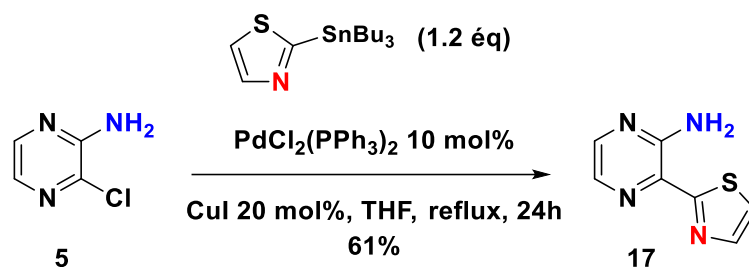


Schéma 76 : synthèse du composé **17**

Pour la pyrazine substituée, nous avons vu précédemment l'apport bénéfique du groupement trifluorométhyle en para de la 2-aminopyrazine. Ce groupement accentue le caractère acide de l'amine et donc augmente son caractère électrophile. C'est pour cette raison que nous nous sommes partis du composé **7** sur lequel une réaction de bromation a été effectuée. Le dibrome a été employé dans le MeOH à température ambiante, ainsi le produit **8** est obtenu avec un rendement de **78%** (schéma 77)¹¹³. Ensuite, le couplage entre le composé **8** et le 2-stannylthiazole dans les mêmes conditions pour l'obtention du composé **17**, nous procure le composé **18** avec un rendement de 70% en un temps de réaction plus court (18h) (schéma 77). Ces bons rendements observés lors de ces deux couplages sont accompagnés par la formation du 2,2'-bithiazole (généralement à hauteur de 5%) et d'une légère dégradation.

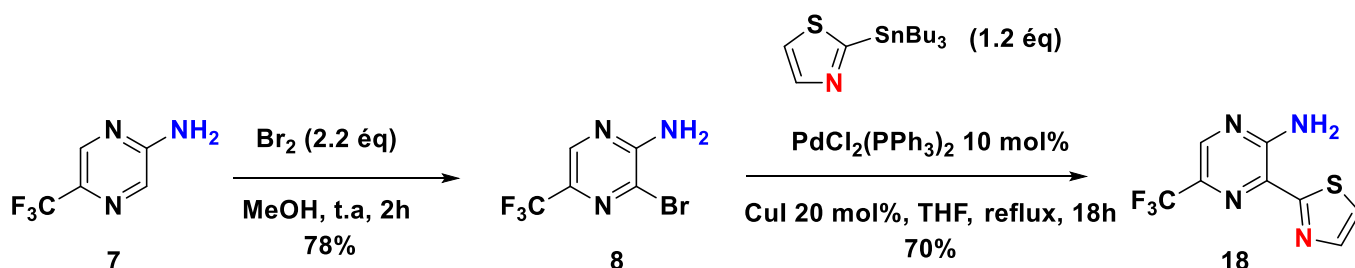


Schéma 77 : synthèse du composé **18**

Une fois les composés **17** et **18** en main, nous avons envisagé la réaction de cyclisation.

4.2. Réaction de cyclisation

Les composés bicycliques **17** et **18** sont soumis aux conditions de cyclisation décrites précédemment, les produits **19** et **20** sont ainsi obtenus respectivement avec des rendements de 46% et 70% (schéma 78). Il est à noter que nous avons pu accéder au tricycle **19** après de

¹¹³ Collibee, S. E.; Bergnes, G.; Muci, A.; Browne, W. F.; Garard, M.; Hinken, A. C.; Russell, A. J.; Suehiro, I.; Hartman, J.; Kawas, R.; Lu, P.-P.; Lee, K. H.; Marquez, D.; Tomlinson, M.; Xu, D.; Kennedy, A.; Hwee, D.; Schaletzky, J.; Leung, K.; Malik, F. I.; Morgans, D. J.; Morgan, B. P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (4), 354–358.

24 h de réaction. En revanche le produit **20** est obtenu à un temps plus court (18 h) du fait du groupement attracteur qui augmente la réactivité.

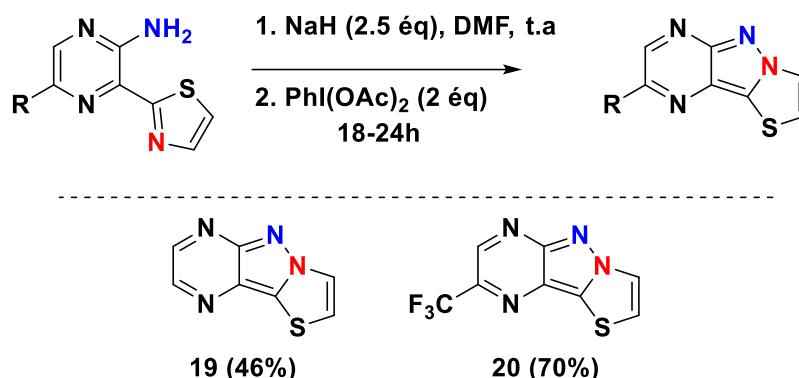
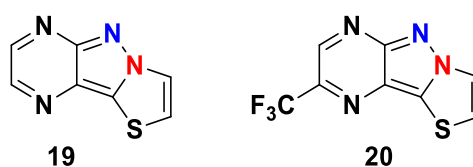


Schéma 78 : produits de cyclisation **19** et **20**

La cyclisation des deux amines bicycliques à base thiazole nous a permis de constater une nette différence de rendement environ 25% entre le tricycle comportant une pyrazine non substituée et celui portant une pyrazine appauvrie. Nous allons maintenant décrire les propriétés photophysiques de ces deux tricycles obtenus à base de thiazole.

4.3. Propriétés photophysiques des tricycles à base de thiazole

L'étude des propriétés photophysiques des tricycles à base de thiazole en solution dans le dichlorométhane montre d'abord qu'ils absorbent et émettent dans le visible. Les résultats de la fluorescence sont consignés dans le tableau 5 ci-dessous.



Entrée	Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ_{max}	ϕ_F	Brillance
1	19	379	430	51	9200	0.23	2110
2	20	395	443	48	8400	0.21	1800

Tableau 5 : données spectroscopies dans le dichlorométhane des tricycles à base de thiazole

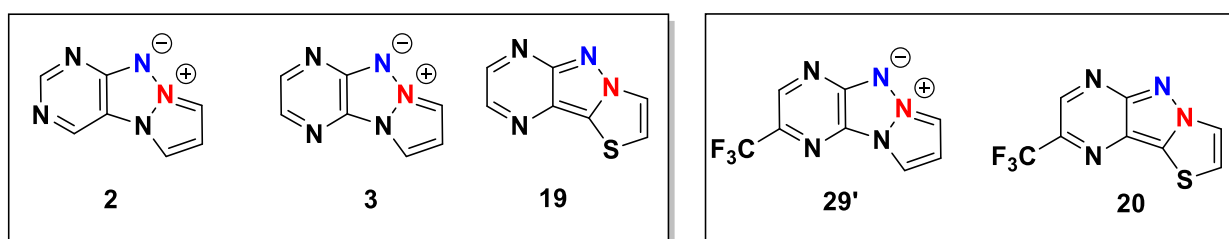
Référence : Coumarine 153 dans l'éthanol ($\phi_F=0.38$)

Une première analyse montre que le tricycle **19** à base de thiazole présente une faible longueur d'onde d'absorption (379 nm) (entrée 1). L'ajout d'un groupement électroattracteur comme dans le cas du composé **20** (entrée 2) a permis d'augmenter les longueurs d'ondes d'absorption à 395 nm.

Les tricycles **19** et **20** sont caractérisés respectivement par une longueur d'onde d'émission de 430 nm et 443 nm (tableau 5, entrées 1 et 2). Ce qui montre que la présence du CF₃ génère un effet bathochrome de 13 nm.

Les deux tricycles possèdent des déplacements de Stokes modérés aux alentours de 50 nm, des coefficients d'extinction molaire jusqu'à 9200 L.mol⁻¹.cm⁻¹ (pour **19**). De bons rendements quantiques ont été mesurés et atteignent 23% pour le tricycle **19** et 21% pour le tricycle **20**. Néanmoins le tricycle **19** reste le meilleur avec une brillance de 2110. La présence du CF₃ entraîne une baisse de ses propriétés de fluorescence.

Contre tenu de ces résultats, nous avons cherché à les comparer aux tricycles à base triazapentalène (tableau 6).



Entrée	Pdt	Solvants	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ_{max} (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F	B
1	2	DCM	364	428	63	8600	0.02	180
2	3	DCM	415	495	80	12000	0.41	4900
3	19	DCM	379	430	51	9200	0.23	2120
4	29'	DCM	415	516	101	6700	0.12	830
5	20	DCM	395	443	48	8440	0.21	1800

Tableau 6 : comparaison des propriétés de fluorescence

Le triazapentalène **2** et le tricycle **19** présentent des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission similaires (entrées 1 et 3). Cependant le composé **19** est meilleur que **2** sur la base

du rendement quantique et de la valeur du coefficient d'extinction molaire. Ainsi, le composé **19** se démarque avec une meilleure brillance de 2120 contre 180 pour le composé **2**.

Par ailleurs, le triazapentalène **3** comparé au composé **19**, présente de meilleurs résultats pouvant aller au double en terme de rendements quantiques, de valeur de ϵ et de brillance (entrées 2 et 3).

Lorsque les tricycles sont substitués par un groupement CF_3 (entrées 4 et 5), le triazapentalène **29'** montre un déplacement de Stokes à 100 nm qui est deux fois plus grand que celui du tricycle **20**. En revanche le composé **20** possède un rendement quantique de 21% contre 12% pour le tricycle **29'**.

La meilleure valeur de coefficient d'extinction molaire a été observée pour **20** avec $8440 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ contre $6700 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ pour **29'**. En conséquence, le composé **20** est plus brillant que **29'**.

Aux vues des résultats obtenus, nous avons alors décidé d'évaluer leurs propriétés photophysiques dans divers solvants organiques et aqueux. Ainsi l'étude des propriétés de fluorescence des tricycles en solution dans des solvants de polarités différentes est rapportée dans le tableau 7 ci-dessous.

Pdt	Entrée	Solvants	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ_{max} ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	ϕ_F	Brillance
19	1	Dioxane	378	430	52	13200	0.23	3040
	2	CH_2Cl_2	397	430	51	9200	0.23	2120
	3	EtOH	382	452	70	9198	0.20	1840
	4	H₂O	384	463	79	12000	0.16	1920
20	5	Dioxane	394	446	52	7327	0.13	950
	6	CH_2Cl_2	395	443	48	8440	0.21	1772
	7	EtOH	395	472	77	5024	0.22	1105
	8	H₂O	396	485	89	6834	0.15	1025

Tableau 7 : données spectroscopies suivant la polarité

Référence : Coumarine 153 dans l'éthanol ($\phi_F=0.38$)

Les tricycles à base de thiazole présentent un solvatochromisme positif, caractérisé par un déplacement bathochrome de la bande d'émission au fur et à mesure que la polarité du milieu augmente (voir tableau 7). En guise d'exemple dans le CH₂Cl₂ et 1,4-dioxane, le tricycle **19** présente des longueurs d'onde d'émissions à 430 nm tandis que celles enregistrées dans les solvants protiques polaires atteignent 452 nm dans l'éthanol et 463 nm dans l'eau. Cette augmentation de la longueur d'onde d'émission avec l'augmentation de la polarité du solvant est illustrée à la figure 16 avec le composé **20** dont la couleur passe du bleu au vert en allant du 1,4-dioxane vers l'eau.

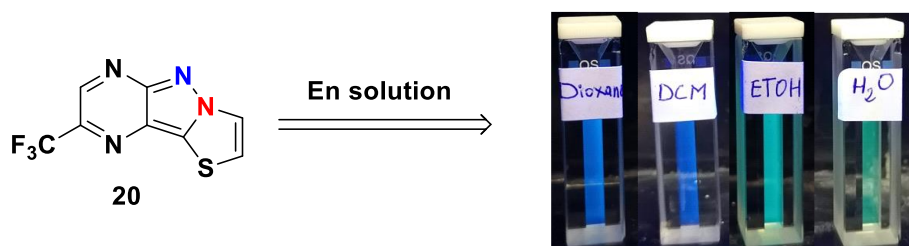


Figure 16 : solvatochromisme positif du tricycle **20**

De bons coefficients d'extinction molaire, sont observés pour **19** que ce soit dans les solvants polaires aprotiques ou protiques (entrées 1-4). Cependant, l'ajout d'un groupement électroattracteur pour le composé **20** (entrées 5-8) entraîne une diminution des coefficients d'extinction molaires dans l'eau et l'éthanol [par exemple dans l'eau $\epsilon = 12\,000\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ (entrée 4) pour **19** contre $\epsilon = 6\,834\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ (entrée 8) pour le composé **20**].

Globalement, les rendements quantiques du tricycle **19** sont un peu similaires dans les solvants aprotiques polaires (1,4-dioxane, CH₂Cl₂) avec un maximum de 23% (entrée 1-2). Nous constatons un rendement quantique à peu près similaire dans les solvants protiques polaires 20% et 16% de rendement quantique dans l'éthanol (entrée 3) et l'eau (entrée 4) respectivement. Autrement dit une augmentation de la polarité a entraîné au fur et mesure une très légère baisse du rendement quantique pour le tricycle **19**. Pour le tricycle substitué avec un groupement électroattracteur **20**, les rendements quantiques sont plus élevés dans le CH₂Cl₂ que le 1,4-dioxane [par exemple $\phi_F = 21\%$ dans le CH₂Cl₂, $\phi_F = 13\%$ dans le 1,4-dioxane]. Nous observons 22% de rendement quantique dans l'éthanol (entrée 7) en revanche dans l'eau, nous constatons une diminution du rendement quantique avec une valeur de $\phi_F = 15\%$ (entrée 8).

Par voie de conséquence pour le composé **19**, les brillances sont beaucoup plus importantes dans le 1,4-dioxane et CH_2Cl_2 (entrées 1 et 2) que dans l'eau et l'éthanol (entrées 3 et 4). Cependant pour le tricycle substitué **20**, les brillances ne sont que légèrement plus élevées dans le CH_2Cl_2 (entrée 6) que dans le 1,4-dioxane (entrée 5), l'éthanol et l'eau (entrées 7-8).

Par ailleurs le comportement des deux produits **19** et **20** dans l'eau nous révèle que le composé **19** a présenté la meilleure brillance (1920) avec un rendement quantique de 16% et une valeur de coefficient d'extinction molaire égale à 12000 (entrée 4).

En résumé, nous avons constaté que quelque soit la nature du solvant (protique ou aprotique), la brillance de ces composés reste très peu modifiée à une ou deux exceptions près. En revanche, le caractère solvatochromique se présente et se caractérise par un déplacement du bleu au vert en passant d'un solvant apolaire protique à un solvant polaire protique. Il est à noter également que le solvatochromisme ne s'accompagne pas d'une baisse de brillance.

5. Conclusion et perspectives du chapitre 3

Nous avons développé au cours de ce chapitre une nouvelle voie d'accès aux tricycles [6-5-5] polyazotés et soufrés à température ambiante. Cette méthodologie est possible grâce à l'utilisation d'amines primaires hétérocycliques comme source d'azote électrophile en présence de PIDA. Elle a permis d'accéder à la création de la liaison N-N à température ambiante. Cette méthode a été envisagée sur une large gamme d'hétérocycle azotés, soufrés ou oxygénés avec comme partenaire nucléophiles les noyaux imidazole, oxazole et thiazole. Malheureusement, les tricycles souhaités à base d'imidazole, d'oxazole n'ont pas pu être obtenus bien que différents essais de cyclisation oxydante aient été testés. En revanche l'utilisation de cette méthodologie a permis d'accéder aux tricycles à base de thiazole et deux composés finaux ont été obtenus avec de bons rendements 46% et 70% (schéma 79).

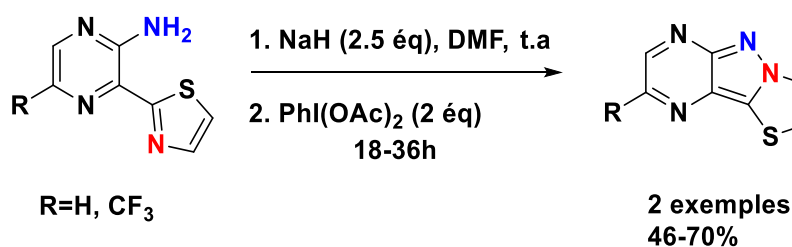


Schéma 79 : tricycles à base de thiazole

La fluorescence des composés de la série pyrazine-thiazole a été mesurée. Nous avons observé que ces tricycles émettent dans le domaine du visible dans le dichlorométhane et possèdent des rendements quantiques pouvant aller jusqu'à 23% et des coefficients d'extinction molaire aux alentours de $9\,200\text{ mol.L}^{-1}\text{.cm}^{-1}$. Dans cette série, l'ajout d'un groupement électroattracteur sur la pyrazine a entraîné un effet bathochrome et une légère baisse de la brillance.

L'étude de la fluorescence dans les solvants organiques et aqueux a ainsi montré un solvatochromisme positif et ce, sans modification importante de la brillance même dans l'eau.

La bonne solubilité des structures dans l'eau, leur faible poids moléculaire et leur solvatochromisme positif sans perte de brillance pourraient être un atout pour des applications biologiques.

Partie 3 : synthèse et propriétés de fluorescence des
tricycles [6-5-6] comportant un motif 1,2-pyralique central
à partir d'amines hétéroaromatiques primaires

Chapitre 1 : Synthèse des tricycles [6-5-6] comportant un motif 1,2-pyrazolique central à partir d'amine hétéroaromatiques primaires

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons décrire une nouvelle voie d'accès à des tricycles [6-5-6] afin d'évaluer tout leur potentiel de fluorescence (figure 17). En effet, ces produits ont été décrit par Alvarez-Builla et coll.⁷⁷ (cf, partie introduction, chapitre 3, § 6.1). Le caractère de fluorescence a été mis en avant pour ces composés sans beaucoup plus d'investigation. Ce chapitre présente donc la première voie synthèse via la formation d'une liaison N-N de tricycles [6-5-6] comportant un motif 1,2-pyrazolique central et ce, à partir des amines primaires comme source de nitrène.

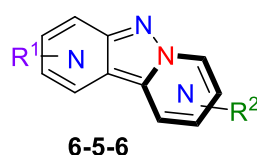


Figure 17 : structure des tricycles azotés [6-5-6] envisagés

L'étude bibliographique des tricycles [6-5-6] (cf, partie introduction, § 3.2) nous a montré plusieurs voies de synthèse possibles. Leur synthèse nécessite entre autres des réactions chimiques impliquant premièrement la liaison N-N à partir de la déoxygenation du nitro⁴⁷ ou de la thermolyse à partir de l'azoture⁸⁰, et deuxièmement la formation de la liaison C-N ou C-C à partir des réactions de condensation⁸², des réactions multi-composantes^{83,84}, de la cycloaddition avec des imines^{87,114} ou imides^{88,89} pyridinium.

La plupart des voies décrites dans la littérature pour leur synthèse utilise des réactifs peu disponibles ou potentiellement sensibles (voies azotures ou nitrées). Ce qui apparaît comme une certaine limitation pour accéder à ses tricycles [6-5-6]. Ainsi nous avons alors envisagé de partir sur des substrats disponibles et non sensibles pour accéder à ces tricycles via une cyclisation intramoléculaire N-N. Ces substrats sont les amines primaires hétéroaromatiques où leur emploi comme sources de nitrène pour la formation de la liaison N-N est très peu

¹¹⁴ Ejjommany, A.; Belaroussi, R.; El Hakmaoui, A.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Buron, F.; Routier, S. *Molecules* **2018**, 23 (11), 2740/1-2740/15.

connu à notre connaissance. Néanmoins, il existe quelques exemples via l'utilisation d'un iode hypervalent^{61,62,63}.

2. Concept de la méthode

Au sein du laboratoire a été développée la synthèse des triazapentalènes fusionnés (systèmes 6-5-5) à partir des amines primaires hétéroaromatiques (schéma 80)⁶⁴. Ces amines bicycliques en présence de PIDA à température ambiante génèrent un azote électrophile permettant d'accéder aux triazapentalènes fusionnés avec une pyrazine, une pyridine, une pyrimidine et une pyridazine avec de bons rendements. Cette stratégie nécessite l'emploi d'une amine hétérocyclique (cycle à 6 chaînons) fortement appauvris en électrons et l'utilisation d'un pyrazole (cycle à 5 chaînons) riche en électrons comme partenaire nucléophile. Lors de la cyclisation, ce sont les hétérocycles les plus appauvris en électrons (pyrimidine >pyridazine >pyrazine >pyridine)^{115,116} qui ont conduit aux meilleurs rendements. La série pyridine quant à elle n'a été validée qu'en présence d'un groupement électroattracteur. Pour le partenaire nucléophile, les triazoles et les nitropyrazoles pauvres en électrons ont montré les limites de la réaction de cyclisation comme aucune formation du produit désiré n'a été observée dans ces cas.

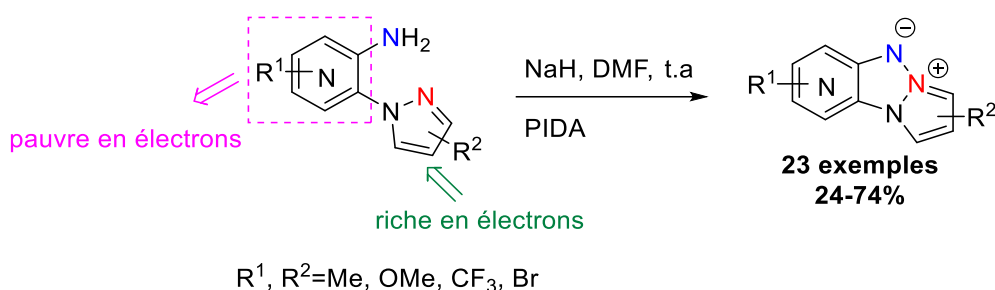


Schéma 80

La voie de synthèse ci-dessus qui passe par des amines primaires pour accéder à la formation de la liaison N-N est simple et douce. Cependant dans notre cas, l'objectif est la synthèse de tricycles [6-5-6] à partir des amines bicycliques (schéma 81). Avec cette structuration, la formation de la liaison N-N devra se faire entre l'amine (hétéro)aromatique et une pyridine à minima voir une diazine. Ces dernières possèdent deux hétérocycles appauvris en électrons.

¹¹⁵ Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K.; *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1523–1541

¹¹⁶ Joule, J. A.; Mills, K.; *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.

Le challenge va donc être d'appliquer cette méthodologie sur un système à priori défavorable (schéma 81). Nous évaluerons la réactivité de chaque hétérocycle et son évolution en fonction des substituants.

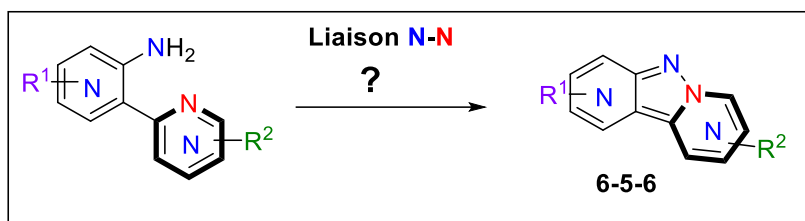


Schéma 81 : voie de synthèse des tricycles à partir d'amines appauvris en électrons

3. Voie retro synthétique

La rétrosynthèse adoptée envisage une cyclisation intramoléculaire à partir d'amine bicyclique en formant la liaison N-N. Les amines bicycliques peuvent être obtenues par une réaction de couplage de type Stille ou Suzuki-Miyaura. Les deux hétérocycles sont ainsi reliés par une liaison C-C (voir schéma 82).

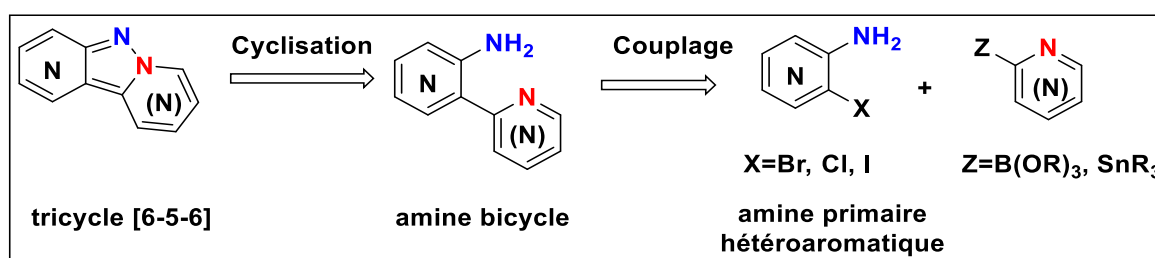


Schéma 82 : voie retro-synthétique des tricycles [6-5-6]

4. Synthèse du précurseur amine

Nous avons choisi la série pyrazine comme substrat modèle. Les raisons de ce choix ont déjà été évoquées dans le chapitre 2 (partie 2, chapitre 2, § 3). Pour cela, nous avons envisagé de réaliser une étude de réaction de couplage de type Stille ou Suzuki-Miyaura à partir d'halogénopyrazine. Ainsi, nous avons étudié différents paramètres : la nature du dérivé d'étain ou de bore, la nature de l'halogène, le système catalytique, la température, etc.

4.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le premier essai consiste à établir la réaction entre le composé **5** et l'acide pyridine-2-boronique en présence de 10 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, trois équivalents de K_3PO_4 dans un mélange 1,4-dioxane/ H_2O (5 :1) à reflux¹¹⁷ (schéma 83). Après 24 heures de réaction, aucune formation du produit souhaité n'a été observée.

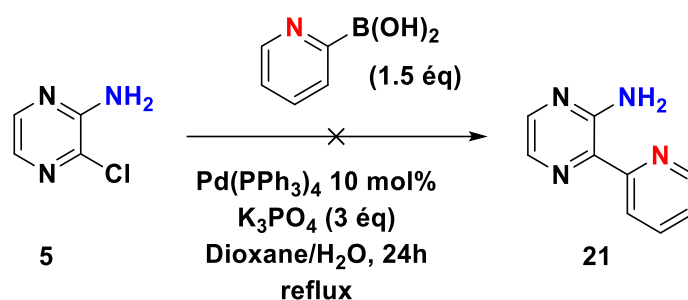


Schéma 83 : voie de synthèse à partir d'acide pyridine-2-boronique

Le résultat de ce premier essai n'est pas très étonnant compte tenu de la réaction de protodéborylation qui se produit. Nous avons jugé nécessaire de nous tourner vers le couplage de Stille. Cette solution est bien décrite dans la littérature pour des réactions couplage entre la 2-stannylpyridine et un halogénohétérocycle azoté^{118,119,120}. En revanche, à notre connaissance il n'existe pas de publications pour ce type de couplage en série pyrazine ayant en plus une fonction amine libre.

4.2. Couplage de Stille

Pour débiter notre optimisation, nous avons choisi en premier lieu des méthodes de couplage catalysées par le palladium. Le système catalytique à base de $\text{Pd}(\text{II})$ a été d'abord testé dans le 1,4-dioxane à partir du composé chloré **5** (schéma 84). Malheureusement, aucune formation du produit souhaité n'a été observée.

¹¹⁷ Kim, D. J.; Jung, S. J.; Park, G. Y.; Yang, J. H.; Choi, D. H.; Eum, S. J.; Lee, J. D. KR 2017025810 A, **2017**.

¹¹⁸ Verniest, G.; Wang, X.; Kimpe, N. D.; Padwa, A. J. *Org. Chem.* **2010**, 75 (2), 424–433.

¹¹⁹ Lange, B. H. WO2003055477 A1, **2003**.

¹²⁰ KomReddy, V.; Rillema, D. P.; Nguyen, H.; Kadel, L. J. *Heterocyclic Chem.* **2019**, 56 (3), 972–979.

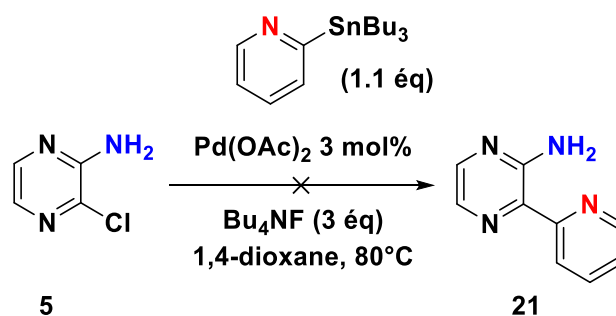
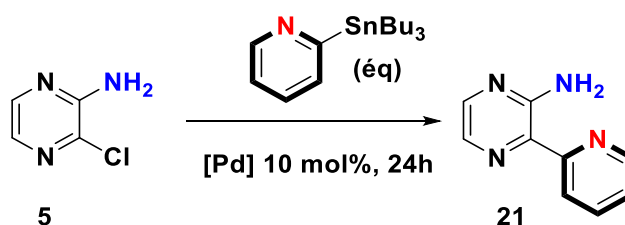


Schéma 84 : voie de synthèse utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur.

Face à cet échec et à l'absence de données bibliographiques, nous avons envisagé de changer le système catalytique, la nature du solvant, la température etc. Les différents essais sont consignés dans le tableau 8 ci-dessous.



Entrées	R ₃ SnBu ₃	[Pd] (10 mol%)	Solvants	T°C	Conversion	Rapport RMN (5 : 21)	% (21)
1	1	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	110	Partielle	0.08 : 0.92	-
2	1	Pd(PPh ₃) ₄	Xylène	150	Partielle	0.05 : 0.95	-
3	1.1	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	110	Totale	0 : 1	73
4	1.1	Pd(PPh ₃) ₄	Xylène	150	Totale	0 : 1	58
5	1.5	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	110	Totale	0 : 1	54
6	1.1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , CuI	DMF	150	Totale	0 : 1	43

Tableau 8 : optimisation de la réaction de couplage

Dans l'entrée 1, l'utilisation d'un équivalent de 2-stannyldépyridine et de Pd(PPh₃)₄ dans le toluène¹⁰⁷ a abouti à la formation du produit désiré mais la réaction est non complète. La séparation du produit **21** et du produit de départ **5** s'est avérée complexe lors de la chromatographie sur gel de silice. En effet, les deux composés ont le même rapport frontal. Afin que la conversion de la réaction soit totale, nous avons choisi de tester la réaction dans

un solvant à plus haut point d'ébullition, le xylène, malheureusement sans succès (entrée 2)¹²¹.

En augmentant la charge du composé stannylé à 1.1 équivalent tout en conservant la même charge catalytique, une conversion totale du composé **5** est obtenue et le produit désiré **21** est isolé avec un rendement de 73% après deux purifications.

Le désir d'améliorer encore plus le rendement de la réaction, nous a poussé à chauffer dans le xylène (entrée 4) pour espérer une conversion plus rapide et un meilleur résultat. Malheureusement après 24 heures de réaction, le composé **21** est obtenu mais avec un rendement de seulement 58%. L'introduction d'un large excès d'étain (entrée 5) a bizarrement entraîné une diminution du rendement de la réaction.

D'autres systèmes catalytiques moins sensibles ont été testés. La combinaison de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et d'iodure de cuivre (CuI) a permis d'accéder au produit **21** avec un rendement de 43%¹²². Ce changement de système n'a apporté aucune amélioration. Finalement, nous avons choisi les conditions de l'entrée 3 (tableau 8) comme optimales.

Il est à noter que l'obtention du composé **21** pur a nécessité plusieurs purifications. Pour cette raison, nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse présentée ci-dessous (schéma 85). La première étape consiste à effectuer le monocouplage d'une pyridine sur la 2,3-dichloropyrazine suivie d'une réaction d'amination. Malheureusement, la réaction de couplage entre la 2,3-dichloropyrazine et la 2-stannylpyridine en excès dans le toluène à reflux en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ne permet pas d'accéder au produit souhaité.

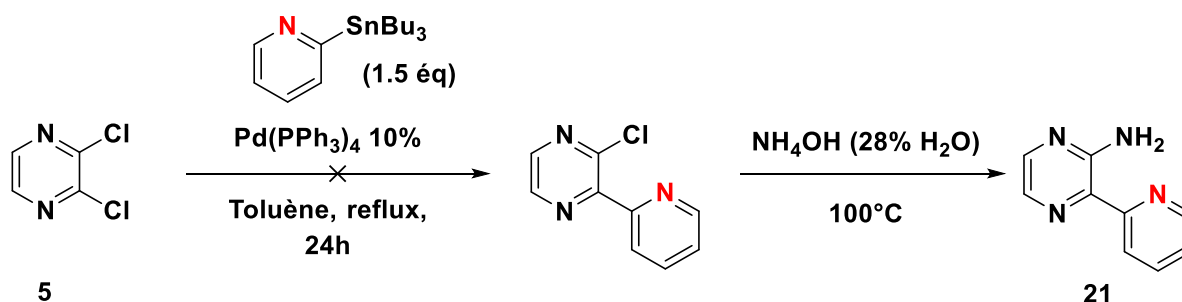


Schéma 85 : Voie de synthèse accédant au composé **21**.

¹²¹ Bronner, C.; Wenger, O. S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16 (8), 3617–3622.

¹²² Eastwood, P.; Esteve, C.; González, J.; Fonquerna, S.; Aiguadé, J.; Carranco, I.; Doménech, T.; Aparici, M.; Miralpeix, M.; Albertí, J.; Córdoba, M.; Fernández, R.; Pont, M.; Godessart, N.; Prats, N.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Nueda, A.; Vidal, B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2 (3), 213–218.

En résumé, nous avons testé différentes conditions de couplage de type C-C et avons obtenu le composé désiré **21** avec un rendement de 73% (tableau 9, entrée 3). Avec le composé **21** en main, nous avons étudié l'étape cruciale de cyclisation.

5. Essai de la réaction de cyclisation

Nous avons souhaité réaliser le premier essai de cyclisation oxydante en testant les conditions déjà développées au laboratoire lors de l'obtention des triazapentalènes⁶⁴. Ces conditions très douces utilisent deux équivalents de PIDA à température ambiante dans le DMF en milieu basique. Au départ du composé **21**, une transformation complète a été observée en 2 heures et le produit **22** a été isolé avec un rendement de 66% (schéma 86).

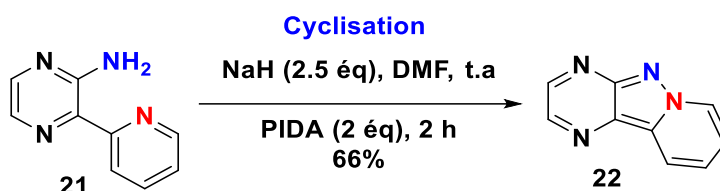


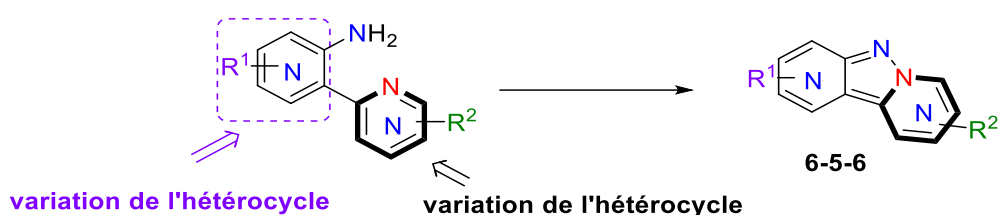
Schéma 86

L'utilisation du PIDA pour la réaction de cyclisation oxydante a abouti à la synthèse des tricycles hétéroaromatiques azotés, ce qui montre que la formation de la liaison N-N est faisable même si le partenaire nucléophile (noyau pyridine) est appauvri en électron.

Compte tenu de cet excellent résultat, nous avons alors envisagé de généraliser la méthode en variant les hétérocycles pour la synthèse de divers tricycles [6-5-6] et de pouvoir évaluer leur fluorescence.

6. Synthèse des précurseurs amines et des tricycles correspondants

Dans cette partie, nous allons détailler la synthèse de tous les précurseurs amines bicycliques choisis et décrire leurs cyclisations en systèmes tricycles 6-5-6 (schéma 87). Pour cela, nous allons étudier la réactivité en fonction de l'hétérocycle qui porte l'amine (pyridine, pyrimidine, pyrazine, benzène) et ensuite évaluer la nature de l'hétérocycle azoté (partie en gras) (pyridine, pyrimidine, pyrazine) sur cette même réactivité. Notre étude va ainsi conduire à la formation de 5 grandes familles de tricycle.

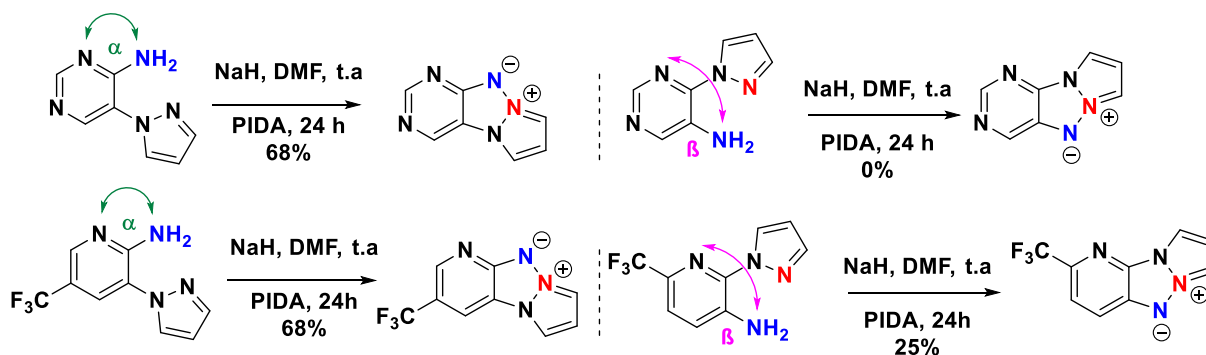


6.1. Famille pyridine-pyridine

Concernant la famille pyridine-pyridine, nous allons détailler la synthèse des amines bicycliques et leurs tricycles correspondants en deux parties : la pyridine simple et la pyridine substituée. La pyridine nucléophile en gras dans la figure 1 reste sans substituant.

6.1.1. Pyridine non substituée

Dans les travaux antérieurs du laboratoire sur la synthèse des systèmes triazapentalènes 6-5-5, la position de l'amine (NH_2) sur l'hétérocycle avait montré une forte incidence sur la réactivité (exemple de la pyrimidine et de la pyridine schéma 88). En effet, la formation du produit au départ de l'amine en alpha a donné de meilleurs résultats que l'amine en bêta.



De façon similaire, nous pouvons considérer dans notre approche la réactivité des deux amines isomères, celle en position alpha (position de l'amine sur le noyau pyridine) et celle en position bêta. Nous avons donc choisi d'étudier en premier la synthèse et la réactivité des composés **23** et **25** non substitués.

La réaction entre la 2-amino-3-bromopyridine et la 2-stannylpyridine dans le toluène à 110°C pendant 18 heures a permis d'accéder au produit **23** avec l'amine en alpha avec un rendement de 63% (schéma 89).

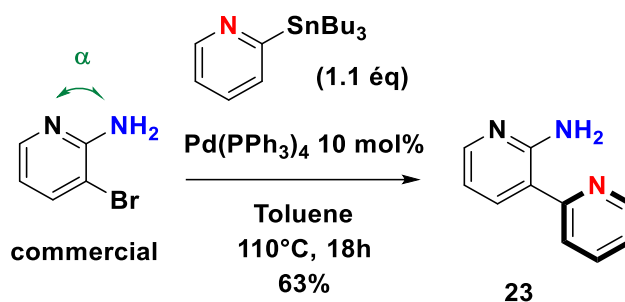


Schéma 89 : synthèse du composé 23

Concernant l'isomère, avec l'amine en β (composé 90), sa synthèse a été réalisée par couplage entre la 2-chloro-3-nitropyridine et la 2-stannylpyridine. Le produit 24 a été isolé avec un excellent rendement. La fonction nitro a ensuite été efficacement réduite en présence d'étain pour conduire au composé 25 avec un rendement de 60%.

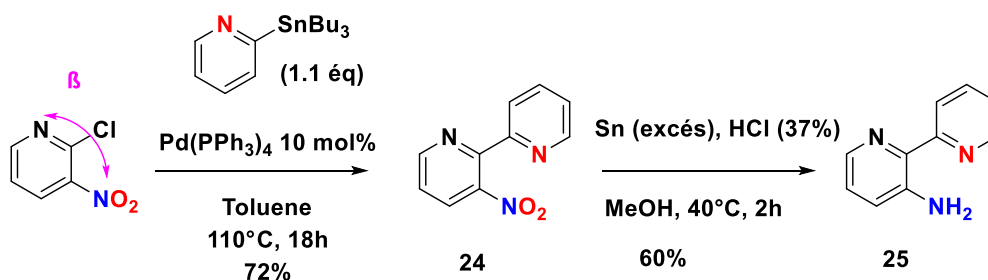


Schéma 90 : Synthèse du 25 à partir du composé 24

Nous avons ensuite engagé les amines 23 et 25 dans l'étape de cyclisation en suivant les conditions établies précédemment, ce qui a permis d'accéder aux produits 26 et 27 avec des rendements de 64 et 43% respectivement (schéma 91).

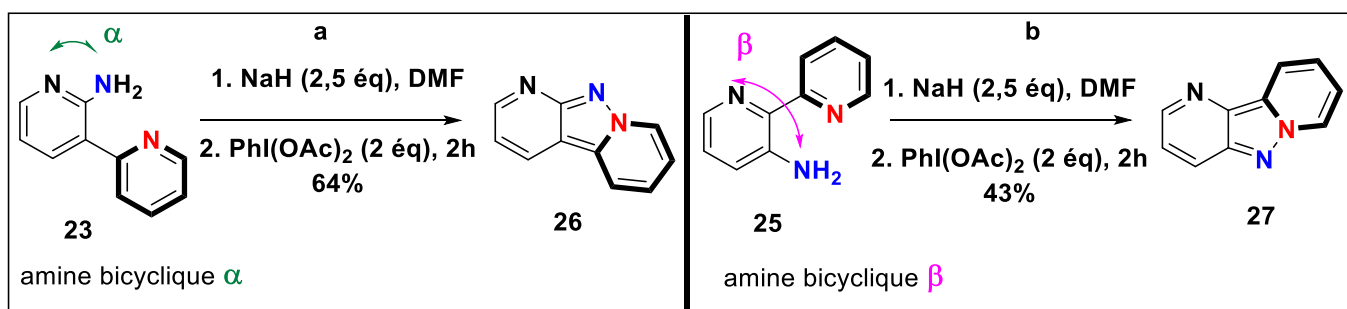


Schéma 91 : comparaison de la réactivité en alpha et bêta

On observe une nette différence de réactivité entre les deux positions, la position alpha étant plus réactive (schéma 91). Cette différence pourrait être due à la stabilité des intermédiaires réactionnels. En effet, nous pensons que pour la position bêta, on note une légère dégradation de l'intermédiaire réactionnel avant l'attaque nucléophile de l'azote de la pyridine en gras.

En série triazapentalène, comme évoqué dans l'introduction du chapitre, l'ajout d'un groupement électroattracteur en série pyridine permettait un appauvrissement en électron du système et une augmentation de la réactivité. Nous nous sommes alors inspirés de ce constat pour étudier l'effet d'un groupement électroattracteur sur la pyridine lors de la cyclisation sur nos amines bicycliques.

6.1.2. Pyridine substituée par un groupement électroattracteur

Nous allons nous tourner vers la synthèse des amines bicycliques alpha possédant des groupements électroattracteurs sur le noyau aminopyridine et décrire leurs produits de cyclisation. Concernant la synthèse, nous avons tout d'abord commencé par une réaction d'iodation à partir de la 2-aminopyridine substituée en 5 par un groupement CF₃, CN ou NO₂. La 2-aminopyridine est d'abord mise en présence de KIO₃ dans une solution de d'acide sulfurique (2M) avant d'ajouter le KI à 100°C. Après 16 h de réaction et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé, les produits iodés **28**, **29** et **30** sont alors isolés par précipitation (schéma 92 a)¹²³. Ces derniers subissent ensuite le couplage de Stille avec la 2-tributylstannylpyridine pour fournir les amines bicycliques substituées **31** et **32** avec de bons rendements (schéma 92 b). Le rendement pour l'obtention du composé **33** reste en revanche assez faible à hauteur de 25% de produit isolé.

¹²³ Wang, L.; Taniguchi, Y.; Okamura, H.; Sasaki, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25 (14), 3853–3860.

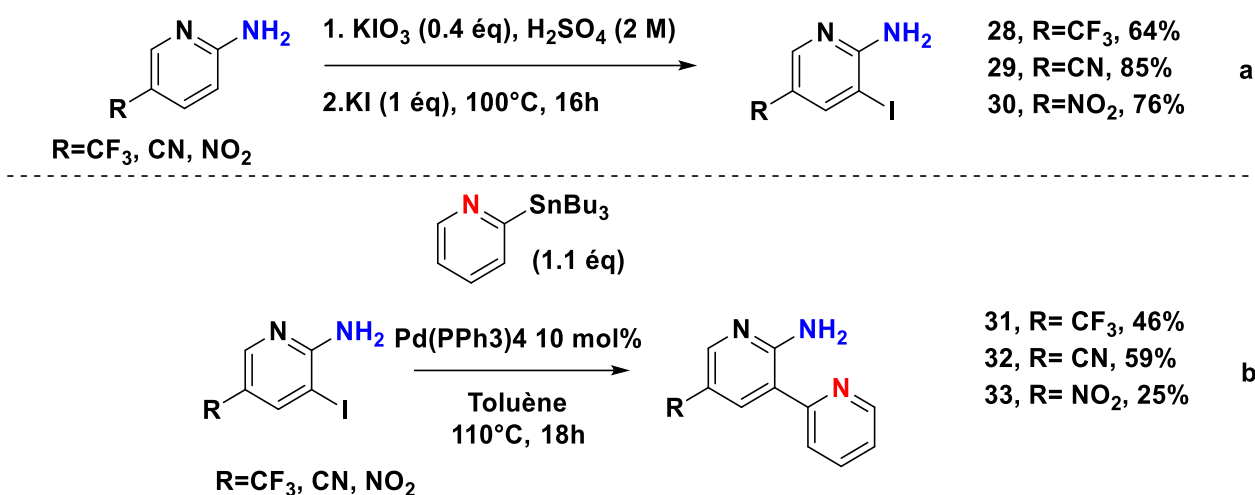


Schéma 92 : série pyridine substituée par un électroattracteur

Les amines bicycliques alpha **31**, **32** et **33** sont ensuite soumises aux conditions de cyclisation, habituelles, ce qui a permis d'accéder aux produits **34** et **35** avec d'excellents rendements de 70 et 73% respectivement. En revanche, pour le composé portant le groupement nitro, aucune formation du tricycle **36** n'a été obtenue car une dégradation instantanée du produit de départ **33** a été constatée (schéma 93).

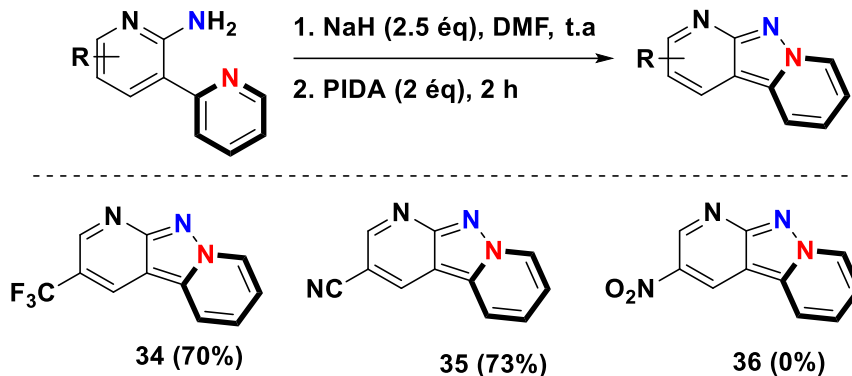


Schéma 93 : produits cyclisés substitués par un électroattracteur

Nous pouvons déduire que l'ajout d'un groupement électroattracteur sur la pyridine a un impact sur la réactivité du système puisque d'excellents rendements ont été obtenus pour les composés **34** (70%) et **35** (73%) contre un rendement de 64% au départ d'une amine bicyclique alpha non substitué (schéma 91 a).

Nous avons ensuite choisi d'introduire un groupement électroattracteur sur l'isomère bêta afin de voir l'impact sur la réactivité de la réaction. Le précurseur **37** a ainsi été synthétisé à partir de la 2-chloro-3-amino-6-trifluorométhylpyridine commerciale engagée dans la réaction

de couplage de Stille et ce, avec un rendement de 59%. Le composé **37**, soumis aux conditions de cyclisation a donné le tricycle **38** avec un rendement de 55% (schéma 94) qui une nouvelle fois diffère du rendement obtenu en position alpha (70%, obtention du composé **34**).

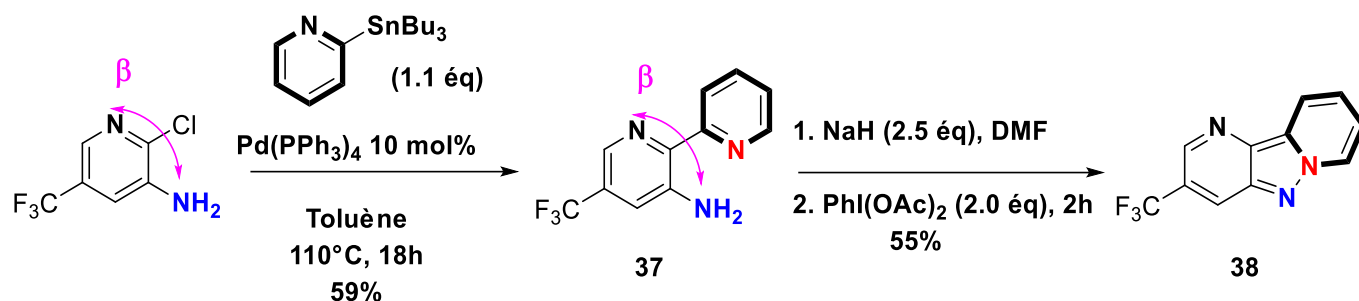


Schéma 94 : synthèse du composé **38**

A la lumière de ces résultats, nous confirmons une différence de réactivité des amines bicycliques en positions alpha et bêta. En effet en série pyridine non substitué, les amines bicycliques ont toutes conduit à la cyclisation mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec les amines bicycliques en position alpha (figure 4). De plus, les amines pyridines désactivées avec des groupements électroattracteurs fonctionnent globalement mieux à l'exception de celles avec un groupement nitré (NO_2).

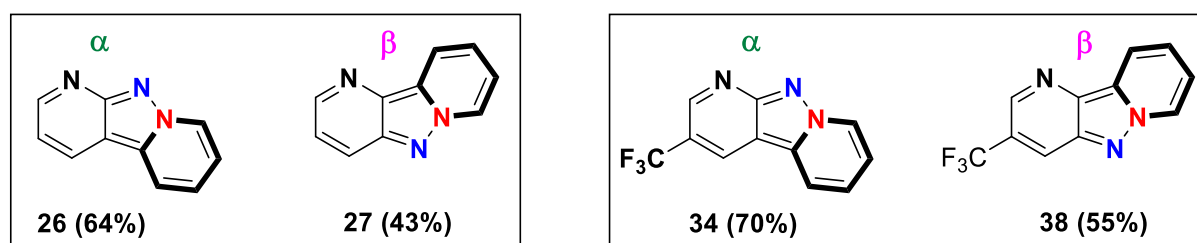


Figure 4 : réactivité en alpha et bêta

À la suite de ces bons résultats avec la famille pyridine-pyridine. Nous allons continuer notre étude en explorant la famille pyrimidine-pyridine. La pyrimidine est plus appauvrie en électrons et devrait être donc un substrat favorable.

6.2. Famille pyrimidine-pyridine

6.2.1. Pyrimidine non substituée

Dans cette famille pyrimidine, les isomères alpha et bêta peuvent être envisagés (figure 18). Pour des raisons d'accessibilité des amines bicycliques (obtention par couplage difficile en bêta), nous avons choisi de réaliser la synthèse de l'amine bicyclique alpha.

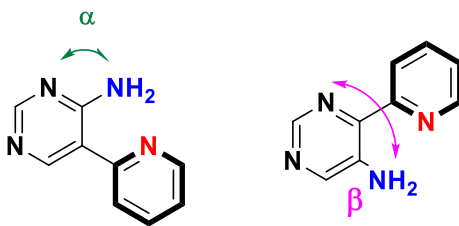


Figure 18

Ainsi la synthèse des amines bicycliques en série pyrimidine se fait en quatre étapes (schéma 95). La première étape consiste à faire une iodation de la 4-(3*H*)-pyrimidinone avec *N*-iodosuccinimide dans l'acide acétique pendant 16 heures¹²⁴, le produit iodé **39** est isolé avec un excellent rendement de 87%. Ce dernier est ensuite chauffé à reflux dans le POCl₃ pendant 3h^{125,126}, ce qui permet d'obtenir le produit dihalogéné **40** très instable qui est directement engagé dans la réaction d'amination conduisant à la 2-amino-3-iodopyrimidine **41**. La réaction de couplage de Stille a été réalisée avec succès sur le composé **41** en reprenant les conditions précédentes. Elle n'a nécessité que l'ajout de DMF pour assurer la solubilisation des espèces (schéma 95), ce qui permet d'obtenir le composé **42** avec un rendement de 52%.

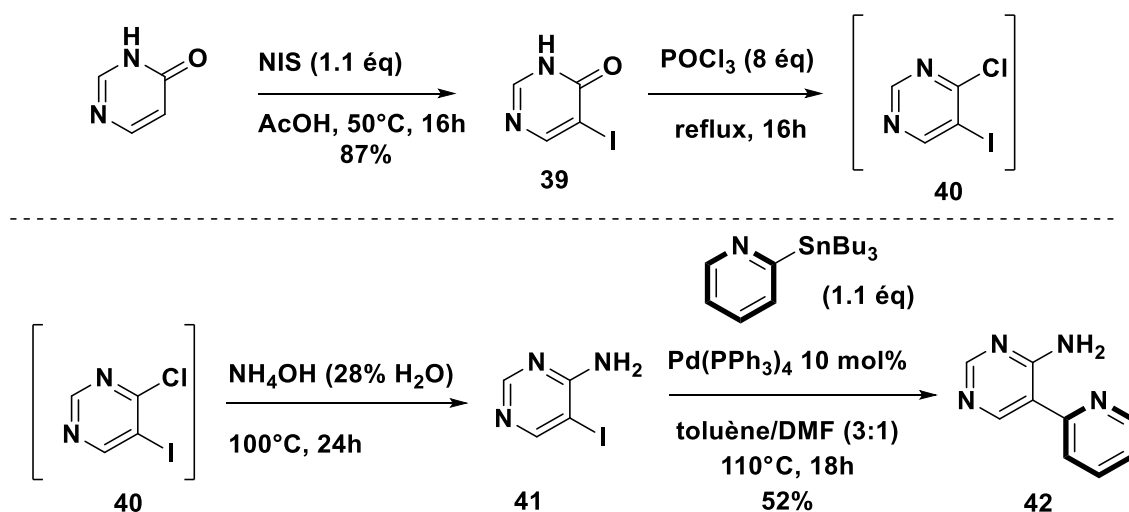


Schéma 95 : synthèse du composé **42**

¹²⁴ Caldwell, J. J.; Veillard, N.; Collins, I. *Tetrahedron* **2012**, 68 (47), 9713–9728.

¹²⁵ Konradi, A.; Pleiss, M.; Thorsett, E.; Ashwell, S.; Welmaker, G.; Kreft, A.; Sarantakis, D.; Dressen, D.; Grant, F.; et, al. WO2000043372A1, **2000**.

¹²⁶ Waterson, A. G.; Stevens, K. L.; Reno, M. J.; Zhang, Y.-M.; Boros, E. E.; Bouvier, F.; Rastagar, A.; Uehling, D. E.; Dickerson, S. H.; Reep, B.; McDonald, O. B.; Wood, E. R.; Rusnak, D. W.; Alligood, K. J.; Rudolph, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (9), 2419–2422.

En soumettant l'amine bicyclique **42** aux conditions de cyclisation, le produit **43** est isolé avec un rendement moyen de 44% (schéma 96), qui présente une réactivité plus faible par rapport à la famille pyridine-pyridine simple (composé **26**) (voir schéma 91). C'est un résultat surprenant puisque la pyrimidine est un cycle plus appauvri en électron.

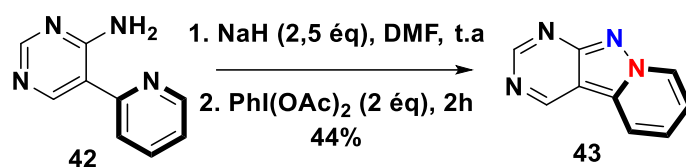


Schéma 96 : tricyclic en famille pyridine simple

Face à ce rendement moyen avec la pyrimidine, il est apparu d'évaluer la réactivité de cyclisation avec des pyrimidines diversement substituées.

6.2.2. Effet des substituants sur le noyau pyrimidine

Nous avons retenu l'effet bénéfique de l'ajout du groupement trifluorométhyle sur le rendement de la réaction de cyclisation et nous avons entrepris la voie synthèse du précurseur **47** (schéma 97) de manière similaire à celle employée pour obtenir le composé **42**.

En se basant sur la littérature¹²⁷, la synthèse du composé **47** commence par une étape d'iodation de la 2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4(3*H*)-one en utilisant une solution de ICl (1 M, CH₂Cl₂) dans l'acide acétique à 80°C pendant 16 heures, ce qui permet d'isoler le produit iodé **44** avec un rendement de 87%. La réaction de chloration avec le POCl₃ donne l'intermédiaire dihalogéné **45** instable qui réagit aussitôt avec l'ammoniaque aqueux à 100°C et permet d'obtenir le composé **46** avec un rendement de 42% sur les deux étapes. Enfin, la réaction de couplage entre **46** et la 2-tributylstannylpyridine fournit le composé **47** avec un rendement de 50%.

¹²⁷ Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (20), 4280–4280

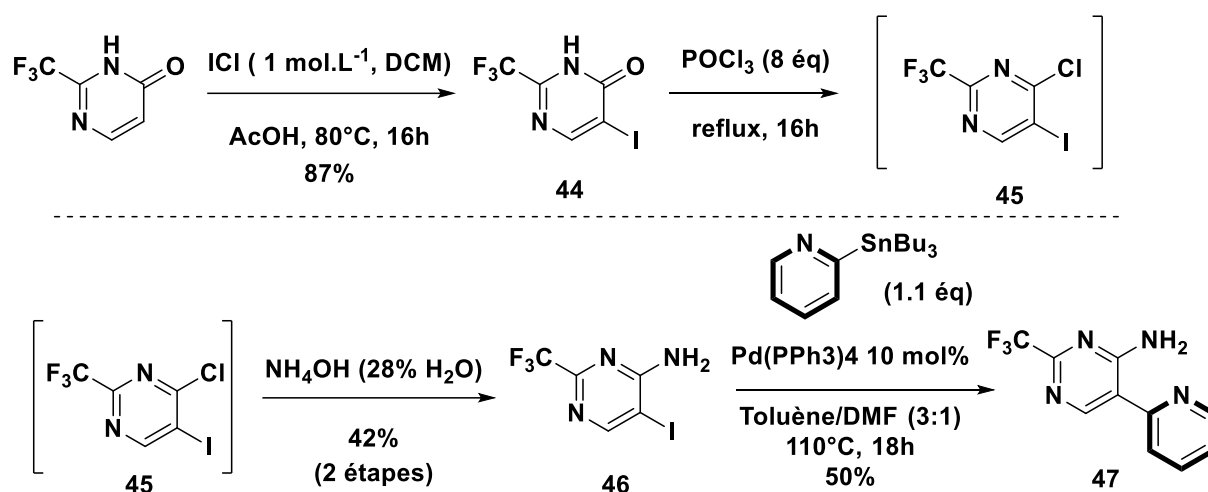


Schéma 97 : synthèse du composé 47

Nous avons également cherché à introduire un groupement donneur à la pyrimidine qui enrichirait le système même si cela pourrait avoir un effet non favorable sur la cyclisation. Le composé **49** portant un motif méthoxy en position 2 est obtenu en deux étapes à partir de la 2-methoxy-4-aminopyrimidine (schéma 98). Pour cela, la 2-methoxy-4-aminopyrimidine réagit avec le N-iodosuccinimide dans l'acide acétique à 80°C pendant 3 heures permettant d'accéder au composé **48**¹²⁸. Ce dernier est engagé dans les conditions de couplage de Stille et conduit au composé **49** avec un rendement de 12%. Ce faible rendement s'explique lors du couplage par une importante dégradation du produit de départ qui a nécessité plusieurs purifications pour isoler le produit. Aucune optimisation n'a été entreprise pour améliorer ce rendement.

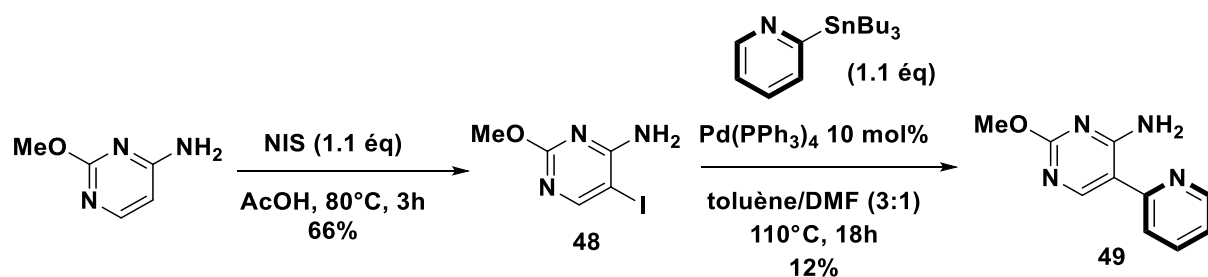


Schéma 98 : synthèse du composé 49

Afin d'évaluer un éventuel effet sur la réactivité de la position des substituants sur le noyau pyrimidine, la synthèse d'un précurseur d'amine bicyclique portant un CF₃ en position 4 a été

¹²⁸ Wauchope, O. R.; Velasquez, M.; Seley-Radtke, K. *Synthesis* **2012**, 44 (22), 3496–3504.

menée (schéma 99, composé **53**). Nous avons essayé en premier lieu d'introduire un iode sur la 6-(trifluorométhyl)-4-(3*H*)-pyrimidinone en présence d'une solution de ICl (1 M, DCM) mais sans succès. La difficulté de l'introduction de l'iode pourrait être expliquée par un effet stérique. En effet, le groupement CF₃ volumineux peut créer un gêne stérique avec l'iode lui-même volumineux. En revanche, le dibrome en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique à 80°C réagit avec la 6-(trifluorométhyl)-4-(3*H*)-pyrimidinone pour donner le composé **50** avec un excellent rendement de 80%¹²⁸. Ce dernier, en présence de POCl₃ donne l'intermédiaire dihalogéné **51** instable qui est engagé aussitôt dans une réaction d'amination en présence d'ammoniaque aqueux à 100°C permettant ainsi d'isoler le composé **52** avec un rendement de 80% sur les deux étapes. Finalement un couplage dans les conditions utilisées pour l'obtention du composé **49**, a conduit à l'amine bicyclique **53** avec un faible rendement de 14% (schéma 99).

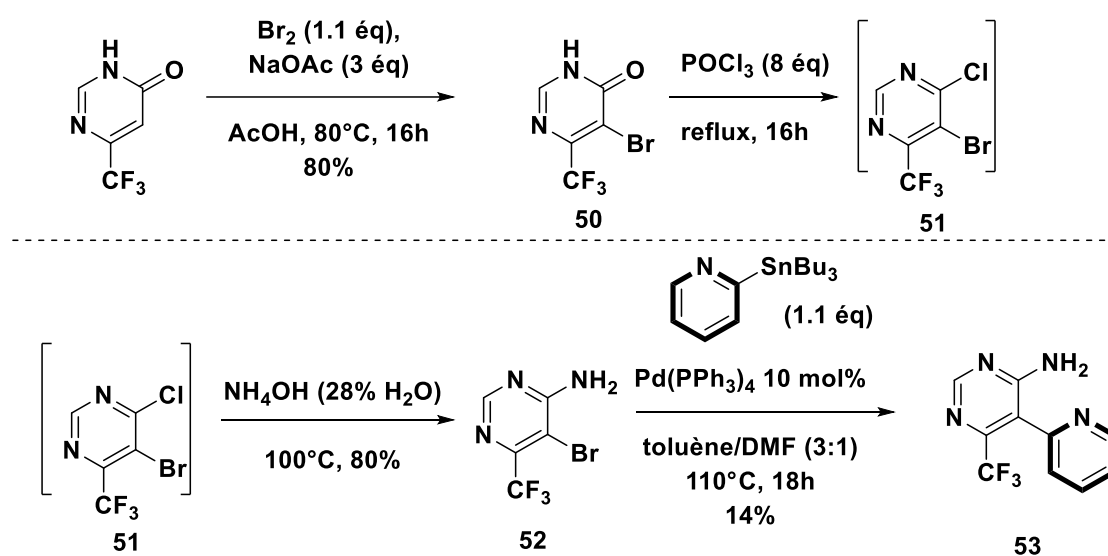


Schéma 99 : synthèse du composé **53**

Les trois composés **47**, **49** et **53** sont engagés dans les conditions de cyclisation habituelles (schéma 100). La cyclisation des composés **47** et **49** a fourni les tricycles **54** et **55** avec d'excellents rendements que ce soit en présence d'un groupement électroattracteur (1 heure) ou d'un groupement électrodonneur (2 heures) sur la position 2. De meilleurs résultats ont été obtenus en présence d'un groupe électroattracteur sur la position 4 (composé **56**). De

manière globale, on remarque que les amines bicycliques portant des groupements électroattracteurs (1 heure) réagissent plus rapidement que ceux électrodonneurs (2 heures).

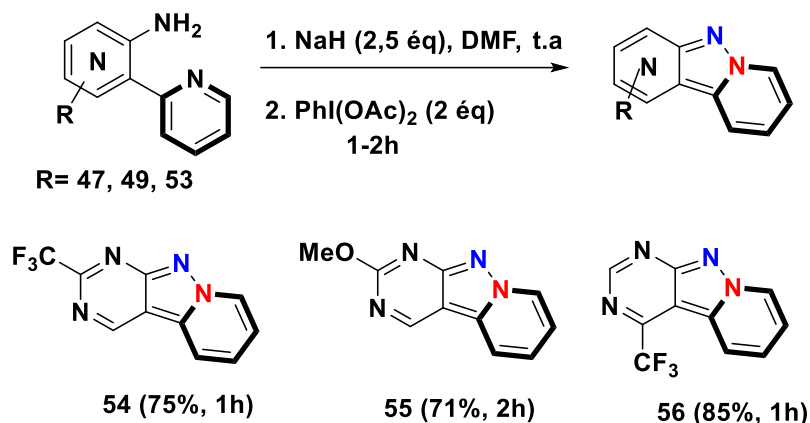


Schéma 100 : voie de synthèse des produits cyclisés **54**, **55** et **56**

Par ailleurs, nous constatons que l'enrichissement apporté par le méthoxy sur la pyrimidine en position 2 n'a pas, à notre grande surprise, eu un impact sur le rendement de la réaction contrairement à ce qui a été observé lors de la synthèse des triazapentalènes [6-5-5] où l'on observait une chute du rendement de la cyclisation (figure 19)⁶⁴.

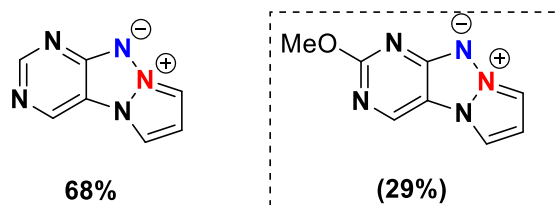


Figure 19

En résumé lors de la réaction de cyclisation, on observe une nette différence de réactivité entre la pyrimidine non substitué (44%, **43**) et substituée (75%, **54**). De plus lors de la cyclisation, le produit trifluorométhyle **54** est obtenu après une heure de réaction tandis que celui **43** est obtenu au bout 2 heures (figure 20). L'introduction d'un groupement électrodonneur avec le composé **55** (71%, 2h) a également apporté une nette amélioration du rendement de la cyclisation en comparaison avec le composé **43**. Les amines bicycliques dans cette série n'ont nécessairement pas besoin d'un appauvrissement pour que la réaction fonctionne puisque les groupements CF₃ (**54**) et OMe (**55**) ont conduit aux produits attendus avec des rendements similaires excellents (vs. 44% pour le composé **43**).

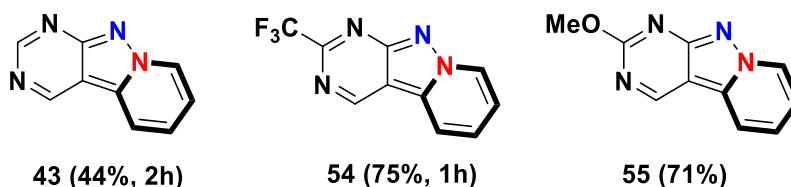


Figure 20 : réactivité en famille pyrimidine-pyridine

La famille pyrimidine-pyridine a montré d'excellents rendements de cyclisation lorsque les groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sont ajoutés. Nous allons maintenant étudier l'impact de la réactivité avec la famille pyrazine-pyridine.

6.3. Famille Pyrazine-pyridine

6.3.1. Famille Pyrazine simple

Le premier test de cyclisation de la 2-amino-3-(pyridin-2-yl) pyrazine **21** dans le DMF nous avait permis d'accéder au composé **22** avec un rendement de 66% avec l'extraction de l'AcOEt (schéma 101 a). Nous avons ensuite repris la réaction de cyclisation, mais cette fois-ci le brut réactionnel est extrait avec le dichlorométhane au lieu de l'AcOEt (schéma 101 b). Nous avons donc observé à notre grande surprise la formation de deux produits : composé **22** et un produit chloré **22'** (schéma 101 b). Ce sous-produit **22'** qui n'apparaît qu'à la concentration du milieu réactionnel à l'évaporateur rotatif (bain à 40°C) après l'extraction du brut réactionnel au dichlorométhane.

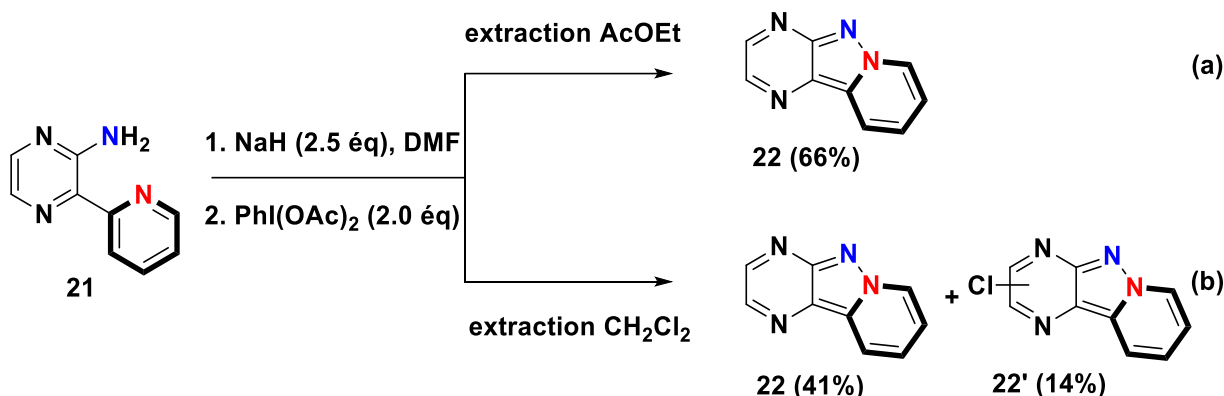


Schéma 101 : sous-produits de cyclisation

La structure du composé **22'** a été identifiée par la RMN du proton (figure 21). La RMN du proton indique l'absence d'un proton et une substitution du doublet de la pyrazine par un singulet. Le spectre montre clairement que les déplacements chimiques des signaux des

protons du composé **22** sont bien affectés par la présence du chlore. En effet, la présence du chlore a légèrement créé un décalage des déplacements chimiques des protons de la pyrazine et l'absence d'un proton. De plus, les analyses par HRMS nous confirment la présence du chlore sur ce sous-produit. La position du chlore sur le cycle pyrazine n'a en revanche pas été déterminée.

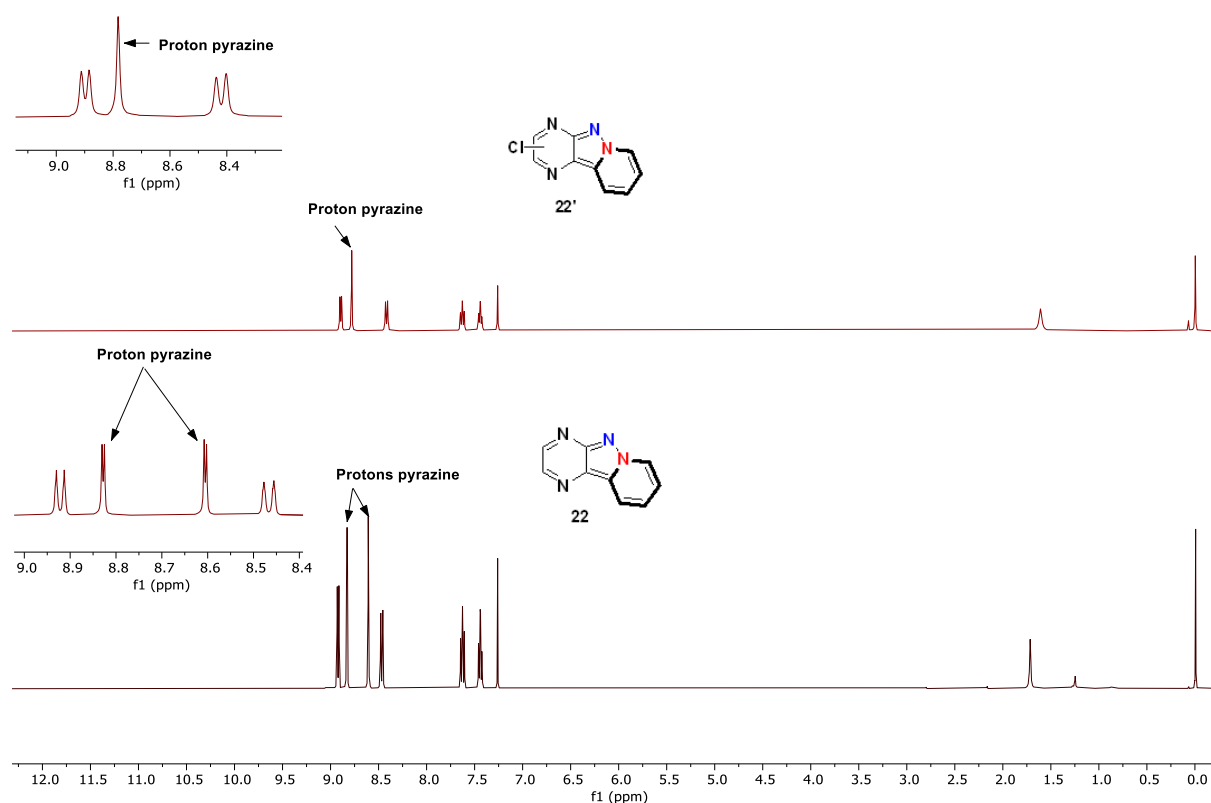
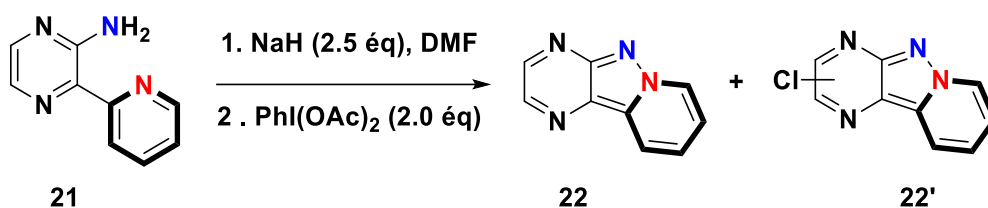


Figure 21

Ainsi nous suggérons que l'insertion du chlore, ne provient que lors de l'extraction avec le CH₂Cl₂ puisque celle avec l'acétate d'éthyle conduit uniquement au produit souhaité **22**.

Dans l'optique de comprendre la formation du produit chloré **22'**, nous avons essayé de favoriser sa formation lors de la réaction. Pour cela, plusieurs paramètres ont été évalués comme la nature du solvant, la température, etc. (tableau 9).



Entrée	Solvant	T°C	Solvant d'extraction	Evaporation bain T°C	Produit (22)	Produit (22')
1	DMF	t. a	AE	40	66%	0%
2	DMF	t. a	CH ₂ Cl ₂	40	41%	12%
3	CH ₂ Cl ₂	t. a	CH ₂ Cl ₂	40	62%	0%
4	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1 :1)	t. a	CH ₂ Cl ₂	40	54%	0%
5	CH ₂ Cl ₂	40	CH ₂ Cl ₂	40	56%	0%
6	DMF/ CH ₂ Cl ₂	40	CH ₂ Cl ₂	40	40%	0%

Tableau 9 : optimisation de la réaction de chloration

Tout d'abord, nous avons testé la réaction de cyclisation dans le CH₂Cl₂ en réalisant l'extraction avec ce même solvant, seul le produit **22** a été obtenu avec un rendement de 62% (entrée 3). Ensuite nous avons travaillé avec le mélange (DMF/ CH₂Cl₂) en espérant qu'une source de « chlore électrophile » puisse se générer entre le DMF et le CH₂Cl₂. Le composé **21** a été engagé dans ces conditions (entrée 4) et seul le produit **22** est récupéré avec un rendement 54%. Le dernier facteur étudié a été la température, à savoir 40°C, pour être à la température du bain de l'évaporateur rotatif. Cependant la réaction de cyclisation à 40°C nous mène au produit **22** avec un rendement moyen de 56% dans le CH₂Cl₂ (entrée 5) ou de 40% dans le mélange DMF/ CH₂Cl₂ (entrée 6). Malgré tous ces essais, nous n'avons pas réussi à reproduire l'obtention du sous-produit **22'**.

Etant donné que la seule source du sous-produit **22'** ne peut être que le CH₂Cl₂ employé comme solvant d'extraction, il serait possible que le CH₂Cl₂ réagisse avec le PIDA encore présent dans le milieu en fin de réaction afin de libérer une source de chlore électrophile. Ce dernier pourrait réagir avec les positions nucléophiles de la pyrazine.

Récemment, une réaction d'halolactonisation intramoléculaire a été décrite par l'équipe de Du¹²⁹ en utilisant le PhICl₂ (schéma 102). Cette équipe propose un mécanisme qui

¹²⁹ Xing, L.; Zhang, Y.; Li, B.; Du, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 1989–1993.

commencerait par une coordination de l'alcyne sur le PhICl_2 pour donner l'intermédiaire **A**. Ensuite, un processus concerté impliquant une attaque nucléophile de l'oxygène du groupe carbonyle de l'ester sur l'alcyne puis sur PhICl_2 donnant l'oxonium **B** avec la libération d'un ion chlorure. Cet ion chlorure réagit avec l'intermédiaire **B** pour accéder à la lactone **C** qui aussitôt après une élimination réductrice conduirait au produit chloré correspondant.

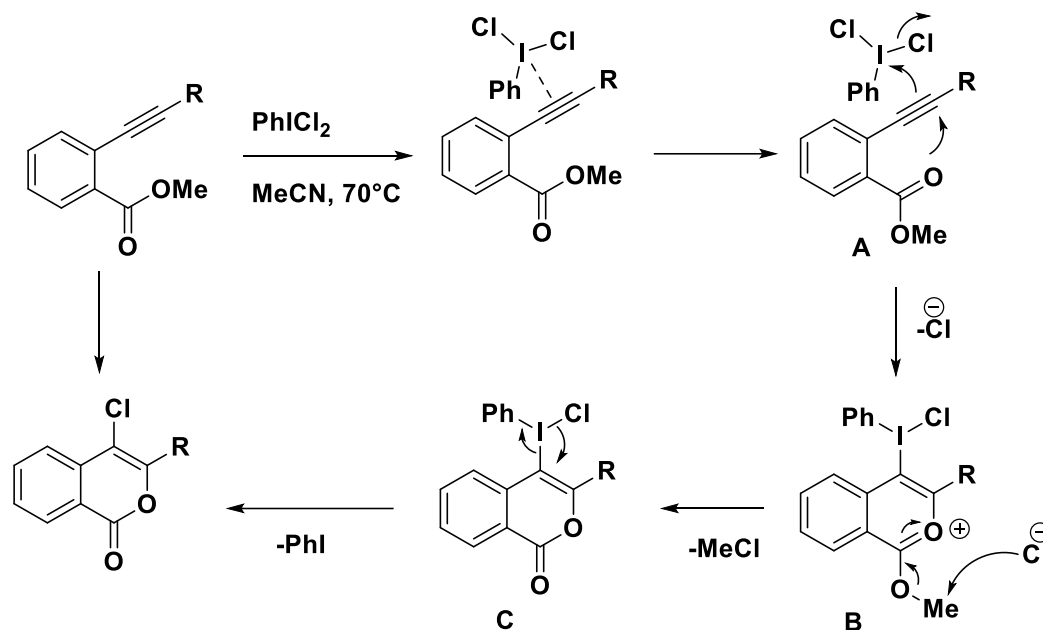


Schéma 102

Nous pensons que dans ce notre cas, un mécanisme similaire expliquerait la formation du sous-produit **22'** via une espèce analogue à PhICl_2 issue de la combinaison entre le PIDA et le CH_2Cl_2 , même si les essais 3 et/ou 4 du tableau 11 auraient dû être concluants dans ce cas.

La formation de l'espèce PhICl_2 n'est pas décrite à notre connaissance dans la littérature en faisant réagir le PIDA et le CH_2Cl_2 mais elle a été obtenue à hauteur de 68% en faisant réagir le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (PIFA) et le chlorure de *tert*-butyle dans le chloroforme à température ambiante¹³⁰. Nous n'avons pas testé ces conditions.

Pour conclure, nous avons réalisé une insertion du chlore sur le tricycle **22** donnant le composé **22'** par extraction avec le CH_2Cl_2 . Nous avons observé que la réaction est peu reproductible et les rendements de la formation du sous-produit **22'** restent très faibles. Nous avons donc abandonné cette synthèse malgré l'intérêt du produit chloré qui aurait pu ouvrir à des

¹³⁰ Gallos, J.; Varvoglis, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1999.

réactions de post-fonctionnalisations sur le chlore. Pour la suite de l'étude de ces tricycles, nous opterons systématiquement pour la réalisation d'une extraction avec l'AcOEt.

Cette étude va se poursuivre avec l'introduction des substituants à la fois sur la pyrazine et sur la partie pyridyle.

6.3.2. Pyrazine substituée

Nous allons continuer l'exemplification des tricycles [6-5-6] de la famille pyrazine-pyridine. Pour commencer, l'introduction du groupement électroattracteur CF₃ sur la pyrazine a été étudiée. L'obtention du composé **57** à partir de la 2-amino-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine en utilisant les conditions de couplage habituelles a fonctionné à hauteur de 51%. La réaction de cyclisation a eu lieu et a donné accès au produit **58** avec un excellent rendement 81% (schéma 103).

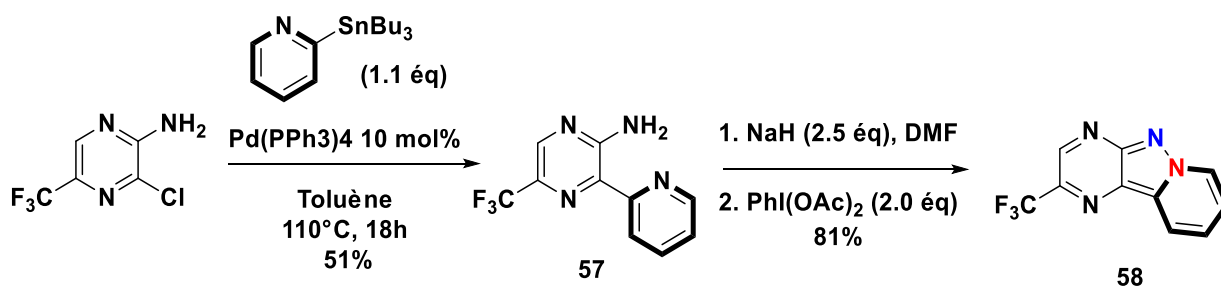


Schéma 103 : voie de synthèse du composé **58**

✓ Différence de réactivité entre la pyrazine simple et substituée

La comparaison des rendements de synthèse des tricycles **22** et **58** en série pyrazine-pyridine nous montre une différence de réactivité importante (figure 22). En effet, le composé **22** a été obtenu lors du premier essai avec un rendement de 66% après deux heures de réaction, tandis que le composé **58** a été obtenu avec un rendement de 81% après 45 minutes (figure 22). Dans ce cas, le groupement CF₃ électroattracteur très fort a permis d'accéder au produit désiré avec un très bon rendement et un temps relativement court.

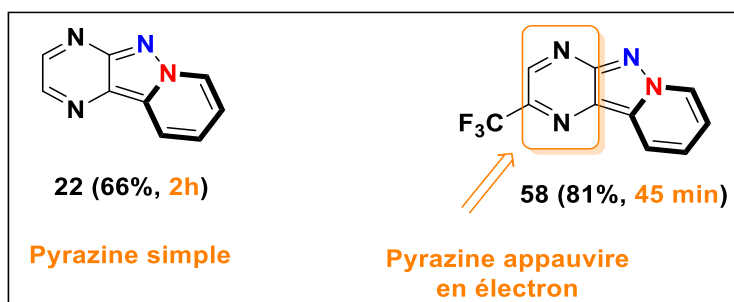


Figure 22 : réactivité entre **22** et **58**

La réactivité de la famille pyrazine-pyridine étant particulièrement facile, nous avons cherché à étudier l'influence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur la pyridine. Cet effort a été également motivé par l'espoir d'amélioration des propriétés spectroscopiques en série pyrazine si on se réfère aux travaux antérieurs.

6.3.3. Modulation de la famille pyrazine-pyridine

Nous allons détailler les étapes de synthèse de la pyridine substituée jusqu'à l'obtention des tricycles correspondants. Pour cela, nous allons décrire en détail la synthèse des 2-stannylpyridines substituées par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs, leurs réactions de couplage et enfin la réaction de cyclisation.

Pour ce faire, nous avons sélectionné quatre partenaires organostannylés pour la réaction de couplage (figure 23).

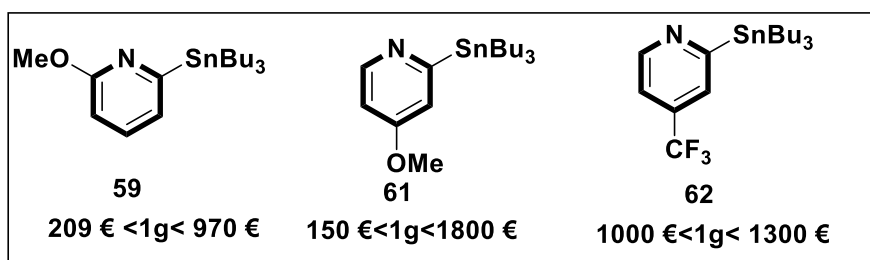


Figure 23 : accessibilité des pyridines stannylés

Bien que certaines de ces structures soient commerciales, leur coût a été rédhibitoire et nous avons choisi de les synthétiser.

✓ Synthèse du composé **60** à partir de la 2-méthoxy-6-(tributylstannyl)pyridine **59**

L'addition d'une solution de *n*-BuLi à -78°C dans la solution de 2-chloro-6-méthoxypyridine crée la 2-lithio-6-méthoxypyridine *in situ* par échange halogène-métal. Ensuite cette dernière

s'additionne sur le chlorure de tributylétain pour former le composé stannylé **59** avec un rendement de 60% (schéma 104)¹³¹. Ce dernier a été engagé dans une réaction de couplage de Stille pour procurer le composé **60** avec un rendement de 68%.

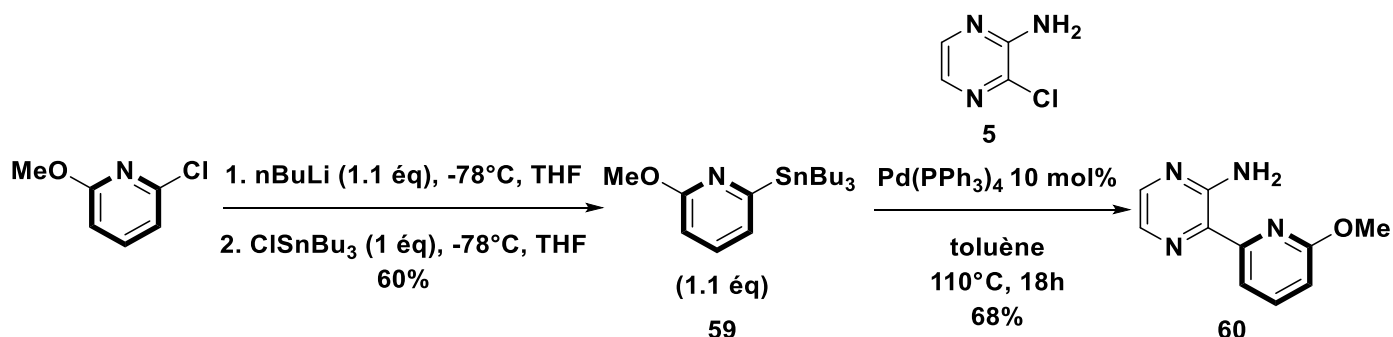


Schéma 104 : synthèse du composé **60**

✓ Synthèse du composé **62** à partir de la 4-méthoxy-2-(tributylstannyl)pyridine **61**

L'obtention de la 2-tributylstannylpyridine substituée en para par un méthoxy a été préparée dans les mêmes conditions que celles employées pour l'obtention du composé **59** (schéma 105)¹³². Nous n'avons pas pu l'isoler du fait de sa sensibilité. En effet, lors de sa purification, une dégradation complète a été constatée et ce malgré la neutralisation de la silice ou l'utilisation d'alumine neutre. Au vu de ces difficultés, nous avons entrepris le couplage directement sur le brut réactionnel après extraction et le composé **62** a été synthétisé avec un rendement de 13% (schéma 105). Ce rendement faible est probablement dû à la dégradation de l'intermédiaire stannylé au cours du couplage.

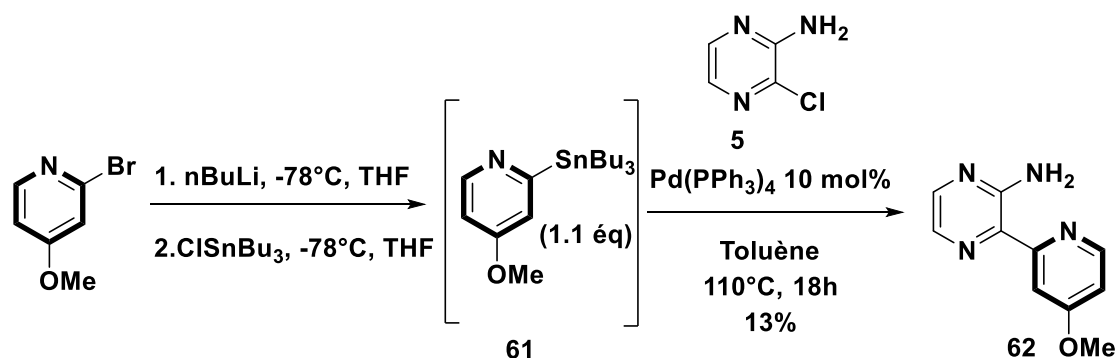


Schéma 105 : synthèse du composé **62**

¹³¹ Hirschhäuser, C.; Haseler, C. A.; Gallagher, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (22), 5162–5165

¹³² Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (2), 499–504.

✓ Synthèse du composé **64** à partir de la 2-(tributylstannyl)-4-(trifluorométhyl)pyridine **63**

Dans la littérature, il existe peu de publications décrivant la synthèse de la 2-(tributylstannyl)-4-(trifluorométhyl)pyridine. L'emploi de la solution de *n*-BuLi et du chlorure de tributylétain dans le THF comme précédemment n'a pas abouti au produit **63** (schéma 106)¹³³. La présence du CF₃ (fort électroattracteur) pourrait ne pas faciliter la 2-lithiation par échange halogène-métal ou elle pourrait plutôt favoriser la 3-lithiation en rendant le proton en position 3 acide. Nous avons eu alors recours à une méthodologie de couplage pallado-catalysée avec PdCl₂(PPh₃)₂ plus facile à mettre en œuvre mais employant le bis-tributylstannyl étain. Le 2-(tributylstannyl)-4-(trifluorométhyl)pyridine **63** a été alors synthétisé avec un rendement de 35%¹³⁴. Il est à noter que l'utilisation de l'activation micro-onde est cruciale, le chauffage thermique au reflux du 1,4-dioxane n'a pas fonctionné dans ce cas le composé **63** ne se trouve qu'à l'état de traces.

L'étape suivante de couplage entre les composés **63** et **5** en présence de Pd(PPh₃)₄ dans le toluène à reflux n'a pas fonctionné. L'utilisation d'un autre système catalytique avec le Pd₂(dba)₃ (3 mol%) en présence de la tri(2-furyl)phosphine (9 mol%) comme ligand a permis d'accéder au produit **64** avec un rendement faible de 14% (schéma 106)¹³⁵. Nous nous sommes contentés de ce faible rendement, qui a conduit suffisamment de matière pour le reste de l'étude.

¹³³ Aroua, S.; Todorova, T. K.; Hommes, P.; Chamoreau, L.-M.; Reissig, H.-U.; Mougél, V.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2017**, 56 (10), 5930–5940

¹³⁴ Hendricks, R. T.; Hermann, J.; Kondru, R.; Lou, Y.; Lynch, S. M.; Owens, T. D.; Soth, M. US20110230462 A1, **2011**.

¹³⁵ Demay-Drouhard, P.; Baumgartner, T. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (22), 14627–14633.

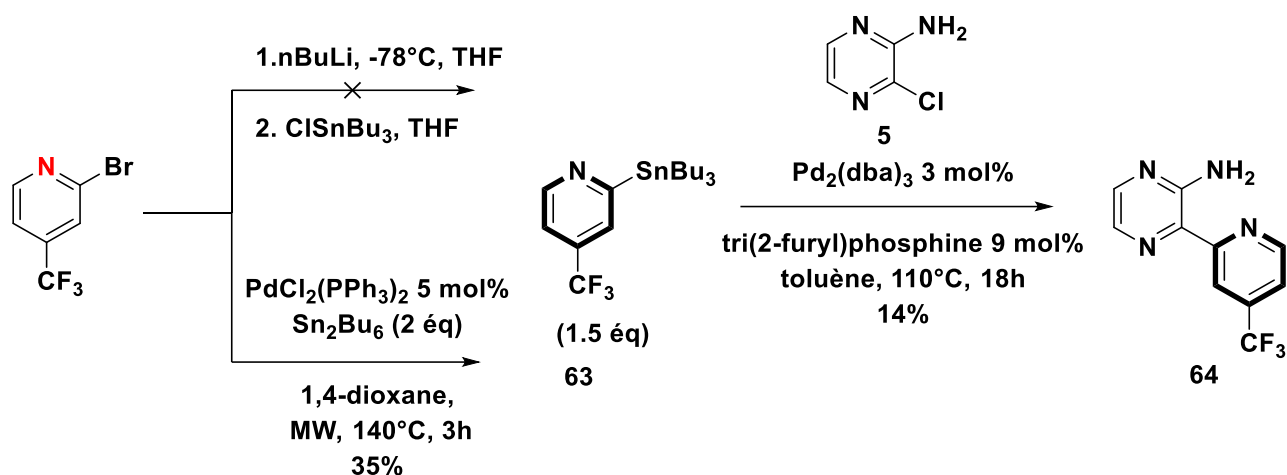


Schéma 106 : synthèse du composé **64**

Avec les produits aminés précédemment obtenus, la réaction de cyclisation a été mise en œuvre.

Les amines **60**, **62**, et **64** ont été soumises aux conditions de cyclisation avec le PIDA et NaH dans le DMF (schéma 107) donnant accès respectivement aux tricycles **65** (92%), **66** (90%) et **67** (75%). Malgré leur différence de position, nous observons des résultats similaires en termes de réactivité. Notons cependant que pour le groupement électroattracteur, on observe une légère diminution du rendement de la réaction avec 75% de produit **67** isolé.

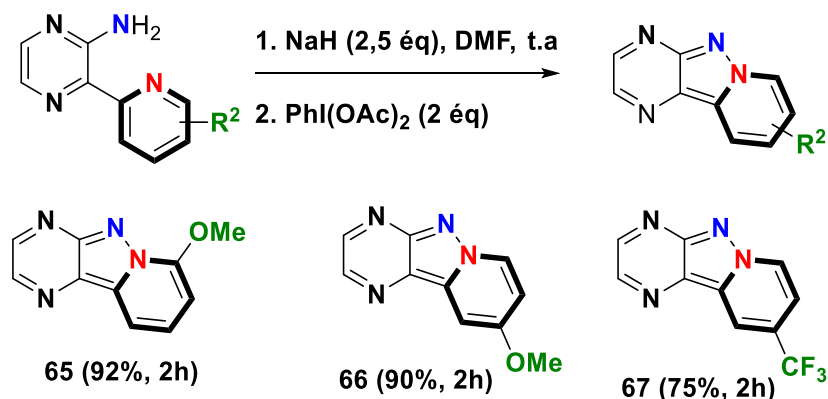


Schéma 107 : produits cyclisés substitués

Comme attendu, un enrichissement électronique du partenaire nucléophile a conduit aux produits attendus avec des rendements excellents. La formation de la liaison N-N intramoléculaire a également été possible dans des conditions à priori moins favorables (présence de CF_3), même si une érosion du rendement a néanmoins été constatée. Cela nous

a encouragé à remplacer la pyridine (en gras, schéma 107) par deux hétérocycles plus appauvris en électrons : la pyrimidine et la pyrazine afin de voir la réactivité.

6.4. Famille Pyrazine-hétérocycle

Afin d'étudier l'influence de l'hétérocycle nucléophile (en gras, schéma 107) sur la réactivité du système, une pyrazine et une pyrimidine ont été retenues. Ce choix a été en partie motivé par la disponibilité des réactifs stannylés correspondants facilement utilisables dans la réaction de couplage de Stille. Nous avons d'abord envisagé la synthèse des amines bicycliques **68** et **69** en utilisant les conditions de couplage précédemment décrites sans succès (schéma 108). Un changement de système catalytique, le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en présence de CuI dans le DMF nous a en revanche permis d'isoler les composés **68** et **69** avec des rendements respectifs de 50% et 54%.

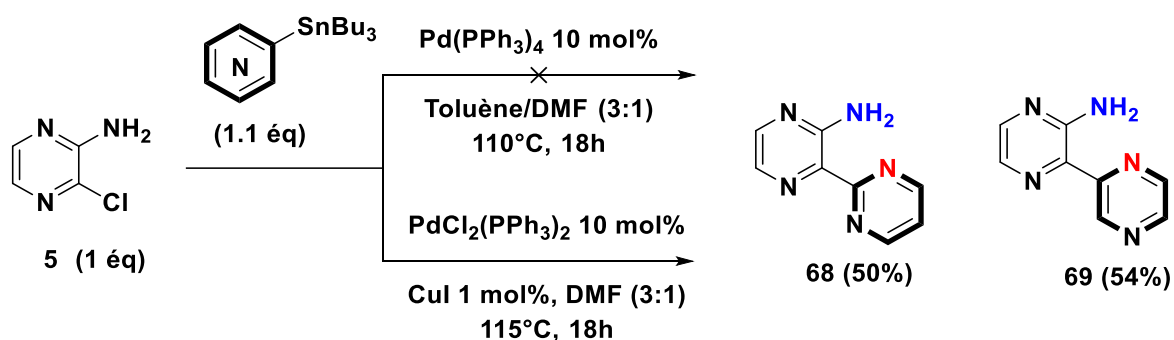


Schéma 108 : amines bicycliques précurseurs des tricycles 6-5-6 de la famille pyrazine-hétérocycle

L'utilisation des conditions habituelles de cyclisation à partir des précurseurs aminés **68** et **69** donne accès aux produits désirés **70** et **71** avec des rendements de 58% et 83% respectivement (schéma 109). Ces résultats montrent l'influence de l'hétérocycle sans que celle-ci puisse être rationalisée. En effet, pour le produit **70** ayant le noyau pyrimidine comme nucléophile, on note une chute légère du rendement de la réaction à 58% pour **70** contre 83% pour le noyau pyrazine **71** pourtant plus pi-déficiente. De plus, la pyrazine (83%) a également montré de meilleur résultat que la pyridine (**22**, 63%), plus appauvrie en électrons.

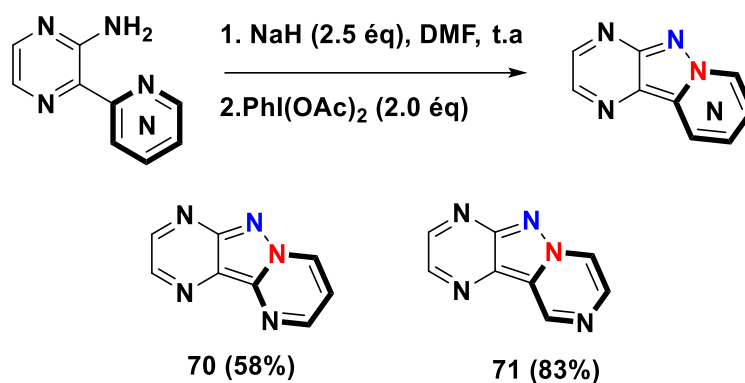


Schéma 109: composés cyclisés en famille pyrazine-hétérocycle

6.5. Famille benzo-pyridine

La grande réactivité et efficacité avec laquelle la réaction de cyclisation s'est produite dans les exemples précédents, nous a incité à évaluer la réactivité d'un substrat à priori très défavorable au départ de l'aniline. Nous avons envisagé de synthétiser le composé **72** à partir de la 2-bromoaniline en se basant sur les conditions expérimentales décrites précédemment (schéma 110). Le produit **72** est isolé avec un rendement de 65% qui est ensuite soumis à la réaction de cyclisation. Aucune formation du produit souhaité n'a été observé mais uniquement la dégradation totale du produit de départ.

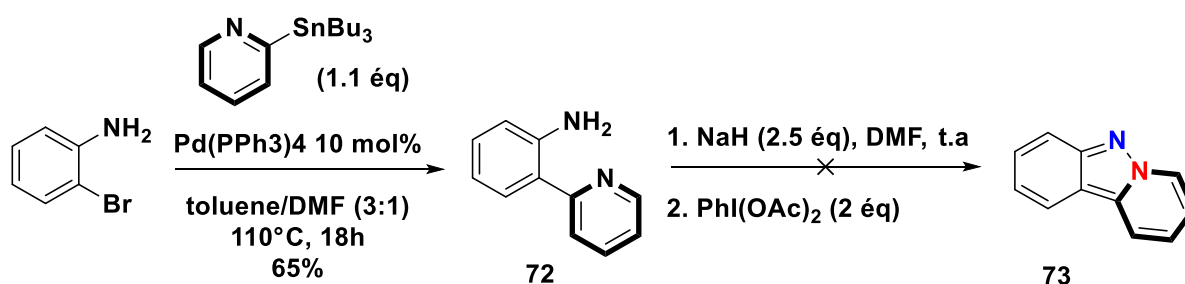


Schéma 110 : voie de synthèse du tricycle **73**

Ce dernier exemple met en évidence une limitation de la réaction de cyclisation. Il confirme que la partie de gauche nécessite des noyaux déficitaires en électron comme la pyridine, la pyrimidine ou la pyrazine.

6.6. Mécanisme de la réaction de cyclisation

Nous avons proposé un mécanisme se basant sur la littérature^{71,72,136} et les travaux précédents au laboratoire concernant la synthèse des triazapentalènes (schéma 111)⁶⁴. L'activation basique sur l'amine conduit à l'amidure **A** observable par un fort changement de couleur du milieu réactionnel. Ensuite cet amidure fait une addition nucléophile sur le PIDA pour former l'intermédiaire **B**. Dans ce cas, deux voies sont alors proposées : la voie **1** qui est facilitée par l'azote nucléophile de l'azine de droite (en gras) qui s'additionne sur l'azote et la voie **2** qui passe par une espèce nitrénium **C**.

Compte tenu de la nature de nos hétérocycles latéraux qui sont très appauvris en électron et de la rapidité de la cyclisation, nous pensons que la voie **1** serait plus favorisée puisque l'intermédiaire **B** (iminoiodane) est stabilisée par la présence des hétérocycles pauvres en électron. Contrairement à la voie **2** où l'espèce nitrénium semble défavorisée par les deux hétérocycles pauvres en électron.

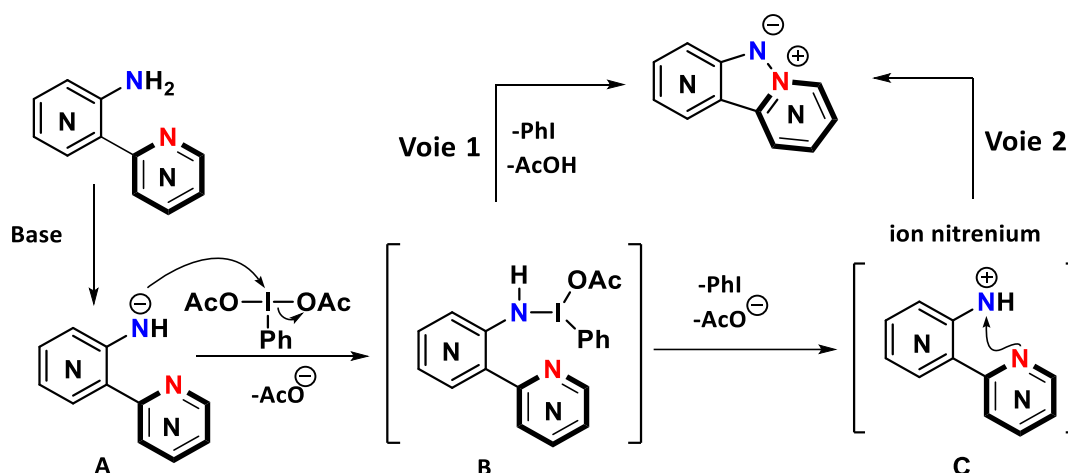


Schéma 111 : mécanisme de la cyclisation

Nous avons travaillé sur différents hétérocycles et les conditions de cyclisation sur ces derniers ont montré des résultats différents en fonction de la nature de l'hétérocycle. Globalement d'excellents résultats ont été obtenus même si le partenaire nucléophile reste très appauvri en électrons à l'exception de la famille benzo-pyridine où nous avons observé la limitation de

¹³⁶ Bal, A.; Maiti, S.; Mal, P. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (18), 11278–11287.

la cyclisation. Ce qui confirme par ailleurs la nécessité d'avoir un cycle de « gauche » appauvri en électron pour bien mener à la cyclisation intramoléculaire.

Pour la famille pyridine-pyridine, une différence de réactivité a été observée en lien avec la position de l'amine sur l'hétérocyclique. Ainsi les amines bicycliques en alpha de l'azote du cycle se sont montrées plus réactives lors de la réaction de cyclisation en comparaison à celles en position bêta. L'introduction de groupement électroattracteur sur l'amine hétérocyclique a entraîné une amélioration de la réaction de cyclisation quel que soit le substrat.

Concernant la famille pyrimidine-pyridine (pyrimidine plus appauvrie en électrons que pyrazine et pyridine), nous avons obtenu un résultat moyen sur la pyrimidine sans substituant. L'ajout de substituants électrodonneurs comme électroattracteurs sur les amines hétérocycliques a permis d'accéder indifféremment aux tricycles [6-5-6] correspondants avec de bons rendements. Néanmoins les amines bicycliques portant un groupement électroattracteur sont plus réactives que celles portant un groupement électrodonneur.

La famille pyrazine-pyridine a conduit à de très bons résultats. Un appauvrissement du noyau pyrazine donne accès en un temps très court (de l'ordre de 45 minutes) au produit désiré. Par ailleurs, la formation de la liaison N-N intramoléculaire a été possible avec d'excellents rendements avec une pyridine nucléophile enrichi ou appauvri en électrons.

7. Conclusion

Nous avons pu développer une méthode de synthèse de tricycles [6-5-6] via une cyclisation oxydante à partir d'amines primaires hétéroaromatiques.

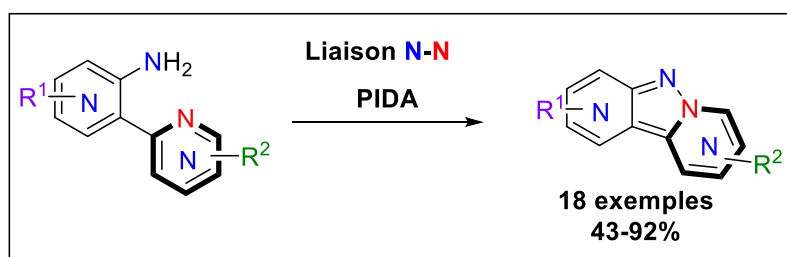


Schéma 112

Cette nouvelle voie de synthèse fait intervenir deux partenaires : l'emploi d'une amine hétérocyclique appauvrie en électron et un partenaire nucléophile également appauvri en électron. Malgré ce caractère π -déficient de la partie droite hétérocyclique, la réaction a pu

être réalisée avec succès. Ces amines primaires hétérocycliques en présence de PIDA génèrent un azote électrophile conduit aux produits cyclisés [6-5-6] avec d'excellents rendements compris entre 43-92%.

La nature et le caractère électrodonneur et électroattracteur des substituants sur chaque amine hétérocyclique ont été étudiés. En général, la réaction est très propre et les produits attendus sont isolés sans produits secondaires. Les rendements de la cyclisation sont généralement bons et dépendent de la nature de chaque hétérocycle et de leurs substituants.

Chapitre 2 : Synthèse des tricycles [6-5-6] par voie photochimique

1. Introduction

La synthèse des tricycles par la voie de cyclisation oxydante a montré quelques limitations et nous a poussé à explorer d'autres nouveaux précurseurs de nitrène. Ainsi l'idée nous est venue d'étudier le potentiel de la chimie de nitrène par voie photochimique. Nous allons d'abord décrire l'état de l'art de synthèses impliquant la chimie de nitrène via la photochimie afin de créer une liaison N-N et C-N.

2. Rappels bibliographiques de quelques précurseurs de nitrènes

2.1. Synthèse d'une liaison N-N

En 2017, l'équipe de Maiti¹³⁷, a développé une approche photocatalytique sans métaux pour la synthèse des diaziridines. Des 1,2-diols et des amines aliphatiques en présence de LED bleues, de rose bengale comme photocatalyseur organique et de PIDA génèrent *in situ* des intermédiaires nitrène et imines. Ces intermédiaires réagissent entre eux pour conduire à des diaziridines non substitués, 1,2-disubstitués ou 1,2,3-trisubstitués avec d'excellents rendements (schéma 113). Les auteurs rapportent que la réaction ne fonctionne qu'en présence de lumière et de photocatalyseur. Une activation par la lumière du soleil ou des ultra-violets ainsi que d'autre photocatalyseur (Ir(PPy)₃, Eosin Y) suffisent pour aboutir au produit désiré mais sont moins efficaces. Les conditions de réactions sont tolérées dans le THF, l'acétonitrile, le toluène ou l'eau mais ces solvants se sont avérés moins efficaces que le dichlorométhane.

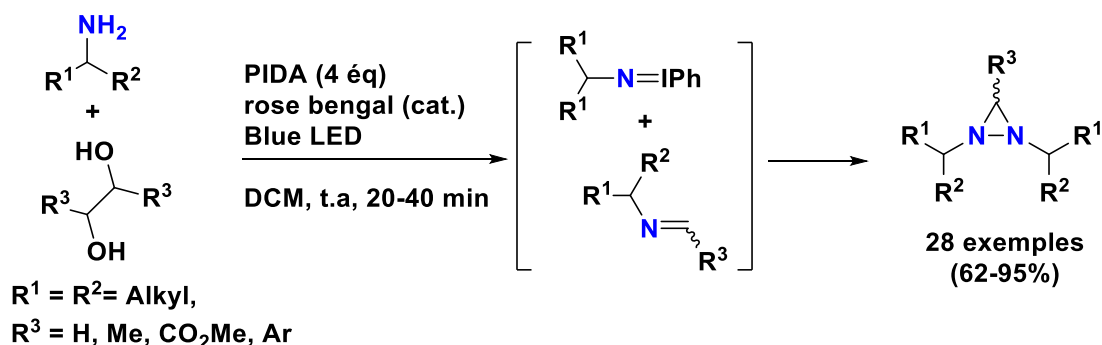


Schéma 113

¹³⁷ Mondal, R. R.; Khamarui, S.; Maiti, D. K. *Org. Lett.* **2017**, 19 (21), 5964–5967.

Le mécanisme (schéma 114) commence par une addition du 1,2-diol sur le PIDA pour former l'espèce oxo- iodadioxolane **A**, qui réagit avec l'amine aliphatique pour donner l'intermédiaire **B**. Ensuite, l'intermédiaire **B** subirait d'une part, un clivage de la liaison C-C pour accéder à l'imine **C** avec une perte d'iodure de phényle en présence du rose bengale activé. D'autre part, une autre molécule d'amine s'oxyderait avec le PIDA pour produire l'iminoiodane **D**. Le rose bengale activé par la lumière convertirait l'intermédiaire iminoiodane **D** en son intermédiaire nitrène **E**. La diaziridine souhaitée est ainsi produite par insertion du nitrène **E** généré *in situ* sur l'imine **C**.

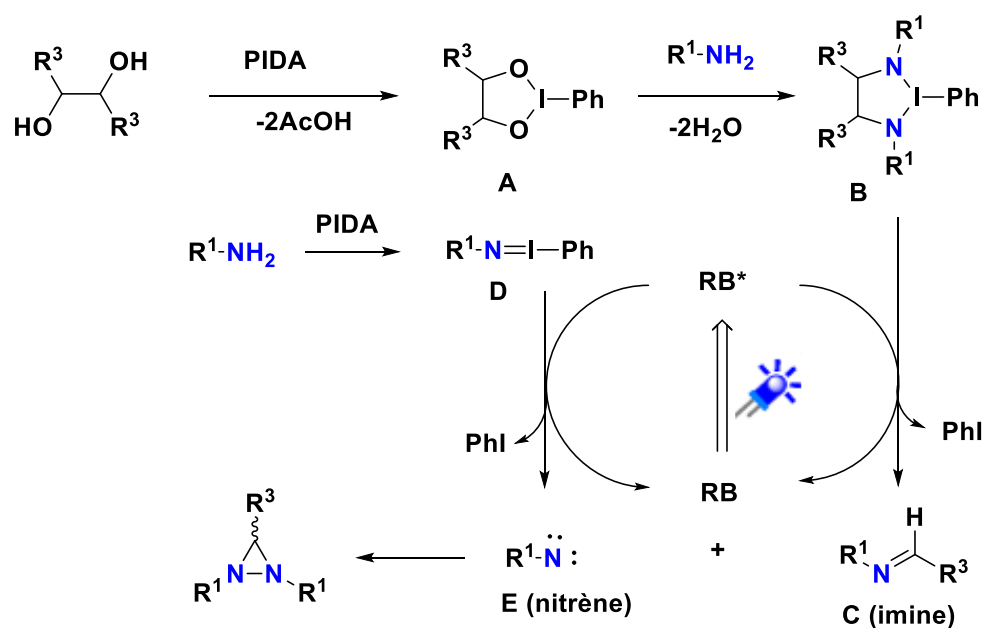


Schéma 114 : mécanisme proposé par Maiti et coll.

2.2. Synthèse par liaison C-N

L'aziridination photocatalytique d'oléfines très appauvries en électron et en présence d'un iminoiodane (PhINSO₂R) a été étudiée par l'équipe de Koenigs¹³⁸. La réaction dépend du solvant. En effet, l'emploi du DMF, THF, toluène ne permet pas d'accéder au produit d'aziridination alors que l'utilisation de solvants tels que le MeCN, CHCl₃, DCE mène à des rendements autour de 50%. En revanche la réaction fonctionne très bien dans CH₂Cl₂ avec un excellent rendement de 88%. Généralement la réaction tolère divers substituants

¹³⁸ Guo, Y.; Pei, C.; Jana, S.; Koenigs, R. M. *ACS Catal.* **2021**, 11 (1), 337–342.

électrodonneurs ou électroattracteurs sur l'aryle. Les calculs DFT pour le mécanisme montrent la formation probable d'un nitrène radical anion (schéma 115).

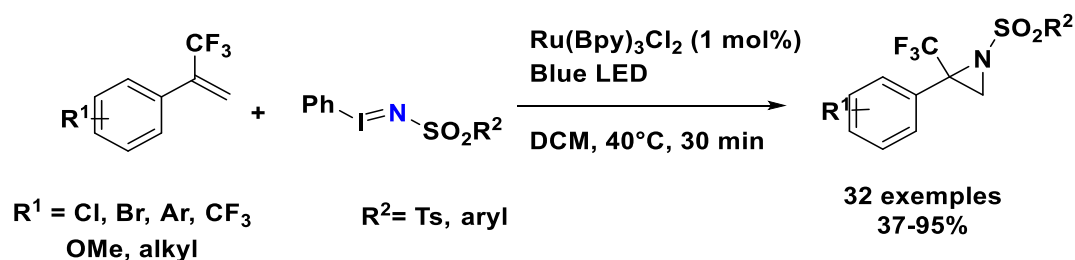


Schéma 115 : réaction d'aziridination selon l'équipe de Koenigs

L'équipe de Xiao¹³⁹ décrit une réaction d'hydroamination radicalaire intramoléculaire (schéma 116). En effet, l'utilisation des hydrazones β,γ -insaturées à température ambiante sous irradiation de LED bleue génère en présence d'une base et d'un photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, un radical hydrazone permettant une cyclisation radicalaire intramoléculaire.

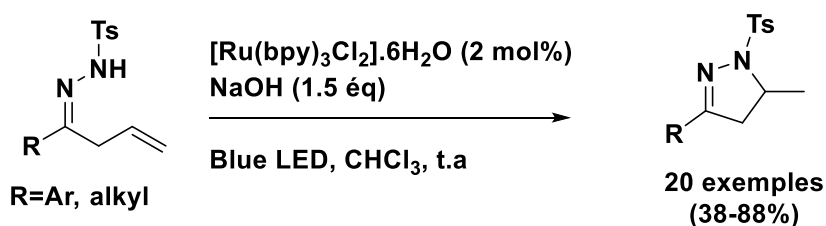


Schéma 116

La déprotonation de l'hydrazone produit un intermédiaire anionique **A** (schéma 117). Un transfert d'électron de **A** par l'état excité du photocatalyseur $\text{Ru}^*(\text{II})$ permet d'obtenir un **N**-radical **B**. Une cyclisation 5-exo-trig de **B** donne le C-radical **C** qui aussitôt subit un transfert de proton du chloroforme afin de fournir le produit souhaité et la formation du radical trichlorométhyle **D** qui permet de régénérer le photocatalyseur $\text{Ru}(\text{II})$.

¹³⁹ Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (45), 12163–12167.

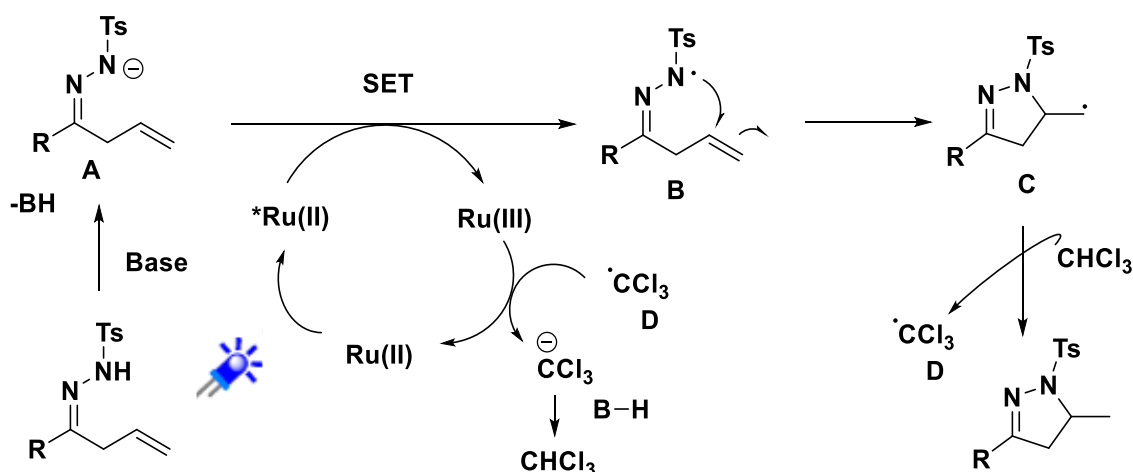


Schéma 117

L'équipe de Chang¹⁴⁰ en 2020 a exploré une stratégie de photosensibilisation à partir d'hydroxamates pour générer des nitrènes triplets et son applicabilité aux réactions d'amidation C-H intramoléculaires. Les hydroxamates en présence d'un photocatalyseur, d'une base de Brönsted et de lumière bleue génèrent un nitroène triplet qui permet d'accéder aux 2-oxazolidinones et γ -lactames.

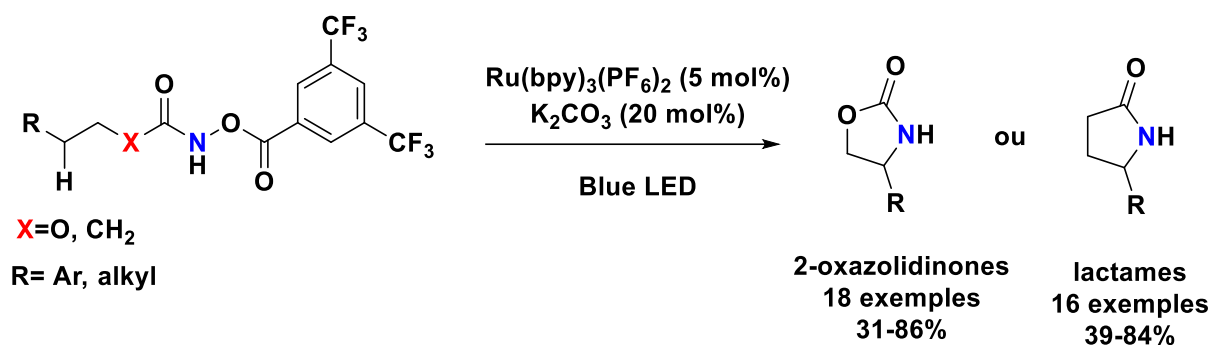


Schéma 118

Les travaux de Hasmi et coll en 2021¹⁴¹, rapportent la C-H amination pour accéder aux carbazoles protégés et non protégés en utilisant des bis-arylsulfinimides (schéma 119). La réaction fonctionne bien en présence d'un catalyseur mais en absence d'un catalyseur, elle nécessite une activation avec de la lumière bleue à 450 nm. En conditions thermiques en utilisant un catalyseur à 70°C dans le 1,2-dichloroéthane, le sulfinimide se cyclise en carbazole correspondant. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque le catalyseur Rh(OAc)₃ a été

¹⁴⁰ Jung, H.; Keum, H.; Kweon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (12), 5811–5818.

¹⁴¹ Tian, X.; Song, L.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2020**, 132 (30), 12441–12445.

utilisé dans les conditions thermiques. En revanche d'autres catalyseurs comme le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, le AuBr_3 et le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ n'ont pas permis d'accéder au produit cyclisé avec bon rendement.

Cette réaction de cyclisation fonctionne moins bien avec d'autres sources de lumière comme l'ultra-violet (UV) et une lumière blanche. En revanche aucune formation du produit désiré n'a été obtenue à l'abri de la lumière. Les auteurs ont décrit le mécanisme de la réaction comme passant par un intermédiaire métallonitrène lorsque le catalyseur a été utilisé ou selon une décomposition du sulfinimide en son nitrène en présence de lumière.

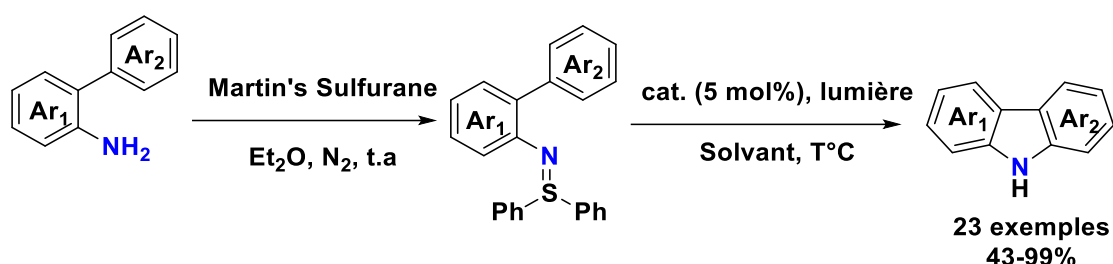


Schéma 119 : synthèse des carbazoles selon Hasmi et coll.

L'ensemble des publications citées ci-dessus, résume globalement des réactions faisant intervenir un nitrène via une activation photochimique à partir de substrats diversifiés. Ces substrats de départ sont essentiellement des hydroxamates, des sulfinimides, des hydrazones β,γ -insaturées, des dioxazolones. Ils possèdent en général tous des groupes appauvris en électrons liés à l'atome d'azote.

La plupart de ces réactions concerne la formation de liaisons C-N et dans une moindre mesure la liaison N-N. A ce jour, il existe peu de publications dans la littérature décrivant la synthèse de tricycle par photochimie faisant intervenir une liaison N-N⁵⁶. Nous allons maintenant nous appuyer sur ces données de la littérature afin de développer une nouvelle voie d'accès aux tricycles [6-5-6].

3. Synthèse des tricycles [6-5-6] à partir des hydroxamates

En se basant sur les travaux de Chang et coll¹⁴¹, la synthèse des tricycles [6-5-6] a été envisagée à partir des hydroxamates (schéma 120). Ces derniers ont été précédemment décrits comme étant des précurseurs de nitrène générés grâce à une source de lumière. La synthèse du tricycle **22** pourrait être envisagée selon la voie de synthèse en passant par l'hydroxamate bicyclique **74** (schéma 120). Le composé **74** peut être accessible à partir de la 3-chloro2-

hydroxamatepyrazine, elle-même obtenue à partir de l'hydroxylamine correspondante. L'étape d'insertion du motif d'hydroxylamine à partir de la 2,3-dichloropyrazine se fera par substitution nucléophile aromatique.

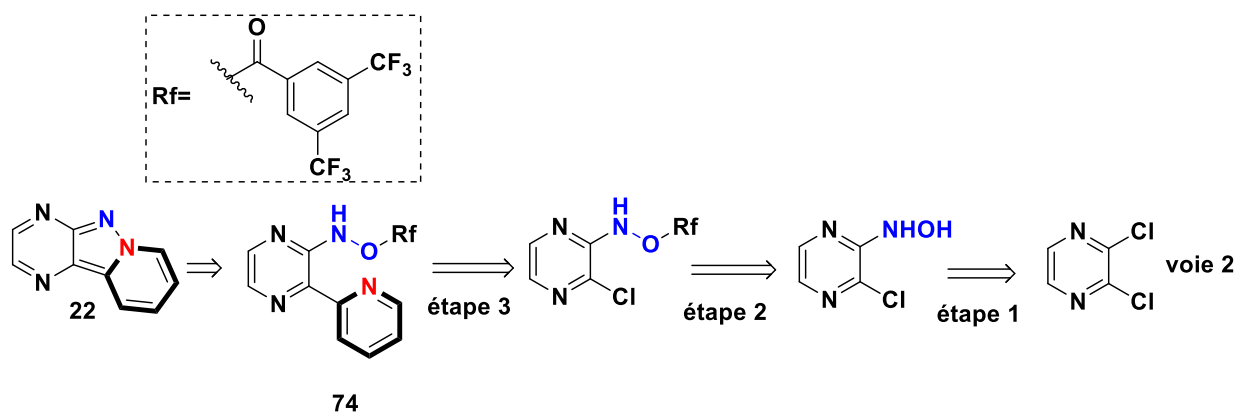


Schéma 120 : rétrosynthèse proposée

En premier lieu, des essais d'insertion du motif hydroxylamine à partir de la 2,3-dichloropyrazine ont été faits. Ce type d'addition-élimination est relativement rare sur des composés hétéroaromatiques avec l'hydroxylamine et peu de publications ont été décrites dans la littérature. Un des rares exemples concerne la 4-chloroquinoléine qui en présence de $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, de K_2CO_3 dans le MeOH à 60°C permet d'accéder au produit souhaité (schéma 121)¹⁴².

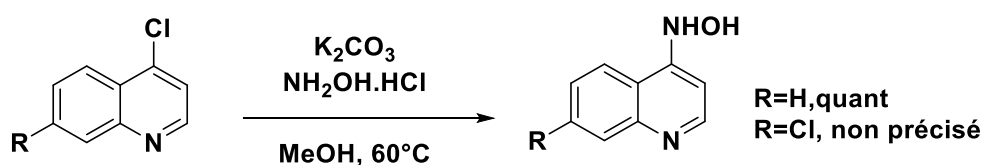
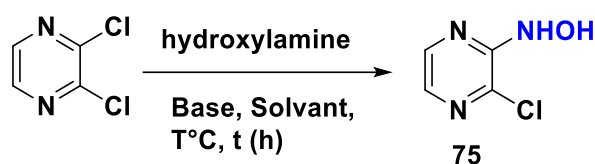


Schéma 121

Nous nous sommes inspirés de ces travaux pour développer notre stratégie. Pour cela, plusieurs sources d'hydroxylamines ont été utilisées et les résultats sont consignés dans le tableau 10.

¹⁴² Shutske, G. M.; Huger, F. P. *J. heterocyclic. chem.* **1988**, 25 (3), 703–709.



Entrée	Hydroxylamines	Base	Solvant	T°C	t(h)	Observations
1	NH ₂ OH.HCl (12 éq)	K ₂ CO ₃ (6 éq)	MeOH	60	24	dégradation
2	NH ₂ OH.HCl (2 éq)	Na ₂ CO ₃ (1,1 éq)	DMF	t.a	24	Pas conversion
3	NH ₂ OH.H ₂ SO ₄ (2,1 éq)	K ₂ CO ₃ (6 éq)	EtOH	80	24	dégradation
4	NH ₂ OH (50% H ₂ O) 0.1 M	-	-	t.a	24	pas conversion
5	NH ₂ OH (50% H ₂ O) 0.1 M	-	DMF	t.a	24	Pas conversion
6	NH ₂ OH (50% H ₂ O)/ H ₂ O (3/5)	-	-	60	24	dégradation
7	NH ₂ OH (50% H ₂ O) 0.1 M	-	H ₂ O/EtO H (1 :1)	80	24	dégradation
8	NH ₂ OH (50% H ₂ O) 0.1 M	-	-	60	3	dégradation

Tableau 10

Nous avons premièrement testé les conditions de la littérature (entrée 1), aucune formation du produit souhaité n'a été observée, seule une dégradation est constatée. Les conditions dans le DMF avec du Na₂CO₃ (entrée 2) permettant une meilleure solubilisation n'ont pas apporté d'améliorations. L'hydroxylamine sulfate (entrée 3) en présence de K₂CO₃ a été aussi testée mais les résultats similaires à l'entrée 1 ont été notés. L'utilisation d'une hydroxylamine libre en solution pourrait faciliter la réaction de substitution nucléophile aromatique. Nous avons ainsi orienté la suite notre optimisation avec la solution d'hydroxylamine (50% d'eau) (entrées 4-8) en variant la température, le solvant et la concentration mais malheureusement, le produit souhaité n'a jamais été obtenu.

La dernière stratégie envisagée a été de passer par un sel d'hydroxycarbamate puis d'envisager ensuite avec ce dernier une réaction de substitution nucléophile aromatique ou bien un couplage sur la 2,3-dichloropyrazine.

Dans le but de synthétiser le composé **77**, nous avons préparé le composé **76** avec un rendement 94% à partir du chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzoyle et de *tert*-butyl hydroxycarbamate en présence de triéthylamine dans le diéthyléther à 0°C. Ensuite, la déprotection du Boc en présence d'acide trifluorométhanesulfonique dans l'éther de pétrole à 0°C conduit après quatre heures de réaction au sel **77** avec un rendement de 95% (schéma 122)¹⁴³.

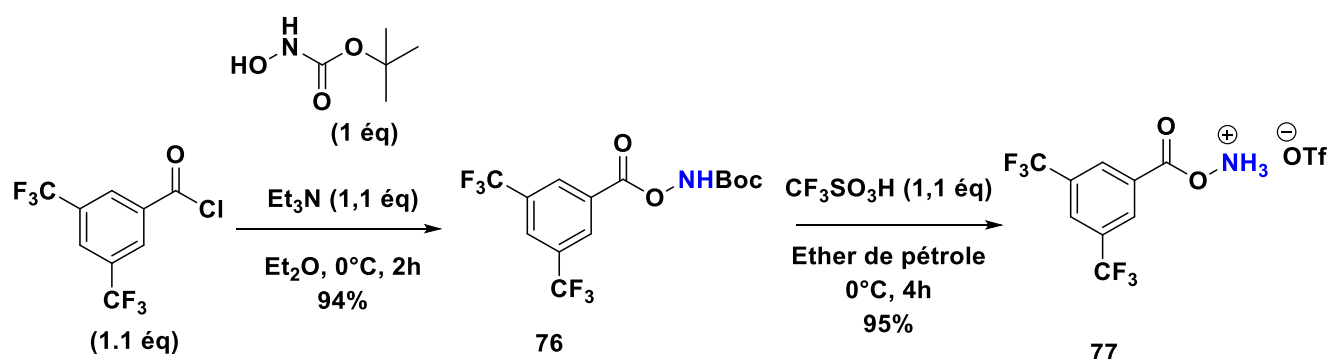


Schéma 122

Une fois le composé **77** en main, nous avons envisagé la réaction entre la 2,3-dichloropyrazine et le composé **77** (schéma 123) mais les tests de substitution nucléophile ou de couplage n'ont pas abouti au produit escompté même avec un large excès de **77**¹⁴⁴. Ces résultats pourraient être dus à la dégradation du produit de départ ou bien à la fragilité de la liaison carbamate aux températures élevées puisque qu'à température ambiante aucune conversion n'a été observée.

¹⁴³ Gillespie, J. E.; Morrill, C.; Phipps, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (25), 9355–9360.

¹⁴⁴ Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (6), 934–936.

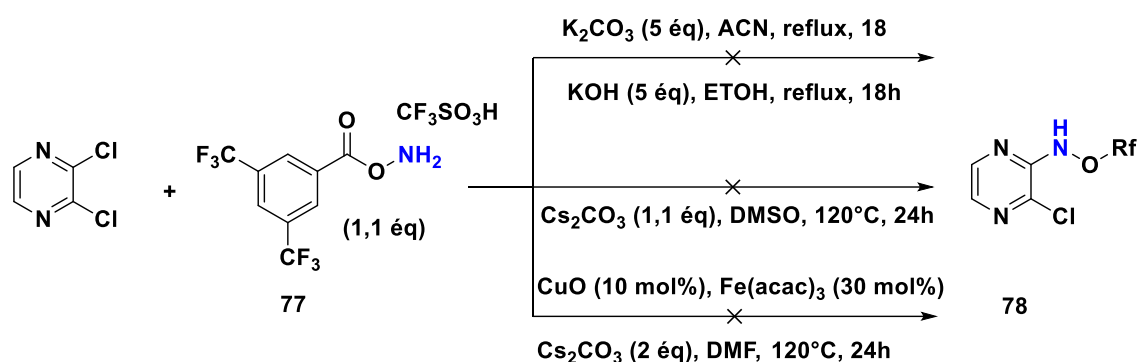


Schéma 123

Aux vues des problèmes constatés, nous avons envisagé un autre précurseur de nitrène.

4. Synthèse des tricycles [6-5-6] à partir des sulfinimides

Nous avons envisagé une voie de synthèse de tricycles [6-5-6] à partir de sulfinimides qui ont récemment été décrits comme étant des précurseurs de nitrène¹⁴².

4.1. Synthèse des précurseurs sulfinimides

L'équipe de Hasmi a décrit la synthèse des sulfinimides en présence du sulfurane de Martin dans le Et₂O anhydre à partir des anilines. Ces sulfinimides se décomposent en présence de la lumière en nitrène pour accéder aux carbazoles (voir schéma 119).

Le sulfurane de Martin a été utilisé dans un premier temps mais sans succès. Même un large excès du sulfurane n'a pas suffi pour accéder au produit souhaité. Dans un deuxième temps, nous avons essayé la sulfinyldibenzène plus stable que le sulfurane de Martin. Ainsi la réaction entre la sulfinyldibenzène (1 équivalent) et l'amine bicyclique **21** dans le dichlorométhane en présence d'anhydride triflique à -78°C a été réalisée pendant 24 heures et n'a malheureusement apporté aucune amélioration (schéma 124)¹⁴⁵.

¹⁴⁵ Tian, X.; Song, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, 21 (11), 4327–4330.

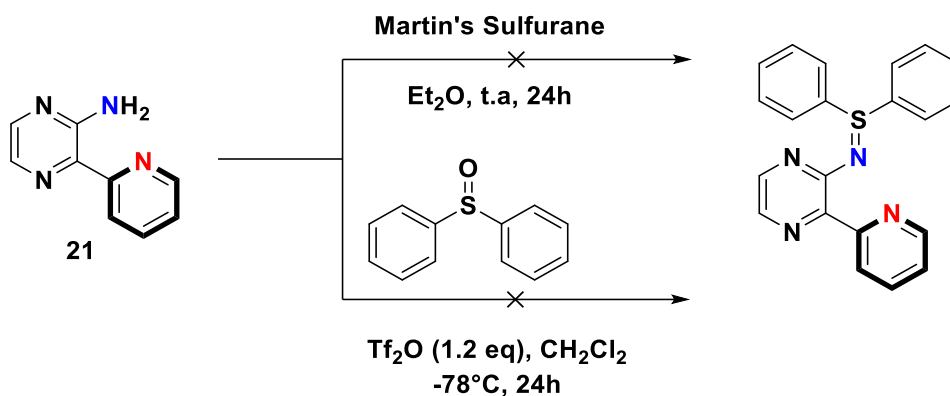


Schéma 124

De ce fait, nous avons envisagé une autre réaction de formation des sulfinimides à partir de l'amine bicyclique **21** en présence de DMSO à -78°C . La réaction a bien fonctionné et la sulfinimide désirée a pu être isolée avec un rendement 60% (schéma 125)¹⁴⁶.

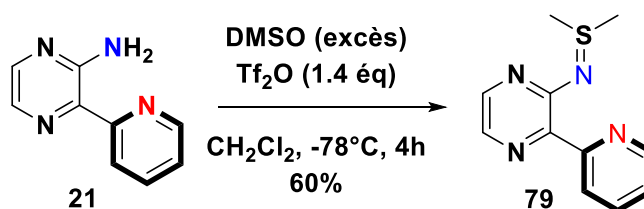
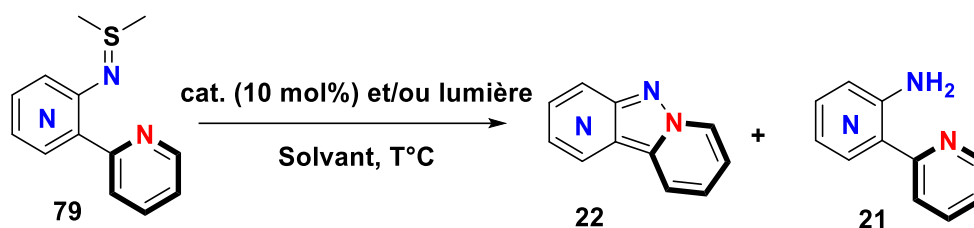


Schéma 125 : synthèse du composé 79

4.2. Essai de cyclisation

Une fois le sulfinimide **79** en main, nous avons envisagé la réaction de cyclisation dans les mêmes conditions que celles décrites par Hasmi¹⁴², les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 13 ci-dessous.

¹⁴⁶ Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (19), 2758–2764.



Entrée	LED (nm)	T°C	Solvant	Cat.	t(h)	22(%)	21(%)
1	Sans	70	DCE	Rh(OAc) ₃	1,5	Traces	46
2	Sans	70	DCE	Ru(Bpy) ₃ Cl ₂	1,5	traces	40
3	Sans	110	Toluène	Rh(OAc) ₃	1,5	traces	49
4	450	t.a	THF	-	1,5	21	44
5	Sans	t.a	THF	-	1,5	2	34
6	450	t.a	THF	Rh(OAc) ₃	1,5	16	37
7	Soleil	t.a	THF	-	1,5	-	traces
8	Soleil	t.a	THF	-	12	2	27
9	370 ^a	t.a	THF	-	1,5	-	traces
10	370 ^a	t.a	THF	-	24	traces	51
11	450	t.a	DMSO	-	24	-	24
12	450	t.a	DMSO/THF (1:1)	-	24	-	29
13	450	t.a	CH ₂ Cl ₂	-	1,5	-	27
14	450	t.a	CH ₂ Cl ₂ /Pyrène	-	1,5	-	19

Tableau 11 : optimisation de la réaction

a- Le réactif de départ **79** absorbe à 370 nm

Tout d'abord, les essais ont été faits sans lumière c'est-à-dire dans les conditions classiques à 70°C (entrée 1) dans le 1,2-dichloroéthane en présence de 5 mol% de Rh(OAc)₃ en espérant une transformation du sulfinimide en son métallonitrène. Malheureusement, le composé **22** ne se retrouve qu'à l'état de traces. L'utilisation d'autres catalyseurs (entrées 2-3) appliquées au composé **79** ne mènent à aucune amélioration. Une dégradation de la réaction a également

été observée qui pourrait être due aux conditions de chauffage. En revanche l'utilisation d'une LED bleue à température ambiante dans le THF permet d'accéder au produit souhaité avec un rendement très encourageant de 21% sachant que l'on note également la présence de l'amine **21** ainsi que des produits de dégradation. L'absence de lumière (entrée 5) nous conduit seulement à 2% du composé **22** et 27% de l'amine ce qui confirme l'impact de la lumière bleue pour l'avancement de la réaction. La présence d'un catalyseur n'a pas apporté d'augmentation du rendement, au contraire, une légère baisse a été constatée (entrée 6). Nous avons également vu l'apport modéré de la lumière du soleil sur la réaction qui au bout d'une heure 30 minutes, conduit seulement des traces d'amines **21** (entrée 7) et après 12 heures de réaction, les produits **22** et **21** ont été obtenus avec des rendements respectifs 2% et 27% (entrée 8). En diminuant la longueur d'onde de la lampe à $\lambda=370$ nm (composé **79** absorbe à cette longueur d'onde) (entrées 9-10), les résultats similaires à l'entrée 7-8 ont été obtenus. Du fait d'une importante formation de l'amine observée, nous avons employé le DMSO à $\lambda=450$ nm en espérant que le solvant permette la transformation de l'amine **21** en sulfinimide **79** au fur et à mesure de sa formation, pouvant ainsi augmenter le rendement de la cyclisation. Malheureusement la présence du DMSO a inhibé la réaction (entrée 11 et 12).

La présence de l'amine **21** pourrait être expliquée par la non-stabilité du sulfinimide qui se décomposerait rapidement en son amine ou bien par un mécanisme similaire aux travaux de l'équipe de Meth-Cohn¹⁴⁷ (schéma 126). La photolyse (irradiation sous UV) ou la thermolyse ($>160^{\circ}\text{C}$) ont montré une différence de réactivité des nitrènes (état singulet ou triplet). Le nitrène singulet conduisait à la formation de la liaison N-N pour obtenir le benzotriazapentalène tandis que le triplet formait une aniline et un dérivé quinoxaline (composé tricyclique).

¹⁴⁷ Lindley, J. M.; McRobbie, I. M.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 982–994.

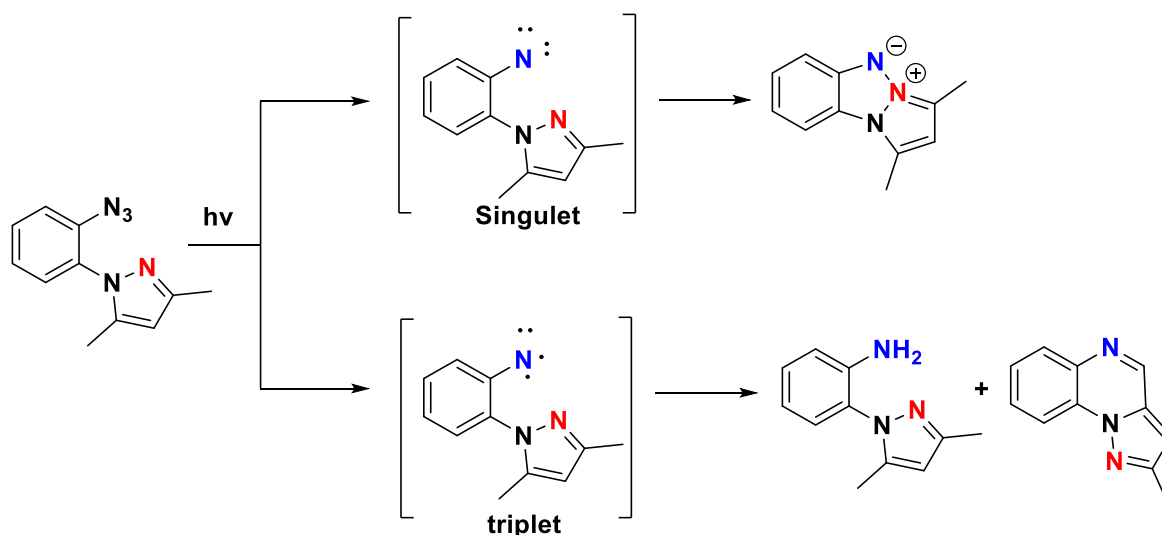


Schéma 126

Afin d'éviter la compétition entre le nitrène singulet ou triplet, nous avons jugé nécessaire d'utiliser le CH_2Cl_2 -Pyrène qui est bien connu comme solvant en photochimie pour quencher le nitrène triplet et favoriser le singulet¹⁴⁹. Cependant aucune amélioration n'a été observée (entrée 14).

Nous n'avons pas cherché à continuer l'optimisation aux vues de la difficulté d'obtention de la liaison N-N. Ces faibles rendements pourraient être dus à une photo-instabilité des tricycles comme constaté par l'équipe de Meth-Cohn lors de la synthèse des benzotriazapentalènes.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, quelques précurseurs de nitrènes par voie photochimique issus de la littérature ont été détaillés. Sur la base de cette recherche bibliographique, nous voulions développer une nouvelle voie d'accès aux tricycles [6-5-6] en créant une liaison N-N.

Malheureusement, la première stratégie avec les hydroxamates n'a pas abouti au produit désiré puisque nous n'avons pas réussi à accéder aux substrats de départ. La deuxième stratégie cependant a montré des résultats prometteurs. En effet le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 21% mais la formation de l'amine bicyclique comme sous-produit a empêché jusqu'à présent l'amélioration du rendement de la réaction.

Chapitre 3 : Caractérisations spectroscopiques des tricycles [6-5-6]

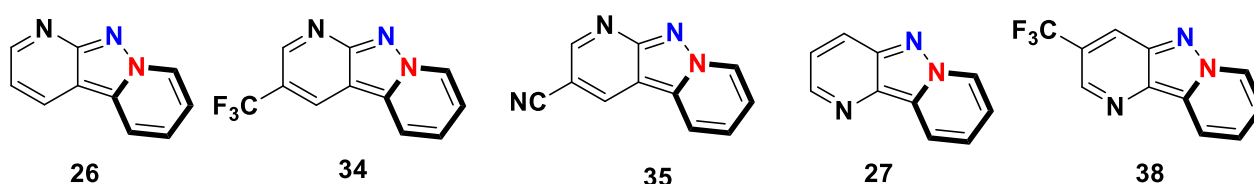
1. Introduction

Ce chapitre décrit les caractéristiques photophysiques des nouveaux tricycles [6-5-6] obtenus lors du chapitre précédent. Leurs propriétés de fluorescence seront décrites suivant la famille des hétérocycles.

2. Propriétés photophysiques dans le dichlorométhane

2.1. Famille pyridine-pyridine

Les propriétés spectroscopiques des tricycles de la famille pyridine-pyridine ont été analysées dans le dichlorométhane afin d'évaluer les différences entre les divers isomères. Les résultats sont présentés dans le tableau 12.



Entrée	Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
1	26	369	413	44	3090	9	280
2	34	370	419	49	4025	5	201
3	35	379	433	54	6500	13	840
4	27	369	415	46	2845	7	200
5	38	372	423	51	3750	6	225

Tableau 12

Les tricycles [6-5-6] de la famille pyridine-pyridine parfaitement solubles dans le CH₂Cl₂ sont caractérisés par des longueurs d'ondes d'absorption aux alentours de 370 nm et d'émission comprises entre 413 et 433 nm. Les déplacements de Stokes correspondants sont modérés aux alentours de 50 nm. Leurs propriétés de fluorescence sont ainsi très sensiblement

influencées par la position de l'azote de la pyridine et par la nature des substituants sur la pyridine de gauche. En effet, en série alpha, les tricycles ayant un groupement électroattracteur (composés **34** (CF₃) et **35** (CN)) présentant respectivement des longueurs d'ondes d'émissions de 419 et 433 nm, subissent un léger effet bathochrome. Les coefficients d'extinction molaire sont également accrus en comparaison au composé **26**. Cet effet est plus prononcé pour le composé **35** qui présente un coefficient d'extinction molaire plus élevé ($\epsilon=6502 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et montre une amélioration du rendement.

Dans les composés possédant l'azote en position bêta, l'ajout du groupement trifluorométhyle a permis une légère augmentation des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission, mais des rendements quantiques quasi identiques ont été notés entre les tricycles **27** et **38**.

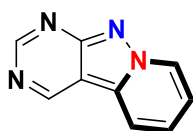
Nous constatons en comparant les tricycles **26**, **34**, **35**, **27** vs **38** que les composés possédant l'azote en position alpha présentent de meilleures propriétés de fluorescence qui restent néanmoins globalement très modestes.

2.2. Famille pyrimidine-pyridine

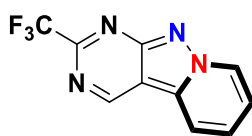
Pour le noyau pyrimidine, les analyses ont concerné les composés **43**, **54**, **55** et **56** (tableau 13). Il s'avère que l'ensemble des produits présente de faibles rendements quantiques et des coefficients d'extinction molaires faibles aux alentours de $4500 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ maximum.

La position du groupement CF₃ sur la pyrimidine a des conséquences sur les propriétés de fluorescences (entrée 2 et 4). Un léger effet bathochrome a été constaté pour les tricycles **54** et **56** ainsi qu'une amélioration des rendements quantiques si on compare **54** (10%, entrée 2), **56** (8%, entrée 4) et **43** (6%, entrée 1). Avec le groupement méthoxy, un effet inverse est observé.

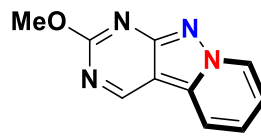
La comparaison des deux tricycles non substitués **26** (pyridine-pyridine) et **43** (pyrimidine-pyridine) met en évidence l'importance de la nature de l'hétérocycle de gauche. En effet, le passage du dipyridopyrazole **26** et pyridopyrazolopyrimidine **43** se traduit par un effet hypsochrome.



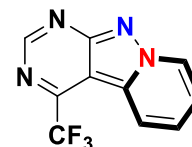
43



54



55



56

Entrée	Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
1	43	356	403	47	2760	6	170
2	54	364	417	53	3960	10	400
3	55	342	400	58	4600	2	90
4	56	375	434	59	4510	8	360

Tableau 13

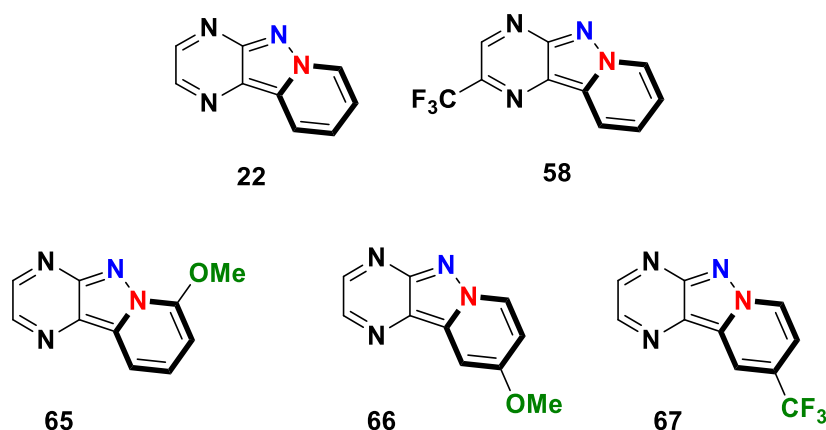
Les résultats obtenus sur les propriétés de fluorescence sont globalement assez faibles et ces tricycles n'apparaissent pas très intéressants.

2.3. Famille pyrazine-pyridine

Les tricycles de la famille pyrazine-pyridine ont également été caractérisés par spectroscopie (tableau 14). Ils présentent des déplacements de Stokes aux alentours de 50 nm, similaires à ceux des familles de pyridine-pyridine et de pyrimidine-pyridine. Ces pyridopyrazolopyrazines présentent des longueurs d'onde d'absorption (compris entre 380 et 415 nm) supérieures à celles de dipyridopyrazole et de pyridopyrazolopyrimidine. Cette tendance se retrouve pour les longueurs d'ondes d'émission atteignant en maximum de 471 nm.

Les deux tricycles **22** et **58** possèdent des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission un peu similaires (entrées 1 et 2). Ce qui suggère une faible influence d'un groupement électroattracteur à ce niveau excepté sur le rendement de fluorescence (entrée 1 et 2). Cependant l'ajout des groupements électrodonneurs en ortho ou en para sur le cycle pyridyle en gras (composés **65** et **66**) provoque un effet bathochrome. En revanche, un effet hypsochrome est observé pour le tricycle **67** qui possède un trifluorométhyle comme groupement électroattracteur.

De plus, de meilleurs coefficients d'extinction molaire ont été obtenus pouvant atteindre 12 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹. Ceux possédant des groupements méthoxy (composés **65** et **66**) présentent les meilleurs rendements quantiques et globalement une meilleure brillance. Cependant, le tricycle **65** se démarque avec un excellent rendement quantique (74%) et une brillance qui est deux fois supérieure au composé **66** et quatre fois supérieurs aux composés **67** et **22**.



Entrée	Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
1	22	394	448	54	8600	30	2580
2	58	401	450	49	9080	45	4086
3	65	408	460	52	12000	74	8880
4	66	415	471	56	10500	46	4830
5	67	382	436	54	11200	22	2464

Tableau 14

Pour résumer, un léger effet bathochrome peut être souligné pour les séries pyridopyrazolopyrazines, qui présentent en général des rendements quantiques de fluorescence plus élevés que les systèmes dipyridopyrazole et pyridopyrazolopyrimidine. Les meilleures performances ont été observées lorsque des groupements donneurs sont présents sur la partie pyridyle (côté gras, produits **65** et **66**). Les dérivés portant un groupe trifluorométhyle (**58** et **67**) n'ont donné lieu à aucune amélioration par rapport à la pyridopyrazolopyrazine non substituée **22** et présentent des performances modérées.

Pour conclure, nous observons que les propriétés de fluorescence dépendent fortement de la nature de l'hétérocycle. La famille pyrazine-pyridine est la meilleure entre les familles pyrimidine-pyridine et pyridine-pyridine en terme de rendement quantique et de coefficient d'extinction molaire. En général, la série pyrimidine-pyridine reste légèrement meilleure que la série pyridine-pyridine en terme de brillance. Une représentation des longueurs d'onde d'émission dans le CH₂Cl₂ en fonction de l'hétérocycle est présentée de façon globale dans la figure 24.

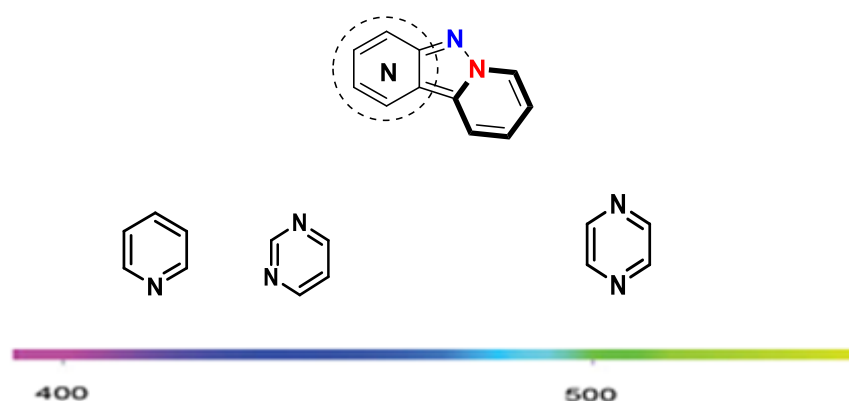
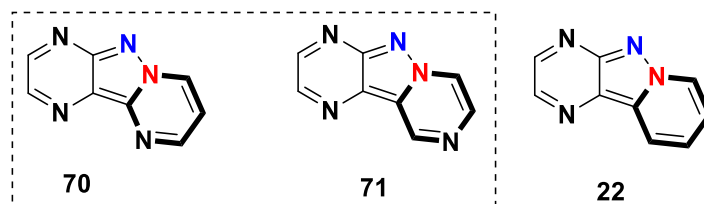


Figure 24 : représentation des longueurs d'onde d'émission dans le CH₂Cl₂ en fonction de l'hétérocycle de gauche sur les tricycles [6-5-6].

Du fait de ces résultats spectroscopiques, nous avons envisagé d'explorer l'impact de l'hétérocycle de droite en série pyrazine.

2.4. Famille pyrazine-hétérocycle

Les tricycles pyrazinopyrazolopyrimidine **70** et dipyrazinopyrazole **71** sont caractérisés par des longueurs d'onde d'absorption et d'émission à haute énergie ainsi que de faible rendement quantique (tableau 15, entrées 1 et 2). Notons néanmoins qu'ils présentent de meilleur coefficient d'extinction molaire et brillance vis-à-vis des tricycles de la famille pyridine-pyridine et de la famille pyrimidine-pyridine (voir tableaux 12 et 13).



Entrée	Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
1	70	390	442	52	5450	7	402
2	71	369	416	47	6901	6	414
3	22	394	448	54	8600	30	2580

Tableau 15

Ainsi comparant avec le produit **22** de la famille des pyrazine-pyridine (tableau 15, entrée 3), l'introduction d'un atome d'azote supplémentaire (**70** et **71**) a induit une diminution significative de la fluorescence, aussi bien sur les rendements quantiques, que sur le coefficient d'absorption molaire. On note également un effet hypsochrome sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission.

Compte tenu de ces résultats obtenus où les pyridopyrazolopyrazines ont montré de meilleures performances de fluorescence, nous avons alors étudié leurs propriétés spectroscopiques dans divers solvants organiques et aqueux.

3. Propriétés photophysiques de la famille pyrazine-pyridine dans les solvants organiques et aqueux

Les analyses spectroscopiques des différents composés obtenus ont été étudiés dans quatre solvants suivant leur polarité (1,4-Dioxane, CH₂Cl₂, EtOH, Eau). Nous avons analysé, en premier lieu les propriétés de fluorescence des tricycles substitués sur le noyau pyrazine et dans un deuxième temps celles des tricycles substitués sur la partie pyridyle en gras.

Le composé **58** mis en solution dans quatre solvants montre des couleurs différentes en fonction de la polarité du solvant: les solvants protiques (eau, éthanol) virent au vert alors que ceux aprotiques (CH₂Cl₂, 1,4-Dioxane) virent au bleu (figure 25). Ainsi ses fluorophores

organiques obtenus peuvent être qualifiés de solvatochromes puisqu'ils changent de couleur et de luminosité en fonction de la polarité, ce qui pourrait en faire un outil en recherche biologique très intéressant.

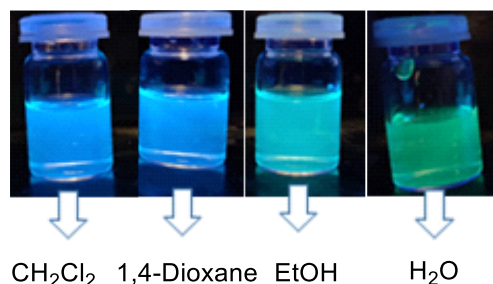
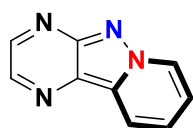


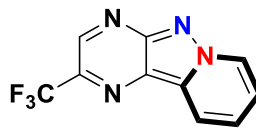
Figure 25 : apparence en solution du composé **58** (irradié à 365 nm)

Afin de retranscrire ces observations visuelles par des données spectroscopiques, nous avons caractérisés les composés **22** et **58** dans ces différents solvants. Nous constatons que l'augmentation de la polarité a entraîné une augmentation importante des longueurs d'ondes d'émission pour le tricycle substituée **58** (tableau 16, entrées 5-8), ce qui est en concordance avec les couleurs observées dans la figure 25. Cette tendance a également été observée sur le tricycle **22** (entrées 1-4). En revanche nous observons un faible impact de la polarité sur les longueurs d'onde d'absorption du composé **58** (entrée 5-8) et du composé **22** (entrée 1-4).

Dans les solvants aprotiques polaires, le tricycle **58** possède des déplacements de Stokes aux alentours de 50 nm et dans les protiques polaires aux alentours de 80 nm. Ainsi l'introduction d'un groupement électroattracteur n'a pas apporté une amélioration par rapport aux déplacements de Stokes (entrées 5-8) comparé au composé **22** (entrée 1-4).



22



58

Pdt	Entrée	Solvants	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
22	1	Dioxane	395	447	52	7800	20	1560
	2	CH ₂ Cl ₂	394	448	54	7600	30	2280
	3	EtOH	398	472	74	7200	53	3800
	4	H ₂ O	398	480	82	5570	69	3840
58	5	Dioxane	401	448	47	8940	31	2770
	6	CH ₂ Cl ₂	401	450	49	9080	45	4090
	7	EtOH	403	473	70	6700	49	3280
	8	H ₂ O	406	489	83	6510	51	3320

Tableau 16

Quant aux coefficients d'extinction molaire, ils diminuent légèrement lorsque la polarité augmente. Autrement dit, ces valeurs sont un peu plus faibles dans l'éthanol et l'eau (avec des valeurs respectives 7200 mol.L⁻¹.cm⁻¹ et 5570 mol.L⁻¹.cm⁻¹) que dans le 1,4-dioxane et CH₂Cl₂ (avec des valeurs respectives 7800 mol.L⁻¹.cm⁻¹ et 7600 mol.L⁻¹.cm⁻¹). En revanche, de meilleurs rendements quantiques et brillance (entrées 3-4, et 7-8) ont été obtenus dans l'éthanol et l'eau à l'exception du composé **58** (entrée 6) qui affiche dans le CH₂Cl₂ une brillance égale à 4090.

Dans l'eau, les tricycles **22** et **58** (entrées 4 et 8) ont présenté de bonnes brillances respectivement de 3840 et 3320 mais le composé **22** avec un rendement quantique élevé (69%, entrée 4) reste le meilleur.

Les travaux du laboratoire⁴⁸ ont montré que le triazapentalène [6-5-5] fusionné avec une pyrazine (figure 26) possède une brillance égale à 244 dans l'eau avec un coefficient d'extinction molaire de 12 200 mol.L⁻¹.cm⁻¹ et un faible rendement quantique (2%). Le tricycle

[6-5-6] **22** malgré sa faible valeur de ϵ ($5570 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), est 15 fois plus brillant que le triazapentalène fusionné.

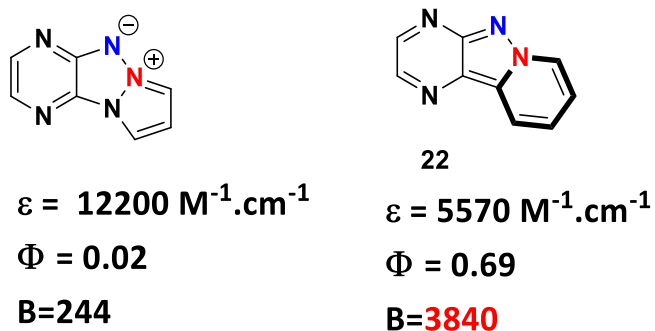


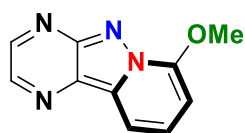
Figure 26 : comparaison entre **22** et triazapentalène

Aux vues des résultats photophysiques des tricycles [6-5-6] en série pyridopyrazolopyrazine simple, il apparaît intéressant d'étudier le comportement avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur la partie pyridyle en gras.

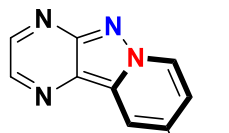
Les tricycles substitués sur la partie pyridyle **65**, **66** et **67** (tableau 17) sont généralement caractérisés par de meilleurs coefficients d'extinctions molaires dans le 1,4-dioxane et le dichlorométhane (entrées 1-2, 5-6, 9-10) tant dis que dans l'éthanol et l'eau, une légère diminution de la valeur de ϵ est observée (entrées 3-4, 7-8, 11-12). Cette même tendance est observée avec les rendements quantiques. Il est ainsi clair que l'apport des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs se traduit par une meilleure brillance dans le 1,4-dioxane, le CH_2Cl_2 comparé à l'éthanol et l'eau.

En outre les tricycles portant des groupements électrodonneurs (**65** et **66**) (entrées 1-8) subissent un effet bathochromique très important comparé au composé **22** (tableau 16, 1-4) tandis que ceux portant un groupement électroattracteur **67** (entrées 9-12) subissent un effet hypsochrome dans les quatre solvants.

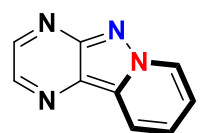
Ces tricycles substitués sur la partie pyridyle (coté gras) par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs voient leur rendement quantique diminué dans les solvants protiques contrairement au tricycle non substitué **22** (tableau 16, entrée 3-4). Néanmoins, les tricycles portant des groupements électrodonneurs ont présenté les meilleurs résultats comparés à ceux portant des groupements électroattracteurs.



65



66



67

Pdt	Entrée	Solvants	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F (%)	B
65	1	Dioxane	408	455	47	11800	54	6400
	2	CH ₂ Cl ₂	408	460	52	11900	74	8810
	3	EtOH	414	493	79	8630	58	5000
	4	EAU	417	505	88	8490	15	1270
66	5	Dioxane	415	461	46	9850	25	2460
	6	CH ₂ Cl ₂	415	471	56	10500	46	4830
	7	EtOH	418	506	88	8330	21	1750
	8	EAU	417	521	104	9510	16	1520
67	9	Dioxane	381	436	55	11610	14	1620
	10	CH ₂ Cl ₂	382	436	54	11200	22	2464
	11	EtOH	386	445	59	8540	9	770
	12	EAU	387	453	66	7856	5	390

Tableau 17

Dans les quatre solvants testés, l'introduction des groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur la pyridyle (composés **65**, **66** et **67**) a entraîné une augmentation du coefficient d'extinction molaire (tableau 17, entrées 1-2, 5-6 et 9-10) en comparaison avec le tricycle **22** sans substituant (tableau 16, 1-4). Ainsi dans les solvants aprotiques, la valeur de ϵ est plus importante aux alentours de 12 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹ pour les tricycles substitués sur la pyridyle contre 8 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹ pour le composé sans substituant **22**.

4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que les propriétés de fluorescence dépendent fortement de la nature des hétérocycles. En effet, nous avons vu que la famille pyrazine-pyridine a montré de meilleurs résultats en terme de rendements quantiques, de coefficient d'extinction

molaire et donc de brillance. Les famille pyridine-pyridine et pyrimidine-pyridine présentent généralement des coefficients d'extinction molaire et de rendements quantiques faibles.

Les produits pyrazinopyrazolopyrimidine **70** et dipyrazinopyrazole **71** avec l'ajout d'un azote supplémentaire restent un peu meilleur que les produits de la famille pyridine-pyridine ou pyrimidine-pyridine mais n'ont apporté aucune amélioration comparée aux résultats mesurés sur la pyrazinopyrazolopyridine **22**.

Dans la série pyrazine-pyridine, les substituants introduits sur le noyau pyrazine n'ont pas montré une influence importante contrairement à ceux introduits sur la partie pyridyle. En effet, le meilleur résultat a été obtenu dans le dichlorométhane avec un rendement de 74% et une brillance égale à 8 810 (tricycle **65**) avec un groupement électrodonneur en ortho.

L'étude des caractéristiques photophysiques de cette famille dans les solvants organiques et aqueux a montré une dépendance en fonction de la polarité des solvants et un solvatochromisme positif a été constaté. Nous avons observé généralement que les propriétés de fluorescence diminuent au fur et à mesure que la polarité augmente en terme de rendement quantique et de coefficient d'extinction molaire. De meilleures propriétés de fluorescence (rendement quantique et valeur de ϵ) ont été obtenues dans les solvants aprotiques lorsque les substituants électrodonneurs sont introduits sur la pyridyle. Dans l'eau, le meilleur résultat a été obtenu lorsque le tricycle est employé sans substituant.

En somme, ce chapitre décrit les propriétés de fluorescence des tricycles [6-5-6]. L'étude a montré une forte dépendance des propriétés de fluorescence en fonction de la nature de l'hétérocycle que ce soit à propos des longueurs d'onde d'absorption ou d'émission ou des rendements quantiques. Malgré la faible valeur du coefficient d'extinction molaire observée, nous avons obtenu de bons fluorophores avec une bonne brillance. Nous constatons que le tricycle **22** [6-5-6] est plus brillant dans l'eau que le triazapentalène fusionné avec une pyrazine [6-5-5]. La bonne solubilité dans l'eau de ces tricycles [6-5-6] et ses propriétés de fluorescence font de cette famille de molécule de potentiels fluorophores prometteurs pour une utilisation en milieu biologique.

A ce stade, notre ambition est d'explorer d'autres molécules plus complexes que les tricycles [6-5-6] afin d'augmenter les longueurs d'onde d'émission vers le proche infra-rouge.

Partie 4 : Synthèse et propriétés biphotoniques des pentacycles

Chapitre 1 : Brève introduction sur la fluorescence à deux photons

1. Introduction

La fluorescence à deux photons est une technique qui devient de plus en plus répandue dans l'imagerie cellulaire et tissulaire. C'est une technique d'imagerie optique combinant les principes de microscopie à fluorescence et de l'absorption à deux photons. En effet, elle permet d'irradier en profondeur les fluorophores avec plus de précision. Afin, de comprendre cette technique, nous allons présenter dans cette section, les concepts de la fluorescence induite par l'absorption ou l'excitation à deux photons.

2. Principe

L'absorption à deux photons (ADP) est un phénomène qui a été observé pour la première fois par Maria Goeppert Mayer en 1929¹⁴⁸. Elle est lauréate du prix Nobel de Physique en 1963 grâce à cette théorie. Le concept de l'absorption à deux photons est assez simple : si un fluorophore peut passer de l'état fondamental à l'état excité en absorbant un apport énergétique d'un photon $h\nu$ (P1). Ce même fluorophore peut également effectuer cette transition avec une interaction à deux photons d'énergie $h\nu/2$ ($2 \times P2$) (figure 27) à condition que ceux-ci arrivent quasi simultanément sur le fluorophore. Une très forte intensité lumineuse est alors nécessaire pour observer un tel phénomène, c'est ainsi que les lasers (faisceaux très puissants) sont utilisés. En 1990, Webb et coll.¹⁴⁹ ont développé expérimentalement le premier microscope de fluorescence à deux photons.

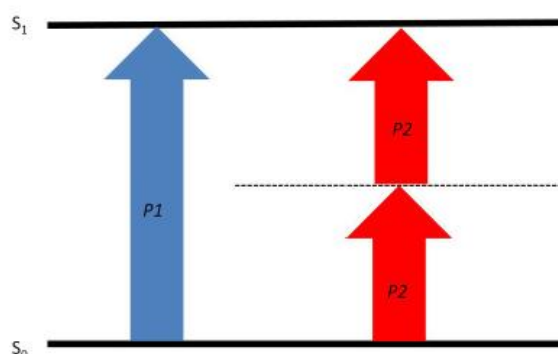


Figure 27

¹⁴⁸ Göppert-Mayer, M. *Ann. Phys.* **1931**, 401 (3), 273–294.

¹⁴⁹ Denk, W.; Strickler, J. H.; Webb, W. W. *Science* **1990**, 248 (4951), 73–76.

Puisque la probabilité d'absorber en même temps deux photons par une même molécule est expérimentalement nulle, l'absorption à deux photons est un phénomène complexe à observer. Il n'existe pas de niveaux électroniques correspondants à l'énergie d'un photon P2, ce qui va impliquer que l'absorption de P2 se fait sur un niveau virtuel dont le temps de vie est de l'ordre de $5 \cdot 10^{-15}$ s. Pour compléter l'excitation, il faut pendant la durée de vie de cet état virtuel qu'un autre photon P2 soit absorbé par la molécule, afin de promouvoir l'électron sur un niveau électronique réel. L'efficacité de l'absorption à deux photons se nomme la section efficace d'ADP (δ) et s'exprime en GM (hommage au professeur Maria Goeppert-Mayer). Etant donné que le temps entre l'absorption des deux photons est de l'ordre de la femto-seconde ($5 \cdot 10^{-15}$ s) soit très faible, ce phénomène est improbable. D'où la nécessité d'utiliser des lasers très intenses pour observer ce phénomène.

3. Avantages de la fluorescence à deux photons

Pourquoi l'utilisation de deux photons quand un seul photon plus énergétique pourrait suffire ? Les fluorophores utilisés nécessitent généralement des apports énergétiques de l'ordre de $5 \cdot 10^{-19}$ J, soit l'énergie d'un photon de longueur d'onde de 400 nm environ. Or une telle longueur d'onde (400 nm) aurait moins de chance d'atteindre les fluorophores en profondeur. Alors qu'une longueur d'onde à 800 nm par exemple, subirait beaucoup moins la diffusion.

Les sondes proches infrarouge existent mais sont peu nombreuses et elles présentent des inconvénients notamment la difficulté de leur synthèse, leur solubilité et leur photostabilité. L'utilisation de fluorophore avec une longueur d'onde d'excitation autour de 400 nm est plus développée et pourtant l'utilisation de la technique de fluorescence à deux photons moins énergétique, plus en profondeur dans les tissus.

L'emploi de photon du rouge lointain / proche infrarouge (> 650 nm) permet donc grâce à l'effet deux photons d'exciter des fluorophores en profondeur même si ceux-ci absorbent aux alentours de 400 nm. Ainsi la fluorescence à deux photons permet une imagerie bien plus profonde (ordre de 1 mm de profondeur) dans le tissu que la fluorescence à un photon^{150,151}.

¹⁵⁰ Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48 (18), 3244–3266.

¹⁵¹ Zipfel, W. R.; Koenigs, R. M.; Webb, W. W. *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21 (11), 1369–1377.

En effet, en raison de sa plus grande longueur d'onde, la lumière excitatrice est beaucoup moins diffusée. La figure 2 en est une parfaite illustration car elle montre que l'excitation a eu lieu uniquement au point de focalisation du laser où la densité de photons est suffisante (figure 28-b) contrairement à une excitation à un photon (figure 28-a)¹⁵¹.

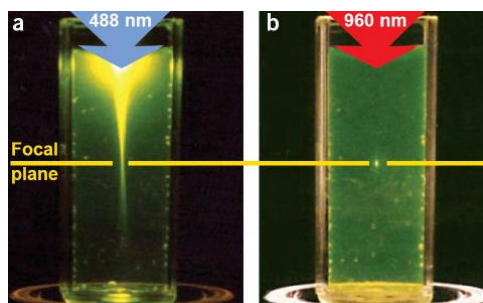


Figure 28 : localisation du lieu d'excitation en microscopie à deux photons dans un échantillon de fluorescéine

- a) Excitation à un photon ($\lambda=488\text{nm}$)
- b) Excitation à deux photons ($\lambda=960\text{ nm}$)

4. Mesure d'absorption ou excitation à deux photons

Il existe deux techniques de mesure pour l'absorption à deux photons selon les propriétés du composé à mesurer. Si le système est fluorescent, la technique utilisée est la fluorescence par excitation à deux photons (TPEF) puisque l'émission de fluorescence est effectuée depuis l'état excité de plus basse énergie (loi de Kasha). Cette loi est importante puisqu'elle permet de s'assurer que si l'état excité est atteint par excitation à deux photons, la fluorescence émise par le fluorophore est la même que par excitation classique. La valeur de $\delta \times \phi$ du système donne la brillance à deux photons et ce, via l'utilisation d'une référence fluorescente après excitation à deux photons. δ est la section efficace d'absorption à deux photons qui peut être mesuré à l'aide de l'équation suivante et ϕ le rendement quantique de fluorescence^{152,153}.

$$\delta = \delta_{\text{ref}} \frac{\Phi_{\text{ref}}}{\Phi} \frac{C_{\text{ref}}}{C} \frac{n_{\text{ref}}}{n} \frac{F}{F_{\text{ref}}}$$

C= la concentration en solution, **n** indice de réfraction et **F**= intensité intégrale de la fluorescence à deux photons de la solution émise à λ_{ex}

¹⁵² Xu, C.; Webb, W. W. *J. Opt. Soc. Am. B, JOSAB* **1996**, 13 (3), 481–491.

¹⁵³ Li, D.; Feng, Y.; Lin, J.; Chen, M.; Wang, S.; Wang, X.; Sheng, H.; Shao, Z.; Zhu, M.; Meng, X. *Sens. Act. B: Chem.* **2016**, 222, 483–491.

Si le système est non fluorescent, la technique de mesure utilisée est le Z-scan. Elle repose sur l'ADP qui est dépendante du carré de l'intensité. Le maximum d'ADP se situe au point focal du laser, ainsi la variation de l'intensité d'excitation le long du trajet optique, peut permettre de remonter à la valeur de δ .

5. Relation structure-propriétés

Généralement les molécules ayant des propriétés de fluorescence à deux photons ont comme caractéristique une structure donneur- π -accepteur. Les dérivés du naphthalène en sont un exemple, ils présentent une grande section d'excitation à deux photons ($\Phi\delta > 120 \text{ GM}$) et de nombreuses propriétés favorables comme un rendement quantique élevé et une bonne photostabilité (figure 29, a)^{154,155}. Cependant la longueur d'émission des dérivés du naphthalène est d'environ 480 nm, ce qui peut limiter son observation en profondeur dans les tissus.

D'autres paramètres sont également importants, par exemple le choix des groupes terminaux donneurs ou accepteurs. En effet Marder et coll.¹⁵⁶ rapportent en 1997 une étude sur le trans-stilbène (figure 29, b) afin d'évaluer l'influence des substituants électrodonneurs sur l'efficacité de l'absorption à deux photons. Ces travaux révèlent des valeurs de section d'excitation différentes en fonction des groupes terminaux donneurs ou accepteurs sur le trans-stilbène. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les motifs triéthylamine. Cette même tendance a été observée dans les travaux de Blanchard-Desce¹⁵⁷ avec le fluorène (figure 29, c) où les amines sont en général de meilleurs groupements donneurs que les éthers offrant ainsi des sections efficaces plus élevées.

Des macrocycles π -conjugués de grande taille tels que les porphyrines sont également de bons candidats en raison de leur grande capacité d'absorption. Une valeur élevée ($\Phi\delta$) a été signalée pour le porphycène, un isomère de la tétraphénylporphyrine (figure 29, d)¹⁵⁸.

¹⁵⁴ Kim, H. J.; Heo, C. H.; Kim, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (47), 17969–17977.

¹⁵⁵ Bae, S. K.; Heo, C. H.; Choi, D. J.; Sen, D.; Joe, E.-H.; Cho, B. R.; Kim, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (26), 9915–9923.

¹⁵⁶ Ehrlich, J. E.; Wu, X. L.; Lee, I.-Y. S.; Hu, Z.-Y.; Röckel, H.; Marder, S. R.; Perry, J. W. *Opt. Lett.* **1997**, 22 (24), 1843–1845.

¹⁵⁷ Mongin, O.; Porrès, L.; Charlot, M.; Katan, C.; Blanchard-Desce, M. *Chem. – A Eur. J.* **2007**, 13 (5), 1481–1498.

¹⁵⁸ Arnbjerg, J.; Jiménez-Banzo, A.; Paterson, M. J.; Nonell, S.; Borrell, J. I.; Christiansen, O.; Ogilby, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (16), 5188–5199.

Une approche générale observée pour la conception des fluorophores à deux photons concerne la symétrie (molécule possédant une symétrie)^{159,160}. Les trois familles de composés illustrées sur la figure 29 (stilbène, fluorène, porphyrine) en sont un exemple. Il existe plusieurs autres paramètres pouvant jouer sur les propriétés biphotoniques d'un fluorophore. Il s'agit de la longueur du système π ¹⁶¹, la conformation du système du fluorophore¹⁵⁰, l'état d'hybridation (système vinyène sp^2 ou ethynylène sp)¹⁵⁰.

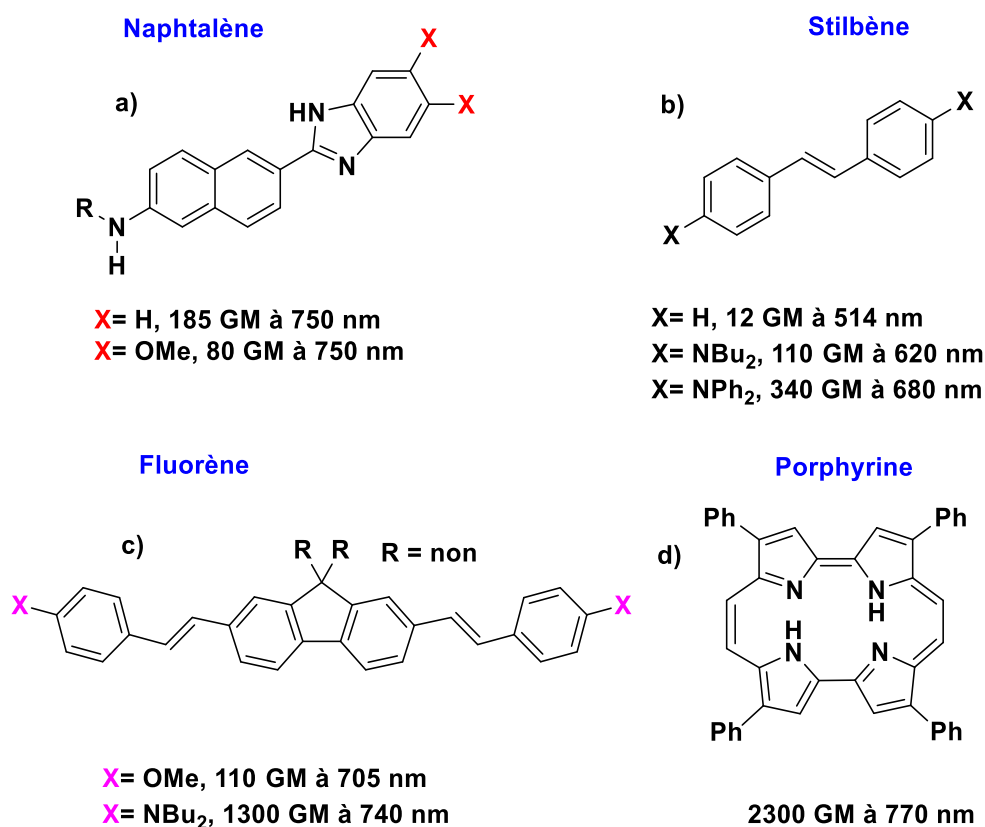


Figure 29

D'après cette étude bibliographique, nous pouvons voir que les propriétés biphotoniques décrites ci-dessus sont très dépendantes des systèmes π -(hétéro)aromatiques (π -conjugué) ainsi que de leurs substituants. Sur la base de cette littérature, nous allons essayer de synthétiser de nouveaux composés polyazotés dans le but d'accéder à de bonnes propriétés

¹⁵⁹ Senge, M. O.; Fazekas, M.; Notaras, E. G. A.; Blau, W. J.; Zawadzka, M.; Locos, O. B.; Ni Mhuircheartaigh, E. M. *Adv. Mater.* **2007**, 19 (19), 2737–2774.

¹⁶⁰ Pascal, S.; David, S.; Andraud, C.; Maury, O. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 1-46.

¹⁶¹ Wang, Y.; Wu, H.; Li, P.; Chen, S.; Jones, L. O.; Mosquera, M. A.; Zhang, L.; Cai, K.; Chen, H.; Chen, X.-Y.; Stern, C. L.; Wasielewski, M. R.; Ratner, M. A.; Schatz, G. C.; Stoddart, J. F. *Nat Commun* **2020**, 11 (1), 4633.

de fluorescence à deux photons. Il existe peu d'exemples de composés hétérocycliques à notre connaissance pour les composés possédant des propriétés de fluorescence à deux photons.

6. CONCLUSION

Dans cette brève introduction, nous avons décrit le principe et les différentes caractéristiques de la fluorescence à deux photons en relation avec leur structure. Nous avons montré également l'avantage de la fluorescence à deux photons par rapport à un photon. En général, les composés utilisés doivent présenter une absorption à un photon situé autour de 400 nm et la technique biphotonique permet une excitation avec des photons proches infrarouge afin de se situer dans la fenêtre thérapeutique (650 à 1870 nm). Dans ce contexte, notre objectif est d'évaluer le potentiel d'une nouvelle famille de triazapentalène qui absorberait au-delà de 400 nm.

Chapitre 2 : Synthèse des pentacycles [6-5-6-5-6]

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons décrire la synthèse de nouveaux pentacycles originaux. Une fois leur synthèse effectuée, nous allons étudier leurs propriétés de fluorescence à un photon puis à deux photons.

La délocalisation des électrons permet la communication électronique entre un donneur d'électrons et un accepteur d'électrons par effet mésomère. D'après le chapitre précédent, les pentacycles mésoioniques symétriques ou non symétriques envisagés dans la figure 30 ci-dessous peuvent avoir un effet «push pull» sur la molécule tout en présentant des éléments de symétrie. Ils pourraient ainsi être de bons candidats pour des fluorophores compatibles avec la fluorescence à deux photons.

Six familles de pentacycles sont donc envisagées (Figure 30). Tout d'abord, deux pentacycles simples et symétriques présentant une forte délocalisation des électrons sont envisagés (linéaire et coudé). L'introduction de groupements électrodonneurs (OMe) est planifiée. On espère ainsi un renforcement de l'effet push-pull et une stabilisation de la charge positive de l'azote (pentacycle symétrique et dissymétrique). Ensuite, un pentacycle avec un groupement N-oxyde pourrait être intéressant car offrant une délocalisation électronique différente en appauvrissant le cycle de la pyrazine. Une stabilisation de la charge négative sur l'azote est dans ce cas visé. Enfin, la construction de pentacycle bromé est ciblée pour ouvrir une potentielle modularité par post-fonctionnalisation. L'introduction de groupements thiényls ou aryles (caractère électrodonneur) par couplage pallado catalysé est envisagée par ce biais.

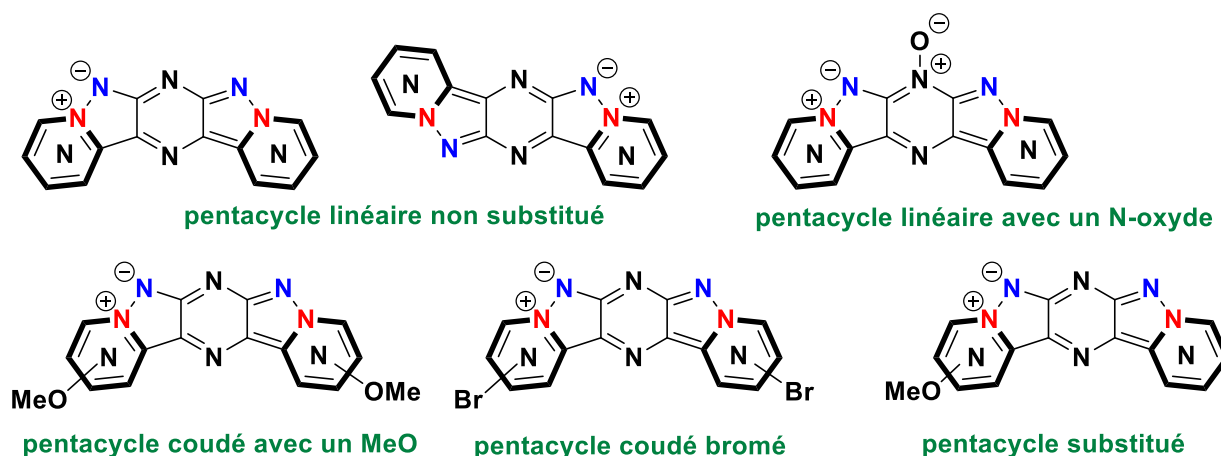


Figure 30 : pentacycles symétrique et non symétriques envisagés

2. Rétrosynthèse

Afin de synthétiser le pentacycle **E**, nous proposons la rétrosynthèse suivante dont l'étape clé est la réaction de cyclisation oxydante à partir du bicycle **D**. Ce dernier peut être obtenu via la réaction de Stille à partir du composé dihalogéné-diaminopyrazine **C** provenant d'une réaction de dihalogénéation de la 2,6-diaminopyrazine **B**. L'obtention du composé **B** repose sur un processus de cyclisation à partir du N-nitrosodi(cyanométhyl)amine **A**, précédée de la réaction de nitrosation de l'iminodiacétonitrile (schéma 127).

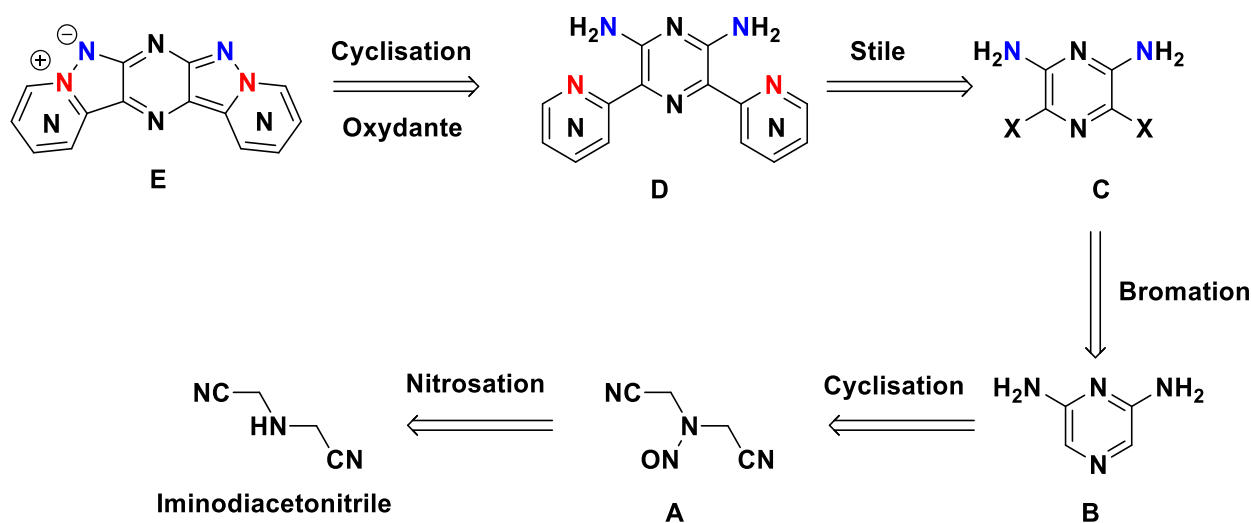


Schéma 127 : rétrosynthèse du pentacycle **E**

3. Synthèse des précurseurs amines et pentacycles

3.1. Synthèse du pentacycle linéaire non substitué en série pyridine

La synthèse commence par une réaction de nitrosation de l'iminodiacétonitrile avec le nitrate de sodium en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl à 2 mol.L⁻¹) à 0°C (schéma 128). Après deux heures de réaction, le composé **80** est isolé avec un rendement de 90%¹⁶². Ensuite, nous avons effectué la réaction de cyclisation. Pour ce faire, le composé **80** est mis en présence d'ammoniaque (NH₄OH, 28% H₂O) et de triéthylamine dans le DMF, mais le produit souhaité n'est pas obtenu. Seuls des composés de dégradation ont été observés. Un changement de solvant de réaction avec un large excès d'ammoniaque (4,2 équivalents) a

¹⁶² Wang, B.; Li, Y.; Zhou, Y.; Xiong, C.; Wang, X. CN2019-10476804A. 2019.

permis d'accéder au produit **81** avec un rendement de 41%. Ce rendement moyen s'explique par la présence du sous-produit **82** isolé avec un rendement de 10%. Ce sous-produit provient de l'insertion du méthanol durant la réaction. Afin d'éviter cette insertion, nous avons tenté de remplacer le méthanol par un autre solvant peu ou pas nucléophile. Il s'avère que dans le MeCN, une dégradation a été observée.

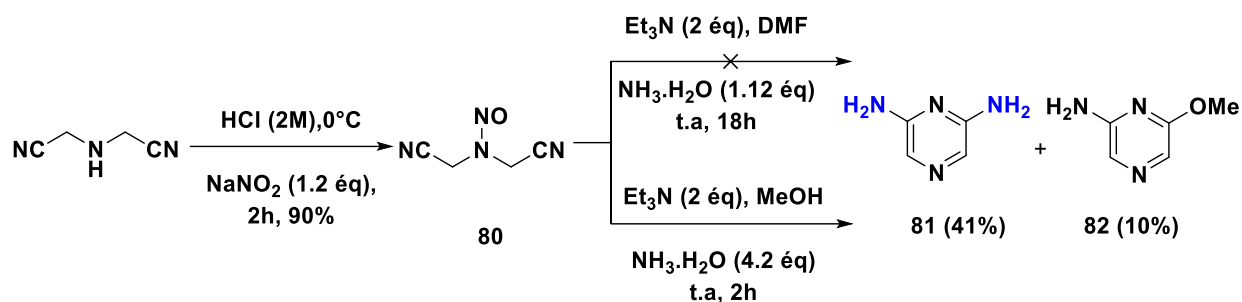
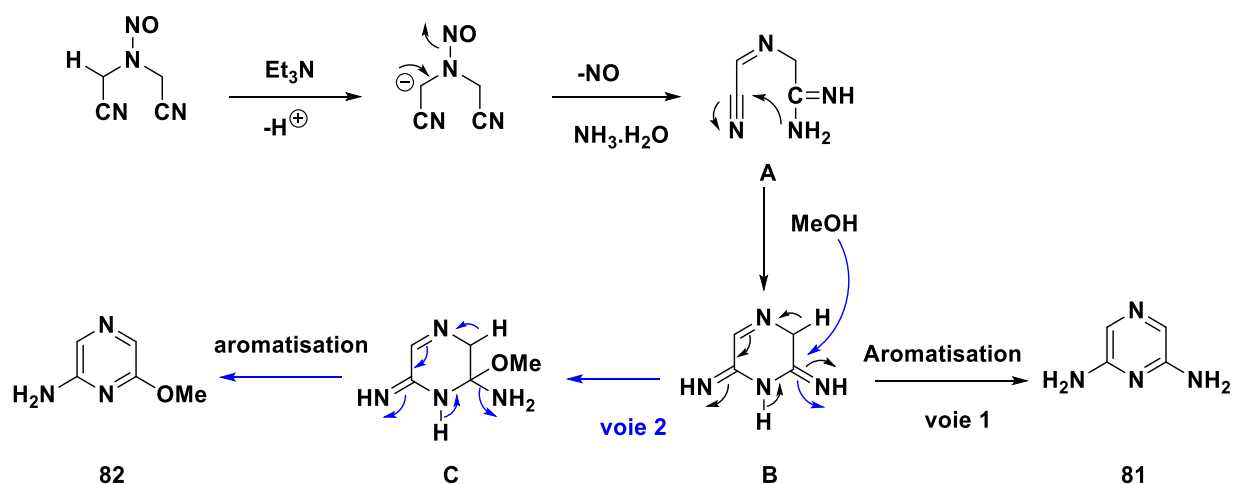


Schéma 128 : synthèse du précurseur **81**

Afin d'expliquer la formation du composé **81** et du sous-produit **82**, nous proposons le mécanisme suivant (schéma 129). Le mécanisme commencerait par une perte de proton suivie de l'élimination de $[\text{NO}]^-$ puis de l'addition de l'ammoniac sur le groupe nitrile donnerait l'intermédiaire **A**. Ce dernier va aussitôt se cycliser pour fournir l'intermédiaire **B**. A partir de ce dernier, deux produits sont possibles : la voie 1 décrit une aromatisation de l'intermédiaire **B** pour accéder au 2,6-diaminopyrazine **81** comme décrit par Liu¹⁶³. La voie 2 en revanche passerait par une addition du méthanol sur l'intermédiaire **B** qui génère l'intermédiaire **C** qui se réaromatise aussitôt afin de fournir le sous-produit **82**.



¹⁶³ Zhao, X.; Liu, Z. *J. Chem. Research.* **2013**, 37 (7), 425–426.

Schéma 129

La séquence réactionnelle se poursuit avec une réaction de dihalogénéation (schéma 130). Pour ce faire, nous avons testé une dibromation à partir du composé **81** en présence de N-bromosuccinimide dans un mélange DMSO/H₂O à température ambiante. Après trois heures de réaction, le produit **83** est isolé avec un rendement de 60%¹⁶⁴. En plus du produit attendu, de la dégradation a été observée expliquant ce rendement moyen.

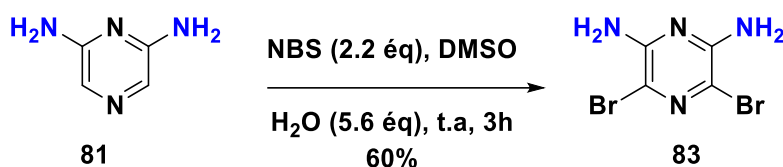


Schéma 130

Afin de synthétiser les précurseurs aminés, nous avons ensuite envisagé la réaction de couplage de Stille dans les conditions habituelles à savoir du PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%) et du CuI (10 mol%) dans le DMF. Le produit **84** est ainsi isolé avec un rendement de 66% (schéma 131).

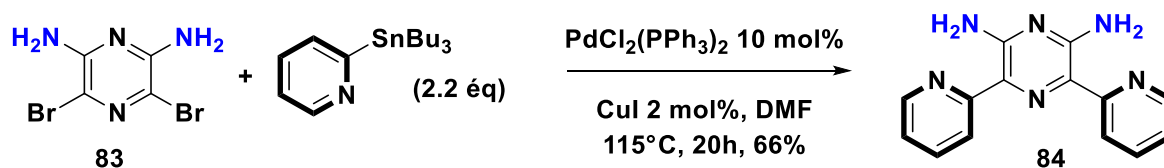


Schéma 131

Ensuite nous avons soumis le composé **84** aux conditions de cyclisation oxydante et le pentacycle est isolé avec un rendement de 47% après 45 minutes de réaction. Il s'agit ici du premier pentacycle hétérocyclique jamais décrit dans la littérature qui offre une double formation de la liaison N-N (schéma 132).

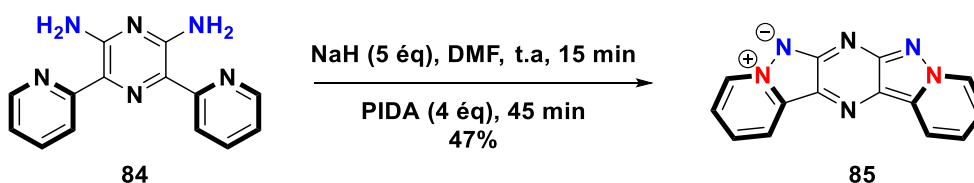


Schéma 132

¹⁶⁴ Cavalier, J.-F.; Burton, M.; Tollenaere, C. D.; Dussart, F.; Marchand, C.; Rees, J.-F.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2001**, 2001 (05), 0768–0772.

Dans le but de synthétiser un pentacycle avec un N-oxyde sur la pyrazine, nous avons alors effectué la réaction de cyclisation à partir du composé **80** en présence d'hydroxylamine sulfate et de triéthylamine dans le MeOH à température ambiante (schéma 133). Après 3 heures de réaction, le DAPO **86** est isolé avec un rendement de 70%¹⁶⁵. Ensuite, la réaction de dibromation sur le DAPO en présence du N-bromosuccinimide dans le DMSO est réalisée, ce qui nous a permis d'accéder au composé **87** avec un rendement de 81%. La réaction de couplage dans les conditions habituelles n'a malheureusement pas fonctionné. En effet, aucune trace de produit souhaité n'a été observée et le composé **84** est seulement récupéré à hauteur de 26%. Ceci pourrait être dû à la présence de la triphénylphosphine issu de la décomposition du catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. La triphénylphosphine peut attaquer l'atome d'oxygène du N-oxyde de la pyrazine en libérant de la PPh_3O observée dans le milieu.

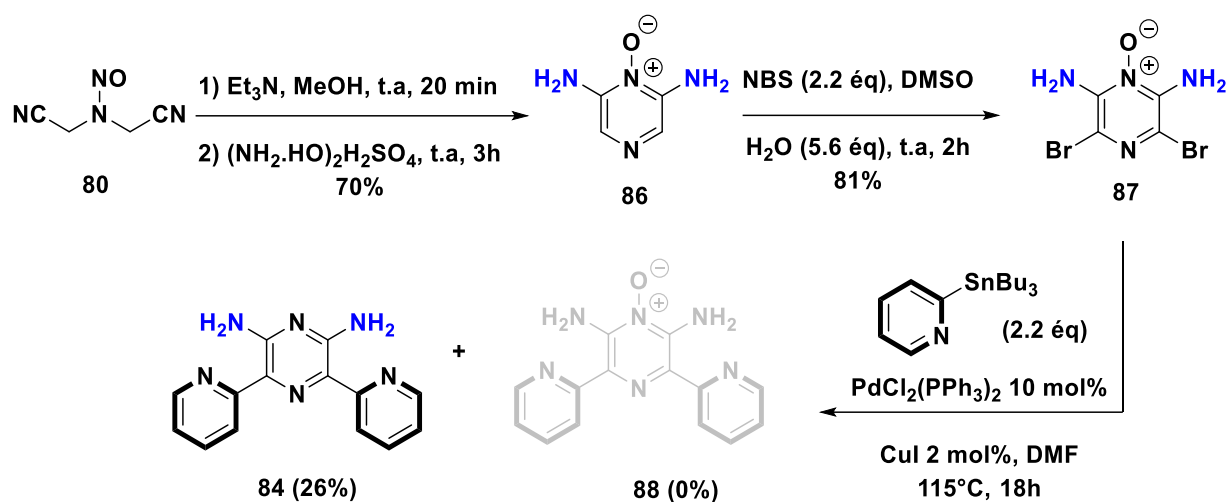


Schéma 133

✓ Synthèse du pentacycle linéaire

Nous avons considéré l'approche ci-dessous pour accéder au pentacycle linéaire (schéma 134). Celle-ci repose sur la cyclisation oxydative à partir du composé 3,6-di(pyridin-2-yl)pyrazine-2,5-diamine. Ce dernier serait obtenu par couplage de Stille à partir du 2,5-diaminopyrazine dihalogéné. La réaction de 2,5-diamination pourrait être effectuée à partir du 2-amino-5-bromopyrazine. Le composé clé de cette approche est l'intermédiaire 2,5-diaminopyrazine dihalogéné dont la synthèse n'est pas décrite dans la littérature.

¹⁶⁵ Pagoria, P. F.; Zhang, M. X. WO2010123806A1, 2010.

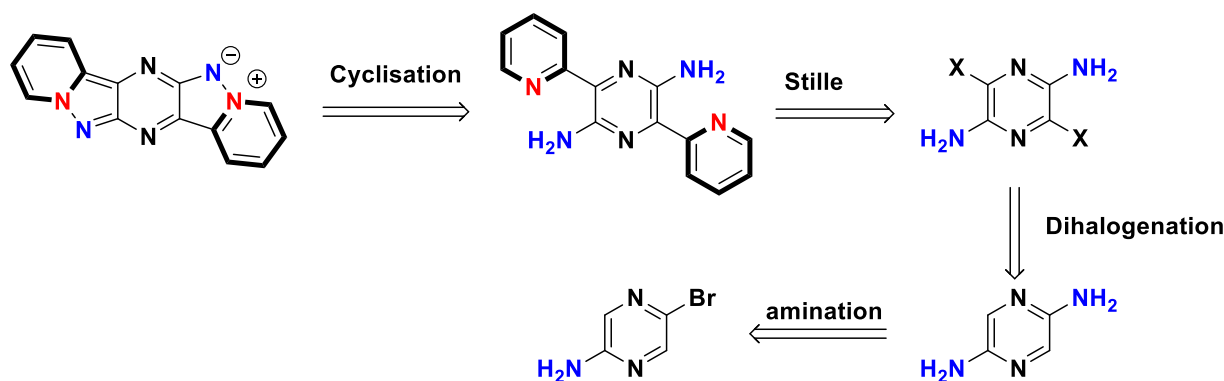


Schéma 134

La première étape de la synthèse consiste à introduire le deuxième groupement amine à partir du 2-amino-5-bromopyrazine afin d'accéder au composé **89** (schéma 135). Nous avons tout d'abord testé les conditions de substitution nucléophile aromatique entre la 2-amino-5-bromopyrazine et l'ammoniaque (NH_4OH) (28%, H_2O) à 100°C mais sans surprise aucune formation du produit n'a été observée. En revanche la réaction réalisée en présence de CuI (5 mol%), 0.5 équivalent de TBAB dans un mélange NH_4OH (28%, H_2O)/ H_2O à 120°C a permis d'aboutir au produit **89** après 18 heures de réaction avec un rendement de 80%¹⁶⁶.

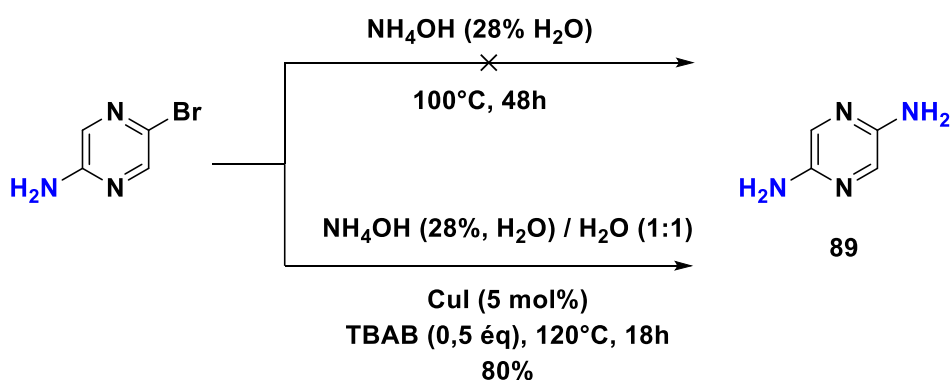


Schéma 135

La réaction suivante de dihalogénéation, a été réalisée selon trois conditions. La 2,5-diaminopyrazine est d'abord mise en présence de N-bromosuccinimide dans un mélange de $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (schéma 137). Après une heure de réaction à température ambiante, la dégradation du milieu réactionnel a été observée. Ensuite, un test de dibromation en présence de dibrome et de NaHCO_3 dans le MeOH à température ambiante, a conduit au même résultat, du fait de la dégradation instantanée du produit de départ. Enfin, l'emploi de la N-

¹⁶⁶ Liao, B.-S.; Liu, S.-T. *Catalysis Communications* **2013**, 32, 28–31.

iodosuccinimide dans l'acétonitrile n'a pas permis d'isoler le produit souhaité du fait une fois de plus de la dégradation du produit¹⁶⁷. Dans les trois conditions utilisées, aucune trace de produit de départ n'a été observée. Cette difficulté semble être due à l'instabilité de la 2,5-diaminopyrazine dihalogénée souhaitée.

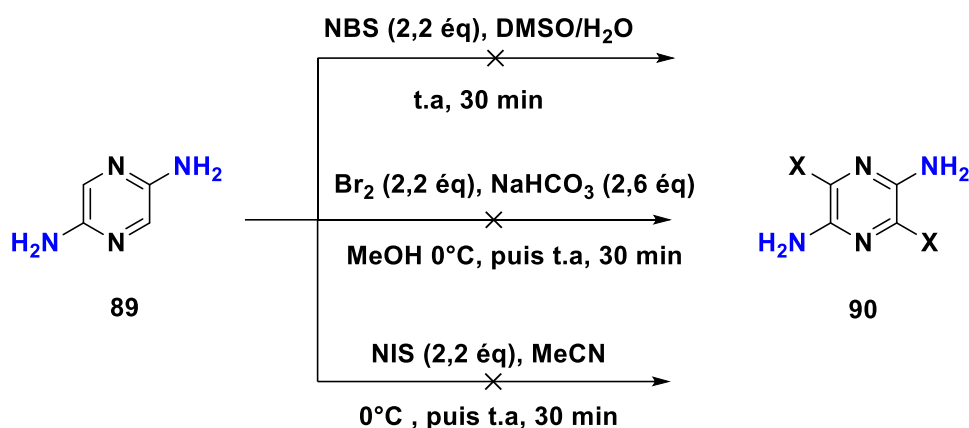
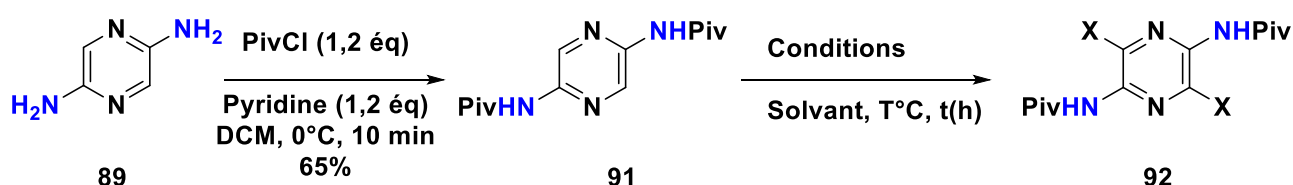


Schéma 137

Face à cette difficulté, nous avons envisagé de protéger les amines libres. Ainsi le composé **89** réagit avec le chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle en présence de pyridine dans le dichlorométhane pour conduire au produit di-protégé **91** en 10 minutes de réaction avec un rendement de 65%¹⁶⁸. La réaction de dihalogénéation a alors été envisagée selon plusieurs tests. Les différentes conditions et les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau 18.



Entrée	Conditions	Solvant	T°C	T(h)	91 (%)	92 (%)
1	NBS (2,2 éq),	DMSO/H ₂ O	t.a	24	64	-
2	NBS (2,2 éq)	CHCl ₃	reflux	48	80	-
3	NCS (2,6 éq)	CHCl ₃	reflux	24	74	-

¹⁶⁷ Lizano, E.; Grima, J.; Pujol, M. D. *Synlett*. **2019**, 30 (17), 2000–2003.

¹⁶⁸ Qian, Y.; Corbett, W. L.; Berthel, S. J.; Choi, D. S.; Dvorozniak, M. T.; Geng, W.; Gillespie, P.; Guertin, K. R.; Haynes, N.-E.; Kester, R. F.; Mennona, F. A.; Moore, D.; Racha, J.; Radinov, R.; Sarabu, R.; Scott, N. R.; Grimsby, J.; Mallalieu, N. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4 (4), 414–418.

4	Br ₂ (2,2 éq), NaHCO ₃ (6 éq)	MeOH	reflux	24	55	-
5	NaBr (2,4 éq), oxone (2 éq)	ACN/ H ₂ O (1:7)	100°C	24	60	-
6	I ₂ (2,2 éq), BuLi (3 éq)	THF	-78°C	18	71	-
7	Br ₂ (2,2 éq), BuLi (6 éq)	THF	-78°C	18	59	-
8	ICH ₂ CH ₂ I (2,2 éq), BuLi (2,2 éq)	THF	-78°C	18	62	-
9	Br ₂ (4,2 éq), LDA (6 éq)	THF	-78°C	18	50	-

Tableau 18

Nous avons effectué la réaction de dibromation dans les conditions habituelles c'est à dire à température ambiante en présence N-bromosuccinimide (NBS) dans un mélange DMSO/H₂O mais sans succès, le produit est ainsi récupéré avec un rendement de 64% (entrée 1). Même une élévation de la température à 80°C ou à 100°C pendant 24 heures n'a pas suffi pour convertir le composé **91**. Nous avons ensuite testé d'autres conditions. Ainsi l'utilisation du chloroforme à reflux, quant à elle n'a apporté aucune amélioration (entrée 2), même lorsque le NBS est remplacé par le N-chlorosuccinimide (entrée 3). Nous avons ensuite fait des tests sur d'autres sources d'halogènes. La réaction entre **91** et le dibrome en présence de NaHCO₃ dans le MeOH à reflux n'a pas fonctionné et le produit de départ est ainsi récupéré à hauteur de 55% (entrée 4). Cette même tendance a été observée lorsque le bromure de sodium a été utilisé en présence d'oxone dans un mélange ACN/H₂O (entrée 5)¹⁶⁹. L'emploi du n-BuLi^{170,171,172} ou du LDA à basses températures (-78°C) n'a également pas permis de convertir le produit de départ (entrées 6-9). Ces résultats montrent que la protection des amines stabilise la molécule mais celle-ci est inerte vis-à-vis de l'halogénéation.

¹⁶⁹ Lakshmireddy, V. M.; Naga Veera, Y.; Reddy, T. J.; Rao, V. J.; China Raju, B. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8 (8), 1380–1384.

¹⁷⁰ Beard, C. D.; Lee, V.; Whittle, C. E. US 2006/0183758A1. **2006**.

¹⁷¹ Wang, X.; Rabbat, P.; O'Shea, P.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (22), 4335–4338.

¹⁷² Cottineau, B.; O'Shea, D. F. *Tetrahedron.* **2007**, 63 (41), 10354–10362.

Face à cette difficulté d'introduction des halogènes sur le composé **91**, nous avons envisagé la synthèse d'autres pentacycles coudés en introduisant des groupements fonctionnels sur la partie pyridyle en gras.

3.2. Synthèse des pentacycles coudés substitués en série pyridine

3.2.1. Synthèse des pentacycles symétriques

La synthèse des pentacycles coudés substitués repose sur la même méthodologie de synthèse que pour le composé **85**. De ce fait, nous allons décrire que l'étape de couplage de Stille à partir de dérivés d'étain accessibles et l'étape de cyclisation une fois les précurseurs aminés synthétisés.

Premièrement, la 2-methoxy-6-(tributylstannyl)pyridine **59** (déjà développée dans la partie 3, chapitre 1, § 6.3.3) réagit avec la 3,5-dibromopyrazine-2,6-diamine **83** en présence de 10 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, de 2 mol% de CuI dans le DMF à 115°C . Après 18 heures de réaction le produit **93** est ainsi récupéré avec un rendement de 77% (schéma 138). Ensuite, la réaction de cyclisation du composé **93** procure le pentacycle coudé désiré **94**. Malheureusement, la présence des impuretés a été notée et nous n'avons pas réussi à isoler le produit pur.

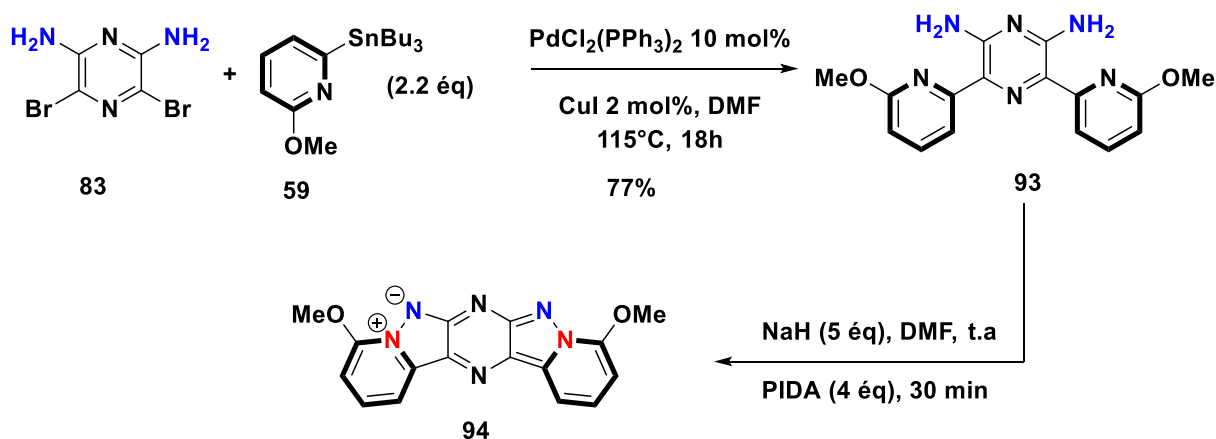


Schéma 138

En effet, des essais de purification par chromatographie sur gel de silice, en phase inverse ont été effectuées mais n'ont pas abouti pour des raisons de faible solubilité du produit **94** dans les divers solvants testés (dichlorométhane, AcOEt , méthanol, DMF, l'eau etc.). Le produit n'étant pas bien soluble dans le DMSO, la RMN du proton a dû être réalisée dans le DMSO à chaud. Elle montre la présence des impuretés qui se matérialisent par trois singulets à 4,12 ,

4,03 et 3,20 ppm (figure 31). Cependant la LCMS nous confirme que le produit désiré est obtenu. Des essais de précipitations ont été faits sans succès.

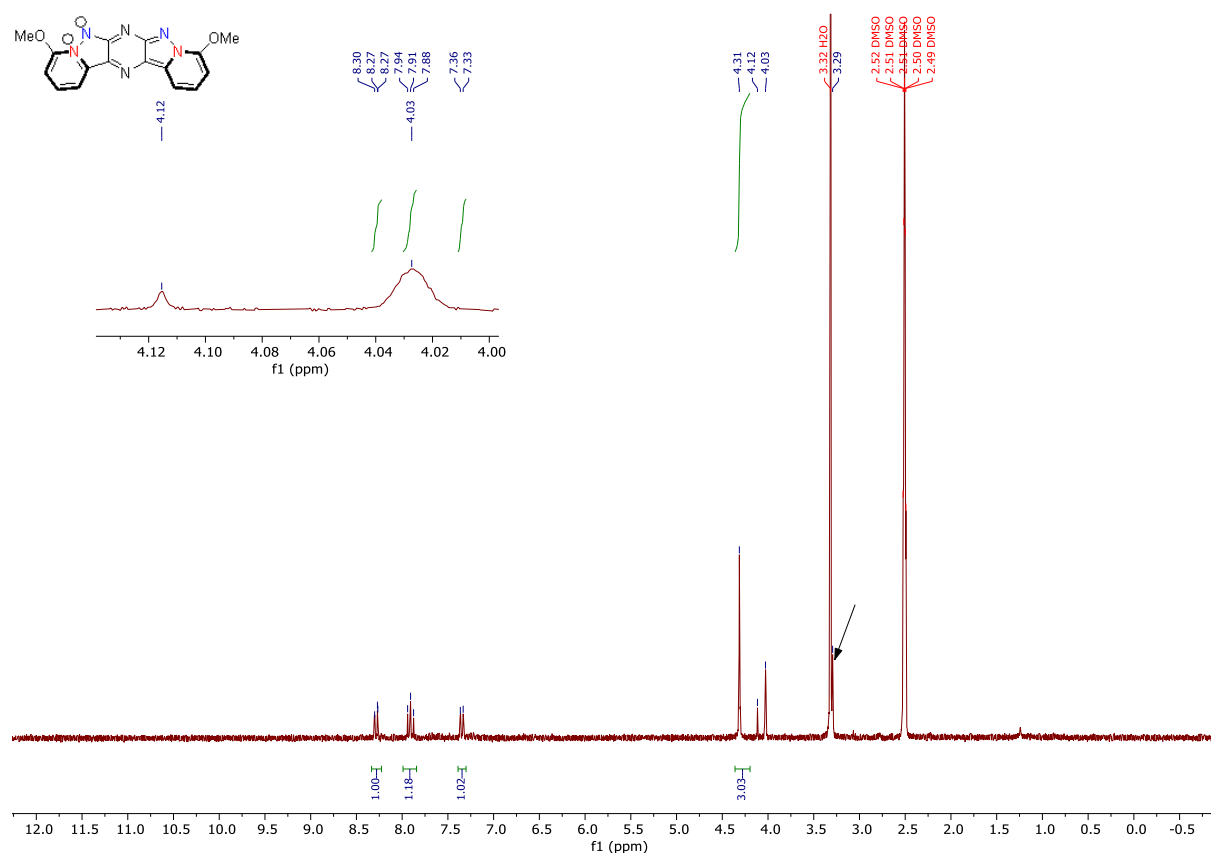
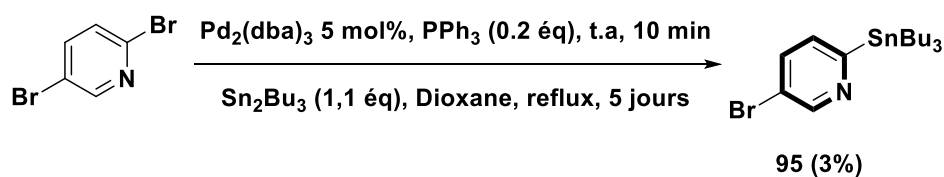


Figure 31

Nous avons ensuite envisagé d'introduire des substituants bromés sur la partie pyridyle pour permettre ensuite une post fonctionnalisation via des réactions de couplage (schéma 139). Afin de synthétiser le pentacycle bromé, nous avons envisagé la synthèse du 5-bromo-2-(tributylstannyl)pyridine. Pour cela, nous avons testé trois conditions pour accéder au précurseur stannylé. La première condition repose sur un couplage en utilisant 5 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, de la PPh_3 et du dibutylstannane dans le 1,4-dioxane à reflux (schéma 139). Après 5 jours de réaction, le composé stannylé **95** est obtenu avec un rendement de 3% et une importante dégradation est constatée (schéma 139)¹⁷³.



¹⁷³ Black, C.; Hughes, G.; Wang, Z. WO1997040012A1, 1997.

Schéma 139

Nous avons alors entrepris d'autres conditions (schéma 140) et la 2,5-dibromopyridine est engagée dans une réaction d'échange halogène-métal avec le chlorure d'isopropylmagnésium suivi d'un piégeage par le chlorure de tributylétain dans le toluène à température ambiante. Après 20 heures de réaction, le dérivé stannylé **95** est isolé avec un rendement de 20%¹⁷⁴. Suite à des problèmes de reproductibilité de la réaction, une autre condition a été testée. Elle se repose sur l'utilisation de n-BuLi en présence de tributylétain à -78°C dans le toluène. Après 2 heures de réaction, le produit désiré est récupéré sur chromatographie à gel de silice avec un rendement de 48% et la 3-(tributylstannyl)pyridine **96** est isolé à hauteur de 8%^{175,176}.

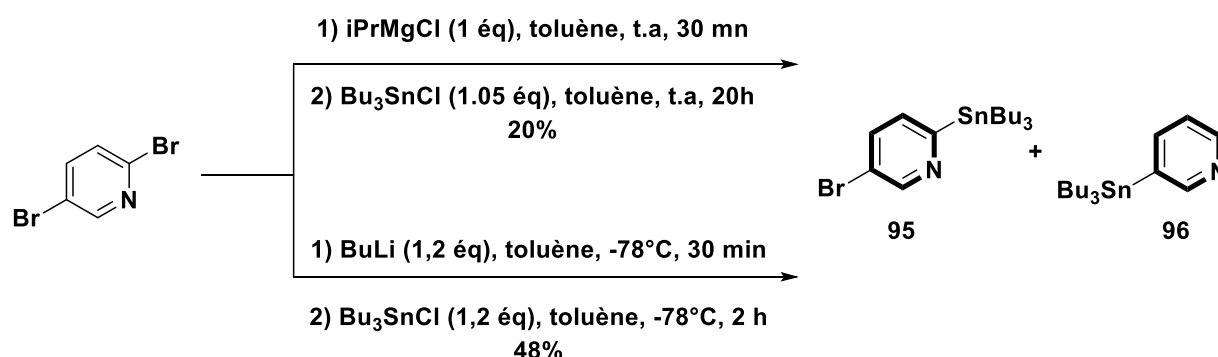
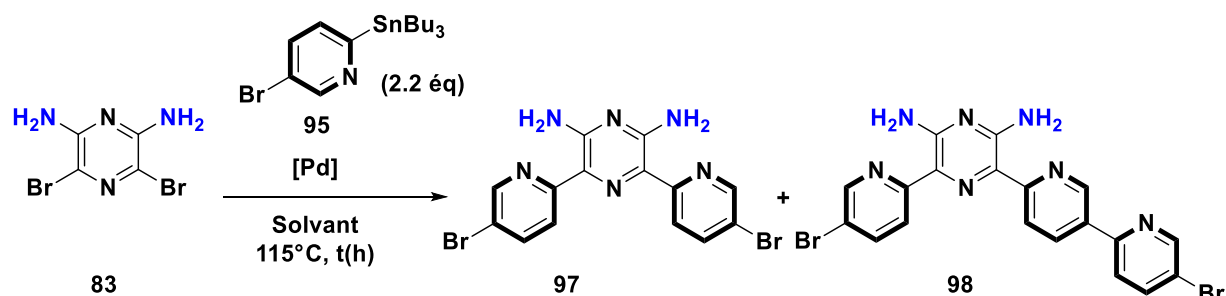


Schéma 140

Ensuite, la réaction de couplage entre la 5-bromo-2-(tributylstannyl)pyridine **95** et la 2,6-diamino-3,5-dibromopyrazine **83** a été étudiée. Pour ce faire, nous avons optimisé la réaction et les résultats sont consignés dans le tableau 19 ci-dessous.



Entrée	Conditions	Solvant	T°C	T(h)	97%	98%
--------	------------	---------	-----	------	-----	-----

¹⁷⁴ Getmanenko, Y. A.; Twieg, R. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (3), 830–839.

¹⁷⁵ Gaviña, P.; Tatay, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (20), 3471–3473.

¹⁷⁶ Colasson, B. X.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Synlett.* **2002**, 2002 (2), 271–272.

1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 10 mol%, CuI 4 mol%	DMF	115	18	21	3
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 10 mol%, CuI 20 mol%	DMF	115	18	17	3
3	Pd ₂ (dba) ₂ , 18 mol% tri(-2-furyl)phosphine 6 mol %	Toluène	110	24	0	0
4	Pd ₂ (dba) ₂ , 18 mol% tri(-2-furyl)phosphine 6 mol%	Toluène/DMF (3 :1)	110	24	7	0

Tableau 19

Les conditions habituelles de couplage dans ce cas ne conduisent qu'à 21% de produit souhaité **97** et un sous-produit **98** obtenu à hauteur de 3% de rendement (entrée 1). Ce sous-produit est issu d'un deuxième couplage entre le composé **97** et les restes du 2-tributylstannylpyridine. Même une augmentation de la quantité catalytique de cuivre jusqu'à 20 mol% n'a pas apporté une amélioration (entrée 2). De ce fait, un nouveau système catalytique a été testé dans le toluène (entrée 3) à reflux mais l'insolubilité des produits dans le milieu a inhibé la réaction. En revanche l'ajout du DMF a amélioré la solubilité, ce qui a permis de convertir totalement le produit de départ même si une dégradation a été notée lors de la réaction (entrée 4). Le produit souhaité est isolé avec un faible rendement de 7% (entrée 4). Il est à noter également que la réaction entre 2 équivalents de **83** et un équivalent la 5-bromo-2-(tributylstannyl)pyridine **95** a été effectuée mais aucune transformation n'a été observée.

Malgré de faible rendement lors du couplage de Stille, suffisamment de produit a pu être isolé et engagé dans la réaction de cyclisation dans les conditions habituelles (schéma 141). Après seulement 5 minutes de réaction, le pentacycle **99** est isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 28% après plusieurs purifications. Ce faible rendement peut s'expliquer par une dégradation de la réaction après l'ajout du PIDA où une importante coloration noire a été notée.

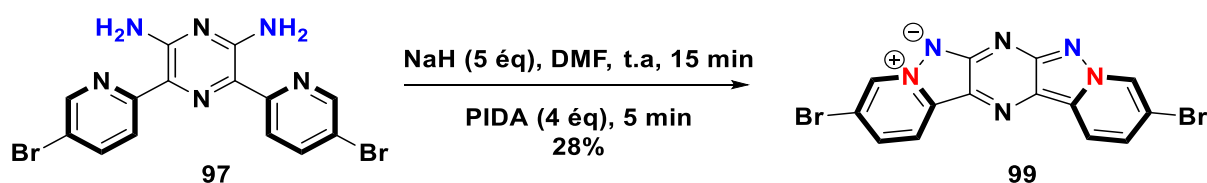
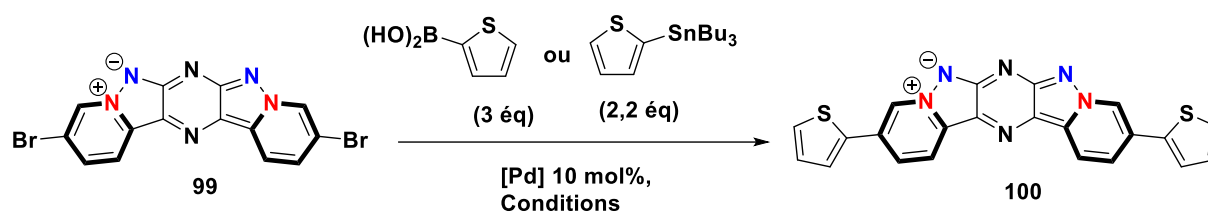


Schéma 141

Nous avons dans un premier temps envisagé d'introduire un groupe électrodonneur, le thiophène pour augmenter la délocalisation du pentacycle (effet push-pull). Pour cela, le composé **99** est engagé dans les couplages de Suzuki-Miyaura en présence de 10 mol% de Palladium (0) et l'acide 2-thiénnylboronique dans le 1,4-dioxane ou le toluène à reflux pendant 48 heures (tableau 20). Une dégradation de la réaction a été observée et aucune trace de produit souhaité a été constatée (entrée 1-2). Nous avons effectué le couplage de Stille et seulement des traces de produit désiré **100** et de mono-couplage ont été observés (entrée 3). Une augmentation de la quantité catalytique n'a malheureusement pas suffi pour améliorer la réaction.



Entrée	réaction	conditions	Solvant	T°C	T(h)	100 (%)
1	Suzuki-Miyaura	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ (6 éq)	Dioxane ou Toluène	reflux	48	0
2	Suzuki-Miyaura	PdCl ₂ (dppf) K ₂ CO ₃ (6 éq)	Toluène	110	48	0
3	Stille	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ CuI 4 mol%	DMF	115	18	traces

Tableau 20

Face aux échecs de couplage avec le thiophène, nous avons testé un autre partenaire, l'acide 4-méthoxyphenyl boronique malheureusement sans succès (schéma 142). Nous avons observé une dégradation de la réaction et aucun produit de départ n'a été récupéré. Nous n'avons pas fait d'autre screening du fait de la faible quantité de produit **99** obtenu.

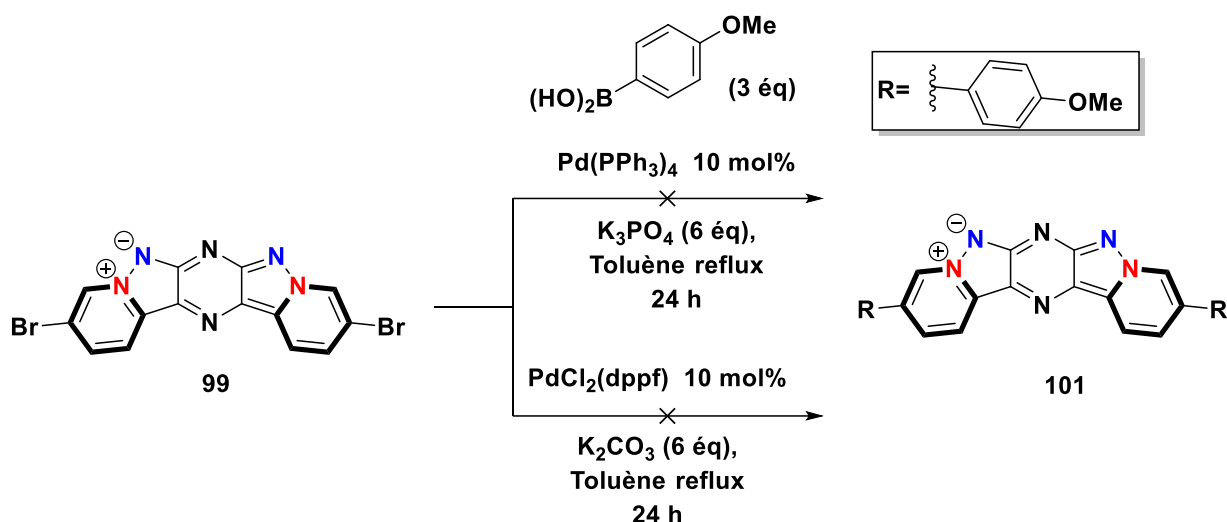


Schéma 142

Face aux difficultés des couplages de Suzuki-Miyaura à partir du pentacycle **99**. Nous les avons testés sur l'amine **97**. Cependant après 24 heures de réaction, le produit souhaité **102** ne se trouve qu'à l'état de traces (schéma 143).

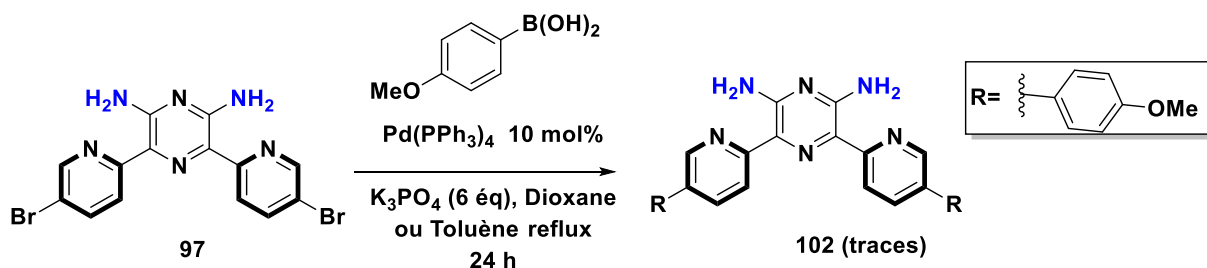


Schéma 143

Nous avons alors décidé de réaliser la synthèse du composé stannylé **104** qui intègre sur la pyridine le motif *p*-méthoxybenzène. Nous avons ainsi effectué la réaction entre la 2-chloro-5-bromopyridine ou 2-chloro-5-iodopyridine et l'acide 4-méthoxyphényl boronique en présence de 10 mol% de Pd(PPh₃)₄. Nous avons ainsi récupéré la 2-chloro-5-(4-méthoxyphényl)pyridine **103** avec des excellents rendements (schéma 144)^{177,178}. Cette dernière réagit ensuite avec du Sn₂Bu₆ en présence de PdCl₂(PPh₃)₂, 3 équivalents de LiCl dans le DMF, pour conduire au produit stannylé **104** avec un rendement faible de 18%¹⁷⁹. Ce rendement médiocre s'explique en partie par la sensibilité du produit pendant la purification

¹⁷⁷ Dong, H.; Cai, S.; Tian, Y. E.; Chen, L.; Yu, Z.; Yin, F.; Bi, S.; Liu, L.; Wu, L. WO2012065297A1. **2012**.

¹⁷⁸ Lützen, A.; Hapke, M.; Staats, H.; Bunzen, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003 (20), 3948–3957.

¹⁷⁹ Bailey, N.; Pickering, P. L.; Wilson, D. M. WO2006097691A1, **2006**.

et ce, malgré une désactivation de la silice ou l'utilisation d'alumine neutre lors de la chromatographie. Ensuite, le couplage entre les composés **83** et **104** dans les conditions habituelles n'a pas abouti car une dégradation du milieu réactionnel a été observée. Du fait de la faible quantité du dérivé d'étain **104** obtenue, nous n'avons pas poursuivi l'optimisation de cette réaction. Il est à noter que l'utilisation de n-BuLi pour réaliser un échange halogène-métal, suivi d'un piégeage par le Bu₃SnCl à -78°C dans le toluène n'a pas fonctionné.

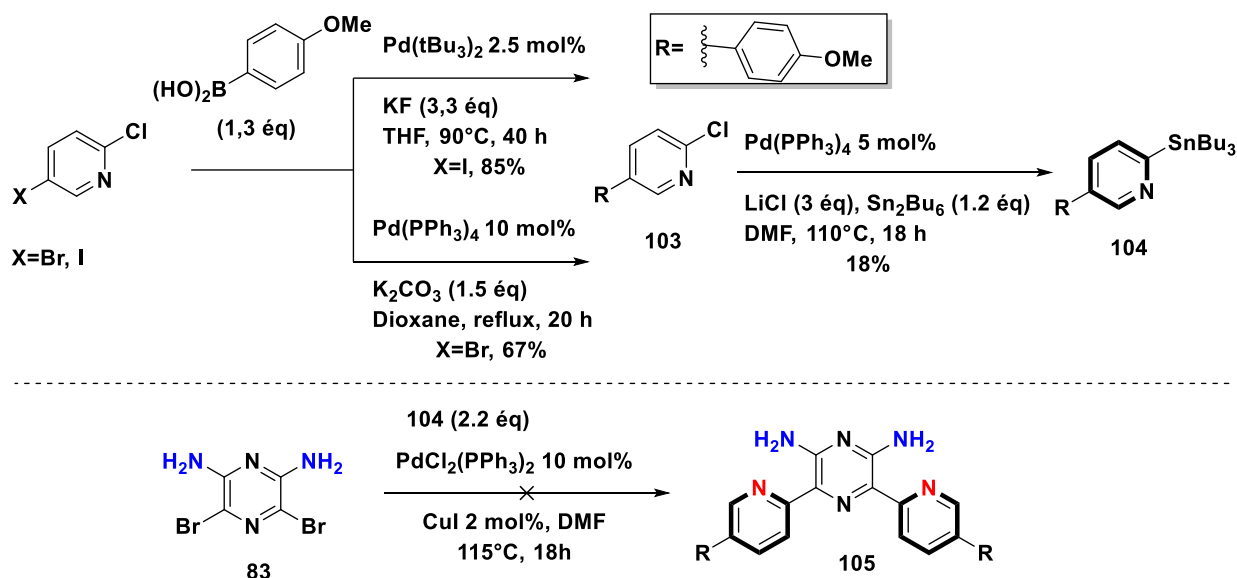


Schéma 144

Face à ces échecs, et aux vues des difficultés d'obtention des intermédiaires aminés mais également des produits cyclisés, nous avons décidé de nous concentrer sur des pentacycles non symétriques.

3.2.2. Synthèse des pentacycles non symétriques

Les molécules évoquées dans le chapitre 1 montrant des propriétés de fluorescence à deux photons, sont pour la plupart des composés symétriques. Cependant compte tenu des difficultés de synthèse des pentacycles symétriques, nous avons envisagé la synthèse des composés non symétriques. Ainsi des pentacycles possédant des substituants différents sur la partie pyridyle (figure 32) pourraient générer un effet push pull électronique, et avoir un impact sur les propriétés de fluorescence à deux photons.

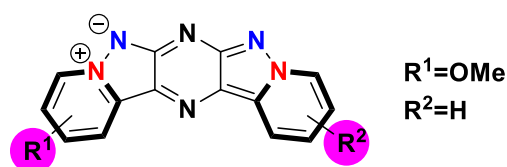
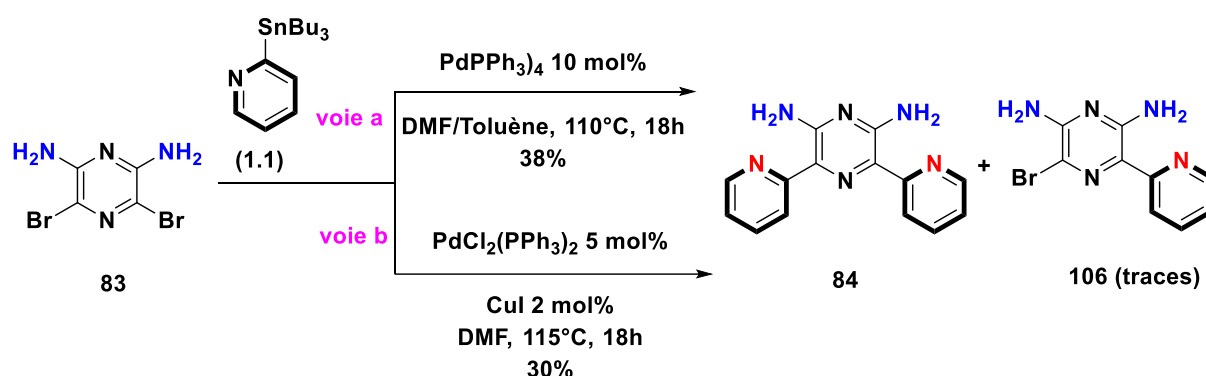


Figure 32

Concernant la synthèse, la première étape commence par une mono-insertion d'un substituant pyridyle sur le composé **83** (schéma 145). Pour ce faire, le couplage entre **83** et la 2-tributylstannylyridine a été effectué en présence de 10 mol% de Pd(PPh₃)₄ dans un mélange DMF/toluène (1:3) à 110°C mais après 18 heures de réactions, le seul composé bis pyridyle **84** est isolé avec un rendement de 38% (schéma 145, voie a). Cette même tendance semble se confirmer en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%) et de CuI (2 mol%) où uniquement le produit bis pyridyle **84** est obtenu à hauteur de 30% (schéma 145, voie b). Dans les deux cas, nous n'avons malheureusement pas obtenu le produit monosubstitué **106** escompté, ce qui pourrait suggérer que ce produit **106** est beaucoup plus réactif vis-à-vis de la réaction de couplage que le produit de départ **83**.



Comme le couplage s'avère difficile avec un partenaire pyridyle, nous avons envisagé de regarder la réactivité des pentacycles en série pyrimidine.

4. Synthèse des pentacycles en série pyrimidine

En série pyrimidine, nous avons pu réaliser la réaction de couplage entre le composé **83** et la 2-stannyltributylpyrimidine dans les conditions habituelles (schéma 146). Le produit souhaité **107** est ainsi obtenu avec un rendement de 62% après 18 heures de réactions. Nous avons

ensuite entrepris la cyclisation oxydante, mais malheureusement un solide complètement insoluble dans divers solvants testés a été obtenu, ne permettant pas son analyse.

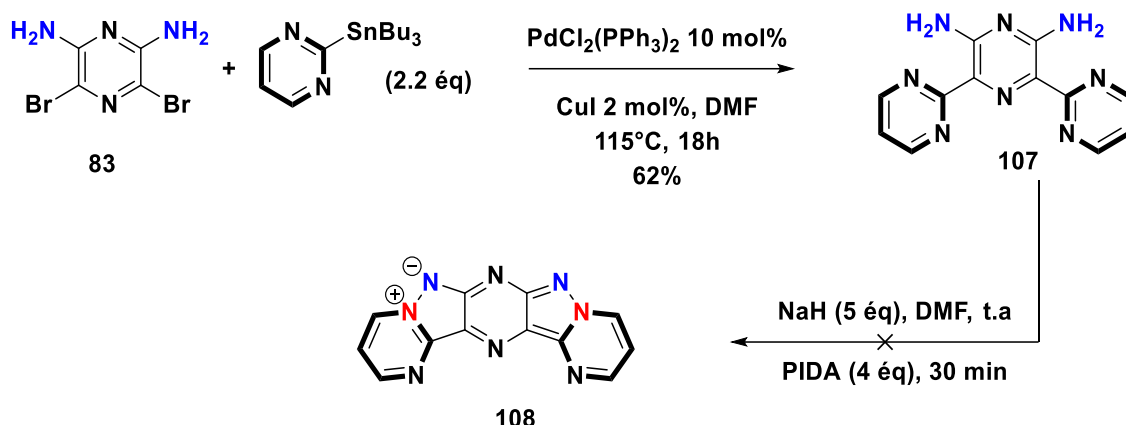
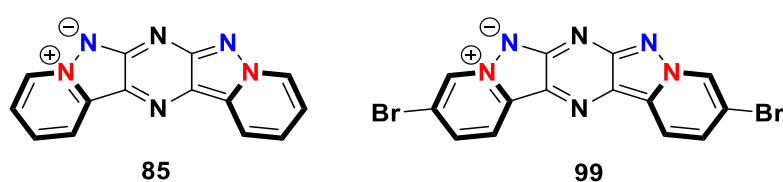


Schéma 146

Face aux difficultés de cyclisation pour la série pyrimidine non substitué, nous n'avons pas cherché à développer ces structures. Nous avons décidé de nous concentrer sur les propriétés de fluorescence à un photon pour les molécules déjà isolés.

5. Fluorescence des pentacycles

Les pentacycles en série pyridine sont caractérisés dans les solvants dans lesquels ils sont parfaitement solubles. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 21 suivant la polarité des solvants d'analyse (du moins polaire au plus polaire).



Composé	Entrée	Solvant	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϕ_F	B
85	1	Dioxane	452	517	65	34450	25	8600
	2	CH ₂ Cl ₂	452	518	66	37600	34	12800
	3	EtOH	456	534	80	27690	39	11070

99	4	CH ₂ Cl ₂	458	514	58	30800	18	5540
----	---	---------------------------------	-----	-----	----	-------	----	------

Tableau 21

Le pentacycle **85** est caractérisé par des longueurs d'onde d'absorption aux alentours de 452 nm dans le 1,4-dioxane et dichlorométhane et d'émission aux alentours de 518 nm (entrées 1 et 2). En revanche, dans l'éthanol, le produit se caractérise par une longueur d'onde d'absorption égale à 456 nm et d'émission à 534 nm (entrée 3). Nous constatons ainsi un effet solvatochromisme positif lorsque la polarité augmente. Le composé **85** présente des coefficients d'extinction molaire très élevés jusqu'à environ 40 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹ dans le CH₂Cl₂. Les rendements quantiques sont assez similaires mais le meilleur rendement quantique (39%) a été obtenu dans l'éthanol.

La molécule **99** n'étant pas bien soluble dans le 1,4-dioxane et l'éthanol, nous avons fait les analyses uniquement dans le CH₂Cl₂. Dans ce cas, contrairement au composé **85**, le rendement quantique du dérivé bromé **99** diffère et diminue d'un facteur 2 (entrée 4).

En comparant les propriétés photophysiques des composés **22** et **85** (figure 33), l'enchainement des hétérocycles du pentacycle **85** a permis d'améliorer les caractéristiques de la fluorescence en terme de la valeur du coefficient d'extinction molaire ϵ et de brillance. Le nouveau pentacycle a présenté ainsi une valeur de ϵ quatre fois plus élevée, une brillance presque quatre fois plus importante que celle du composé **22**. En revanche, le composé **85** n'est lui pas soluble dans l'eau.

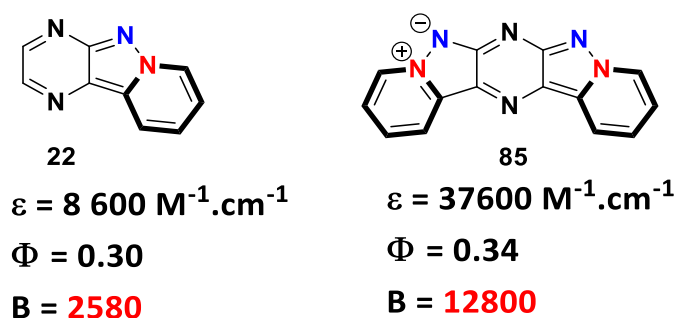


Figure 33 : comparaison des propriétés de fluorescence entre **22** et **85** dans le CH₂Cl₂.

6. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit une voie de synthèse de nouveaux pentacycles sans précédent dans la littérature. Malgré la difficulté et la complexité de leur synthèse, deux produits finaux ont été obtenus en 5 étapes. La difficulté concerne dans la plupart des cas, la purification des amines bicycliques et des pentacycles où un problème de solubilité a été observé pour ces derniers.

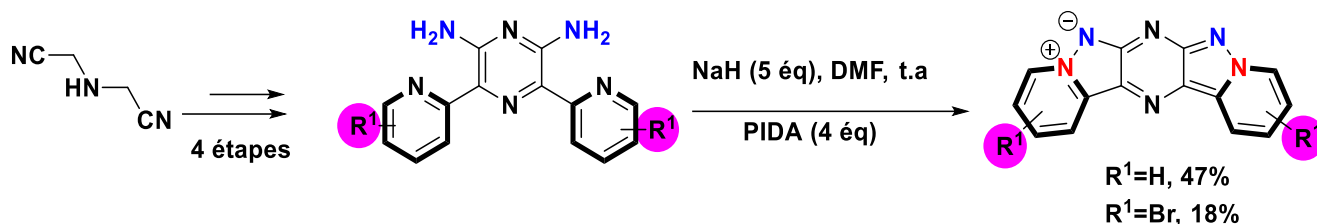


Schéma 147

Ces nouveaux composés ont montré des propriétés de fluorescence prometteuses quel que soit la polarité du solvant. Nous avons montré que ces pentacycles possèdent un solvatochromisme positif.

L'analyse des propriétés de fluorescence à deux photons a été étudiée par le docteur Frédéric Bolze de la faculté de pharmacie de Strasbourg. Malheureusement, aucune fluorescence n'a été détectée, la fonctionnalisation de ce pentacycle est donc primordiale pour espérer une absorption à deux photons.

Après avoir étudié les pentacycles en série pyridine et pyrimidine, nous nous sommes intéressés à la synthèse des pentacycles dérivés des triazapentalènes pentacycliques soit un enchainement 5-5-6-5-5.

Chapitre 3 : Synthèse des pentacycles dérivés des triazapentalènes

1. Introduction

Dans cette partie, nous allons décrire la synthèse des pentacycles dérivés des triazapentalènes qui va reposer sur les conditions de cyclisation oxydative à partir des amines primaires. L'utilisation des triazapentalènes pourrait permettre d'améliorer la solubilité et pourrait être très prometteuse pour les propriétés de fluorescence pour des applications à une excitation à un photon ou à deux photons.

2. Rétrosynthèse

La rétrosynthèse du pentacycle **C** repose sur 5 étapes similaires à la synthèse du pentacycle en série pyridine du chapitre précédent. Mais cette fois-ci, le composé **B** sera obtenu soit par couplage d'Ullmann ou une substitution nucléophile aromatique à partir de la 2,6-diaminopyrazine 3,5-dihalogénée (**A**) (schéma 148).

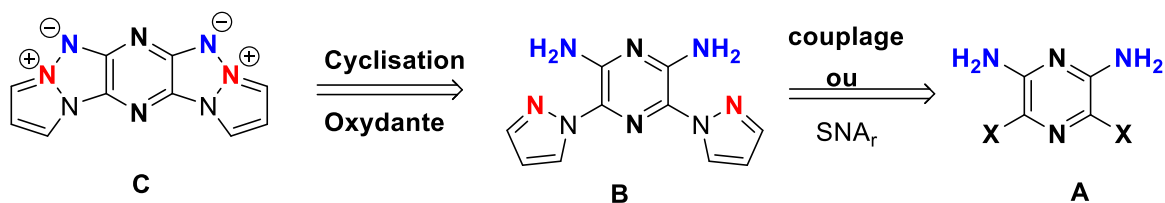


Schéma 148

3. Synthèse des amines précurseurs et du pentacycle

Dans le but d'introduire le pyrazole, nous avons envisagé de réaliser la réaction de substitution nucléophile aromatique à partir de la 2,6-diaminopyrazine (schéma 149). En présence de N-chlorosuccinimide dans le DMSO/H₂O, le produit souhaité ne se trouve qu'à l'état de traces et une dégradation a été observée. C'est pour cette raison que l'utilisation de la N-chlorosuccinimide dans le chloroforme à reflux a été tentée mais la réaction est restée sans succès.

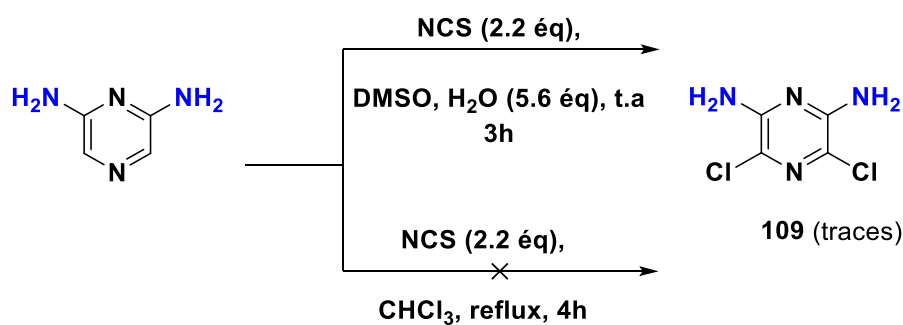


Schéma 149

Face à cette difficulté pour introduire le chlore, nous sommes partis du composé dibromé **83** afin réaliser la synthèse du précurseur par couplage d'Ullmann. Ainsi le dérivé bromé réagit avec le pyrazole en présence 10 mol% de Cu_2O , 20 mol% de salicylaldoxime, 4 équivalents de carbonate de césium. Après 16 heures de réaction dans le DMF à 120°C , le produit **110** est alors isolé avec un rendement de 61% (schéma 150)¹⁸⁰. La réaction de cyclisation est alors testée mais malheureusement une dégradation instantanée du produit de départ a été constatée. Même la mono-cyclisation oxydante n'a pas été observée.

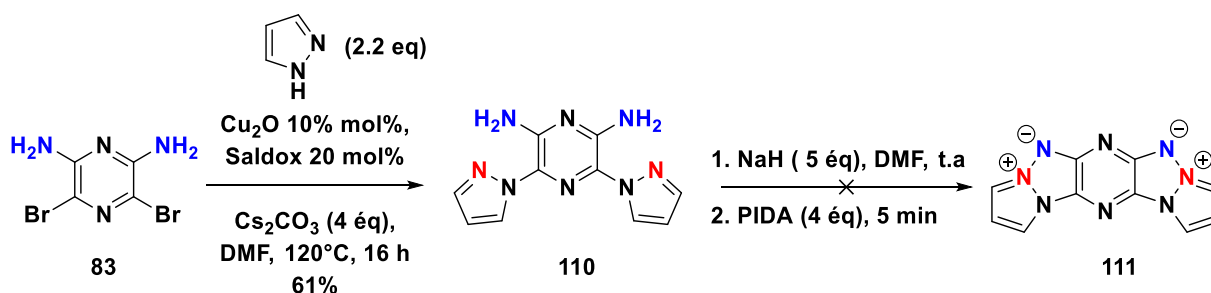


Schéma 150

C'est pour cette raison que nous avons envisagé une alternative pour la synthèse du pentacycle. Pour cela, afin d'introduire un seul pyrazole par réaction d'Ullmann (schéma 151), 1.1 équivalent de pyrazole a été utilisé mais le produit désiré ne se trouve qu'à l'état de traces. Comme constaté dans le chapitre précédent, une double insertion conduisant au composé **110** a été constatée avec un rendement de 43%. Même en travaillant avec un équivalent du pyrazole à 120°C et à 90°C n'ont pas suffi pour améliorer la réaction.

¹⁸⁰ Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004 (4), 695–709.

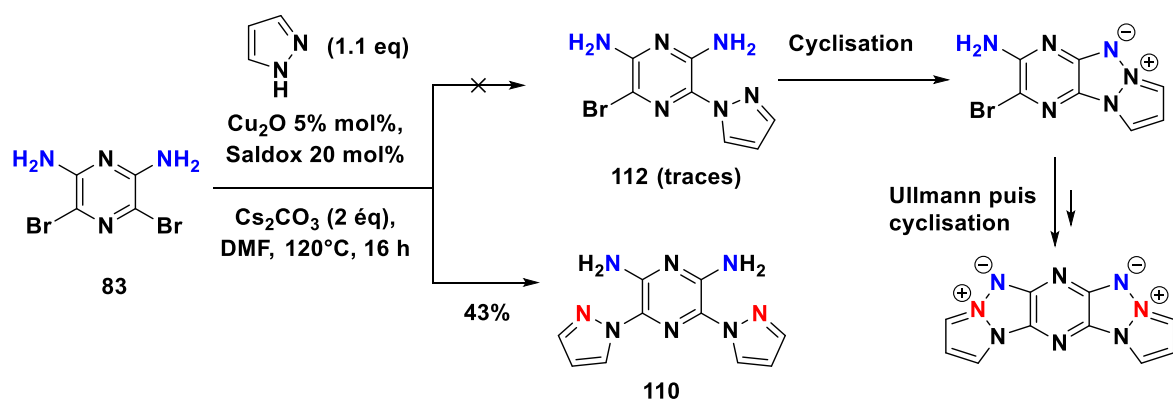
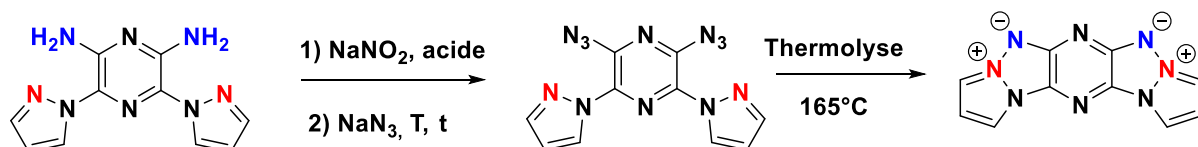


Schéma 151

Une autre alternative par voie azoture pour la synthèse du pentacycle dérivé des triazapentalènes a été proposée (schéma 151). Pour des raisons de sécurité, nous n'avons pas entrepris cette voie. En effet, l'intermédiaire azoturé possédant beaucoup d'azote pourrait être instable en conditions de thermolyse.



Acide: HCl (37%), H_3PO_4 , H_2SO_4

Schéma 151

4. Conclusion

Dans ce dernier chapitre, nous avons tenté la synthèse des pentacycles dérivés des triazapentalènes en employant une voie de cyclisation oxydante afin d'accéder aux molécules complexes. Malheureusement, nos essais, à ce jour, ne nous ont pas permis d'aboutir.

Conclusion générale et perspectives

L'imagerie de fluorescence est devenue un outil incontournable dans l'étude du vivant. Cette technique connaît plusieurs applications dans le domaine médical, en biochimie, en imagerie cellulaire, etc. Ces différentes applications font de cette technique une importance capitale dans l'étude des mécanismes du vivant. Les fluorophores organiques les plus couramment utilisés souffrent encore de quelques limitations à savoir faible rendement quantique, faible résistance au photoblanchiment, une faible solubilité en milieu aqueux. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux composés tricycliques et pentacycliques polyazotés permettant de présenter des propriétés de fluorescence complémentaires aux fluorophores usuels.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à une stratégie de synthèse développée au sein du laboratoire pour la formation de la liaison N-N. Cette stratégie permet l'obtention des nouveaux tricycles azotés à base de thiophène, d'imidazole, d'oxazole et de thiazole dans des conditions douces. Ces tricycles sont obtenus à partir des amines primaires hétéroaromatiques en présence d'iode hypervalent à température ambiante (schéma 152). Afin d'obtenir ces amines primaires hétéroaromatiques, des réactions de couplage organométallique de type Suzuki-Miyaura et de Stille ont été appliquées.

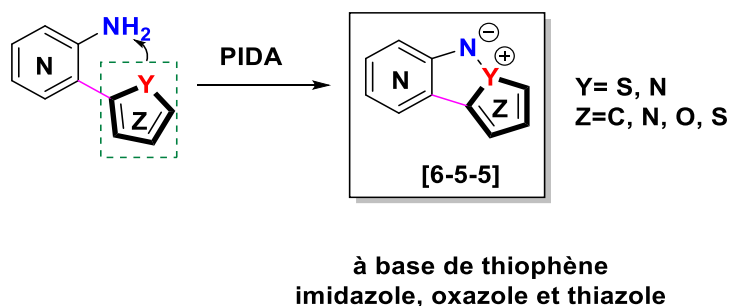


Schéma 152

Cette stratégie a été envisagée à partir d'une large gamme d'hétérocycles azotés, soufrés ou oxygénés avec comme partenaires nucléophiles le thiophène, l'imidazole, l'oxazole et le thiazole. Les tricycles à base de thiophène, d'imidazole et d'oxazole n'ont malheureusement pas pu être obtenus malgré différents essais de cyclisation effectués. En revanche avec le

noyau thiazole, la réaction de cyclisation intramoléculaire a conduit à deux produits attendus (schéma 153).

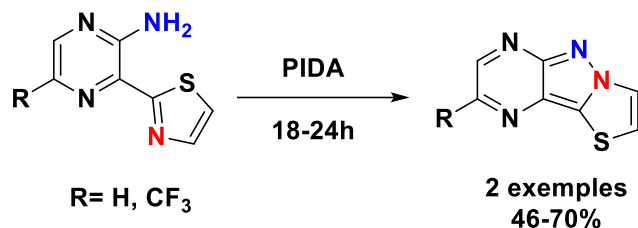


Schéma 153

L'étude des propriétés de fluorescence des tricycles à base de thiazole a été effectuée. Nous avons obtenu de rendements quantiques moyens pouvant aller jusqu'à 23% et un coefficient d'extinction molaire aux alentours 13 000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ dans le dichlorométhane. L'étude de la fluorescence dans les solvants organiques et aqueux a montré un solvatochromisme positif qui se traduit par une différence de longueurs d'ondes d'absorption et d'émission selon la polarité des solvants (passage du bleu au vert, figure 34). Ces tricycles de faible poids moléculaire présentent une bonne brillance dans l'eau et pourraient être un outil intéressant dans des applications biologiques.

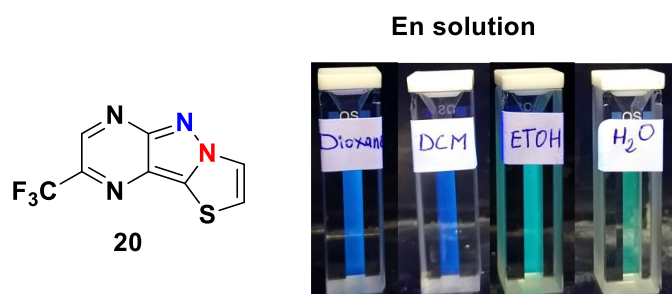


Figure 34

La troisième partie de cette thèse a été consacrée au développement de nouveaux composés tricycliques polyazotés [6-5-6]. Ces tricycles sont également obtenus à partir d'amines primaires hétéroaromatiques en présence de PIDA afin de créer la liaison N-N (schéma 154). Les produits finaux ont été obtenus avec d'excellents rendements allant de 43-92% (dix-huit exemples).

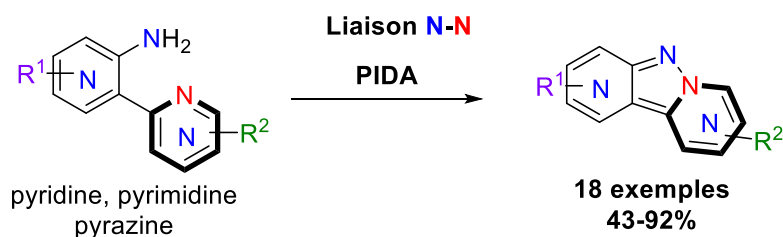


Schéma 154

Nous avons ensuite envisagé la synthèse de ces tricycles par une autre voie de synthèse puisque la cyclisation oxydante a montré quelques limitations. Pour cela, après une étude bibliographique, nous avons exploré une autre voie d'activation de nitrène. Cette méthode repose sur l'activation photochimique au départ de différents précurseurs comme les hydroxamates et les sulfinimides. Ainsi le sulfinimide **79** a pu être engagé dans plusieurs réactions tests et un maximum de 21% de rendement en produit désiré **22** a été atteint (schéma 155). La formation de l'amine bicyclique **21** est jusqu'à présent une limitation à l'amélioration du rendement de la réaction.

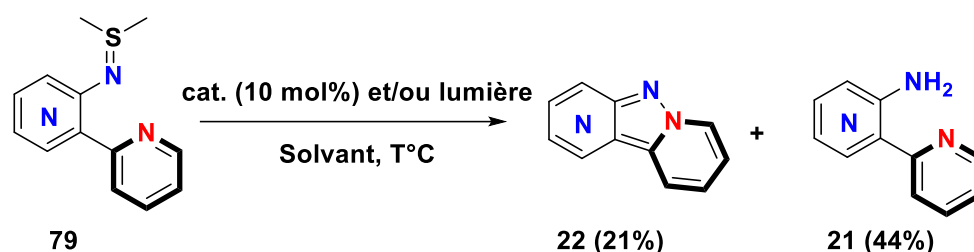


Schéma 155

Ces tricycles [6-5-6], peu connus pour leurs propriétés de fluorescence, ont pu être entièrement caractérisés dans le dichlorométhane. Les analyses ont montré l'importance de la nature des hétérocycles à 6 chaînons latéraux. Les composés les plus fluorescents et prometteurs sont issus de la famille pyrazine-pyridine pour laquelle d'excellents rendements quantiques ont été obtenus pouvant aller jusqu'à 74% avec des coefficients d'extinction molaire aux alentours de $13\,000\text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ dans le dichlorométhane. De plus cette famille de fluorophores présente un solvatochromisme positif (figure 35) qui pourrait un outil en recherche biologique intéressant

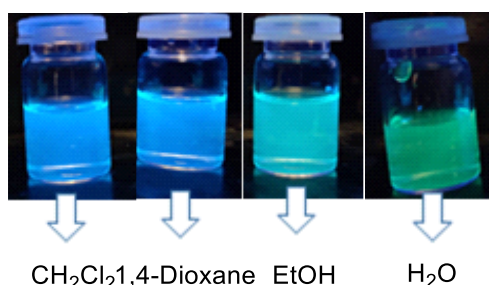
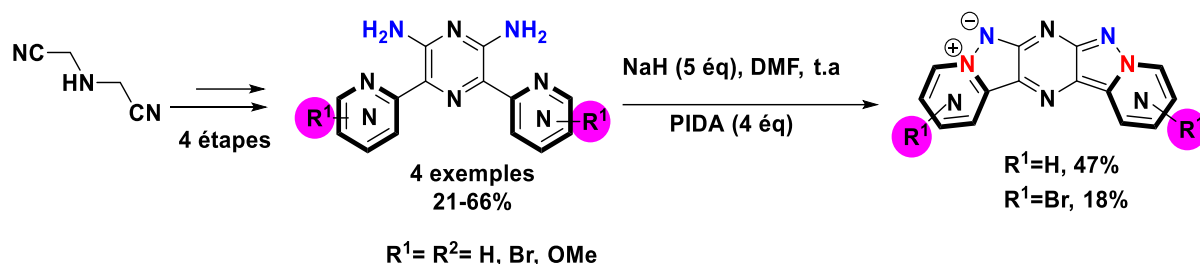


Figure 35 : apparence en solution de la famille pyrazine-pyridine (irradié à 365 nm)

Globalement, nous avons observé de bonnes brillances et de bons rendements quantiques quel que soit la polarité du solvant, la brillance reste bonne et pour certain elle est même meilleure dans l'eau.

Dans la dernière partie de ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à appliquer la stratégie de synthèse de formation de liaison N-N à partir d'amines hétéroaromatiques à d'autres molécules complexes : des pentacycles polyazotés (schéma 156). Pour cela, nous avons réalisé la synthèse des substrats aminés de départ jusqu'à l'obtention des pentacycles désirés en cinq étapes.



Finalement, deux produits désirés ont été isolés et l'étude des propriétés de fluorescence à un photon a montré d'excellent coefficient d'extinction molaire pouvant aller jusqu'à 40 000 mol.L⁻¹.cm⁻¹ associés de bon rendement quantique (34%) dans le dichlorométhane. Ces pentacycles émettent dans le vert (figure 36). Notons que ces pentacycles ne sont pas solubles dans l'eau et même parfois dans les solvants organiques. L'analyse de fluorescence à deux photons a été étudiée et malheureusement, aucune fluorescence n'a été détectée.

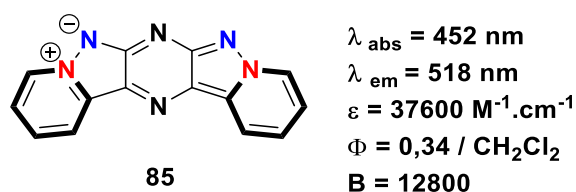


Figure 36

En résumé, nous avons fait la synthèse de tricycles [6-5-5] à base de thiazole et de tricycles [6-5-6] polyazotés. Ces tricycles ont présenté une bonne solubilité aqueuse cependant leurs longueurs d'absorption et d'émission bien que dans le visible restent encore trop basses pour des applications optimales en imagerie médicale. Une extension de la conjugaison avec la synthèse de pentacycles originaux a permis un effet bathochrome significatif mais cette famille de produit présente une solubilité plus restreinte. Les propriétés de fluorescence à deux photons ont été étudiées sans succès. Pour espérer observer une telle fluorescence à

deux photons, la fonctionnalisation des pentacycles pourrait être importante. Nous n'avons cependant pas réussi à les fonctionnaliser avec les groupements thiényles et aryles par couplages de Suzuki-Miyaura ou de Stille. Cette approche visant une extension de la délocalisation électronique du pentacycle reste tout de même intéressante.

Partie 5 : Partie expérimentale

Réactifs, Solvants et Purifications

Tous les réactifs chimiques et solvants commerciaux ont été utilisés sans purification préalable. Les solvants anhydres ont été purifiés sur une station de séchage GT S100 avant utilisation. Les réactions de couplage et de cyclisation sont effectuées sous argon. Les suivis de réaction ont été effectués à l'aide de chromatographie sur couche mince (CCM) avec des plaques de silice et la révélation de ses plaques s'est faite par une lampe UV ($\lambda = 256$ nm). Les séparations et les purifications ont été faites par chromatographies sur gel de silice (60Å, 0.04-0.06 mm) et de flash chromatographique.

Analyses et détermination structurale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H (250 MHz, 400 MHz), ^{13}C (101 MHz ou 63 MHz) et les corrélations **2D** (HSQC, COSY) ont été réalisés avec un spectromètre Bruker au sein de l'ICOA. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm) en utilisant comme référence le tétraméthylsilane (**TMS**) et calibrés à l'aide du pic du solvant résiduel. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) avec des multiplicités définies par les abréviations suivantes : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet détriplé (dt), triplet (t), quadruplet (q) et multiplet (m). Les analyses de masse haute résolution (**HRMS**) ont été réalisées sur un appareil « Bruker maXis mass spectrometer » par la plateforme « Fédération de Recherche » ICOA/CBM (FR2708) en utilisant une source d'ionisation par electrospray (ESI) en mode positif et un analyseur TOF. Les spectres d'infrarouge (**IR**) ont été réalisés sur un « *FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10* » avec les bandes maximums d'absorption $\bar{\nu}$ données en cm^{-1} . Les points de fusion (P_f) ont été mesurés dans des tubes capillaires ouverts et sont donnés en °C.

Spectroscopie optique

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre « *UV-1800 SHimadzu* » et les spectres de fluorescence (émission et excitation) ont été enregistrés sur un spectrofluoromètre « *Horiba Scientific Fluoromax* ». Les échantillons en solution ont été totalement dégazés par une purge avec un flux d'argon pendant 30 minutes avant chaque analyse spectroscopique. Les rendements quantiques (ϕ_F) des composés tricycliques synthétisés ont été mesurés en utilisant comme référence la Coumarine 153 dans l'éthanol ($\phi_F = 0.38$)

Mesure du rendement quantique

Le rendement quantique d'un composé est défini comme suit :

$$\phi_F = P_E/P_A$$

Où $P_{E,A}$ sont respectivement le nombre de photons émis et absorbés. Les rendements quantiques (ϕ_F) des composés tricycliques ont été mesurés en utilisant comme référence la Coumarine 153 dans l'éthanol ($\lambda_{\max} = 421 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 531 \text{ nm}$, $\phi_F = 0.38$).

Les rendements quantiques des composés ont été calculés en solution dans un solvant organique à l'aide de l'équation suivante¹⁸¹ :

$$\phi_{\text{échant}} = \phi_{\text{ref}} \times (I_{\text{échant}} / I_{\text{ref}}) \times (A_{\text{ref}} / A_{\text{échant}}) \times (n_{\text{échant}} / n_{\text{ref}})^2$$

Où **I** correspond à l'aire sous le spectre d'émission, **A** correspond à l'absorbance (dans la gamme 0.01-0.1) et **n** correspond à l'indice de réfraction du solvant utilisé (à 25 °C).

$\phi_{\text{échant}}$ et ϕ_{ref} sont les rendements quantiques de l'échantillon et du fluorophore de référence respectivement, $I_{\text{échant}}$ et I_{ref} sont les intégrations des aires d'intensité lumineuse de l'échantillon et du fluorophore de référence respectivement, $A_{\text{échant}}$ et A_{ref} les absorbances ou l'échantillon et le fluorophore de référence ont été excités respectivement. Ainsi en travaillant avec diverses concentrations, on obtient deux droites de pente $I_{\text{échant}}/A_{\text{échant}}$ et $I_{\text{ref}}/A_{\text{ref}}$. La droite rouge est celle du fluorophore de référence et la droite bleue correspond aux données de l'échantillon). Alors avec la relation ci-dessus, on en déduit le rendement quantique $\phi_{\text{échant}}$.

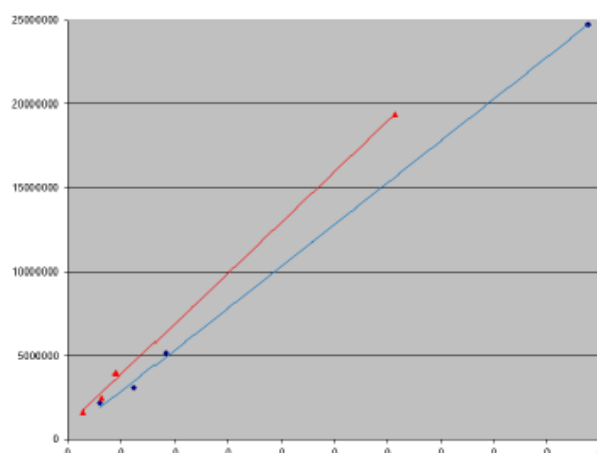


Figure 37 : droites extraites de l'analyse d'un fluorophore

¹⁸¹ Williams, R.T.A.; Winfield, A.S.; Miller, N.J. *Analyst*. **1983**, 108, 1067-1071.

❖ Procédure générale A : réaction de Suzuki

Dans un ballon sous argon, surmonté de réfrigérant sont ajoutés le composé amine bicyclique halogéné en alpha (1 éq), l'acide boronique-2-thiophène (1.5 éq), K_3PO_4 (3 éq) puis sont dissous dans un mélange dans 1,4-dioxane/ H_2O (5:1). Ensuite le $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) est ajouté puis le mélange est mis sous agitation à reflux pendant 12h. Un suivi de réaction par RMN est nécessaire puisque le réactif de départ et le produit désiré ont le même rapport frontal. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré puis ajouter de l'eau (20mL) et le CH_2Cl_2 (40 mL). La phase organique est lavée 2 fois avec une solution de saumure saturée NaCl (20 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées avec du $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne à gel de silice.

❖ Procédure générale B : réaction de cyclisation

Dans un ballon sec sous argon, le bicycle amine (0.3 mmol, 1 éq) est dissout dans du DMF anhydre (2 mL, $C = 0.3 \text{ mol.L}^{-1}$) puis ajouter par portions la base NaH (2.5 éq). Le résultat du mélange est agité pendant 15 minutes puis suivi de l'addition du $PhI(OAc)_2$ (2 éq). Le mélange est laissé à température ambiante jusqu'à la consommation totale du produit de départ. La solution est hydrolysée avec de l'eau glacée (3 mL) et 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de saumure saturée. Une fois séchée avec $MgSO_4$, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le tricycle correspondant.

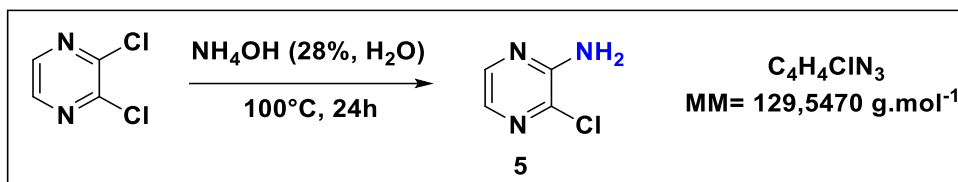
❖ Procédure générale C : réaction de Stille

Dans un ballon bien sec et sous argon, l'halogénure hétérocyclique (1 éq) est bien solubilisé dans du THF puis sont ajoutés la 2-tributylstannylhétérocycle (1.1 éq), 20 mol% de CuI et 10 mol% du $PdCl_2(PPh_3)_2$. Ensuite le mélange est chauffé à reflux dans le THF jusqu'à la disparition totale du produit de départ. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF a été ajoutée dans le milieu réactionnel et mis en agitation pendant 30 min. Puis le brut est filtré sur célite et lavé avec du Et_2O et concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne à gel de silice nous a permis d'obtenir l'amine bicyclique désiré.

Partie 2: Synthèse de nouveaux composés dérivés des triazapentalènes [6-5-5]

2-amino-3-Chloropyrazine (5)

Le composé **5** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹⁰⁰.



La 2,3-dichloropyrazine (2 g, 13.40 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (10 ml) sont ajoutées dans un tube micro-ondes. Le milieu réactionnel est mis sous agitation et chauffé à 100°C pendant 16h. Après retour à température ambiante, le milieu est plongé dans un bain de glace puis un précipité blanc se forme. Le précipité est filtré et lavé abondamment avec de l'eau distillée. Le produit **5** sous forme de cristaux blancs a été obtenu avec un rendement de **88%** (1.5 g, 11.63 mmol).

Pf = $167\text{-}168^\circ\text{C}$

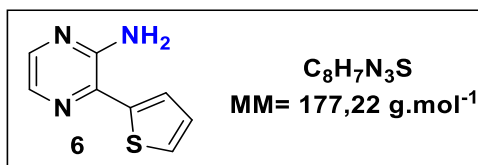
IR (cm^{-1}) : 3379, 3302, 3182, 1629, 1570, 1510, 1459, 1429, 1321, 1231, 1113.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.93 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 – 7.66 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.08 (s, 2H).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 151,7 (C), 140,9 (CH), 134,0 (C), 133 (CH).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 130.166 pour $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_3$, mesuré 130.165.

3-(thiophen-2-yl)pyrazin-2-amine (**6**)



Le composé **6** est préparé selon la procédure **A** à partir du composé **5** (200 mg, 1 éq) pendant 12 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 100% CH₂Cl₂), ce composé **6** est obtenu sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 65% (160 mg, 0.90 mmol).

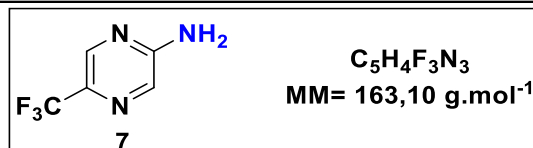
Pf = 92-94°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3467, 3286, 3140, 1652, 1562, 1519, 1462, 1441, 1417, 1201, 1090, 969.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 151.28 (C), 141.65 (C), 140.47 (CH), 135.11 (C), 134.41 (CH), 128.00 (CH), 127.86 (CH), 125.42 (CH).

5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amine (**7**)



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés la 2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (2 g, 10.99 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (8.5 mL). Le tube est scellé et le milieu réactionnel est mis sous agitation à 100 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante (CCM, éluant = 1:1, AcOEt/EP), le milieu est plongé dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré et lavé 2 fois avec de l'eau glacée (10 mL). Le composé **7** est ainsi obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 84% (1.5 g, 10.43 mmol).

Pf = 123 – 124 °C

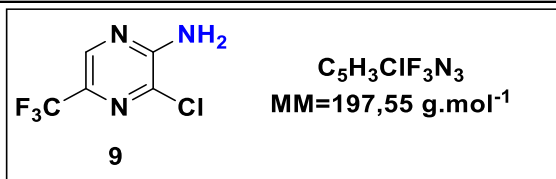
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3327, 3158, 1660, 1556, 1319, 1088, 1018.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.03 (s, 2H).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 156.0 (C), 140.1 (CH, q, ³J_{C-F} = 3.40 Hz), 133.3 (C, q, ²J_{C-F} = 35.40 Hz), 131.9 (CH), 122.19 (C, q, ¹J_{C-F} = 272 Hz).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 164.0430 pour C₅H₅F₃N₃, mesurée 164.0428.

3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amine (**9**)



Dans un ballon, le composé **7** (2.00 g, 12.26 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans l'acide acétique (60 mL). Ensuite, le N-chlorosuccinimide (2.13 g, 15.93 mmol, 1.3 éq.) est ajouté par portions et le mélange réactionnel est agité puis chauffé à 65°C. Après pendant 24h, et retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Une solution de saturée de Na₂S₂O₃ (20 mL) et l'eau (20 mL) sont ajoutées au résidu. Le mélange est extrait 3 fois avec AcOEt (10 mL) puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée à sec. Le produit **9** est ainsi obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 53% (1.20 g, 6.07 mmol) après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8, AcOEt/EP).

Pf = 86-87°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3434, 3307, 3190, 1635, 1410, 1311, 1100.

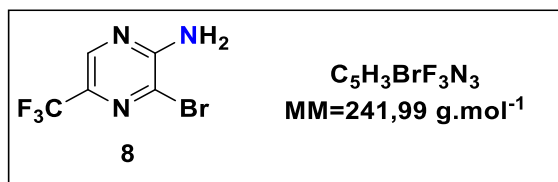
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8,27 (s, 1H), 5,58 (s, 2H).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ 153.4 (C), 138.7 (CH, q, ³J_{C-F} = 3.5 Hz), 133.4 (C), 132.3 (C, q, ²J_{C-F} = 37.0 Hz), 121.3 (C, q, ¹J_{C-F} = 272.0 Hz).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 198.0040 pour C₅H₄ClF₃N₃, mesurée 198.0038.

3-bromo-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amine (8)

Le composé **8** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹¹³.



Dans un ballon, le composé **7** (1 g, 6.13 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans du MeOH (25 mL). Le Br₂ (0.4 mL, 7.97 mmol, 1.3 éq) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange est ainsi agité à température ambiante pendant 2 h. Une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ est ajoutée (20 mL) puis le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. La phase aqueuse est extraite avec l' AcOEt (3x 20 mL). Les phases organiques sont regroupées et lavées avec une solution de saumure (20 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Après purification sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8, AcOEt/EP), le composé **8** est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 78% (1.15 g, 4.77 mmol).

Pf = 269-270°C.

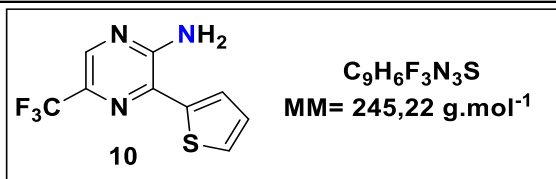
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3441, 3295, 3187, 3146, 3111, 1635, 1571, 1524, 1407, 1352, 1302, 1247, 1171, 1110, 1043, 941, 888.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 5.48 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 154.38 (C), 138.89 (CH, q, ³J_{C-F} = 3.50 Hz), 125.42 (C), 122.39 (C, q, ²J_{C-F} = 38 Hz), 119.68 (C, q, ¹J_{C-F} = 274 Hz).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 243.0067 pour C₅H₄BrF₃N₃, mesurée 243.0065.

3-(thiophen-2-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amine (10)



Le composé **10** est préparé selon la procédure **A** à partir du 2-Amino-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (200 mg, 1 éq) pendant 12 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 100% CH₂Cl₂), ce composé **10** est obtenu sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 67% (165 mg, 0.67 mmol).

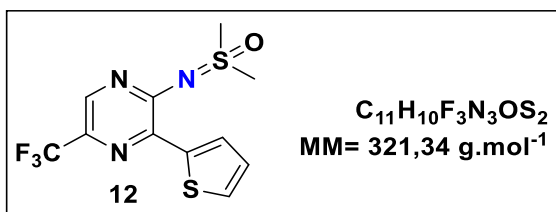
Pf = 134-136°C

IR (cm⁻¹) : 3436, 3298, 3158, 1636, 1578, 1536, 1439, 1399, 1359, 1317, 1243, 1157, 1109.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.35 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) : δ 153.86 (C), 140.19 (C), 138.61 (CH, q, ³J_{C-F}=3.3 Hz), 133.47 (C), 129.88 (CH), 129.54 (C, q, ²J_{C-F} = 34.7 Hz), 128.85 (CH), 127.55 (CH), 122.77 (C, q, ¹J_{C-F}=273.4 Hz).

dimethyl((3-(thiophen-2-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazin-2-yl)imino)-l6-sulfanone (12)



Le composé **12** est préparé selon la procédure **B** (solvant de réaction DMSO) à partir du composé **10** (73 mg, 0.297 mmol, 1 éq) pendant 24 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **12** est obtenu sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 45% (41 mg, 0.13 mmol).

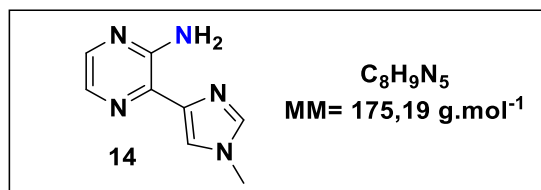
Pf = 167-168°C

IR ν̄ (cm⁻¹) : 3103, 3024, 2939, 1474, 1511, 1448, 1346, 1194, 1128, 1030, 830.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 154.20 (C), 140.74 (C), 139.00 (CH, q, ³J_{C-F}=4 Hz), 137.96 (C), 135.82 (CH), 134.44 (CH), 130.15 (C, q, ²J_{C-F} = 36.30 Hz), 127.41 (CH), 125.87 (C, ¹J_{C-F}=275 Hz), 42.69 (2CH₃).

3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)pyrazin-2-amine (14)



Dans un ballon bien sec et sous argon, le composé **5** (200 mg, 1.55 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans du DMF puis sont ajoutés le 1-méthyl-4-(tributylstannyl)-1*H*-imidazole (1.2 éq), 10 mol% de CuI et 10 mol% du PdCl₂(PPh₃)₂. Ensuite le mélange est chauffé à 115°C dans le DMF pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF a été ajoutée dans le milieu réactionnel et mis en agitation pendant 30 min. Puis le brut est filtré sur célite et lavé avec le Et₂O et concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP) nous a permis d'obtenir le composé **14** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 60% (163 mg, 0.93 mmol).

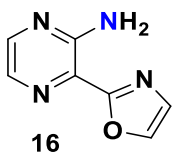
Pf= 148-149°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3355, 3274, 3142, 1607, 1526, 1433, 1195, 1050, 957, 817.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.15 (C), 141.64 (C), 140.13 (CH), 136.43 (CH), 133.29 (C), 132.12 (CH), 120.10 (CH), 33.73 (CH₃).

3-(oxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (**16**)



$C_7H_6N_4O$
MM= 162,15 g.mol⁻¹

Dans un ballon bien sec et sous argon, le composé **5** (500 mg, 3.86 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans du DMF puis sont ajoutés le 2-(tributylstannyl)oxazole (0.9 mL, 4.63 mmol, 1.2 éq), et du Pd(dppf)Cl₂ (282 mg, 0.38 mmol, 10mol%). Ensuite le mélange est chauffé à 110°C dans le DMF pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF a été ajoutée dans le milieu réactionnel et mis en agitation pendant 30 min. Puis le brut est filtré sur célite et lavé avec le CH₂Cl₂ et concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/EP) nous a permis d'obtenir le composé **16** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 19% (120 mg, 0.74 mmol).

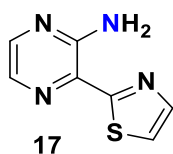
Pf = 187-188°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3370, 3240, 3190, 3080, 1632, 1537, 1395, 1325, 1278, 1176, 1009.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.52 (C), 152.91 (C), 144.09 (CH), 139.40 (CH), 133.25 (CH), 127.78 (CH), 124.84 (C).

3-(thiazol-2-yl)pyrazin-2-amine (17)



$C_7H_6N_4S$
MM= 178,21 g.mol⁻¹

Le composé **17** est préparé selon la procédure **C** à partir du composé **5** (100 mg, 0.77 mmol, 1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7, AcOEt/EP), ce composé **17** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 61% (84 mg, 0.47 mmol).

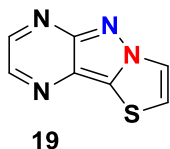
Pf = 191-192°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3348, 3309, 3285, 3065, 1690, 1495, 1450, 1312, 1230, 1100, 1070, 806.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 156.23 (C), 147.49 (CH), 140.43 (CH), 135.23 (C), 125.31 (C), 124.70 (CH), 120.46 (CH).

thiazolo[3',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (19)



$C_7H_4N_4S$
MM= 176,20 g.mol⁻¹

Le composé **19** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **17** (70 mg, 0.39 mmol, 1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/EP), ce composé **19** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **46%** (32 mg, 0.18 mmol).

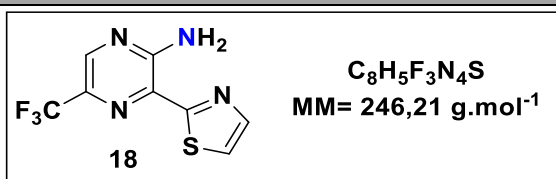
Pf = 163-164°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3400, 3123, 3085, 3068, 1571, 1507, 1410, 1372, 1317, 1264, 1206, 1028, 999, 836.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 155.44 (C), 145.83 (CH), 139.73 (CH), 133.22 (C), 126.27 (C), 123.89 (CH), 118.73 (CH).

3-(thiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-amine (18)



Le composé **18** est préparé selon la procédure **C** à partir du composé **8** (100 mg, 0.41 mmol, 1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7, AcOEt/EP), ce composé **18** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **70%** (70 mg , 0,28 mmol).

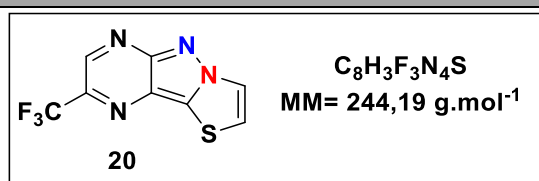
Pf = 129-130°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3327, 3158, 3126, 1638, 1571, 1536, 1445, 1366, 1340, 1314, 1261, 1113, 1060, 1002, 935, 865.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.64 (C), 152.74 (C), 143.07 (CH), 140.60 (CH, q, ³*J* = 3.20 Hz), 131.89 (C q, ²*J* = 37.20 Hz), 129.65 (C), 124.81 (C, q, ¹*J* = 273 Hz), 122.03 (CH).

8-(trifluoromethyl)thiazolo[3',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (20)



Le composé **20** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **18** (80 mg, 0.32 mmol, 1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/EP), ce composé **20** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 70% (55 mg, 0.22 mmol).

Pf = 203-204°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3152, 3088, 1521, 1343, 1320, 1253, 1218, 1139, 1086, 1022, 941.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

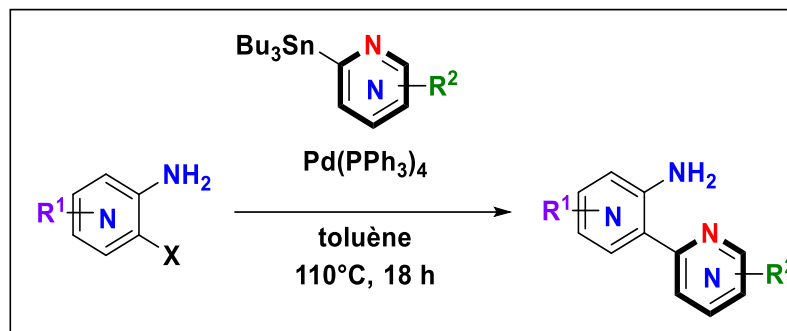
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 155.51 (C), 142.20 (C, q, ³*J* = 2.6 Hz), 128.30 (CH), 137.42 (C, q, ²*J* = 35.10 Hz), 134.71 (C), 124.36 (CH), 123.88 (C, q, ¹*J* = 269 Hz), 120.60 (CH).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -65.35.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 245.2027 pour C₈H₄F₃N₄S, mesurée 245.2030.

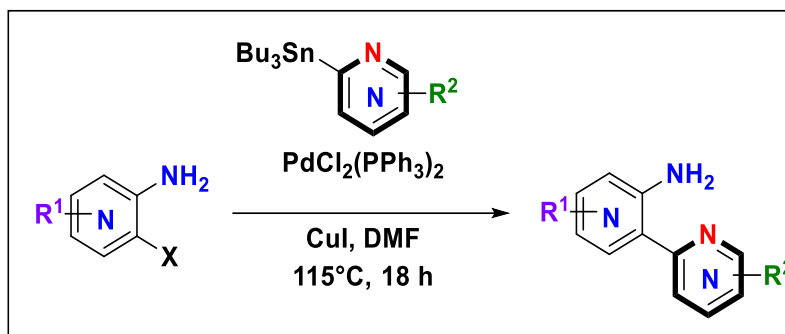
**Partie 2 : synthèse et propriétés de fluorescence des tricycles [6-5-6]
comportant un motif 1,2-pyralique central à partir d'amines
hétéroaromatiques primaires**

❖ **Procédure générale D pour la réaction de couplage entre les hétérocycles halogénés et les dérivés de 2-tributylstannylhétérocycle.**



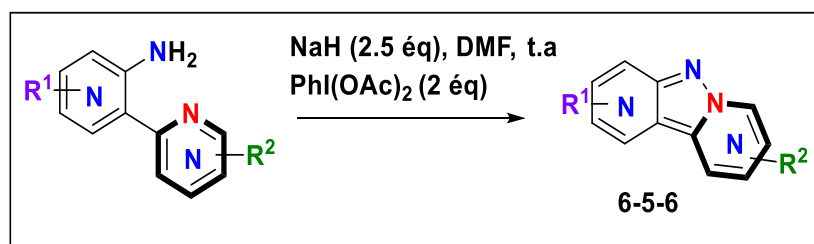
Dans un ballon bien sec et sous argon, l'hétérocycle halogéné (1 éq) est bien solubilisé dans le toluène puis la dérivée du 2-tributylstannylhétérocycle (1.1 éq) et 10 mol% du Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés. Le mélange est ensuite agité puis chauffé à 110°C jusqu'à la disparition totale du produit de départ. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF a été ajoutée dans le milieu réactionnel puis le mélange est mis en agitation pendant 30 min. Le brut est filtré sur célite, lavé avec le Et₂O. Le filtrat obtenu est ainsi concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne à gel de silice nous a permis d'obtenir l'amine bicyclique correspondante.

❖ **Procédure générale E de la synthèse des amines bicycles.**

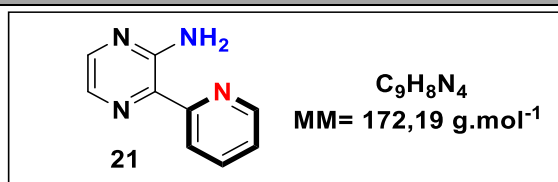


Dans un ballon bien sec et sous argon, l'hétérocycle halogéné (1 éq) est bien solubilisé dans du DMF puis la dérivée du 2-tributylstannylhétérocycle (1.1 éq), 5 mol% du Pd(PPh₃)₂Cl₂ et CuI (1 mol%) sont ajoutées. Le mélange est ensuite agité et chauffé à 115°C jusqu'à la disparition totale du produit de départ. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF est ajoutée dans le milieu réactionnel puis le mélange est mis en agitation pendant 30 min. Le brut est filtré sur célite, lavé avec le Et₂O. Le filtrat obtenu est ainsi concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne à gel de silice nous a permis d'obtenir l'amine bicyclique correspondante.

- ❖ Tous les tricycles [6-5-6] sont réalisés selon la procédure générale **B** de la réaction de cyclisation.



2-amino-3-(pyridin-2-yl) pyrazine (**21**)



Le composé **21** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-chloropyrazine (500 mg, 3.87 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (1.4 mL, 4.26 mmol, 1.1 éq) pendant 24 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **21** est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 73% (490 mg, 1.75 mmol).

Pf = 124-125°C

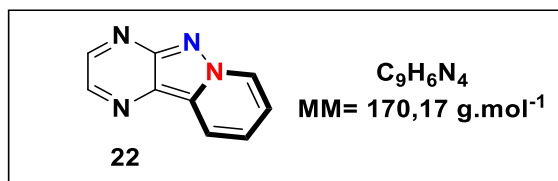
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3316, 3243, 3129, 3047, 2645, 2350, 2325, 2160, 2056, 1609, 1559, 1530, 1492, 1448, 1429, 1216, 1096, 1059, 846, 811.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 156.97 (C), 154.21 (C), 147.07 (CH), 143.03 (CH), 136.77 (CH), 133.57 (C), 132.58 (CH), 122.79 (CH), 122.35 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 173.0827 pour C₉H₉N₄, mesuré 173.0823.

pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (22)



Le composé **22** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **21** (50 mg, 0.29 mmol, 1 éq) pendant 2 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **22** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **63%** (31 mg, 0.18 mmol).

Pf = 146-147°C

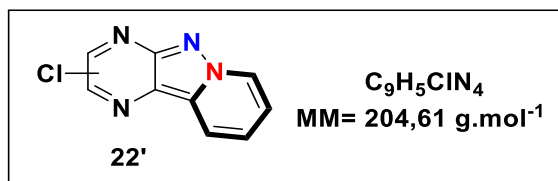
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3094, 3079, 3044, 1638, 1556, 1533, 1426, 1388, 1274, 1226, 1197, 1147, 1121, 1046, 1007, 859.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.43 (td, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 153.13 (C), 147.12 (CH), 139.48 (CH), 134.87 (C), 129.24 (CH), 126.14 (C), 124.87 (CH), 119.01 (CH), 118.96 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 170.0671 pour C₉H₆ClN₄, mesuré 171.0666.

2-chloropyrazolo[1,5-a:3,4-b']dipyrzine (**22'**)



Dans un ballon sec sous argon, le composé **21** (70 mg, 0.4 mmol, 1 éq) est dissout dans du DMF anhydre (1.5 mL, C = 0.3 mol.L⁻¹) puis la base NaH (41 mg, 1.03 mmol, 2.5 éq) est ajouté par portions. Le résultat du mélange est agité pendant 15 minutes puis suivi de l'addition du PhI(OAc)₂ (264 mg, 0.82 mmol, 2 éq). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. La solution est hydrolysée avec de l'eau glacée (3 mL) et 10 mL dichlorométhane. La phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif (bain 40°C), le composé **22'** est ainsi formé au fur et à mesure que le milieu réactionnel est concentré. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **22'**, est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **14%** (12 mg, 0.059 mmol).

Pf = 198-199°C

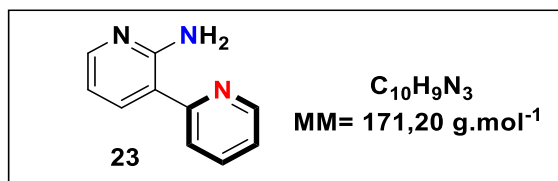
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3053, 2967, 2853, 2651, 2350, 2325, 2283, 2192, 2166, 1983, 1650, 1555, 1539, 1501, 1432, 1387, 1258, 1140, 1112.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 151.41 (C), 147.04 (CH), 142.07 (C), 134.01 (C), 129.43 (CH), 125.28 (CH), 124.25 (C), 119.13 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 205.0276 pour C₉H₆ClN₄, mesuré 205.0278.

2-amino-3-(pyridin-2-yl)pyridine (**23**)



Le composé **23** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-bromopyridine (300mg, 1.73 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.62 mL, 1.90 mmol, 1.1 éq) pendant 24 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6, AcOEt/EP), ce composé **23** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 68% (201 mg, 1.17 mmol).

Pf = 126-127°C

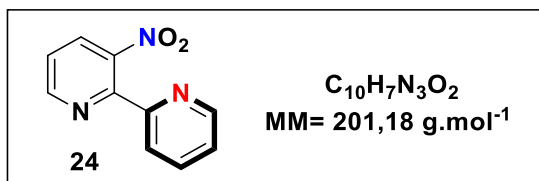
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3305, 3076, 1613, 1589, 1583, 1552, 1483, 1453, 1431, 1421, 1186, 1113, 1092, 1072, 991.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.61 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 157.54 (C), 157.27(C), 149.02 (CH), 147.94 (CH), 136.97 (CH), 136.55 (CH), 121.59 (CH), 121.48 (CH), 116.33 (C), 113.32 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 172.0869 pour C₁₀H₁₀N₃, mesuré 172.0870.

3-nitro-2-(pyridin-2-yl) pyridine (**24**)



Le composé **24** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-chloro-3-nitropyridine commercial (300 mg, 1.89 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.7 mL, 2.08 mmol, 1.1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4, AcOEt/EP), ce composé **24** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de **72%** (274 mg, 1.38 mmol).

Pf = 135-136°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3063, 2958, 2928, 1597, 1585, 1533, 1445, 1420, 1371, 860, 818, 753.

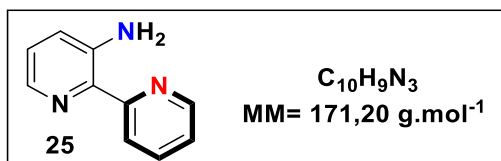
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.83 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.88 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : C (NO₂) non visible δ 153.94 (C), 151.22 (CH), 150.64 (C), 149.10 (CH), 137.07 (CH), 132.11 (CH), 124.41 (CH), 123.41 (CH), 123.07 (CH).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculé 202.0611 pour C₁₀H₈N₃O₂, mesuré 202.0616.

3-amino-2-(pyridin-2-yl)pyridine (**25**)

Le composé **25** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature



Dans un ballon, le composé **24** (200 mg, 0.99 mmol, 1 éq) est solubilisé dans 10 mL d'un mélange HCl (37%) / MeOH (1:1). Après dissolution totale du produit de départ, un excès poudre de Sn (493 mg, 4.16 mmol, 4.2 éq) est ajouté, ensuite la suspension est chauffée à 40°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur célite et une solution de NaOH (6M) est ajoutée au filtrat jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré puis le filtrat est repris dans un mélange AcOEt/H₂O (1:1, 20 mL). La phase organique est lavée avec l'eau distillée (10 mL) et une solution saturée de NaCl (10 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1, AcOEt/EP), ce composé **25** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 60% (100 mg, 0.58 mmol).

Pf = 131-132°C

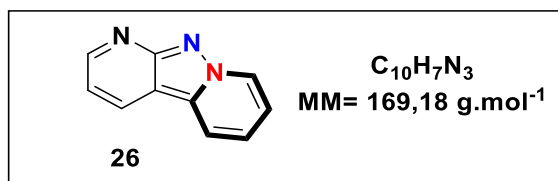
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3381, 3255, 3061, 3044, 2999, 2957, 2921, 2305, 1918, 1600, 1585, 1445, 1420, 1313, 1258, 1223, 1141, 1064, 1036, 996, 955, 894.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 2H), 6.33 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.34 (C), 146.85 (CH), 143.89 (C), 138.06 (CH), 137.06 (C), 136.60 (CH), 124.48 (CH), 124.36 (CH), 122.28 (CH), 121.89 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 172.0869 pour C₁₀H₁₀N₃, mesuré 172.0870.

pyrazolo[1,5-a:3,4-b']dipyridine (**26**)



Le composé **26** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **23** (90 mg, 0.52 mmol, 1 éq) pendant 2h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **26** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **62%** (55 mg, 0.32 mmol).

Pf = 137-138°C.

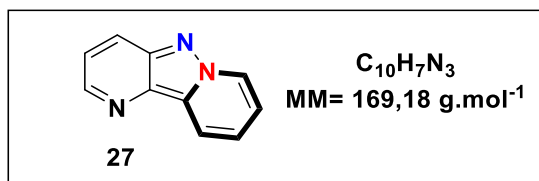
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3118, 3051, 2324, 2185, 2076, 1644, 1589, 1548, 1459, 1278, 1255, 1141, 1077, 931, 900, 864.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 2H), 8.43 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.61 (C), 153.00 (CH), 134.96 (C), 129.21 (CH), 128.83 (CH), 123.54 (CH), 118.40 (CH), 117.25 (CH), 115.55 (CH), 107.81 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé. 170.0713 pour C₁₀H₈N₃, mesuré 170.0712.

pyrazolo[1,5-a:4,3-b']dipyridine (**27**)



Le composé **27** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **25** (100 mg, 0.58 mmol, 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4, AcOEt/EP), ce composé **27** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 43% (43 mg, 0.25 mmol).

Pf = 112-113°C

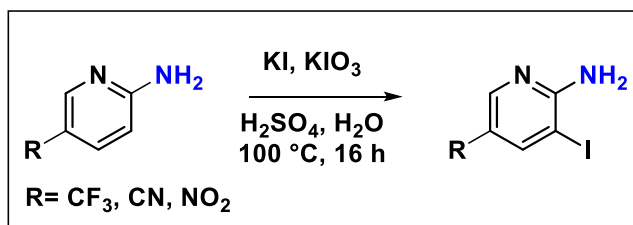
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3041, 1545, 1518, 1437, 1390, 1330, 1267, 1208, 1142, 1119, 1010, 852.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 144.78 (CH), 142.94 (C), 135.26 (C), , 132.82 (C), 128.33 (CH), 123.55 (CH), 123.29 (CH), 123.14 (CH), 118.43 (CH), 117.81 (CH).

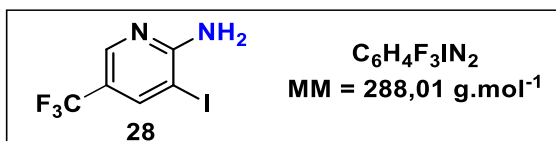
HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 170.0713 pour C₁₀H₈N₃, trouvé 170.0714.

❖ Procédure générale F pour l'iodation des 2-aminopyridine



Dans un ballon, la 2-amino-pyridine (1 éq) est solubilisée dans une solution de H₂SO₄ (2 mol.L⁻¹). Le KIO₃ (0.4 éq) est ensuite ajouté. Le mélange est chauffé à 100 °C et une solution aqueuse de KI (C = 1 mol.L⁻¹, 1 éq) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ainsi agité à 100°C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée jusqu'à pH=7 , suivi d'une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ jusqu'à décoloration de la solution (neutralisation du diiode restant). Le précipité ainsi apparu est filtré et lavé avec l'eau afin d'obtenir après séchage sous vide, la 2-aminopyridine iodée correspondante¹²³.

3-iodo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (28)



Le composé **28** est préparé selon la procédure **F** à partir de la 2-amino-5-(trifluorométhyl)pyridine (1 g, 6.17 mmol, 1 éq). Après filtration et séchage sous vide, ce composé **28** est obtenu sous la forme d'un solide gris avec un rendement de **68%** (1.2 g, 4.16 mmol).

Pf = 96-97°C

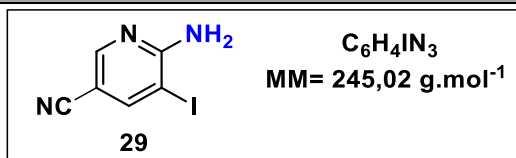
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3473, 3293, 3115, 1637, 1319, 1083.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161.1 (C), 145.2 (CH, q, ³*J*_{C-F} = 4.3 Hz), 143.2 (CH, q, ³*J*_{C-F} = 3.30 Hz, CH), 123.6 (C, q, ¹*J*_{C-F} = 271 Hz), 114.5 (C, q, ²*J*_{C-F} = 32.50 Hz), 76.2 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 288.9444 pour C₆H₅F₃IN₂, mesurée 288.9440.

6-amino-5-iodonicotinonitrile (29)



Le composé **29** est préparé selon la procédure **F** à partir de la 2-amino-5-cyanopyridine (1 g, 8.39 mmol, 1 éq). Après filtration et séchage sous vide, ce composé **29** est obtenu sous la forme d'un solide orange avec un rendement de **83%** (1.7 g, 6.94 mmol).

Pf = 230-231°C

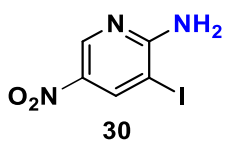
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3409, 3300, 3101, 2220, 1640, 1582.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.35 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.6 (C), 152.3 (CH), 148.6 (CH), 117.2 (C), 96.5 (C), 75.9 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 245.9522 pour C₆H₅IN₃, mesuré 245.9519.

2-amino-3-iodo-5-nitropyridine (30)



$C_5H_4IN_3O_2$
MM= 265,01 g.mol⁻¹

Le composé **30** est préparé selon la procédure **F** à partir de la 2-amino-5-nitropyridine (1 g, 7.20 mmol, 1 éq). Après filtration et séchage sous vide, ce composé **30** est obtenu sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de **74%** (1.4 g, 5.28 mmol).

Pf = 237-238°C

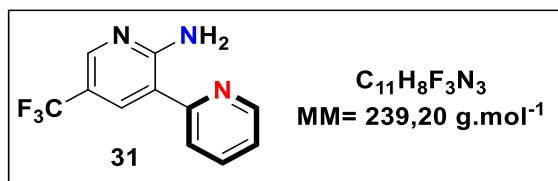
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3430, 3284, 3088, 1628, 1575, 1552, 1476, 1296, 757.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 162.2 (C), 145.7 (CH), 141.6 (CH), 134.7 (C), 74.9 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 265.9421 pour C₅H₅IN₃O₂, mesuré 265.9419.

2-amino-3-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl) pyridine (31)



Le composé **31** est préparé selon la procédure **D** à partir du 2-amino-3-iodo-5-(trifluorométhyl)pyridine **28** (300 mg, 1.04 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.37 mL, 1.14 mmol, 1.1 éq) pendant 18 h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6, AcOEt/EP), ce composé **31** est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de **46%** (120 mg, 0.50 mmol).

Pf = 121-122°C ,

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3295, 3136, 2959, 2927, 2851, 1626, 1588, 1556, 1426, 1339, 1273, 1243, 1145, 1087, 1021, 919, 800.

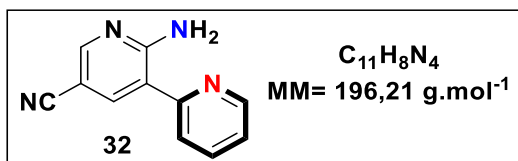
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.49 (C), 155.82 (C), 147.95 (CH), 146.38 (CH, q, $^3J_{C-F}$ = 4.20 Hz), 137.29 (CH), 133.24 (CH, q, $^3J_{C-F}$ = 3.30 Hz), 124.47 (C, q, $^1J_{C-F}$ = 268.52), 122.19 (CH), 121.56 (CH), 115.90 (C, q, $^2J_{C-F}$ = 33 Hz), 115.01 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -60.99.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 240.0743 pour C₁₁H₉F₃N₃, mesuré 240.0745.

2-amino-3-(pyridin-2-yl)-5-cyanopyridine (32)



Le composé **32** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-iodo-5-cyanopyridine **29** (300 mg, 1.22 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.43 mL, 1.34 mmol, 1.1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6, AcOEt/EP), ce composé **32** est obtenu sous forme de solide orange avec un rendement de **59%** (165 mg, 0.84 mmol).

Pf = 150-151°C

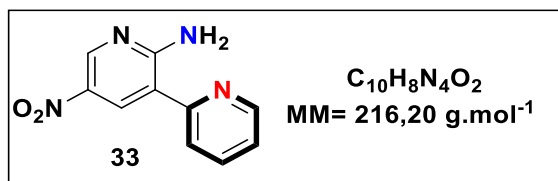
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3463, 3370, 3215, 2917, 2649, 2224, 1905, 1607, 1591, 1481, 1436, 1334, 1251, 1140, 1091, 1074, 998, 894, 829, 802.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.63 – 8.50 (m, 2H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) : δ 157.58 (C), 146.70 (CH), 146.67 (C), 137.65 (C), 136.93 (CH), 129.01 (CH), 122.91 (CH), 122.86 (CH), 122.66 (CH), 119.55 (C), 118.67 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 197.0822 pour C₁₁H₉N₄, mesuré 197.0823.

2-amino-3-(pyridin-2-yl)-5nitropyridine (33)



Le composé **33** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-iodo-5-nitropyridine **30** (300 mg, 1.13 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.40 mL, 1.24 mmol, 1.1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6, AcOEt/EP), ce composé **33** est obtenu sous forme de solide orange avec un rendement de **33%** (80 mg, 0.37 mmol).

Pf = 154-155°C

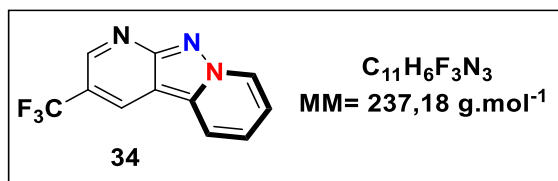
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3234, 3076, 2922, 1617, 1585, 1504, 1473, 1417, 1360, 1314, 1289, 1275, 1240, 1165, 1137, 999, 906.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) : δ 9.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 1H).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) : C (NO₂) non visible δ 160.76 (C), 154.73 (C), 147.83 (CH), 146.78 (CH), 137.56 (CH), 131.27 (CH), 122.66 (CH), 121.53 (CH), 113.94 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 217.0720 pour C₁₀H₉N₄O₂, mesuré 217.0723.

3-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a:3,4-b']dipyridine (34**)**



Le composé **34** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **31** (80 mg, 0.33 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **34** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 70% (55 mg, 0.23 mmol).

Pf = 232-233°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3067, 2980, 2901, 2645, 2325, 2157, 1979, 1653, 1609, 1537, 1429, 1369, 1340, 1305, 1296, 1285, 1153, 1131, 1096, 1058, 906.

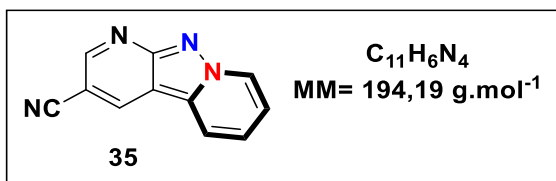
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.09 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.24 (C), 149.55 (CH, q, $^3J_{C-F}$ =3.64Hz), 135.81 (C), 129.49 (CH), 127.71 (CH, q, $^3J_{C-F}$ =4.12Hz), 125.40 (CH), 124.52 (C, q, $^1J_{C-F}$ =272.31Hz), 118.71 (CH), 118.50 (CH), 118.07 (C, q, $^2J_{C-F}$ =33.02Hz), 106.33 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -60.15

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 238.0587 pour C₁₁H₇F₃N₃, mesuré 238.0589.

pyrazolo[1,5-a:3,4-b']dipyridine-3-carbonitrile (35)



Le composé **35** est préparé selon la procédure **C** à partir du composé **32** (100 mg, 0.51 mmol, 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7, AcOEt/EP), ce composé **35** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 73% (55 mg, 0.28 mmol).

Pf = 270-271°C

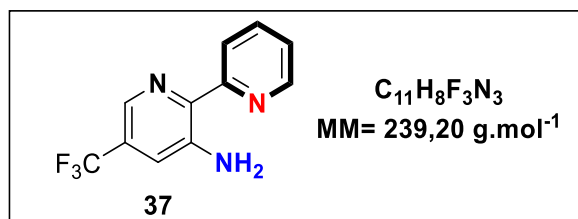
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3120, 3050, 2999, 2227, 1577, 1501, 1432, 1391, 1312, 1280, 1197, 1280, 1134, 1109, 1042, 1004, 855.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 142.75 (C), 135.70 (C), 134.03 (C), 129.04 (CH), 126.56 (C), 126.20 (CH), 125.62 (CH), 123.70 (CH), 119.73 (CH), 119.10 (CH), 118.43 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 195.0665 pour C₁₁H₇N₄, mesuré 195.0663.

3-amino-2-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl) pyridine (37)



Le composé **37** est préparé selon la procédure **D** à partir du 3-amino-2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridine (300 mg, 1.53 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.54 mL, 1.68 mmol, 1.1 éq) pendant 20 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6, AcOEt/EP), ce composé **37** est obtenu sous forme de solide brun avec un rendement de 59% (215 mg, 0.58 mmol).

Pf = 138-139°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3313, 3103, 3047, 2993, 1625, 1587, 1562, 1416, 1346, 1271, 1245, 1144, 1103, 1061, 985, 900.

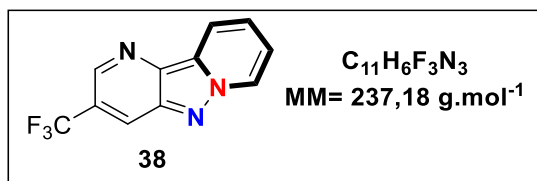
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 158.20 (C), 146.74 (CH), 145.88 (C), 136.80 (CH), 135.97 (C), 135.44 (C, q, $^2J_{C-F}$ = 35.69 Hz), 123.71 (CH), 122.70 (CH), 122.54 (CH), 122.18 (C, q, $^1J_{C-F}$ = 272.47 Hz), 121.22 (CH, q, $^3J_{C-F}$ = Hz).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -66.56

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 240.0743 pour C₁₁H₉F₃N₃, mesuré 240.0745.

3-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a:4,3-b']dipyridine (38)



Le composé **38** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **37** (100 mg, 0.42 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4, AcOEt/EP), ce composé **38** est obtenu sous la forme d'une poudre brun avec un rendement de 55% (54 mg, 0.23 mmol).

Pf = 139-140°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3110, 3051, 2931, 2846, 1635, 1587, 1443, 1360, 1283, 1221, 1170, 1119, 1072, 844, 821.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.41 (td, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H).

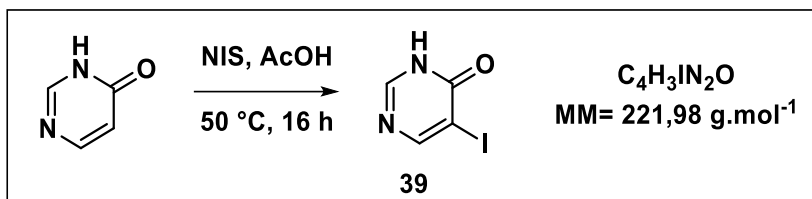
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 143.16 (C), 142.17 (C, q, $^2J_{C-F}$ = 35.40 Hz), 135.76 (C), 132.30 (C), 128.77 (CH), 124.55 (CH), 124.36 (CH), 122.20 (C, q, $^1J_{C-F}$ = 274.1 Hz), 119.49 (CH, q, $^3J_{C-F}$ = 2.55 Hz), 119.04 (CH), 119.02 (CH).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -65.72

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 238.0587 pour C₁₁H₇F₃N₃, mesuré 238.0589.

5-iodo-4-(3H)-pyrimidinone (39)

Le composé **39** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹²⁴.



Dans un ballon, la 4-(3H)-pyrimidinone (2 g, 20.81 mmol, 1 éq) est solubilisé dans l'acide acétique (35 mL). Après dissolution totale du composé, le *N*-iodosuccinimide (5.15 g, 22.90 mmol, 1.1 éq) est ajouté et le mélange est chauffé à 50 °C pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris avec 20 mL d'eau glacée, filtré puis lavé avec une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) et 20 mL d'eau glacée. Le composé **39** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide orange pâle avec un rendement de **87%** (4 g, 18.02 mmol).

Pf = 212-213°C (décomposition)

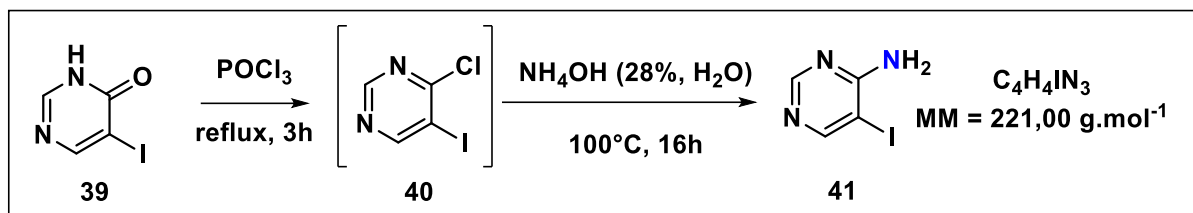
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3104, 2922, 1614, 1506, 1463, 1425, 1306, 1227, 723.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 12.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 206.8 (C), 160 (CH), 159.02 (CH), 91 (C).

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 222,9362 pour $C_4H_4IN_2O$, mesuré 222,9359.

4-Amino-5-iodopyrimidine (41)



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le composé **39** (1 g, 4.50 mmol, 1 éq) et POCl_3 (3.35 mL, 35.91 mmol, 8 éq). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, l'eau glacée est ajoutée délicatement au mélange jusqu'à l'arrêt du dégagement d' $\text{HCl}_{(\text{g})}$. Le milieu est ensuite neutralisé ($\text{pH}=7$) par une solution aqueuse de NaOH (6 mol.L^{-1}). Un précipité blanc se forme puis immédiatement filtrer et laver avec de l'eau glacée (3 x 15 mL). Le résidu obtenu est séché sous vide et repris dans un tube micro-ondes bien scellé avec une solution NH_4OH (28%, H_2O) (5 mL). Le mélange est ainsi agité à 100°C pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est refroidi dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité. Une filtration puis un lavage abondamment à l'eau (2 x 15 mL) permet d'obtenir le composé **41** sous forme d'un solide marron avec un rendement de 51% (510 mg, 2.31 mmol).

Pf = $219 - 221^\circ\text{C}$ (décomposition)

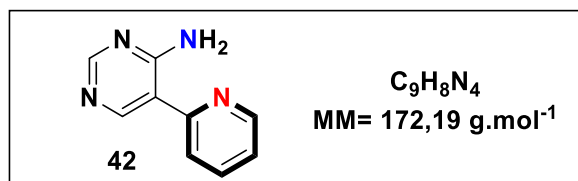
IR $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 3304, 3150, 1644, 1573, 1484, 996.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.04 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 162.2 (C), 162.1 (CH), 157.3 (CH), 77.1 (C).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 221,9523 pour $\text{C}_4\text{H}_5\text{IN}_3$, mesuré 221,9522.

4-amino-5-(pyridin-2-yl)pyrimidine (42)



Le composé **42** est préparé selon la procédure **B** (mélange Toluène/DMF, 3:1) à partir du 4-amino-5-iodopyrimidine (300 mg, 1.36 mmol, 1eq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.85 mL, 1.50 mmol, 1.1 éq) pendant 48 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **42** est obtenu sous forme de solide brun avec un rendement de 53% (124 mg, 0.72 mmol).

Pf = 179-180°C

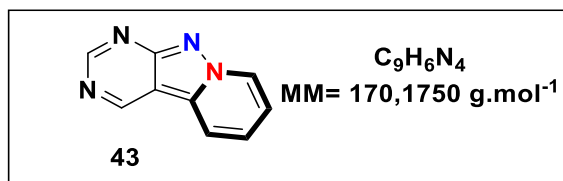
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3310, 3094, 3037, 2993, 1622, 1584, 1562, 1416, 1362, 1245, 1150, 1061, 992, 897.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (dt, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.29 (C), 158.35 (CH), 154.66 (C), 154.05 (CH), 148.06 (CH), 137.21 (CH), 122.14 (CH), 120.54 (CH), 113.41 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 173.0822 pour C₉H₉N₄, mesuré 173.0826.

pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (43)



Le composé **43** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **42** (100 mg, 1.74 mmol 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 98:2, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **43** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 44% (43 mg, 0.25 mmol).

Pf = 201-202°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3087, 3040, 2919, 2850, 2160, 1641, 1590, 1543, 1435, 1278, 1241, 1189, 1117, 1095, 1021, 994, 919, 860.

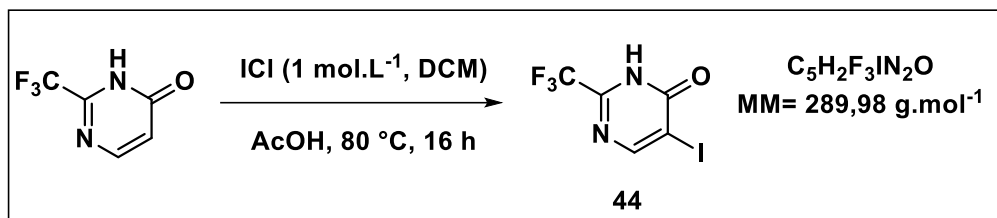
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.55 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.85 (C), 158.05 (CH), 152.69 (CH), 135.18 (C), 129.83 (CH), 126.96 (CH), 119.02 (CH), 118.83 (CH), 107.32 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé. 171.0665 pour C₉H₇N₄, mesuré 171.0668.

5-iodo-2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4(3H)-one (44)

Le composé **44** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹²⁷.



Dans un ballon la 2-(trifluorométhyl)-4(3H)-pyrimidinone (2 g, 12.19 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans l'acide acétique (12 mL). Une solution de ICl (1 mol.L⁻¹) dans le CH₂Cl₂ (13.40 mL, 13.40 mmol, 1.1 éq) est ensuite ajoutée puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris avec 20 mL d'eau glacée, filtré puis lavé avec une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (20 mL) et 20 mL d'eau glacée. Le composé **44** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de **87%** (3.1 g, 10.65 mmol).

Pf = 195-196°C

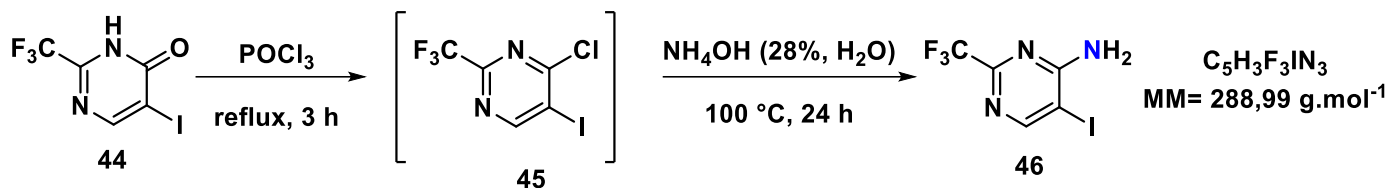
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 2789, 2606, 2493, 1569, 1438, 1139, 1032.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 14.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 167.8 (C), 164.0 (CH), 153.4 (C, q, ²*J*_{C-F} = 36.1 Hz), 119.1 (C, q, ¹*J*_{C-F} = 275.7 Hz), 85.6 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 290.9236 pour C₅H₃F₃IN₂O, mesuré 290.9234.

5-iodo-2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine (**46**)



Dans un ballon, le composé **44** (1 g, 3.44 mmol, 1 éq) est solubilisé dans le POCl_3 (2.60 mL, 27.58 mmol, 8 éq). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, l'eau glacée est ajoutée délicatement au mélange jusqu'à l'arrêt du dégagement d' $\text{HCl}_{(\text{g})}$. La solution est extraite avec le dichlorométhane (2x10 mL) et la phase organique est séchée sur du MgSO_4 puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est ainsi repris dans un tube micro-ondes puis 5 mL de solution NH_4OH (28%, H_2O) est ajoutée. Le tube micro-ondes est ainsi bien scellé puis le mélange obtenu est agité à 100 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le tube est refroidi dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité. Une filtration puis un lavage abondamment à l'eau (2x15 mL) permet d'obtenir le composé **41** sous forme d'un solide marron avec un rendement de **42%** (417 mg, 1.44 mmol, 2 étapes).

Pf = 187-188°C

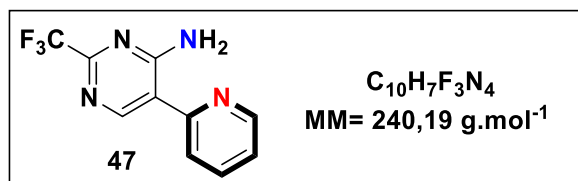
IR $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 3454, 3062, 1641, 1567, 1480, 1131.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 163.1 (C), 162.5 (CH), 154.5 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.9 \text{ Hz}$), 119.6 (C, q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.8 \text{ Hz}$), 80.0 (C).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée 289.9396 pour $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_3\text{IN}_3$, mesurée 289.9395.

4-amino-5-(pyridin-2-yl)-2-(trifluoromethyl)pyrimidine (**47**)



Le composé **47** est préparé selon la procédure **D** (mélange Toluène/DMF, 3:1) à partir du 4-amino-5-iodo-2-trifluorométhylpyrimidine (250 mg, 0.86 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.30 mL, 0.95 mmol, 1.1 éq) pendant 48 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **47** est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 49% (102 mg, 0.42 mmol).

Pf = 204-205°C

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3325, 3167, 2328, 2287, 2049, 1976, 1628, 1590, 1543, 1353, 1299, 1197, 1134, 1071, 960, 808.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 6.09 (s, 1H).

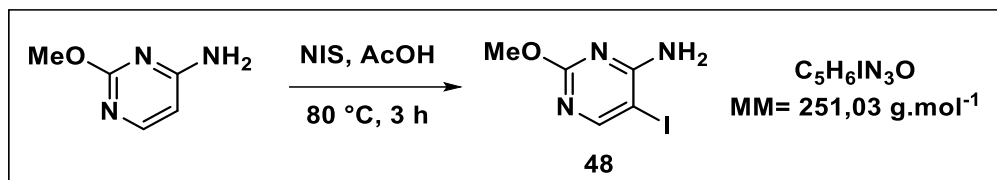
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.85 (C), 155.87 (C, q, $^2J_{C-F}$ = 36.00 Hz), 154.17 (CH), 153.42 (C), 148.22 (CH), 137.51 (CH), 122.94 (CH), 121.04 (CH), 119.51 (C, q, $^1J_{C-F}$ = 276.24 Hz), 114.55 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -71.24.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 241.0696 pour C₁₀H₈F₃N₄, mesuré 241.0700.

La 2-méthoxy-4-amino-5-iodopyrimidine (48)

Le composé **48** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹²⁸.



Dans un ballon, la 2-méthoxy-3-aminopyrimidine (500 mg, 4.00 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans l'acide acétique (9 mL). Le NIS (990 mg, 4.40 mmol, 1.1 éq.) est ensuite ajouté puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris avec 20 mL d'eau glacée, filtré puis lavé avec une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ (20 mL) et 20 mL d'eau glacée. Le composé **48** (solide orange) est ainsi obtenu un rendement de 66% (659 mg, 2.62 mmol).

Pf = 144-145°C.

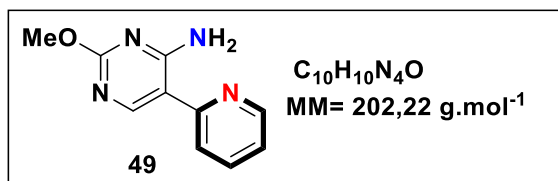
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3456, 3285, 3014, 2945, 1640, 1563, 1458, 1383, 1305, 777.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.21 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 165 (C), 163.7 (C), 163.2 (CH), 67.7 (C), 54 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 251.9628 pour C₅H₇IN₃O, mesurée 251.9624.

4-amino-2-methoxy-5-(pyridin-2-yl) pyridine (**49**)



Le composé **49** est préparé selon la procédure **D** (mélange Toluène/DMF, 3:1) à partir du 4-amino-2-methoxy-5-iodopyrimidine **48** (900 mg, 3.58 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (1.3 mL, 3.94 mmol, 1.1 éq) pendant 48 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **49** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 14% (99 mg, 0.49 mmol).

Pf = 153-154°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3313, 3142, 2959, 2919, 2848, 1606, 1538, 1462, 1270, 1162, 1140, 1094, 1009, 989, 803.

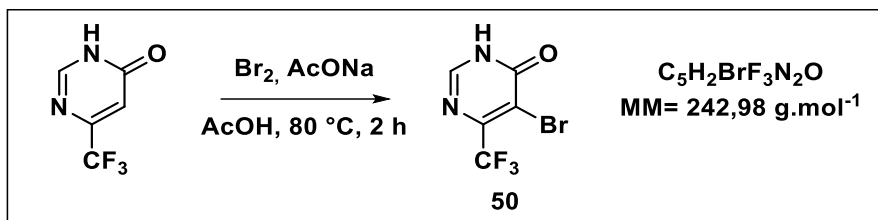
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.65 – 8.52 (m, 2H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.21 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 165.19 (C), 163.35 (C), 156.48 (CH), 154.99 (C), 147.83 (CH), 137.05 (CH), 121.24 (CH), 119.59 (CH), 108.34(C), 54.50 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 203.0927 pour C₁₀H₁₁N₄O, mesuré 203.0928.

La 5-bromo-6-(trifluorométhyl)pyrimidin-4(3H)-one (50)

Le composé **50** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹²⁸.



Dans un ballon sont ajoutés la 2-(trifluorométhyl)-4(3H)-pyrimidinone (3 g, 18.28 mmol), l'acétate de sodium (4.49 g, 54.84 mmol, 3 éq) et l'acide acétique (20 mL). Après dissolution totale des réactifs, le dibrome (1.04 mL, 1.1 éq) est ajouté goutte à goutte sur 20 minutes puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à l'évaporateur rotatif. Une recristallisation dans un mélange Acétone/H₂O (1:1, 20 mL) permet d'obtenir le composé **50** sous forme de fines aiguilles blanches avec un rendement de 80% (3.50 g, 14.40 mmol).

Pf = 217-218°C.

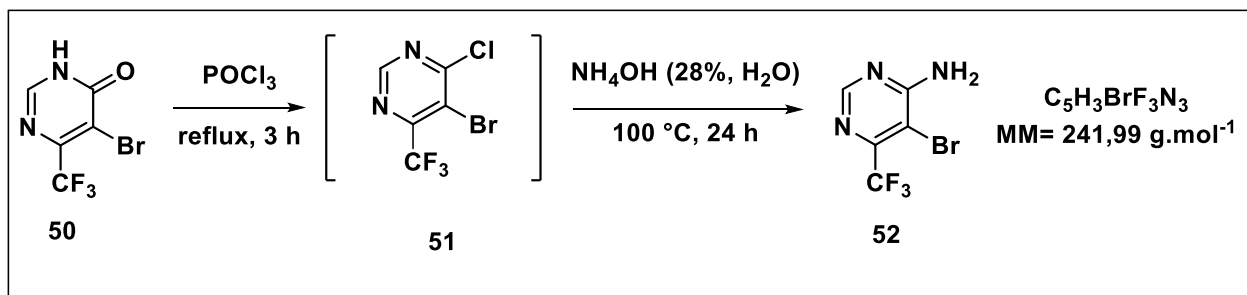
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3021, 2960, 2840, 1658, 1596, 1340, 1120, 1020.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 13.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 157.9 (C), 149.5 (CH), 149.1 (C, q, ²J_{C-F} = 33.3 Hz), 120.7 (C, q, ¹J_{C-F} = 276.4 Hz), 113.65 (C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 242,9375 pour C₅H₃BrF₃N₂O, mesuré 242,9373.

5-bromo-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine (52**)**



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le composé **50** (1 g, 4.11 mmol, 1 éq) et POCl_3 (3.1 mL, 32.88 mmol, 8 éq). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante, l'eau glacée est ajoutée délicatement au mélange jusqu'à l'arrêt du dégagement de $\text{HCl}_{(\text{g})}$. La solution est extraite avec le dichlorométhane (2 x 10 mL) et la phase organique est séchée sur du MgSO_4 puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est ainsi repris dans un tube micro-ondes puis 5 mL de solution NH_4OH (28%, H_2O) est ajoutée. Le tube micro-ondes est ainsi bien scellé puis le mélange obtenu est agité à 100 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le tube est refroidi dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité. Une filtration puis un lavage abondamment à l'eau (2 x 15 mL) permet d'obtenir le composé **52** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (796 mg, 3.29 mmol, 2 étapes).

Pf = 170-171°C.

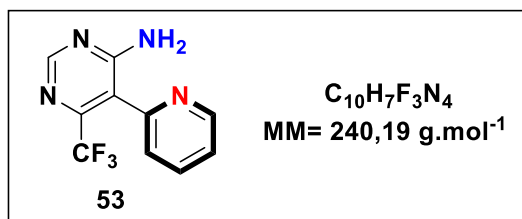
IR $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 3471, 3309, 3156, 1644, 1574, 1348, 1131, 1017.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 162.2 (C), 156.3 (CH), 150.2 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$), 120.8 (C, q, $^1J_{\text{C-F}} = 276 \text{ Hz}$), 99 (C).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée 241.9535 pour $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_3$, mesurée 241.9534.

4-amino-5-(pyridin-2-yl)-6-(trifluoromethyl) pyrimidine (**53**)



Le composé **53** est préparé selon la procédure **D** (mélange Toluène/DMF, 3:1) à partir du 4-amino-5-bromo-6-(trifluorométhyl)pyrimidine (1.1 g, 4.54 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (1.62 mL, 4.99 mmol, 1.1 éq) pendant 48 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **53** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 14% (153 mg, 0.64 mmol).

Pf = 159-160°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3401, 3312, 3154, 3053, 2654, 2654, 2328, 2163, 2055, 1979, 1650, 15558, 1486, 1337, 1179, 1144, 1020, 950, 817.

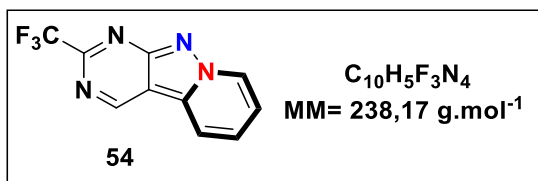
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 5.82 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.83 (C), 157.80 (CH), 151.80 (C), 150.83 (C, q, $^2J_{C-F}$ =35.58 Hz), 149.88 (CH), 137.43 (CH), 125.88 (CH, q, $^3J_{C-F}$ =3.12 Hz), 123.74 (CH), 121.16 (C, q, $^1J_{C-F}$ =274.39 Hz), 115.01 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -62.97.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 241.0696 pour C₁₀H₈F₃N₄, mesuré 241.0700.

2-(trifluoromethyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (**54**)



Le composé **54** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **47** (60 mg, 0.25 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **54** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 75% (45 mg, 0.19 mmol).

Pf = 231-232°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3113, 3082, 3052, 2679, 2513, 1982, 1953, 1897, 1834, 1733, 1642, 1587, 1526, 1482, 1427, 1368, 1314, 1285, 1258, 1208, 1184, 1107, 1003, 955, 863, 817.

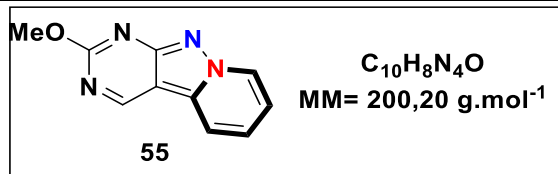
¹H RMN (400 MHz, Acetone) : δ 9.66 (s, 1H), 9.09 – 9.04 (m, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, Acetone) : δ 160.31 (C), 154.64 (C, q, ²J_{C-F}=35.59 Hz), 154.57 (CH), 135.57 (C), 130.38 (CH), 128.68 (CH), 120.80 (CH), 120.43 (C, q, ¹J_{C-F}=275.02Hz), 120.21 (CH), 108.47 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, Acetone) : δ -69.81

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculé 239.0539 pour C₁₀H₆F₃N₄, mesuré 239.0541.

2-methoxypyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (55)



Le composé **55** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **49** (50 mg, 0.25 mmol, 1 éq) pendant 2 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **55** est obtenu sous la forme d'une poudre coloré avec un rendement de 71% (35 mg, 0.17 mmol).

Pf = 213-214°C

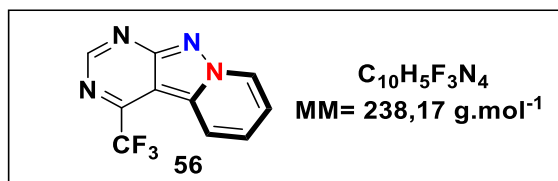
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3085, 3048, 3021, 3002, 2953, 2850, 1962, 1726, 1654, 1596, 1528, 1439, 1392, 1368, 1244, 1202, 1143, 1047, 979.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.33 (s, 1H), 8.86 – 8.80 (m, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 4.15 (s, CH₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 165.95 (C), 163.42 (C), 155.13 (CH), 135.92 (C), 129.81 (CH), 127.20 (CH), 117.73 (CH), 117.57 (CH), 103.25 (C), 55.09 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 201.0771 pour C₁₀H₉N₄O, mesuré 201.0697.

4-(trifluoromethyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (**56**)



Le composé **56** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **53** (50 mg, 0.21 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **56** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 85% (42 mg, 0.18 mmol).

Pf = 197-198°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3049, 1636, 1583, 1543, 1447, 1422, 1347, 1312, 1286, 1132, 1111, 992, 827, 807.

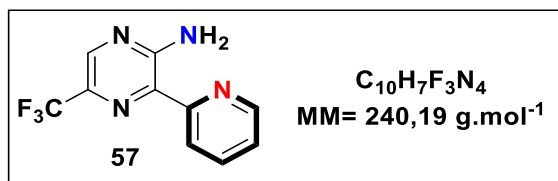
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.33 (s, 1H), 9.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.09 (C), 156.95 (CH), 150.67 (C, q, $^2J_{C-F}$ = 39.1 Hz), 133.66 (C), 130.21 (CH), 128.27 (CH), 121.40 (CH), 121.02 (C, q, $^1J_{C-F}$ = 276.5 Hz), 120.14 (CH), 102.33 (C).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -68.29.

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculé 239.0539 pour C₁₀H₆F₃N₄, mesuré 239.0542.

2-amino-3-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl) pyrazine (**57**)



Le composé **57** est préparé selon la procédure **D** à partir du 2-Amino-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (200 mg, 1.01 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyridine (0.4 mL, 1.12 mmol, 1.1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7, AcOEt/EP), ce composé **57** est obtenu sous forme de fines aiguilles jaunes avec un rendement de 51% (102 mg, 0.42 mmol).

Pf = 156-157°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3300, 3157, 3072, 1625, 1587, 1562, 1406, 1368, 1330, 1267, 1169, 1118, 1096, 1033, 928, 903, 817.

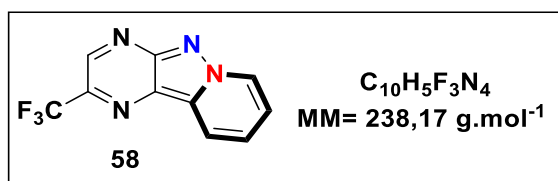
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.64 – 8.61 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 155.57 (C), 155.27 (C), 147.06 (CH), 140.31 (CH, q, $^3J_{C-F}$ =3.26Hz), 137.08 (CH), 132.52 (C), 131.25 (C, q, $^2J_{C-F}$ =35.22Hz), 123.64 (CH), 122.98 (CH), 122.16 (C, q, $^1J_{C-F}$ =272.31Hz).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -66.42.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 241.0701 pour C₁₀H₈F₃N₄, mesuré 241.0698.

2-(trifluoromethyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (**58**)



Le composé **58** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **57** (65 mg, 0.27 mmol, 1 éq) pendant 45 minutes. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **58** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 81% (52 mg, 0.22 mmol).

Pf = 203-204°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3110, 3046, 2921, 1856, 1642, 1556, 1438, 1393, 1343, 1304, 1280, 1249, 1197, 1133, 1085, 1048, 10118, 944, 929, 859, 805.

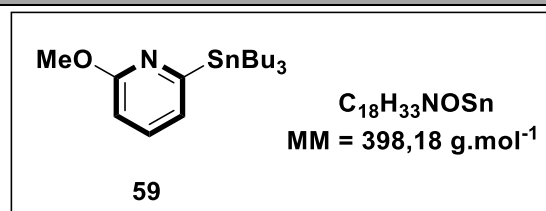
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.14 (s, 1H), 9.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 153.35 (C), 143.71 (CH, q, $^3J_{C-F}$ =3.28 Hz), 137.25 (C, q, $^2J_{C-F}$ =35.83 Hz), 135.26 (C), 129.91 (CH), 126.68 (CH), 125.04 (C), 122.03 (C, q, $^1J_{C-F}$ =275.03Hz), 120.53 (CH), 119.73 (CH).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -65.07.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 239.0536 pour C₁₀H₆F₃N₄, mesuré 239.0535.

2-methoxy-6-(tributylstannyl)pyridine (59)

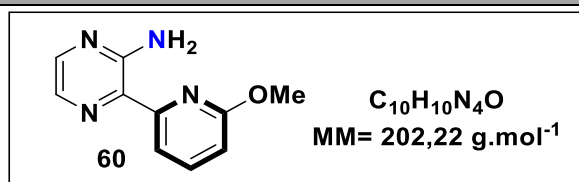


Dans un ballon sec et sous argon, le 2-chloro-6-méthoxypyridine (0.74 mL, 6.22 mmol, 1 éq) est solubilisé dans 60 mL de THF à -78°C, le n-BuLi (2.5 M solution dans hexane, 2.7 mL, 6.84 mmol, 1.1 éq) est ajoutée goutte à goutte. La solution jaune obtenue est agitée à -78°C pendant 30 minutes, puis le chlorure tributylétain (1.7 mL, 6.22 mmol, 1 éq) est ajoutée goutte à goutte. La solution orange obtenue est laissée agiter pendant 4 heures à température ambiante. Le milieu est quenché avec une solution saturée de NaCl (50 mL). La phase aqueuse est extraite avec le Et₂O (3 x 50 mL), puis les phases organiques regroupées sont séchées avec du MgSO₄, filtrées puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Une purification sur chromatographie à gel de silice (éluant = 1:99, AcOEt/EP) permet d'obtenir le composé stannylé **59** sous forme d'une huile marron avec un rendement de 60% (1.5 g, 3.76 mmol).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, ddd, J = 8.5, 7.0, 1.0), 6.99 (1H, dt, J = 7.0, 1.0), 6.56 (1H, dt, J = 8.5, 1.0), 3.94 (3H, s), 1.52 - 1.65 (6H, m), 1.34 (6H, m), 1.05 - 1.13 (6H, m), 0.89 (9H, t, J = 7.5).

Le spectre est en accord avec la littérature¹³¹.

2-amino-3-(6-methoxypyridin-2-yl) pyrazine (60)



Le composé **60** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-chloropyrazine **5** (100 mg, 0.77 mmol, 1 éq) et la 2-methoxy-6-tributylstannyldipyrindine (340 mg, 0.85 mmol, 1.1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 9:1, Toluène/Acétone), ce composé **60** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 68% (106 mg, 0.53 mmol).

Pf = 115-116°C.

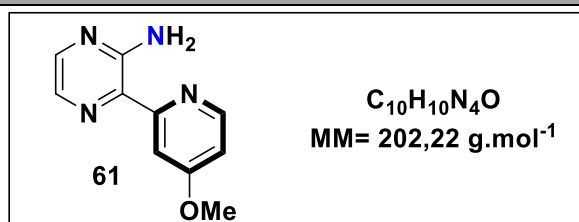
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3336, 3137, 3039, 1607, 1577, 1456, 1425, 1260, 1226, 1016, 918, 812.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.10 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.45 (C), 154.25 (C), 153.76 (C), 142.77 (CH), 139.41 (CH), 133.86 (C), 132.85 (CH), 115.46 (CH), 110.01 (CH), 53.50 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 203.0933 pour C₁₀H₁₁N₄O, mesuré 203.0932.

2-amino-3-(4-methoxypyridin-2-yl) pyrazine (61)



Le composé **61** est préparé selon la procédure **D** dans le toluène à partir du 2-amino-3-chloropyrazine (500 mg, 3.87 mmol, 1 éq) et la 4-methoxy-2-tributylstannylpyridine (1.7 g, 4.26 mmol, 1.1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **61** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 13% (95 mg, 0.47 mmol).

Pf = 149-150°C.

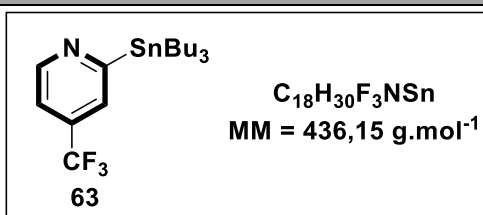
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3327, 3260, 3144, 2954, 2840, 1591, 1556, 1486, 1425, 1402, 1296, 1200, 1089, 1019, 914, 835.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 166.34 (C), 158.89 (C), 154.36 (C), 148.29 (CH), 143.10 (CH), 133.45 (C), 132.32 (CH), 110.89 (CH), 106.29 (CH), 55.32 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 203.0933 pour C₁₀H₁₁N₄O, mesuré 203.0927.

2-(tributylstannyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (63)



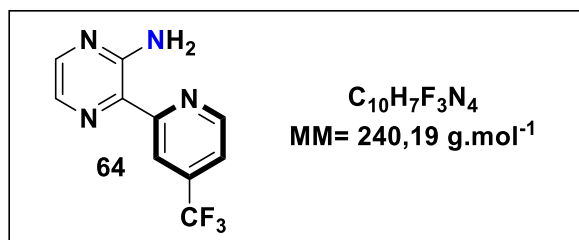
Dans un tube micro-onde, la 2-bromo-4-(trifluorométhyl)pyridine (0.55 mL, 4.42 mmol, 1 éq), le bis(tributylétain) (4.5 mL, 8.84 mmol, 2 éq) et le PdCl₂(PPh₃)₂ (155 mg, 0.22 mmol, 5 mol%) sont solubilisés dans 15 mL de 1,4-dioxane. Le mélange obtenu est dégagé 15 minutes sous argon puis le tube est scellé et chauffé à 140°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est ainsi purifié par chromatographie à gel de silice (éluant = 1:9, AcOEt/EP) afin d'obtenir le composé **63** sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 35% (670 mg, 1.54 mmol).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 1.57 (m, 6H), 1.36 (m, 6H), 1.19 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7 Hz, 9H).

Le spectre est en accord avec la littérature¹³⁴

2-amino-3-(4-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl) pyrazine (64)

Le composé **64** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹³⁵.



Dans un ballon sous argon, sont ajoutés la 2-amino-3-chloropyrazine (200 mg, 2.32 mmol, 1 éq), Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0.07 mmol, 3 mol%), la tri(2-furyl)phosphine (0.21 mmol, 9%) et la 2-(tributylstannyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (1.11 mL, 2.55 mmol, 1.1 éq) à reflux dans le toluène (10 mL) pendant 48 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **64** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 22% (80 mg, 0.33 mmol).

Pf = 150-151°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3347, 3266, 3159, 1604, 1563, 1526, 1433, 1408, 1212, 1139, 912, 842.

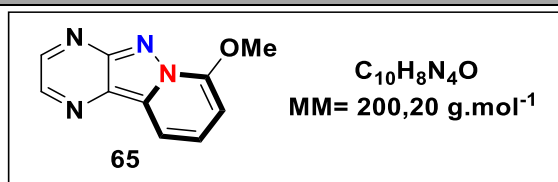
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 158.41 (C), 154.18 (C), 148.13 (CH), 144.08 (CH), 139.14 (C, q, ²J_{C-F}=35,3 Hz), 132.89 (CH), 131.91 (C), 122.86 (C, q, ¹J_{C-F}=272,6 Hz), 118.31 (CH, q, ³J_{C-F}=3,8Hz), 117.91 (CH, q, ³J_{C-F}=3,4 Hz).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -64.85.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé. 241.0701 pour C₁₀H₈F₃N₄, mesuré 241.0697.

7-methoxypyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (65)



Le composé **65** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **60** (60 mg, 0.30 mmol, 1 éq) pendant 2h. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **65** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 92% (55 mg, 0.27 mmol).

Pf = 178-179°C.

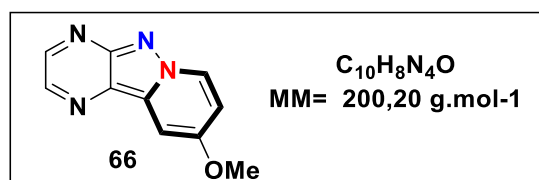
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3341, 3056, 1633, 1549, 1397, 1263, 1151, 1114, 1036, 1010, 860.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 153.34 (C), 151.05 (C), 147.58 (CH), 139.28 (CH), 136.45 (C), 126.51 (CH), 126.13 (C), 110.70 (CH), 97.04 (CH), 57.39 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 201.0776 pour C₁₀H₉N₄O, mesuré 201.0774.

9-methoxypyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (66)



Le composé **66** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **61** (50 mg, 0.25 mmol, 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **66** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 90% (45 mg, 0.22 mmol).

Pf = 192-193°C.

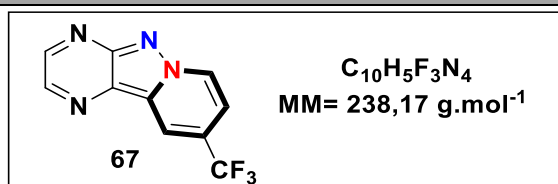
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3459, 3117, 3045, 3018, 2957, 1907, 1641, 1539, 1463, 1236, 1197, 1043, 938.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 157.85 (C), 154.03 (C), 147.38 (CH), 138.20 (CH), 136.12 (C), 130.28 (CH), 125.85 (C), 112.33 (CH), 97.47 (CH), 56.20 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 201.0776 pour C₁₀H₉N₄O, mesuré 201.0774.

9-(trifluoromethyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazine (**67**)



Le composé **67** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **63** (50 mg, 0.21 mmol, 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **67** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 74% (37 mg, 0.15 mmol).

Pf = 196-197°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3338, 3126, 3078, 3036, 1565, 1459, 1327, 1268, 1117, 1047, 921, 823.

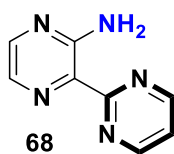
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 – 8.75 (m, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 153.61 (C), 147.92 (CH), 141.33 (CH), 133.58 (C), 129.78 (CH), 126.71 (C), 126.40 (C, q, ² J_{C-F} = 34.8 Hz), 122.94 (C, q, ¹ J_{C-F} = 272 Hz), 116.71 (CH, q, ³ J_{C-F} = 4,50 Hz), 114.67 (CH, q, ³ J_{C-F} = 3,2 Hz).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ -63.02.

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 239.0545 pour C₁₀H₆F₃N₄, mesuré 239.0541.

2-amino-2-(pyrimidin-2-yl) pyrazine (68)



$C_8H_7N_5$
MM=173,18 g.mol⁻¹

Le composé **68** est préparé selon la procédure **E** à partir du 2-amino-3-chloropyrazine **5** (130 mg, 1.01 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyrimidine (0.35 mL, 1.11 mmol, 1.1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 98:2, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **68** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 49% (85 mg, 0.49 mmol).

Pf = 174-175°C.

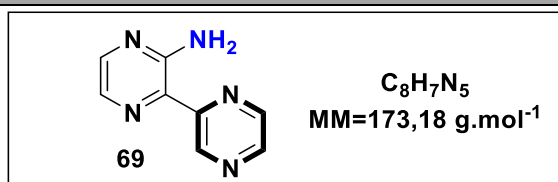
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3412, 3259, 3181, 3144, 3059, 3034, 2967, 1596, 1569, 1522, 1475, 1338, 1211, 1179, 1123, 1091, 1053, 993, 900, 823.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 163.52 (C), 156.93 (CH), 155.10(C), 144.58 (CH), 133.95 (CH), 131.69 (C), 119.39 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 174.0774 pour C₈H₈N₅, mesuré 174.0776.

2-amino-2-(pyrazin-2-yl) pyrazine (69)



Le composé **69** est préparé selon la procédure **E** à partir de la 2-amino-3-chloropyrazine **5** (100 mg, 0.77 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyrimidine (0.30 mL, 285 mg, 0.85 mmol, 1.1 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 9:1, Toluène/Acétone), ce composé **69** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 54% (72 mg, 0.42 mmol).

Pf = 203-204°C.

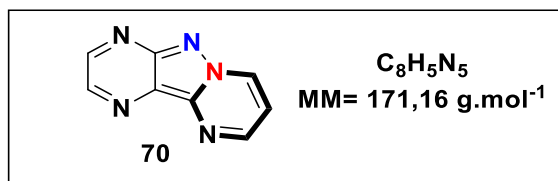
IR $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 3375, 3254, 3143, 3042, 1913, 1607, 1529, 1516, 1433, 1403, 1339, 1206, 1166, 1043, 1009, 823.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) : δ 9.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 – 8.47 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) : δ 154.24 (C), 151.84 (C), 145.10 (CH), 144.03 (CH), 142.82 (CH), 140.96 (CH), 133.09 (CH), 131.39 (C).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée 174.0774 pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_5$, mesurée 174.0776.

pyrazino[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (70)



Le composé **70** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **68** (60 mg, 0.35 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **70** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **58%** (34 mg, 0.20 mmol).

Pf = 230-231°C.

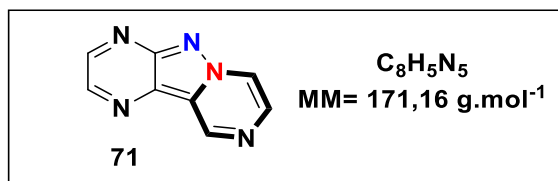
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3066, 3003, 2077, 1935, 1626, 1611, 1558, 1540, 1526, 1388, 1340, 1265, 1244, 1206, 1155, 1117, 1074, 901, 870, 807.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.13 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 154.16 (C), 148.49 (CH), 148.36 (CH), 142.54 (C), 141.81 (CH), 135.31 (CH), 123.38 (C), 113.95 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 172.0618 pour C₈H₆N₅, mesuré 172.0619.

pyrazolo[1,5-a:3,4-b']dipyrizine (71)



Le composé **71** est préparé selon la procédure **B** à partir du composé **69** (80 mg, 0.46 mmol, 1 éq) pendant 1 heure. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/EP), ce composé **71** est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de **83%** (49 mg, 0.28 mmol).

Pf = 239-240°C.

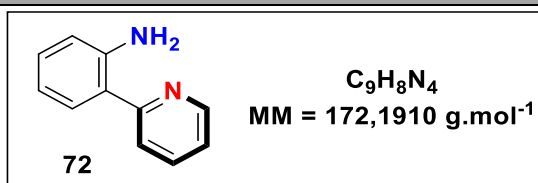
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3093, 3070, 3044, 3021, 2954, 2506, 1943, 1899, 1769, 1722, 1666, 1554, 1541, 1517, 1441, 1375, 1304, 1251, 1190, 1158, 1000, 866.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.87 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 152.49 (C), 147.68 (CH), 144.22 (CH), 142.46 (CH), 136.72 (CH), 129.48 (C), 125.81 (C), 122.03 (CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 172.0618 pour C₈H₆N₅, mesuré 172.0621.

2-(pyridin-2-yl)aniline (72**)**

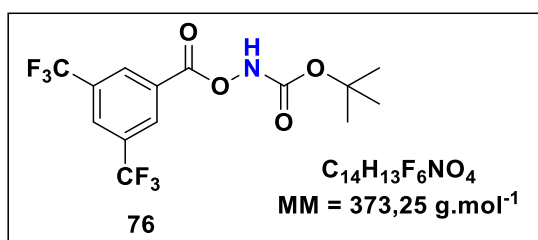


Le composé **72** est préparé selon la procédure **D** (toluène/DMF) à partir de la 2-bromoaniline (200 mg, 1.16 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyrimidine (0.4 mL, 470 mg, 1.28 mmol, 1.1 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8, AcOEt/EP), ce composé **72** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 65% (130 mg, 0.75 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21-4.15 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).

Le spectre est en accord avec la littérature¹⁸².

***tert*-butyl ((3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)carbamate (**76**)**



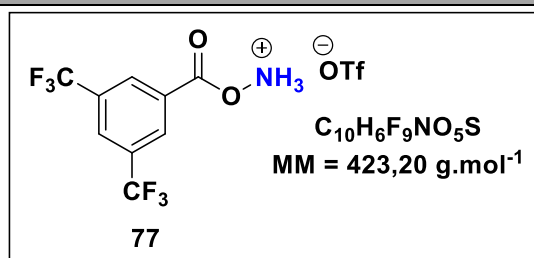
Dans un ballon sous argon, le *tert*-butyl N-hydroxycarbamate (2.7 g, 20.28 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans 100 mL de Et₂O puis le triéthylamine (2.25 g, 3.1 mL, 22.31 mmol, 1.1 éq) est ajoutée. Ensuite le chlorure de (3,5-Bis(trifluorométhyl)benzoyl) (6.1 g, 2 mL, 22.31 mmol, 1.1 éq) est ajouté goutte à goutte à 0°C. La suspension obtenue a été agitée sous argon à température ambiante pendant 2 heures. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée NaHCO₃ (30mL), de l'eau (20 mL) et de la solution de NaCl saturée (30 mL) puis séchés avec du MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant = 6:94, AcOEt/EP) afin d'obtenir le produit **76** avec un rendement de 94% (7.1 g, 19.02 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

Le spectre est en accord avec la littérature¹⁴³.

¹⁸² Nakada, M.; Usui, K. *HETEROCYCLES* **2014**, 88 (2), 1539-1551.

O-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)hydroxylammonium trifluoromethanesulfonate (**77**)

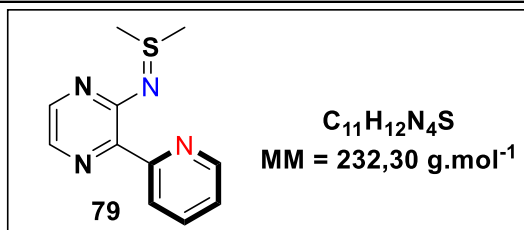


Dans un ballon sous argon est solubilisé le composé **76** (4 g, 10.72 mmol, 1 éq) dans 60 mL de Et₂O à 0°C. L'acide trifluorométhanesulfonique (1.04 mL, 11.80 mmol, 1.1 éq) est ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante. Un précipité blanc se forme puis une filtration et un lavage avec le Et₂O permet d'obtenir le composé **77** sous d'un solide blanc avec un rendement de 95% (4.3 g, 10.16 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 9.68 (s, 3H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H).

Le spectre est en accord avec la littérature¹⁴³.

1,1-dimethyl-N-(3-(pyridin-2-yl)pyrazin-2-yl)-l4-sulfanimine (79)



Dans un ballon sous argon, le DMSO (8 mL), l'anhydride triflique (4 mL, 24.42 mmol, 1.4 éq) sont bien solubilisé dans 10 mL de CH₂Cl₂ à -78°C. Une solution du composé **21** (3 g, 17.44 mmol, 1 éq) avec 20 mL de CH₂Cl₂ est ajoutée. La solution obtenue est agitée à -78°C pendant 4 heures. Une solution de NaHCO₃ saturée est ajoutée jusqu'à un pH=7 puis la solution est extraite puis lavée avec une solution de l'eau (10 mL) et une solution de NaCl saturée (10mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées avec du MgSO₄ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le composé **79** est ainsi obtenu sous forme de solide orangé avec un rendement de 60% (2.4 g, 10.33 mmol).

Pf= 112-113°C

IR (cm⁻¹) 3589, 3508, 3323, 3045, 1592, 1421, 1253, 1128, 1183, 1033, 804

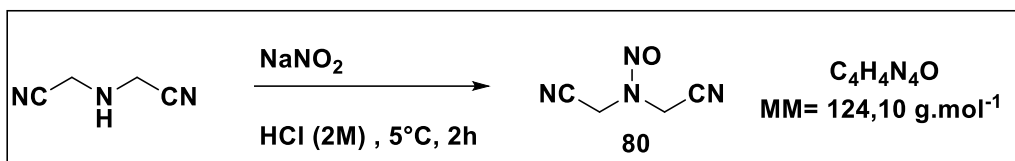
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 8.79 – 8.69 (m, 1H), 8.38 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.75 – 7.61 (m, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 159.91 (C), 155.99 (C), 149.70 (CH), 142.95 (C), 140.87 (CH), 135.52 (CH), 131.19 (CH), 124.87 (CH), 122.52 (CH), 33.07 (2*CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 233,3125 pour C₁₁H₁₃N₄S, mesurée 233,3167.

Partie 4 : Synthèse des pentacycles 6-5-6-5-6 fluorescents

N-Nitrosodi(cyanomethyl)amine (**80**)



Dans un ballon sont ajoutés une solution aqueuse de HCl (2M, 120 ml) et l'iminodiacétonitrile (8g, 84.12 mmol, 1 éq). Après dissolution totale, le milieu est refroidi à l'aide d'un bain de glace et une solution de NaNO_2 (6.96 g, 100.94 mmol, 1.2 éq) dans l'eau (80 ml) est ajoutée goutte à goutte et le milieu est agité à 0°C pendant 2 heures. Une conversion totale du produit départ sur CCM (éluant = 1:1, AcOEt/EP, révélation à l'aide de ninhydrine) est observée après 2 heures de réaction. Le milieu est ensuite dilué dans un mélange AcOEt/ H_2O (1:1, 150 ml). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt (100 ml) et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (100 mL). La phase organique est finalement séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le composé **80** est ainsi obtenu sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de 90% (9.40 g, 7.57 mmol)¹⁶².

Pf = $85\text{-}86^\circ\text{C}$.

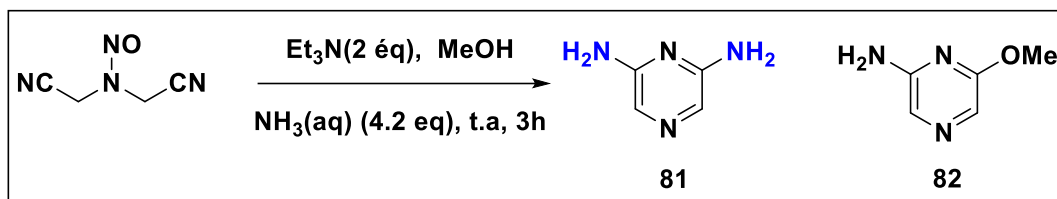
IR $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 2998, 2987, 2938, 2649, 1473, 1399, 1359, 1295, 1138, 963, 911.

^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.60 (s, 2H), 4.76 (s, 2H).

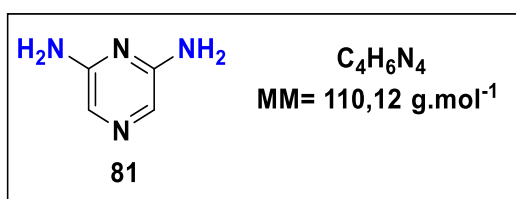
^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6) : δ 115.38 (CH_2), 113.48 (CH_2), 40.74 (CN), 32.65 (CN).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 125.1105 pour $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_4\text{O}$, mesuré 125.1109.

2,6-diaminopyrazine (81)



Dans un tube micro-onde, est ajouté le N-nitrosodi(cyanomethyl)amine **80** (1 g, 8.06 mmol, 1 équ) dans 2 ml de MeOH, la triéthylamine (2.20 mL, 16.12 mmol, 2 équ) est ensuite ajoutée lentement puis une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (1.3 mL, 4.20 mmol, 4.2 équ). Le mélange réactionnel est laissé agiter pendant 18 heures à température ambiante. Une fois la réaction terminée, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Enfin, une purification par chromatographie (éluant = 2:1, AcOEt/EP puis 8:2, AcOEt/MeOH) permet de récupérer le produit **81** sous forme de solide vert avec un rendement de **42%** (386 mg, 3.50 mmol) et 10% du 2-amino-6-méthoxypyridine **82** sous forme de solide gris (100 mg, 0.8 mmol).



Pf = 138°C-139°C.

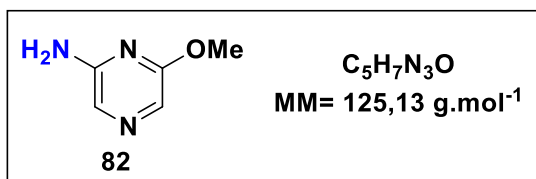
IR (cm⁻¹) : 3409, 3308, 3172, 1638, 1580, 1536, 1136, 818.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.04 (s, 2H), 5.73 (s, 4H).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) : δ 154.84 (2C), 118.51 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 111.1275 pour C₄H₇N₄, mesuré 111.1274.

2-amino-6-methoxypyrazine (82)



Pf = 107-108°C.

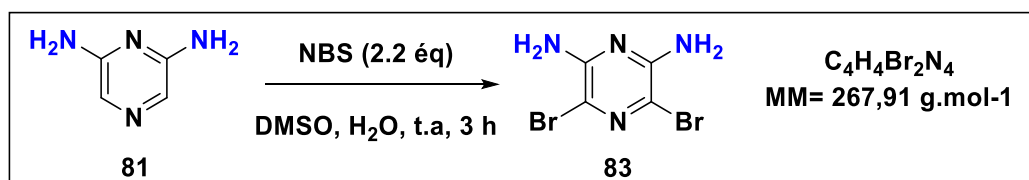
IR (cm⁻¹) : 3462, 3381, 3282, 3242, 1690, 1577, 1548, 1461, 1426, 1389, 1314, 1244, 1137.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

¹³C RMN (63 MHz, DMSO-d₆) : δ 159.50 (C), 154.84 (C), 122.90 (CH), 119.01 (CH), 53.16 (CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 126.1385 for C₅H₈N₃O, mesuré 126.1395.

2,6-diamino, 3,4-dibromopyrazine (83)



Dans un ballon sont ajoutés le composé **81** (610 mg, 5.54 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans 10 mL de DMSO et H₂O (1 mL). Ensuite le N-bromosuccinimide (2.17 g, 12.19 mmol, 2.2 éq) est ajouté par portions pendant 10 minutes. Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. Une fois la réaction terminée, le milieu est extrait avec l'acétate d'éthyle (30 mL) et lavé avec une solution saturée de NaCl (20 mL). Les phases organiques regroupées sont concentrées à l'évaporateur rotatif. Une purification par colonne (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) nous a permis d'obtenir le produit **83** avec un rendement de 60% (890 mg, 3.32 mmol).

Pf = 184-185°C.

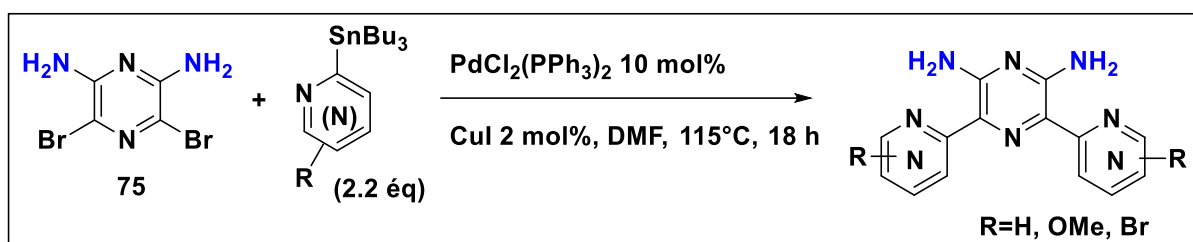
IR (cm⁻¹) : 3458, 3347, 3249, 2917, 1695, 1593, 1533, 1451, 1438, 1359, 1305, 1239, 1093.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ 6.27 (s, 4H).

¹³C RMN (63 MHz, DMSO-d₆) : δ 151.95 (2C), 105.50 (2C).

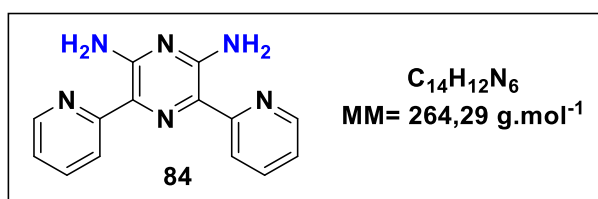
HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 268.9195 pour C₄H₅Br₂N₄, mesuré 268.9200.

❖ Procédure générale G du couplage à partir du 2,6-diamino-3,5-dibromopyrazine **83**



Dans un ballon sec sous argon, la 2,6-diamino-3,5-dibromopyrazine **83** (1 éq) est bien solubilisée dans du DMF, le dérivé 2-tributylstannylé (2.2 éq), les catalyseurs $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%) et CuI (2 mol%) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à 115°C jusqu'à la disparition totale du produit de départ. Après retour à température ambiante, une solution saturée de KF a été ajoutée puis le résultat du mélange est agité pendant 30 min, filtré sur célite puis lavé abondamment avec le dichlorométhane, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par une chromatographie à gel de silice pour donner les diamines correspondantes.

2,6-diamino-3,5-di(pyridin-2-yl) pyrazine (**84**)



Le composé **84** est préparé selon la procédure **G** à partir du composé **83** (500 mg, 1.86 mmol, 1 éq) et la 2-(tributylstannyl)pyridine (1.3 mL, 4.09 mmol, 2.2 éq) pendant 20 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **84** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 66% (324 mg, 1.22 mmol).

Pf = $151\text{--}153^\circ\text{C}$ (décomposition).

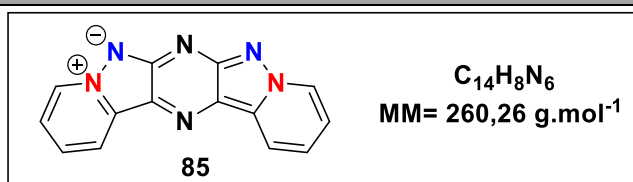
IR (cm^{-1}) : 3441, 3368, 1702, 1588, 1536, 1463, 1413, 1366, 1215, 1025, 978, 809.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.55 – 8.45 (m, 4H), 7.76 (td, $J = 7.7, 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 2H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) : δ 157.67 (2C), 153.42 (2C), 146.79 (2CH), 136.27 (2CH), 122.18 (2C), 120.64 (2CH), 120.42 (2CH).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 265.2995 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6$, mesuré 265.3001.

pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-e]pyrazin-5-ium-6-ide (85)



Le composé **85** est préparé selon la procédure **B** (extraction avec le CH₂Cl₂) à partir du composé **84** (100 mg, 0.38 mmol, 1 éq) pendant 45 minutes. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 9:1, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **85** est obtenu sous la forme d'une poudre rouge avec un rendement de **47%** (46 mg, 0.18 mmol).

Pf = 218°C (décomposition).

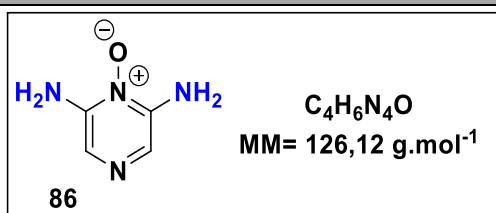
IR (cm⁻¹) : 3379, 2929, 2363, 1666, 1549, 1441, 1289, 1118, 1058, 1030, 811.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) : δ 154.77 (2C), 134.78 (2C), 130.43 (2CH), 127.10 (2CH), 126.80 (2C), 121.29 (2CH), 118.83 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 261.0883 pour C₁₄H₉N₆, mesuré 261.0901.

2,6-diaminopyrazine 1-oxide (86)



Dans un ballon, le N-nitrosodi(cycanomethyl)amine **80** (1 g, 8.06 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans du MeOH, la triéthylamine (2.20 mL, 16.12 mmol, 2 éq) est ensuite ajoutée. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis le (NH₂.HO)₂H₂SO₄ (794 mg, 4.84 mmol, 0.6 éq) est ajouté par portions. Le mélange réactionnel est laissé agiter à température ambiante pendant 3 heures. Une fois la réaction terminée, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Enfin, une purification par chromatographie (éluant = 1:2, AcOEt/EP puis 8:2, AcOEt/MeOH) permet de récupérer le produit **86** sous forme de solide rouge orangé avec un rendement de 70% (710 mg, 5.63 mmol).

Pf = 224°C.

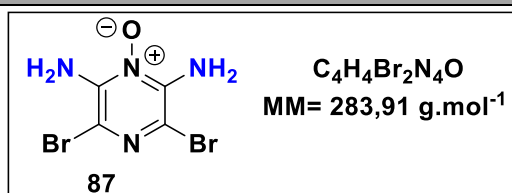
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3394, 3202, 3108, 1606, 1533, 1463, 1311, 1226, 1156, 1069, 815.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.33 (s, 2H), 6.69 (s, 4H).

¹³C RMN (63 MHz, DMSO-d₆) : δ 146.30 (2C), 118.05 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 127.1265 pour C₄H₇N₄O, mesuré 127.1267.

2,6-diamino-3,5-dibromopyrazine 1-oxide (**87**)



Le composé **87** est préparé selon la procédure d'obtention du composé **83** à partir du composé **86** (500 mg, 3.96 mmol, 1 éq) pendant 2 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **87** est obtenu sous la forme d'une poudre rouge avec un rendement de 81% (910 mg, 3.21 mmol).

Pf = 193-194°C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3441, 3237, 3114, 1585, 1544, 1448, 1238, 1040, 879, 707.

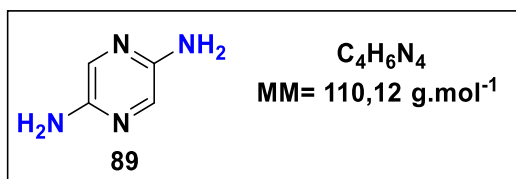
¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.04 (s, 4H).

¹³C RMN (63 MHz, DMSO-d₆) : δ 144.89 (2C), 104.04 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 284.9185 pour C₄H₅Br₂N₄O, mesuré 284.9197.

2,5-diaminopyrazine (89)

Le composé **89** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹⁶⁶.



Dans un tube micro-onde bien scellé sont ajoutés la 2-amino-5-bromopyrazine (1 g, 5.75 mmol, 1 éq), du CuI (54.59 mg, 0.287 mmol, 5 mol%) et du TBAB (925 mg, 2.87 mmol, 0.5 éq) dans un mélange d'une solution de NH₄OH (28%, H₂O) /H₂O (1 :1, 14 mL, 1 :1). Le mélange est chauffé à 120°C pendant 18 heures. Le milieu est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/MeOH) permet de récupérer le produit **89** sous forme de solide marron avec un rendement de 80% (506 mg, 4.60 mmol).

Pf = 155-156°C.

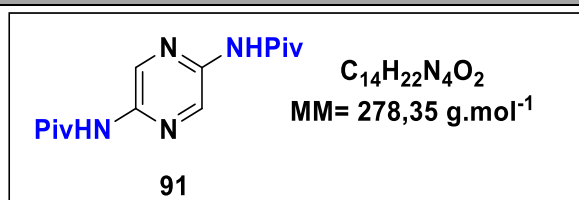
IR (cm⁻¹) : 3443, 3164, 1610, 1490, 1389, 1291, 1191, 1018, 876.

¹H RMN (250 MHz, MeOD) : δ 7.51 (s, 2H), 4.85 (s, 4H).

¹³C RMN (63 MHz, MeOD) : δ 148.46 (2C), 128.05 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 111.1275 pour C₄H₇N₄, mesuré 111.1274.

N,N'-(pyrazine-2,5-diyl)bis(2,2-dimethylpropanamide) (**91**)



Dans un ballon, le composé **89** (300 mg, 2.73 mmol, 1 éq) est bien solubilisé dans le dichlorométhane (20 mL). Ensuite, la pyridine (0.5 mL, 6.54 mmol, 2.2 éq) est ajoutée. Le PivCl (0.8 mL, 5.54 mmol, 2.4 éq) est ainsi ajoutée goutte à goutte à 0°C. Après 10 minutes, la réaction est terminée (éluant = 8:2, AcOEt/EP). La solution est extraite par le dichlorométhane (10 mL), lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (2x20 mL). Les phases organiques sont regroupées puis concentrées à l'évaporateur rotatif, permettant d'accéder au produit **91** avec un rendement de 65% (455 mg, 1.63 mmol).

Pf = 248°C (décomposition).

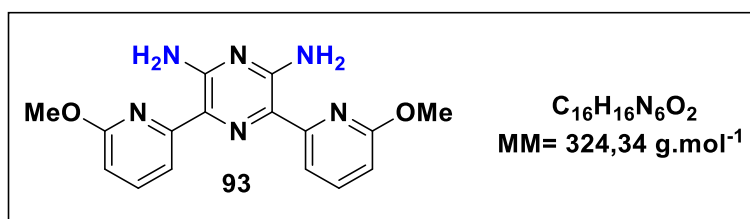
IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3380, 3123, 2964, 2875, 1668, 1524, 1457, 1343, 1244, 1207, 1170, 1145, 1019.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 1.33 (s, 9H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 176.83 (2C), 144.33 (2C), 133.55 (2CH), 39.65 (2C), 27.46 (6CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 279.3635 pour C₁₄H₂₃N₄O₂, mesuré 279.3636.

2,6-diamino-3,5-bis(6-methoxypyridin-2-yl) pyrazine (93)



Le composé **93** est préparé selon la procédure **G** à du composé **83** (500 mg, 1.86 mmol, 1 éq) et la 2-methoxy-6-(tributylstannyl)pyridine (1.63 g, 4.09 mmol, 2.2 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **93** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 77% (464 mg, 1.43 mmol).

Pf = 206-207 °C.

IR $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3456, 3283, 3240, 1690, 1577, 1466, 1422, 1393, 1317, 1238, 1142, 1019, 917, 809.

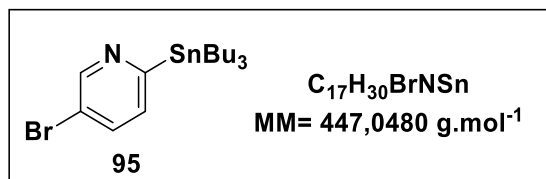
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.26 (s, 4H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.39 (2C), 155.19 (2C), 152.89 (2C), 139.09 (2CH), 122.57 (2C), 113.37 (2CH), 107.28 (2CH), 53.42 (2CH₃).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 325.3515 pour C₁₆H₁₇N₆O₂, mesuré 325.3520.

5-bromo-2-(tributylstannyl)pyridine (95)

Le composé **95** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature^{175,176}.

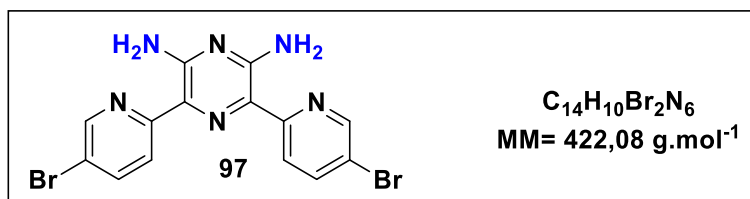


Dans un ballon sous argon, 2,5-dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol, 1 éq) est solubilisé dans 30 mL de toluène. Le n-BuLi (2.5 M dans hexane, 2.1 mL, 5.06 mmol, 1.2 éq) est ajoutée goutte à goutte. La solution rouge obtenue est agitée à -78°C pendant 2 heures, puis le chlorure tributylétain (1.4 mL, 5.06 mmol, 1.2 éq) est ajoutée goutte à goutte à -78°C. La solution jaune obtenue est laissée agiter pendant 1 heure à -78°C. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé puis le CH₂Cl₂ (20 mL) est ajouté, le précipité formé est filtré puis lavé avec le CH₂Cl₂. Le filtrat obtenu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est ainsi purifié par chromatographie à gel de silice (éluant = 5:95, AcOEt/EP) afin d'obtenir le composé **95** sous forme d'une huile marron avec un rendement de 48% (900 mg, 2.01 mmol).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 1.12 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 172.18 (C), 151.38 (CH), 135.78 (CH), 132.94 (CH), 120.40 (C), 28.99 (3CH₂), 27.26 (3CH₂), 13.61 (3CH₃), 9.96 (3CH₂).

2,6-diamino-3,5-bis(5-bromopyridin-2-yl) pyrazine (97**)**



Le composé **97** est préparé selon la procédure **G** à partir du composé **83** (500 mg, 1.86 mmol, 1 éq) et le composé **95** (1.83 g, 4.09 mmol, 2.2 éq) pendant 24 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3, AcOEt/EP), ce composé **97** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 21% (164 mg, 0.38 mmol).

Pf = 140-141°C (décomposition).

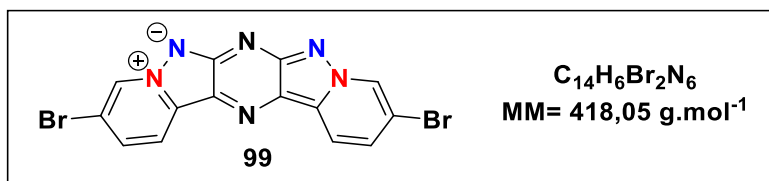
IR (cm⁻¹) : 3059, 3005, 2369, 1546, 1476, 1394, 1283, 1185, 1049, 1049, 1020, 906.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) : δ 156.13 (2C), 154.25 (2C), 148.06 (2CH), 139.79 (2CH), 122.24 (2CH), 120.30 (2C), 117.13 (2C).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 423.0915 pour C₁₄H₁₁Br₂N₆, mesuré 422.0918.

Pentacycle bromé (99)



Le composé **99** est préparé selon la procédure **B** (extraction avec CH_2Cl_2) à partir du composé **97** (100 mg, 0.24 mmol, 1 éq) pendant 5 minutes. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 9:1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), ce composé **99** est obtenu sous la forme d'une poudre rouge avec un rendement de 47% (47 mg, 0.11 mmol).

Pf = 226-227°C

IR (cm^{-1}) : 3409, 3050, 3012, 1638, 1547, 1480, 1396, 1296, 1183, 1066, 1028, 908, 838, 806.

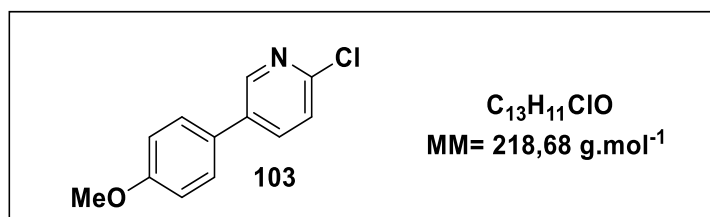
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 154.92 (2C), 133.50 (2C), 130.01 (2CH), 128.51 (2CH), 127.36 (2C), 118.64 (2CH), 115.00 (2C).

HRMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 419.0595 pour $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_6$, mesuré 418.9074.

2-chloro-5-(4-methoxyphenyl)pyridine (103)

Le composé **103** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature^{177,178}.



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés la 5-bromo-2-chloropyridine (1 g, 5.19 mmol, 1 éq), K₂CO₃ (1.07 g, 7.78 mmol, 1.5 éq) et de Pd(PPh₃)₄ (600 mg, 0.52 mmol, 10 mol%). Le mélange est solubilisé dans le 1,4-dioxane puis porté à reflux pendant 20 heures. Le milieu est filtré sur célite avec le dichlorométhane puis concentré. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7, AcOEt/EP), ce composé **103** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 67% (760 mg, 3.47 mmol).

Pf = 130-131°C.

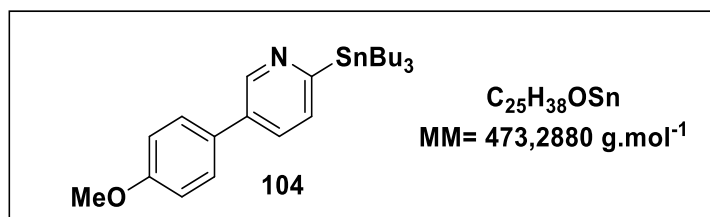
IR (cm⁻¹) : 3010, 2960, 2938, 2840, 1607, 1582, 1515, 1456, 1361, 1294, 1258, 1188, 1104.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.02 (C), 149.62 (C), 147.55 (CH), 136.67 (CH), 135.28 (C), 128.85 (C), 128.14 (2CH), 124.11 (CH), 114.68 (2CH), 55.40 (CH₃).

5-(4-methoxyphenyl)-2-(tributylstannyl)pyridine (104**)**

Le composé **104** a été synthétisé en adoptant un protocole décrit dans la littérature¹⁷⁹.

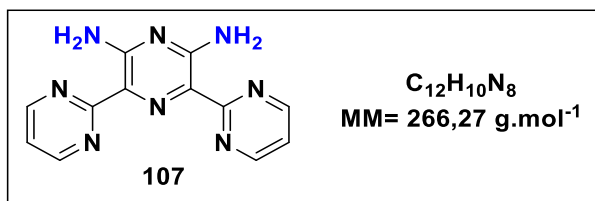


Dans un ballon sec et sous argon, sont ajoutés le composé **103** (500 mg, 6.29 mmol, 1 éq), LiCl (799 mg, 18.87 mmol, 3 éq) dans 10 mL de DMF. Une solution de Sn_2Bu_6 (3.8 mL, 7.55 mmol, 1.2 éq) est ensuite ajoutée puis le mélange est porté à 110°C pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, une solution de KF saturée (10 mL) est ajoutée puis le milieu est filtré sur célite. Le filtrat est extrait avec de l'acétate d'éthyle (20 mL). Les phases organiques regroupées sont concentrées à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:94, AcOEt/EP), ce composé **104** est obtenu sous la forme d'une huile marron avec un rendement de 18% (536 mg, 1.13 mmol).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 6H), 1.51 – 1.47 (m, 6H), 1.17 – 1.12 (m, 6H), 1.00 – 0.94 (m, 9H).

^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 171.49 (C), 159.59 (C), 148.64 (CH), 134.24 (C), 132.11 (CH), 131.05 (CH), 130.75 (C), 128.08 (2CH), 114.50 (2CH), 55.33 (CH_3), 29.86 ($3CH_2$), 27.41 ($3CH_2$), 13.68 ($3CH_3$), 9.97 ($3CH_2$).

2,6-diamino-3,5-di(pyrimidin-2-yl) pyrazine (107**)**



Le composé **107** est préparé selon la procédure **G** à partir du composé **83** (500 mg, 1.86 mmol, 1 éq) et la 2-tributylstannylpyrimidine (1.30 mL, 4.09 mmol, 2.2 éq) pendant 18 heures. Après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 95:5, CH₂Cl₂/MeOH), ce composé **107** est obtenu sous forme de solide jaune avec un rendement de 62% (307 mg, 1.15 mmol).

Pf = 153-154°C

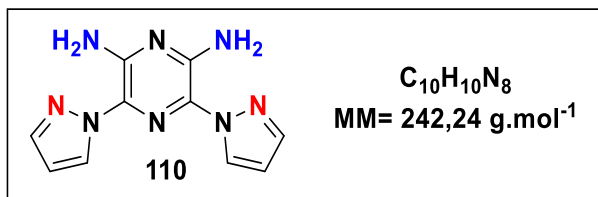
IR (cm⁻¹) : 3330, 3167, 1620, 1565, 1518, 1241, 1048, 993, 818.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) : δ 8.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 7.28 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, MeOD) : δ 163.15 (2C), 156.53 (2CH), 155.58 (2C), 121.21 (2C), 117.92 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 267.2755 pour C₁₂H₁₁N₈, mesuré 267.2785.

3,5-di(1H-pyrazol-1-yl)pyrazine-2,6-diamine (110**)**



Dans un ballon sec et sous argon le composé **83** (500 mg, 1.86 mmol, 1 éq), le 1*H*-pyrazole (139 mg, 2.05 mmol, 1.1 éq), Cu₂O (13.30 mg, 0.09 mmol, 5 mol%), le salicylaldoxime (51 mg, 0.37 mmol, 20 mol%) et Cs₂CO₃ (1.21 g, 3.72 mmol, 2 éq) sont solubilisés dans le DMF. Le mélange est chauffé à 120 °C pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur célite et lavé avec l'acétate d'éthyle puis le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/H₂O (1:1, 50 mL). La phase aqueuse est alors extraite avec l'AcOEt (2x10 mL). La phase organique est ainsi lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO₄ et concentré à l'évaporateur rotatif. Après chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2, AcOEt/EP), le produit **110** est ainsi obtenu avec un rendement de 61% (300 mg, 1.13 mmol).

Pf = 141-142°C

IR (cm⁻¹) : 3345, 3263, 1588, 1486, 1404, 1326, 1270, 1081, 838, 739.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.31 (dd, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 0.9, 2.0 Hz, 2H), 6.45 (t, *J* = 0.9, 2.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 4H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 143.32 (2C), 139.68 (2CH), 127.37 (2CH), 120.48 (2C), 106.32 (2CH).

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 243.2535 pour C₁₄H₁₃N₆, mesuré 243.2528.

Références

- [1] Valeur, B.; Berberan-Santos, N. M. *Moléculaire Fluorescence : Principes and Applications*, Wiley-VCH, 1sted. **2001**, 1-381.
- [2] Stokes, G. G. *Philos. Trans.* **1852**, 142, 436-562.
- [3] Jablonski, A. Z. *Phys.* **1935**, 94, 38-46.
- [4] Fripiat, J. G. *Revue Scientifiques*. **2015**, 186 (4), 519-528.
- [5] Damalakiene, L.; Karabanovas, V.; Bagdonas, S.; Rotomskis, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17 (4), 473.
- [6] Müller, M. G.; Georgakoudi, I.; Zhang, Q.; Wu, J.; Feld, M. S. *Appl. Opt., AO* **2001**, 40 (25), 4633-4646.
- [7] Hemmer, E.; Benayas, A.; Légaré, F.; Vetrone, F. *Nanoscale Horiz.* **2016**, 1 (3), 168-184.
- [8] Li, Y.; Liu, Y.; Li, Q.; Zeng, X.; Tian, T.; Zhou, W.; Cui, Y.; Wang, X.; Cheng, X.; Ding, Q.; Wang, X.; Wu, J.; Deng, H.; Li, Y.; Meng, X.; Deng, Z.; Hong, X.; Xiao, Y. *Chem. Sci.* **2020**, 11 (10), 2621-2626.
- [9] Chudakov, D. M.; Matz, M. V.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Physiol. Rev.* **2010**, 90 (3), 1103-1163.
- [10] Jamieson, T.; Bakhshi, R.; Petrova, D.; Pocock, R.; Imani, M.; Seifalian, A. M. *Biomaterials* **2007**, 28 (31), 4717-4732.
- [11] Ma, Y.; Zhang, Y.; Yu, W. W. *J. Mater. Chem. C* **2019**, 7 (44), 13662-13679.
- [12] Rizvi, S. B.; Ghaderi, S.; Keshtgar, M.; Seifalian, A. M. *Nano Rev.* **2010**, 1, 5161.
- [13] Martinić, I.; Eliseeva, S. V.; Petoud, S. *J. Luminescence*. **2017**, 189, 19-43.
- [14] Rossetti, R.; Brus, L. *J. Phys. Chem.* **1982**, 86 (23), 4470-4472.
- [15] Fu, Y.; Finney, N. S. *RSC Adv.* **2018**, 8 (51), 29051-29061.
- [16] Luo, S.; Zhang, E.; Su, Y.; Cheng, T.; Shi, C. *Biomaterials* **2011**, 32 (29), 7127-7138.
- [17] Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vázquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr Med Chem* **2010**, 17 (13), 1325-1338.
- [18] Sun, W.-C.; Gee, K. R.; Haugland, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8 (22), 3107-3110.
- [19] Lavis, L. D. *Biochemistry*. **2017**, 56 (39), 5165-5170.
- [20] Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9 (4), 855-866.
- [21] Nizamov, S.; Willig, K. I.; Sednev, M. V.; Belov, V. N.; Hell, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (51), 16339-16348.
- [22] Duan, Y.; Liu, M.; Sun, W.; Wang, M.; Liu, S.; Li, Q.X. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 35-43.
- [23] Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (8), 2410-2433.
- [24] Ikeno, T.; Nagano, T.; Hanaoka, K. *Chem Asian J.* **2017**, 12 (13), 1435-1446.
- [25] Deng, F.; Xu, Z. *Chinese Chemical Letters*. **2019**, 30 (10), 1667-1681.
- [26] Wang, T.; Zhao, Q.-J.; Hu, H.-G.; Yu, S.-C.; Liu, X.; Liu, L.; Wu, Q.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (70), 8781-8783.
- [27] Sauer, M.; Nasufovic, V.; Arndt, H.-D.; Vilotijevic, I. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (8), 1567-1571.

- [28] Warther, D.; Bolze, F.; Léonard, J.; Gug, S.; Specht, A.; Puliti, D.; Sun, X.-H.; Kessler, P.; Lutz, Y.; Vonesch, J.-L.; Winsor, B.; Nicoud, J.-F.; Goeldner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (8), 2585–2590.
- [29] Corey, P. F.; Trimmer, R. W.; Biddlecom, W. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30 (12), 1646–1648.
- [30] Warther, D.; Bolze, F.; Léonard, J.; Gug, S.; Specht, A.; Puliti, D.; Sun, X.-H.; Kessler, P.; Lutz, Y.; Vonesch, J.-L.; Winsor, B.; Nicoud, J.-F.; Goeldner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (8), 2585–2590.
- [31] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 4891–4932.
- [32] Goeb, S.; Ziesel, R. *Org. Lett.* **2007**, 9 (5), 737–740.
- [33] Killoran, J.; Allen, L.; Gallagher, J. F.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2002**, 17, 1862–1863.
- [34] Daly, H. C.; Sampedro, G.; Bon, C.; Wu, D.; Ismail, G.; Cahill, R. A.; O'Shea, D. F. *Eur J Med Chem.* **2017**, 135, 392–400.
- [35] Coskun, A.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org Lett.* **2007**, 9 (4), 607–609.
- [36] Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (9), 2290–2310.
- [37] Bessette, A.; Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (10), 3342–3405.
- [38] Zhao, W.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (11), 1677–1679.
- [39] Donyagina, V. F.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Lukyanets, E. A. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49 (42), 6152–6154.
- [40] Diaz-Rodriguez, R. M.; Burke, L.; Robertson, K. N.; Thompson, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (11), 2139–2147.
- [41] Lakowicz J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*, 3rd ed. Springer, New York, **2006**.
- [42] Namba, K.; Osawa, A.; Ishizaka, S.; Kitamura, N.; Tanino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (30), 11466–11469.
- [43] Namba, K.; Osawa, A.; Nakayama, A.; Mera, A.; Tano, F.; Chuman, Y.; Sakuda, E.; Taketsugu, T.; Sakaguchi, K.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (2), 1083–1093.
- [44] Verbelen, B.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2016**, 18 (24), 6412–6415.
- [45] Namba, K.; Mera, A.; Osawa, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Org. Lett.* **2012**, 14 (21), 5554–5557.
- [46] B. M. Lynch; Y. Hung. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 218–219.
- [47] Nyffenegger, C.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Jarry, C.; Léger, J.; Guillaumet, G. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 9567–9573.
- [48] Sirbu, D.; Diharce, J.; Martinić, I.; Chopin, N.; Eliseeva, S. V.; Gérald G.; Petoud., S.; Bonnet, P.; Suzenet, F. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (54), 7776–7779.
- [49] Tiemann, F. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1891, 4162–4167.
- [50] Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7384–7395.
- [51] Carra, C.; Bally, T.; Albini, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5552–5562.
- [52] Hrovat, D. A.; Waali, E. E.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8698–8699.

- [53] Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc. Resumed.* **1965**, 4831–4837.
- [54] Boyle, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3880–3882.
- [55] Kauer, J. C.; Carboni, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2633–2637
- [56] Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (18), 6928–6934.
- [57] Nyffenegger, C.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Guillaumet, G. *Synlett.* **2009**, 2009 (08), 1318–1320.
- [58] Suzenet, F.; Sirbu, D.; Guillaumet, G.; Bonnet, P. **2017**, WO2017013135A1
- [59] Darses, B.; Rodrigues, R.; Neuville, L.; Mazurais, M.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (3), 493–508.
- [60] Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361–362.
- [61] Gunasekaran, A.; Trudell, M. L.; Boyer, J. H. *Heteroat. Chem.* **1994**, 5, 441–446.
- [62] Prakash, O.; Gujral, H. K.; Rani, N.; Singh, S. P. *Synthetic Communications.* **2000**, 30, 417–425.
- [63] Sajiki, H.; Monguchi, Y.; Hattori, K.; Maegawa, T.; Hirota, K. *HETEROCYCLES.* **2009**, 79, 669.
- [64] Daniel, M.; Hiebel, M.-A.; Guillaumet, G.; Pasquinet, E.; Suzenet, F. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, 26, 1525–1529.
- [65] Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (6), 2216–2223.
- [66] Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2327–2329.
- [67] Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935–6936.
- [68] Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 598–600.
- [69] Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5996–6005
- [70] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744–6746.
- [71] Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (37), 8605–8608.
- [72] Manna, S.; Serebrennikova, P. O.; Utepova, I. A.; Antonchick, A. P.; Chupakhin, O. N. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4588–4591.
- [73] Samanta, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5518–5521.
- [74] Wang, H.; Jung, H.; Song, F.; Zhu, S.; Bai, Z.; Chen, D.; He, G.; Chang, S.; Chen, G. *Nat. Chem.* **2021**, 13 (4), 378–385.
- [75] Yakaiah, T.; Lingaiah, B. P. V.; Narsaiah, B.; Shireesha, B.; Ashok Kumar, B.; Gururaj, S.; Parthasarathy, T.; Sridhar, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (12), 3445–3453.
- [76] Balwe, S. G.; Jeong, Y. T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (8), 1287–1296.
- [77] Abet, V.; Nuñez, A.; Mendicuti, F.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (22), 8800–8807
- [78] Bunyan, P. J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 42–49.

- [79] Qu, Z.; Wang, P.; Chen, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Chinese Chem. Lett.* **2021**, 32 (8), 2582–2586.
- [80] Xie, F.; Qi, Z.; Li, X. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (45), 11862–11866
- [81] Zheng, Q.-Z.; Feng, P.; Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2013**, 15 (16), 4262–4265.
- [82] Jismy, B.; El Qami, A.; Pišlar, A.; Frlan, R.; Kos, J.; Gobec, S.; Knez, D.; Abarbri, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112911.
- [83] Krishnammagari, S. K.; Cho, B. G.; Kim, J. T.; Jeong, Y. T. *Synthetic Commun.* **2018**, 48 (20), 2663–2674.
- [84] Krishnammagari, S. K.; Jeong, Y. T. *Polycyclic Aromatic Compounds.* **2020**, 40 (4), 1068–1083.
- [85] Ramle, A. Q.; Fei, C. C.; Tiekink, E. R. T.; Basirun, W. J. *RSC Adv.* **2021**, 11 (40), 24647–24651.
- [86] Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (18), 7119–7122.
- [87] Yamashita, Y.; Hayashi, T.; Masumura, M., *Chem. Lett.* **1980**, 1133–1136.
- [88] Zhao, J.; Wu, C.; Li, P.; Ai, W.; Chen, H.; Wang, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (16), 6837–6843.
- [89] Nuñez, A.; Viedma, A. G.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Synlett* **2002**, 2002 (7), 1093–1096.
- [90] Jiang, L.; Yu, X.; Fang, B.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (40), 8102–8107.
- [91] Gilchrist, T. L.; Moody, C. J. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 409–435.
- [92] Franz, J. A.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 583–591.
- [93] Cho, G. Y.; Bolm, C. *Tetrahedron Letters.* **2005**, 46, 8007–8008.
- [94] García Mancheño, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2951–2954.
- [95] Bizet, V.; Hendriks, C. M. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3378–3390.
- [96] Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2349–2352.
- [97] Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3572–3585.
- [98] Lai, C.; Mathieu, G.; Gabrielli Tabarez, L. P.; Lebel, H. *Chem.–A Eur. J.* **2019**, 25, 9423–9426.
- [99] Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O’Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. – A Eur. J.* **2007**, 13 (1), 150–157
- [100] Marchand, P.; Bazin, M.-A.; Pagniez, F.; Rivière, G.; Boderio, L.; Marhadour, S.; Nourrisson, M.-R.; Picot, C.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Baratte, B.; Sauvain, M.; Pareja, D. C.; Vaisberg, A. J.; Pape, P. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 381–395.
- [101] Deng, C.-L.; Guo, S.-M.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1457–1462.
- [102] Kim, D. J.; Jung, S. J.; Park, G. Y.; Yang, J. H.; Choi, D. H.; Eum, S. J.; Lee, J. D. *KR 2017025810 A*, **2017**.
- [103] Caldwell, J. J.; Veillard, N.; Collins, I. *Tetrahedron.* **2012**, 68 (47), 9713–9728.
- [104] Buesking, A. W.; Sparks, R. B.; Combs, A. P.; Douty, B.; Falahatpisheh, N.; Shao, L.; Shepard, S.; Yue, E. W. *Chem. Abstr.* **2017**, 105607.
- [105] Meehan, S.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (11), 3779–3781.
- [106] Heintzelman, R. W.; Bailey, R. B.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (12), 2207–2209.

- [107] Berghian, C.; Darabantu, M.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron*. **2005**, 61 (40), 9637–9644.
- [108] Shi, X.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Ad. Syn. Cat.* **2019**, 361 (20), 4748–4760.
- [109] Kuo, G.-H.; Wang, A.; Emanuel, S.; Deangelis, A.; Zhang, R.; Connolly, P. J.; Murray, W. V.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Johnson, D.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Chen, X. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (6), 1886–1900.
- [110] Collibee, S. E.; Bergnes, G.; Muci, A.; Browne, W. F.; Garard, M.; Hinken, A. C.; Russell, A. J.; Suehiro, I.; Hartman, J.; Kawas, R.; Lu, P.-P.; Lee, K. H.; Marquez, D.; Tomlinson, M.; Xu, D.; Kennedy, A.; Hwee, D.; Schaletzky, J.; Leung, K.; Malik, F. I.; Morgans, D. J.; Morgan, B. P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (4), 354–358.
- [111] Kuang, R.; Ting, P.; Ali, A.; Wu, H.; Berlin, M.; Stamford, A.; Wang, H.; Zhou, G.; Kim, D.; Deng, Q.; Lim, Y.-H.; Yu, Y. WO2016081290A1, **2016**.
- [112] Kling, A.; Mack, H.; Jantos, K.; Moeller, A.; Hornberger, W.; Hutchins, C. W. WO2010094755A1, **2010**.
- [113] Li, J. J.; Carson, K. G.; Trivedi, B. K.; Yue, W. S.; Ye, Q.; Glynn, R. A.; Miller, S. R.; Connor, D. T.; Roth, B. D.; Luly, J. R.; Low, J. E.; Heilig, D. J.; Yang, W.; Qin, S.; Hunt, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (17), 3777–3790.
- [114] Ejjoumany, A.; Belaroussi, R.; El Hakmaoui, A.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Buron, F.; Routier, S. *Molecules*. **2018**, 23 (11), 2740/1-2740/15.
- [115] Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K.; *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1523–1541.
- [116] Joule, J. A.; Mills, K.; *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [117] Kim, D. J.; Jung, S. J.; Park, G. Y.; Yang, J. H.; Choi, D. H.; Eum, S. J.; Lee, J. D. KR 2017025810 A, **2017**.
- [118] Verniest, G.; Wang, X.; Kimpe, N. D.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (2), 424–433.
- [119] Lange, B. H. WO2003055477 A1, **2003**.
- [120] KomReddy, V.; Rillema, D. P.; Nguyen, H.; Kadel, L. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, 56 (3), 972–979.
- [121] Bronner, C.; Wenger, O. S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16 (8), 3617–3622.
- [122] Eastwood, P.; Esteve, C.; González, J.; Fonquerna, S.; Aiguadé, J.; Carranco, I.; Doménech, T.; Aparici, M.; Miralpeix, M.; Albertí, J.; Córdoba, M.; Fernández, R.; Pont, M.; Godessart, N.; Prats, N.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Nueda, A.; Vidal, B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2 (3), 213–218.
- [123] Wang, L.; Taniguchi, Y.; Okamura, H.; Sasaki, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25 (14), 3853–3860.
- [124] Caldwell, J. J.; Veillard, N.; Collins, I. *Tetrahedron*. **2012**, 68 (47), 9713–9728.
- [125] Konradi, A.; Pleiss, M.; Thorsett, E.; Ashwell, S.; Welmaker, G.; Kreft, A.; Sarantakis, D.; Dressen, D.; Grant, F.; et al. WO2000043372A1, **2000**.
- [126] Waterson, A. G.; Stevens, K. L.; Reno, M. J.; Zhang, Y.-M.; Boros, E. E.; Bouvier, F.; Rastagar, A.; Uehling, D. E.; Dickerson, S. H.; Reep, B.; McDonald, O. B.; Wood, E. R.; Rusnak, D. W.; Alligood, K. J.; Rudolph, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (9), 2419–2422.
- [127] Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (20), 4280–4280.
- [128] Wauchope, O. R.; Velasquez, M.; Seley-Radtke, K. *Synthesis*. **2012**, 44 (22), 3496–3504.

- [129] Xing, L.; Zhang, Y.; Li, B.; Du, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21 (7), 1989–1993.
- [130] Gallos, J.; Varvoglis, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1999.
- [131] Hirschhäuser, C.; Haseler, C. A.; Gallagher, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (22), 5162–5165.
- [132] Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (2), 499–504.
- [133] Aroua, S.; Todorova, T. K.; Hommes, P.; Chamoreau, L.-M.; Reissig, H.-U.; Mougel, V.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2017**, 56 (10), 5930–5940.
- [134] Hendricks, R. T.; Hermann, J.; Kondru, R.; Lou, Y.; Lynch, S. M.; Owens, T. D.; Soth, M. US20110230462 A1, **2011**.
- [135] Demay-Drouhard, P.; Baumgartner, T. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (22), 14627–14633.
- [136] Bal, A.; Maiti, S.; Mal, P. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (18), 11278–11287.
- [137] Mondal, R. R.; Khamarui, S.; Maiti, D. K. *Org. Lett.* **2017**, 19 (21), 5964–5967.
- [138] Guo, Y.; Pei, C.; Jana, S.; Koenigs, R. M. *ACS Catal.* **2021**, 11 (1), 337–342.
- [139] Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (45), 12163–12167.
- [140] Jung, H.; Keum, H.; Kweon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (12), 5811–5818.
- [141] Tian, X.; Song, L.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem.* **2020**, 132 (30), 12441–12445.
- [142] Shutske, G. M.; Huger, F. P. *J. heterocyclic. chem.* **1988**, 25 (3), 703–709.
- [143] Gillespie, J. E.; Morrill, C.; Phipps, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (25), 9355–9360.
- [144] Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (6), 934–936.
- [145] Tian, X.; Song, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, 21 (11), 4327–4330.
- [146] Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (19), 2758–2764.
- [147] Lindley, J. M.; McRobbie, I. M.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 982–994.
- [148] Göppert-Mayer, M. *Ann. Phys.* **1931**, 401 (3), 273–294.
- [149] Denk, W.; Strickler, J. H.; Webb, W. W. *Science*. **1990**, 248 (4951), 73–76.
- [150] Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48 (18), 3244–3266.
- [151] Zipfel, W. R.; Koenigs, R. M.; Webb, W. W. *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21 (11), 1369–1377.
- [152] Xu, C.; Webb, W. W. *J. Opt. Soc. Am. B, JOSAB* **1996**, 13 (3), 481–491.
- [153] Li, D.; Feng, Y.; Lin, J.; Chen, M.; Wang, S.; Wang, X.; Sheng, H.; Shao, Z.; Zhu, M.; Meng, X. *Sens. Act. B: Chem.* **2016**, 222, 483–491.
- [154] Kim, H. J.; Heo, C. H.; Kim, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (47), 17969–17977.
- [155] Bae, S. K.; Heo, C. H.; Choi, D. J.; Sen, D.; Joe, E.-H.; Cho, B. R.; Kim, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (26), 9915–9923.
- [156] Ehrlich, J. E.; Wu, X. L.; Lee, I.-Y. S.; Hu, Z.-Y.; Röckel, H.; Marder, S. R.; Perry, J. W. *Opt. Lett.* **1997**, 22 (24), 1843–1845.
- [157] Mongin, O.; Porrès, L.; Charlot, M.; Katan, C.; Blanchard-Desce, M. *Chem. – A Eur. J.* **2007**, 13 (5), 1481–1498.

- [158] Arnbjerg, J.; Jiménez-Banzo, A.; Paterson, M. J.; Nonell, S.; Borrell, J. I.; Christiansen, O.; Ogilby, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (16), 5188–5199.
- [159] Senge, M. O.; Fazekas, M.; Notaras, E. G. A.; Blau, W. J.; Zawadzka, M.; Locos, O. B.; Ni Mhuircheartaigh, E. M. *Adv. Mater.* **2007**, 19 (19), 2737–2774.
- [160] Pascal, S.; David, S.; Andraud, C.; Maury, O. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 1–46.
- [161] Wang, Y.; Wu, H.; Li, P.; Chen, S.; Jones, L. O.; Mosquera, M. A.; Zhang, L.; Cai, K.; Chen, H.; Chen, X.-Y.; Stern, C. L.; Wasielewski, M. R.; Ratner, M. A.; Schatz, G. C.; Stoddart, J. F. *Nat Commun.* **2020**, 11 (1), 4633.
- [162] Wang, B.; Li, Y.; Zhou, Y.; Xiong, C.; Wang, X. CN2019-10476804A. **2019**.
- [163] Zhao, X.; Liu, Z. *J. Chem. Research.* **2013**, 37 (7), 425–426.
- [164] Cavalier, J.-F.; Burton, M.; Tollenaere, C. D.; Dussart, F.; Marchand, C.; Rees, J.-F.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis.* **2001**, 2001 (05), 0768–0772.
- [165] Pagoria, P. F.; Zhang, M. X. WO2010123806A1, **2010**.
- [166] Liao, B.-S.; Liu, S.-T. *Catalysis Communications.* **2013**, 32, 28–31.
- [167] Lizano, E.; Grima, J.; Pujol, M. D. *Synlett.* **2019**, 30 (17), 2000–2003.
- [168] Qian, Y.; Corbett, W. L.; Berthel, S. J.; Choi, D. S.; Dvorožniak, M. T.; Geng, W.; Gillespie, P.; Guertin, K. R.; Haynes, N.-E.; Kester, R. F.; Mennona, F. A.; Moore, D.; Racha, J.; Radinov, R.; Sarabu, R.; Scott, N. R.; Grimsby, J.; Mallalieu, N. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4 (4), 414–418.
- [169] Lakshmireddy, V. M.; Naga Veera, Y.; Reddy, T. J.; Rao, V. J.; China Raju, B. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8 (8), 1380–1384.
- [170] Beard, C. D.; Lee, V.; Whittle, C. E. US 2006/0183758A1. **2006**.
- [171] Wang, X.; Rabbat, P.; O'Shea, P.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (22), 4335–4338.
- [172] Cottineau, B.; O'Shea, D. F. *Tetrahedron.* **2007**, 63 (41), 10354–10362.
- [173] Black, C.; Hughes, G.; Wang, Z. WO1997040012A1, **1997**.
- [174] Getmanenko, Y. A.; Twieg, R. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (3), 830–839.
- [175] Gaviña, P.; Tatay, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (20), 3471–3473.
- [176] Colasson, B. X.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Synlett.* **2002**, 2002 (2), 271–272.
- [177] Dong, H.; Cai, S.; Tian, Y. E.; Chen, L.; Yu, Z.; Yin, F.; Bi, S.; Liu, L.; Wu, L. WO2012065297A1. **2012**.
- [178] Lützen, A.; Hapke, M.; Staats, H.; Bunzen, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003 (20), 3948–3957.
- [179] Bailey, N.; Pickering, P. L.; Wilson, D. M. WO2006097691A1, **2006**.
- [180] Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004 (4), 695–709.
- [181] Williams, R.T.A.; Winfield, A.S.; Miller, N.J. *Analyst.* **1983**, 108, 1067–1071.
- [182] Nakada, M.; Usui, K. *HETEROCYCLES* **2014**, 88 (2), 1539–1551.

Moussa Ndiaye

Synthèse de composés hétéroaromatiques polyazotés tricycliques et pentacycliques et caractérisation de leurs propriétés de fluorescence.

Résumé

Au cours de ces dernières décennies, les techniques de fluorescence ont connu un essor considérable dans l'étude du mécanisme du vivant. L'élaboration, la conception et les applications de divers fluorophores organiques ont été rapportés. Bien que largement utilisés, les sondes fluorescentes les plus communes souffrent encore de quelques limitations : faible résistance au phénomène de photoblanchiment, faible solubilité en milieu aqueux, difficulté d'absorber et d'émettre dans le proche infra-rouge, une durée de vie relativement courte, ou leur toxicité. Ainsi le développement de nouveaux squelettes fluorescents possédant des propriétés de fluorescence complémentaires aux fluorophores usuels reste un défi. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés durant cette thèse au développement de nouveaux composés tricycliques azotés ([6-5-5], [6-5-6]) principalement. La synthèse de ces tricycles repose sur la formation d'une liaison N-N via une réaction de cyclisation intramoléculaire à partir d'amines hétéroaromatiques en présence d'iode hypervalent. Afin d'accéder à ces tricycles, des couplages organométalliques de type Suzuki-Miyaura ou Stille ont été appliquées. Finalement, l'évaluation photophysique de ces tricycles ont révélé des propriétés de fluorescence prometteuses avec des rendements quantiques pouvant aller jusqu'à 74%, des longueurs d'ondes dans le domaine du visible, et de bonnes solubilités dans l'eau. Le dernier volet de cette thèse a porté sur l'élaboration de nouveaux pentacycles [6-5-5-5-6] polyazotés afin d'évaluer leurs propriétés de fluorescence à un photon puis à deux photons.

Mots clés : Fluorescence, fluorophores organiques, tricycles polyazotés et soufrés, couplages organométalliques, photoblanchiment, pentacycles polyazotés, liaison N-N.

Synthesis of tricyclic and pentacyclic polyazaheteroaromatic compounds and characterization of their fluorescence properties.

Summary

Over the last decades, fluorescence techniques have known a considerable development especially for biological application. The development, design and applications of various fluorophores were reported. Although widely used, the most commonly fluorescent probes still suffer from some limitations: low resistance to photobleaching, low solubility in aqueous media, difficulty of absorption and emission in near infrared, relatively short lifetime, and / or toxicity. Thus, the development of new fluorescent scaffolds with fluorescence properties complementary to the usual fluorophores remains a challenge. In this context, we were interested in the development of new nitrogen tricyclic compounds ([6-5-5] [6-5-6]) mainly. The synthesis of these tricycles was based on the formation of N-N bond through an intramolecular cyclisation reaction from heteroaromatic amines with a hypervalent iodine. In order to access these tricycles, various organometallic cross-coupling reactions like Suzuki-Miyaura and Stille were used. Finally, the photophysical evaluation of these tricycles revealed promising fluorescence properties with quantum yields of up to 74%, wavelengths in the visible range along with a good solubility in water. The last part of this thesis was focused on the synthesis of new pentacyclic polyazaheterocycles with a [6-5-5-5-6] pattern, which were evaluated for the one and two-photon spectroscopy applications.

Keywords : Fluorescence, nitrogenous or sulphurous tricycles, organometallic coupling, photobleaching, pentacyclic polyazaheterocycles, N-N bonds.



ICOA, Institut de Chimie Organique et
Analytique, rue de chartes, BP. 6759,
45067, Orléans Cedex 2- France

