

UNIVERSITE D'ORLEANS
ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES
BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT (SSBCV)
Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

UNIVERSITE EUROMED DE FES
CENTRE D'ETUDES DOCTORALES DE L'UEMF
Ecole d'Ingénieur en Biomédical et Biotechnologie

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Sarah NASSIRI

Soutenue le : 20 Février 2024

Pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université d'Orléans
et de l'Université Euromed de Fès

Discipline/ Spécialité : Chimie/ Chimie organique

Fonctionnalisations régiosélectives de *N*-oxydes de pyrazolopyridines *via* des réactions de C-H activation pallado-catalysées

THÈSE dirigée par :

M. Saïd EL KAZZOULI
M. Franck SUZENET

Professeur, Université Euromed de Fès
Professeur, Université d'Orléans

CO-DIRECTEUR :

M. Mostapha BOUSMINA
M. Gérald GUILLAUMET

Professeur, Université Euromed de Fès
Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

M. Jean-François BRIERE
M. El Mostapha RAKIB

Directeur de recherche, CNRS, Université Rouen Normandie
Professeur, Université Sultan Moulay Slimane Beni Mellal

JURY :

M. Jean-François BRIERE
M. El Mostapha RAKIB
M. Jacques LEBRETON
M. Youssef KANDRI RODI
M. Mostapha BOUSMINA
M. Gérald GUILLAUMET
M. Franck SUZENET
M. Saïd EL KAZZOULI

Directeur de recherche, CNRS, Université Rouen Normandie
Professeur, Université Sultan Moulay Slimane Beni Mellal
Professeur, Université de Nantes, Président de jury
Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès
Professeur, Université Euromed de Fès
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Euromed de Fès

*«Our Greatest Weakness Lies In Giving Up. The Most Certain
Way To Succeed Is Always To Try Just One More Time»*

Thomas Edison

Remerciement

Au terme de ce projet de thèse mené en cotutelle entre le laboratoire de chimie médicinale et de méthodologie de synthèse à l'université Euromed de Fès et l'institut de chimie organique et analytique à l'université d'Orléans, je tiens à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je souhaite tout d'abord exprimer ma plus profonde gratitude et rendre un hommage sincère à la mémoire de chère mère **Fatima**. Ta présence a été un cadeau précieux et je suis reconnaissante d'avoir eu une maman aussi merveilleuse et aimante. Ta lumière continuera de briller en moi et ton amour restera gravé dans mon cœur.

Mes remerciements s'adressent également à mon père **Mohammed**, mes frères **Taoufik**, **Youness** et **Saïd**, ma belle-sœur **Aicha**, mes tantes **Aicha**, **Khaira** et **Saida** et mes cousins **Amine**, **Othmane** et **Hamza**, qui m'ont soutenue tout au long de ce parcours exigeant. Leur amour, leurs encouragements et leur soutien indéfectible ont été une source d'énergie et de motivation dans les moments les plus difficiles.

A mes directeurs de thèse Monsieur **Saïd EL KAZZOULI** et Monsieur **Franck SUZENET**, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour votre soutien continu et votre accompagnement tout au long de mon parcours de thèse. Votre expertise, votre patience et votre dévouement ont été d'une valeur inestimable, et je suis profondément reconnaissante de vous avoir eu comme directeurs de thèse.

Je tiens également à remercier infiniment mes co-directeurs Monsieur **Gérald GUILLAUMET** de m'avoir guidé, conseillé et encadré tout au long de cette thèse et pour tous ses conseils éclairés et ses remarques constructives. Le savoir acquis à ses côtés fut immense. Un grand merci également pour sa constante disponibilité lors de la correction de mon manuscrit, et à Monsieur **Mostapha BOUSMINA**, le président de l'université Euromed de Fès, pour son accueil chaleureux

et son soutien au projet de thèse, ainsi que pour l'environnement scientifique qui nous assure afin de mener à bien nos travaux de recherches.

Je remercie vivement Monsieur **Jean François BRIERE**, Directeur de recherche à la CNRS, Rouen, Monsieur **El Mostapha RAKIB**, Professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane Beni Mellal, Monsieur **Jacques LEBRETON**, Professeur à l'Université de Nantes et Monsieur **Youssef KANDRI RODI**, Professeur à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Professeur **Marie-Aude HIEBEL**, Professeur **Nabil EL BRAHMI**, un grand merci pour vos remarques et commentaires très enrichissants lors des réunions d'équipe et lors de vos passages au laboratoire à l'ICOA ou à l'Euromed. Merci également pour votre gentillesse et votre bonne humeur et bien sûr pour votre disponibilité inconditionnelle.

Pendant ma thèse, j'ai eu l'occasion de travailler sur deux sites différents, chose qui m'a permis de rencontrer plusieurs personnes, qui me sont si chères aujourd'hui. A présent, je souhaite leur exprimer ma profonde gratitude pour tous les moments de joie, d'encouragement, de bonheur et de folie.

Un grand merci à mes collègues des laboratoires 2 et 3 (anciens et nouveaux), et surtout ceux que j'ai côtoyés et qui ont rendu mes journées de travail si agréables. **Moussa, Otmene, Matthieu, Benjamin, Baptiste, Rachelle, Paul, Angelo et Thibault**.

Tous mes remerciements aux membres du LCMMS ; qui, au cours de ces années, m'ont encouragée, aidée et permise de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : **Khaoula, Chaimae, Abdelali, Nassima, Mehdi, Yassine, Omar, Suleiman, Khalid, Amira, Abdelmoula, Wissal, Yahya et Heritier** ainsi qu'**Amine, Hajar, Amina, Mohammed et Marouane** du labo voisin, nous ne sommes plus des collègues, mais plutôt une famille. Merci pour les repas partagés, les discussions professionnelles et personnelles, les fous rires au labo et les sorties non organisées.

Je tiens également à remercier les stagiaires avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler et qui m'ont aidée dans mes projets de thèse : **Souad, Bouthaina** et plus particulièrement **Hassan** qui n'est plus

aujourd'hui un stagiaire, mais un doctorant. Merci pour ta gentillesse, ton aide et tes histoires infinies.

Au cours de mon passage à Orléans j'ai eu la chance de rencontrer des personnes en or qui ont rendu mon séjour incroyable, je me suis toujours sentie comme chez moi là-bas avec leur bienveillance, leur temps, leur bonne humeur et leur fraternité. Merci **Zineb, Sokaina, Rim** et je n'oublie pas bien sûr la famille des **Roses, Papa cheikh, Brahim, Imane, Ahmed, Sarra, Marechal, Chia, Touré, Waly, Yaniss, Jamila, Djamil, Solène, Salima, Zainab, ...** Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez et vous êtes en train de faire pour moi, je n'oublierai jamais les moments agréables que nous avons passés ensemble.

Enfin je souhaite adresser mes plus profonds remerciements à mes amis qui me soutiennent depuis déjà des années et qui sont toujours à mes côtés **Jihane, Dounia, Sanae, Salim, Satteih, Safae, Ikram et Redouane.**

Merci à toute personne qui a contribué de près ou de loin à ce que je suis.

Table des matières

Liste des figures :	8
Liste des schémas :	9
Liste des tableaux :	12
Liste des abréviations :	13
Introduction générale.....	14
Chapitre 1 :	17
Analyse bibliographique sur la création de liaison C-C	17
Introduction	18
De couplage croisé vers la C-H activation :	19
I. Couplage croisé Csp^2 - Csp^2 :	19
1. Définition :	19
2. Mécanisme :	21
3. Exemples :	23
II. C-H Activation :	27
1. Définition :	27
2. Mécanisme :	29
3. Applications des réactions de C-H activation en synthèse organique :	34
Conclusion.....	37
Chapitre 2.....	39
L'azaindazole : Synthèse, réactivité et applications.....	39
Introduction	40
I. 7-Azaindazole :	40
1. Synthèse :	41
2. Propriétés biologiques de dérivés du 7-azaindazole :	45
3. Réactivité vis-à-vis de la C-H activation :	49
II. 4-Azaindazole :	50
1. Synthèse :	50
2. Propriétés biologiques de dérivés du 4-azaindazole :	54
3. Réactivité vis-à-vis de la C-H activation :	55
Chapitre 3.....	58
Arylation oxydative du 7-azaindazole <i>N</i> -oxyde	58
Introduction :	59
I. Généralités sur la réaction d'arylation oxydative :	59

1. Définition :	59
2. Mécanisme :	60
II. Exemples de réaction d'arylation oxydative régiosélective :	61
III. Fonctionnalisation régiosélective du 7-azaindazole <i>N</i> -oxyde <i>via</i> la réaction d'arylation oxydative :	66
1. Objectif :	66
2. Schéma rétrosynthétique :	66
3. Préparations des produits de départ :	67
4. Arylation oxydative des 7-azaindazole <i>N</i> -oxydes :	68
5. Réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde :	78
6. Déprotection :	78
IV. Evaluation biologique des molécules synthétisées :	78
Conclusion :	81
Chapitre 4.....	83
Alcénylation oxydative des 4- et 7-azaindazole <i>N</i>-oxydes.....	83
Introduction :	84
I. Généralités sur la réaction d'alcénylation oxydative :	85
1. Définition :	85
2. Mécanisme :	86
II. Exemples de réaction d'alcénylation oxydative régiosélective :	87
1. L'utilisation d'un groupement directeur :	87
2. L'utilisation d'une fonction <i>N</i> -oxyde comme groupement directeur :	92
III. Fonctionnalisation régiosélective du 4- et 7-azaindazoles par la réaction d'alcénylation oxydative	95
1. Objectif	95
2. Alcénylation oxydative sur le 1 <i>H</i> -4-azaindazole	95
3. Alcénylation oxydative sur le 1 <i>H</i> -7-azaindazole	102
Conclusion.....	110
Chapitre 5.....	111
Arylation directe du 7-azaindazole <i>N</i>-oxyde.....	111
Introduction :	112
I. Généralité sur la réaction d'arylation directe :	113
1. Définition :	113
2. Mécanisme :	114
II. Exemples de réaction d'arylation directe régiosélective :	115
1. Indole et azaindole :	116

2. Imidazo[1,2- <i>a</i>]pyrazine :	118
3. Pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidines :	120
4. Indazole :	120
5. Pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridines :	121
6. Utilisation de la fonction <i>N</i> -oxyde comme groupement directeur :	122
III. Fonctionnalisation régiosélective du 7-azaindazole par la réaction d'arylation directe	
124	
1. Objectif :	124
2. Arylation directe sur le 7-azaindazole :	124
Conclusion et perspectives :	130
Conclusion générale et perspectives	132
Partie expérimentale	135
General information	136
General procedures and data characterization:	136
I. Chapter 3. Oxidative arylation of 7-azaindazole <i>N</i> -oxide.....	136
II. Chapter 4: Oxidative alkenylation of 4/7-azaindazole <i>N</i> -oxide	152
Références	164
Productions scientifiques	180

Liste des figures :

Figure 1: C-H activation versus Couplage croisé.....	28
Figure 2: Le couplage direct.....	28
Figure 3: Le couplage oxydant.....	29
Figure 4: La famille de pyrazolopyridines	40
Figure 5: La tautométrie du 7-azaindazole.....	41
Figure 6: Dérivés du 7-azaindazole présentant des propriétés anticancéreuses	46
Figure 7: Molécule avec activité antivirale	47
Figure 8: Exemples de molécules de 7-azaindazole présentant une activité anti-inflammatoire	48
Figure 9: Molécule reconnue comme antagoniste du récepteur muscarinique M1	48
Figure 10: Noyau azaindazole utilisé dans le traitement de la schizophrénie	49
Figure 11: Exemples de dérivés du 4-azaindazole présentant des activités biologiques.....	55
Figure 12: Schéma rétrosynthétique.....	66
Figure 13: Liste des dérivés de 7-azaindazole retenus pour les évaluations biologiques.....	79
Figure 14: Spectre RMN proton du composé 23a	104
Figure 15: Spectre RMN ¹³ C-DEPT 135 du composé 23a	105
Figure 16: Spectre RMN HSQC du composé 23a	105
Figure 17: Etude cinétique de la réaction d'alcénylation oxydative du 7-azaindazole	106
Figure 18: Exemples des groupements directeurs.....	115

Liste des schémas :

Schéma 1: Réactions de couplage croisé	21
Schéma 2: Cycle catalytique des réactions de couplage croisé	22
Schéma 3: Addition oxydante	22
Schéma 4: Transmétallation	23
Schéma 5: Elimination réductrice.....	23
Schéma 6: Synthèse de 5-aryl-1-méthyl-4-nitoimidazoles par réaction de Suzuki	24
Schéma 7: Synthèse de 3-aryl-2,2-diméthylpropanoates de méthyle par réaction de Nigishi.....	24
Schéma 8: Synthèse des composés antimycobactériens par réaction de Stille.....	25
Schéma 9: Synthèse du précurseur de nicandrénones par réaction de Stille	25
Schéma 10: Synthèse de l'acide isodomoïque G par réaction de Hiyama.....	26
Schéma 11: Synthèse d'honokiol par réaction de Kumada-Corriu	26
Schéma 12: Les mécanismes de C-H activation	30
Schéma 13: Exemple du mécanisme d'addition oxydative	31
Schéma 14: Exemple du mécanisme de métathèse de la liaison σ	31
Schéma 15: Exemple du mécanisme de substitution électrophile	32
Schéma 16: Exemple du mécanisme de CMD	33
Schéma 17: Energies libres d'activation (Kcal/mol) pour l'arylation directe par la voie CMD.	34
Schéma 18: Synthèse de la Dragmacidine D.....	35
Schéma 19: Synthèse du Gamendazole	35
Schéma 20: Synthèse d'un agent anti bactérien à structure oxazolidinone	36
Schéma 21: Synthèse du Losartan et du Valsartan.....	37
Schéma 22: Synthèse de l'anacétrapib	37
Schéma 23: Travaux de l'équipe de B. Toche.....	41
Schéma 24: Travaux de l'équipe de Boruah.....	42
Schéma 26: Travaux de l'équipe d'Atmakur.....	42
Schéma 27: Travaux de l'équipe de Park	42
Schéma 28: Travaux de l'équipe de Rodrigues	43
Schéma 29: Travaux de l'équipe de Shang	43
Schéma 30: Travaux de l'équipe de Guillaumet.....	43
Schéma 31: Travaux de l'équipe de Vomero	44
Schéma 32: Travaux de l'équipe de Zheng	44
Schéma 33: Travaux de l'équipe de Teixeira	45
Schéma 34: Arylation directe du 6-chloro-7-azaindazole en position C3.....	49
Schéma 35: Arylation directe du 2H-7-azaindazole en position C3.....	50
Schéma 36: Arylation directe 1H-7-azaindazole en position C3.....	50
Schéma 37: Arylation directe de 1-Bn-7-azaindazole en position C3.....	50
Schéma 38: La première synthèse du 4-Azaindazole	51
Schéma 39: Travaux de l'équipe de Rao	51
Schéma 40: Travaux de l'équipe de Vovk.....	52
Schéma 41: Travaux de l'équipe de Schmidt	52
Schéma 42: Travaux de l'équipe de Werner	52
Schéma 43: Travaux de l'équipe de Burgdof	53
Schéma 44: Travaux de l'équipe de Starosotnikov	53
Schéma 45: Travaux de l'équipe de Kakimoto	54
Schéma 46: Travaux de l'équipe d'Hixon.....	54

Schéma 47: Arylation directe de 1H et 2H-4-azaindazole en position C3	56
Schéma 48: Arylation directe de 1H-4-azaindazole en positions C5 et C7	56
Schéma 49: Cycle catalytique de l'arylation oxydative	61
Schéma 50: Arylation oxydative de l'indole en positions C2 et C3	62
Schéma 51: Arylation oxydative du furane en position C2	62
Schéma 52: Arylation oxydative entre deux hétéroarènes différents	63
Schéma 53: Arylation oxydative de la pyridine N-oxyde en position C2	63
Schéma 54: Arylation oxydative de chromones en position C2	64
Schéma 55: Arylation oxydative des [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridines en position C7	64
Schéma 56: Arylation oxydative de pyrazolo[1,5-a]azines en position C7	65
Schéma 57: Arylation oxydative des pyrazolo[1,5-a]pyrazines en position C7	65
Schéma 58: Arylation oxydative des indazoles en position C7	66
Schéma 59: Synthèse du 1H-7-azaindazole	67
Schéma 60: N-Fonctionnalisation du 7-azaindazole	67
Schéma 61: N-Oxydation du 7-azaindazole	68
Schéma 62: Mécanisme plausible pour l'arylation oxydative	77
Schéma 63: Déoxygénation des dérivés du 7-azaindazole	78
Schéma 64: N-Déprotection du 7-azaindazole	78
Schéma 65: Cycle catalytique de l'alcénylation oxydative	87
Schéma 66: Alcénylation oxydative de l'indole en position C6	88
Schéma 67: Alcénylation oxydative de l'indole en position C5	88
Schéma 68: Alcénylation oxydative de l'indole en position C4	88
Schéma 69: Alcénylation oxydative de l'indole en position C7	89
Schéma 70: Alcénylation oxydative de l'indole en position C4	89
Schéma 71: Alcénylation oxydative de l'indole en position C7	90
Schéma 72: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C6	90
Schéma 73: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C7	91
Schéma 74: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C7	91
Schéma 75: Alcénylation oxydative de l'indazole en position C7	91
Schéma 76: Alcénylation oxydative de l'indazole en position C7	92
Schéma 77: Alcénylation oxydative de la quinoline en position C5	92
Schéma 78: Alcénylation oxydative de la pyridine N-oxyde en position C2	93
Schéma 79: Alcénylation oxydative du triazole N-oxyde	93
Schéma 80: Alcénylation oxydative du pyrazine N-oxyde	93
Schéma 81: Alcénylation oxydative de la quinoline N-oxyde	94
Schéma 82: Alcénylation oxydative du noyau quinoline N-oxyde	94
Schéma 83: Alcénylation oxydative de la quinoxaline N-oxyde	95
Schéma 84: Synthèse des dérivés du 4-azindazole N-oxyde	96
Schéma 85: Alcénylation oxydative et déprotection du 4-azaindazole N-oxyde	101
Schéma 86: Mécanisme plausible de l'alcénylation oxydative du 4-azindazole N-oxyde	102
Schéma 87: Synthèse des dérivés de 7-azaindazole N-oxyde	103
Schéma 88: Alcénylation oxydative du 7-azaindazole N-oxyde	103
Schéma 89: Expérience d'alcénylation oxydative dans le DMA	107
Schéma 90: Expérience d'alcénylation oxydative avec le palladium	108
Schéma 91: Mécanisme plausible pour l'alcénylation oxydative du 7-azaindazole N-oxyde et pour la formation du produit hydroxyle	108
Schéma 92: Cycle catalytique de l'arylation directe	115
Schéma 93: Arylation directe de l'indole en position C6	116

Schéma 94: Arylation directe de l'indole en position C4	116
Schéma 95: Arylation directe de l'indole en position C5	117
Schéma 96: Arylation directe de l'indole en position C4	117
Schéma 97: Arylation directe de l'indole en position C7	117
Schéma 98: Arylation directe de l'indole en position C4	118
Schéma 99: Arylation directe de l'azaindole en position C4	118
Schéma 100: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C5	118
Schéma 101: Mécanisme de l'arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C5	119
Schéma 102: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C5	119
Schéma 103: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C6	119
Schéma 104: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C8	120
Schéma 105: Arylation directe des pyrazolo[1,5-a]pyrimidines en positions C3 et C7	120
Schéma 106: Arylation directe de l'indazole en position C7	121
Schéma 107: Arylation directe des pyrazolo[1,5-a]pyridines en position C7	121
Schéma 108: Arylation directe des pyrazolo[1,5-a]pyridines en position C7	121
Schéma 109: Arylation directe de la pyridine N-oxyde	122
Schéma 110: Arylation directe du diazine N-oxyde	122
Schéma 111: Arylation directe de thiazoles N-oxydes	123
Schéma 112: Arylation oxydative d'imidazoles N-oxydes	123
Schéma 113: Arylation directe des quinolines N-oxydes	123
Schéma 114: Arylation directe du 7-azaindazole N-oxyde	124
Schéma 115: Arylation directe du 6-azaindazole N-oxyde	124

Liste des tableaux :

Tableau 1: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-méthyl-7-azaindazole	68
Tableau 2: Généralisation de la réaction d'arylation oxydative sur le 1-méthyl-7-azaindazole <i>N</i> -oxyde 5a	72
Tableau 3: Généralisation de la réaction d'arylation oxydative sur le 1-benzyl-7-azaindazole <i>N</i> -oxyde	74
Tableau 4: Résultats biologiques <i>in vitro</i>	80
Tableau 5: Optimisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 1-méthyl-4-azaindazole	96
Tableau 6: Généralisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 4-azaindazole	99
Tableau 7: Généralisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 7-azaindazole	109
Tableau 8: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-benzyl-7-azaindazole	126
Tableau 9: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-méthyl-7-azaindazole	128
Tableau 10: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 2-benzyl-7-azaindazole	129

Liste des abréviations :

APTS : Acide paratoluènesulfonique

Ar : Aryle

CuTC : Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCE : Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DMA : N,N-diméthylacétamide

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

TEA : Triéthylamine

GD : Groupement directeur

GP : Groupement protecteur

HFIP : Hexafluoroisopropanol

LC-MS : Spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide

M.O : Micro-onde

mCPBA : Acide méta-chloroperoxybenzoïque

NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone

[O] : Oxydant

Pcy₃.HBF₄ : Tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate

Pd(TFA)₂ : Palladium(II) trifluoroacetate

Phen : Phénanthroline

PivOH : Acide pivalique

Py : Pyridine

[{RhCl(cod)}₂] : Chlorure de (cyclooctadiène)rhodium dimérique

T.A : Température ambiante

TBAB : Tétrabutylammonium bromure

(^tBu)₂PMe.HBF₄ : Di-tert-butylmethylphosphine

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

Introduction générale

La chimie organique constitue depuis longtemps le pilier de la recherche en sciences chimiques, offrant des avancées significatives dans la synthèse de nouvelles molécules aux applications variées, des médicaments aux matériaux avancés. Au cœur de cette discipline se trouve la volonté constante de développer de nouvelles méthodes de synthèse, plus efficaces et plus durables, pour produire des composés chimiques d'importance croissante. Dans ce contexte, cette thèse s'articule sur le développement de méthodes novatrices pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone, utilisant des réactions de C-H activation comme outils de transformation.

La C-H activation est devenue une approche essentielle en chimie organique moderne, permettant la fonctionnalisation directe des liaisons carbone-hydrogène, éliminant ainsi l'étape préalable de préparation de groupes fonctionnels. Cette stratégie, de plus en plus prédominante, offre un potentiel considérable pour la synthèse de produits chimiques complexes, tout en réduisant la production de déchets et en améliorant l'efficacité globale du processus de synthèse.

L'objectif principal de cette thèse est d'explorer et de mettre en œuvre de nouvelles approches pour la synthèse de molécules bioactives utilisant la C-H activation comme méthode clé. Plus précisément, nous nous sommes concentrés sur deux composés hétérocycliques, le 4-azaindazole et le 7-azaindazole, en tant que molécules de base pour le développement de nos méthodes.

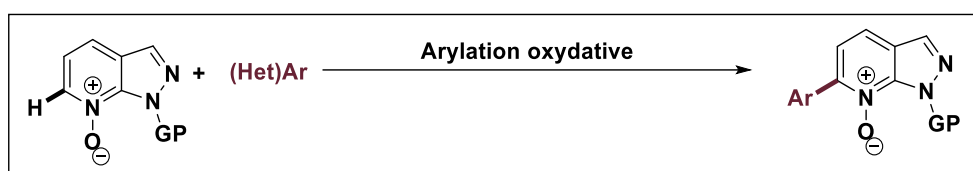
Le 4-azaindazole et le 7-azaindazole constituent une source privilégiée pour de nombreux sujets de recherche biomédicale et de découverte de médicaments, en raison de leurs structures uniques, ainsi que des activités biologiques qu'ils présentent. Ils apparaissent, de fait, comme des candidats idéaux pour l'exploration de nouvelles voies de synthèse. Cependant, jusqu'à présent, leur fonctionnalisation *via* des réactions de C-H activation a été relativement peu étudiée, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives passionnantes pour cette recherche.

Ce manuscrit de thèse détaillera nos efforts visant à développer des méthodes innovantes pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone sur les noyaux 4-azaindazole et 7-azaindazole.

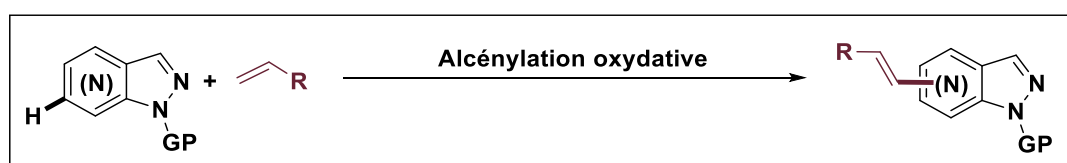
Le présent mémoire est structuré en cinq parties principales :

Les deux premiers chapitres, seront consacrés à une étude bibliographique approfondie, où nous contextualiserons le développement de nouvelles méthodes de synthèse de molécules bioactives en examinant les travaux antérieurs et les recherches existantes dans le domaine de la formation de liaisons carbone-carbone. Nous aborderons également les applications et les stratégies de synthèse des noyaux azaindazoliques, ainsi que leur réactivité vis-à-vis des couplages *via* les réactions de C-H activation.

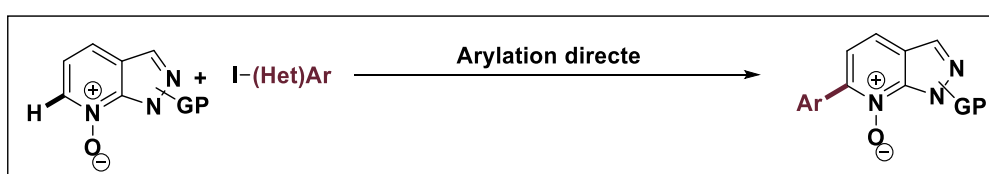
Dans le troisième chapitre, nous décrirons en détail notre méthodologie offrant l'accès à une série de dérivés du 7-azindazole régiosélectivement fonctionnalisés en position C6 *via* une réaction d'arylation oxydative, tout en mettant en évidence l'importance de cette réaction dans le domaine de synthèse de nouvelles molécules d'intérêt biologique.



Au cours du quatrième chapitre, nous débuterons par une brève description de la littérature concernant la réaction d'alcénylation oxydative, ainsi nous fournirons quelques exemples illustrant son application régiosélective sur divers noyaux hétérocycliques. Nous dévoilerons par la suite la stratégie que nous avons mis en œuvre pour les réactions d'alcénylation oxydative régiosélective au niveau de la position C5 et C6 du 4-azaindazole et du 7-azaindazole.



Le dernier chapitre mettra l'accent sur la réaction d'arylation directe et avec des exemples à l'appui, sur sa potentielle régiosélectivité. Nous exposerons nos travaux relatifs à l'optimisation d'une nouvelle stratégie permettant la fonctionnalisation régiosélective de dérivés du 7-azaindazole *N*-oxyde par une réaction d'arylation directe.



Chapitre 1 :

Analyse bibliographique sur la création de liaison C-C

Introduction

La liaison carbone-carbone est au cœur de la chimie organique, et notre capacité à synthétiser de nouvelles molécules organiques intéressantes est liée à la découverte de nouvelles méthodes permettant d'atteindre cet objectif.

Au cours des cinq dernières décennies, les chimistes organiciens ont de plus en plus utilisé des catalyseurs à base de métaux de transition comme outils pour les processus de formation de liaisons C-C. Parmi les réactions les plus couramment mise en œuvre pour ce faire, figurent les réactions de couplage croisé^{1,2,3,4} qui permettent le couplage de substrats d'une manière que l'on croyait auparavant impossible. De plus en plus, l'application de ces réactions devient un pilier de la construction efficace de molécules organiques complexes^{5,6}.

Malgré les progrès incontestables, les couplages croisés nécessitent deux substrats pré-fonctionnalisés, ce qui entraîne des synthèses longues et la formation de sous-produits indésirables. En revanche, l'activation de liaisons C-H^{7,8,9,10} représente une stratégie respectueuse de l'environnement et économiquement attrayante pour les synthèses organiques, permettant d'éviter les pré-fonctionnalisations et réduisant ainsi la génération de déchets potentiellement dangereux.

Dans ce contexte, ce chapitre vise à explorer l'évolution de la chimie organique en ce qui concerne la création de liaisons C-C, de la notion de couplage croisé à celle de l'activation de liaisons C-H, tout en fournissant une vue d'ensemble de chacune de ces stratégies.

¹ Buchwald, S. L. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; Springer Science & Business Media, 2002.

² Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2249–2295. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00443>.

³ Beletskaya, I. P.; Averin, A. D. *Pure Appl. Chem.* **2017**, 89, 1413–1428. <https://doi.org/10.1515/pac-2016-1110>.

⁴ Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, 34, 5497–5508. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00567>.

⁵ Newhouse, T.; S. Baran, P.; W. Hoffmann, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021. <https://doi.org/10.1039/B821200G>.

⁶ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657–4673. <https://doi.org/10.1021/jo1006812>.

⁷ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740–4761. <https://doi.org/10.1039/C1CS15083A>.

⁸ Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215–1292. <https://doi.org/10.1021/cr100280d>.

⁹ Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639. <https://doi.org/10.1021/ar000209h>.

¹⁰ Chen, D. Y.-K.; Youn, S. W. *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 9452–9474. <https://doi.org/10.1002/chem.201201329>.

De couplage croisé vers la C-H activation :

I. Couplage croisé Csp²-Csp² :

Les découvertes faites dans les années 1970^{11,12,13} concernant les réactions de couplage croisé, notamment la réaction de couplage des réactifs de Grignard¹⁴ sur le carbone sp², ont abouti à des avancées majeures dans ce domaine avec l'attribution du prix Nobel de chimie à trois chercheurs (Heck, Negishi et Suzuki) en décembre 2010.¹⁵ Ces réactions de couplage croisé ont impliqué l'utilisation de divers métaux de transition comme catalyseurs, de réactifs organométalliques et d'halogénures organiques. Elles ont permis la création de liaisons C-C entre des composés organiques insaturés, ouvrant la voie à la synthèse de molécules extrêmement complexes.^{16,17}

La simplicité et la fiabilité inhérentes à la formation de liaisons C-C, associées à la haute efficacité du processus catalytique, ont rendu ces réactions très répandues au sein de la communauté des chimistes.

1. Définition :

Les réactions de couplage croisé^{18,19,20,21,22} jouent un rôle essentiel dans la synthèse organique et la chimie organométallique, elles consistent en la formation d'une liaison C-C entre un électrophile organique (R¹-X) tel que les halogénures et les pseudohalogénures organiques (triflates, mésylates et tosylates) et un réactif organométallique (R²-M ; M= Mg, Li, Cu, Zn,

¹¹ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322. <https://doi.org/10.1021/jo00979a024>.

¹² Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.

¹³ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2).

¹⁴ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376. <https://doi.org/10.1021/ja00767a075>.

¹⁵ *All Nobel Prizes in Chemistry*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry> (accessed 2023-08-25).

¹⁶ Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.

¹⁷ Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 279–287. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01263-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01263-9).

¹⁸ Buskes, M. J.; Blanco, M.-J. *Molecules* **2020**, 25, 3493. <https://doi.org/10.3390/molecules25153493>.

¹⁹ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062–5085. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>.

²⁰ Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Molecules* **2020**, 25, 4500. <https://doi.org/10.3390/molecules25194500>.

²¹ Korch, K. M.; Watson, D. A. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8192–8228. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00628>.

²² Salih, K. S. M.; Baqi, Y. *Catalysts* **2020**, 10, 4. <https://doi.org/10.3390/catal10010004>.

Al, Zr, Sn, B et Si), en présence d'un catalyseur métallique [Met], Cette réaction aboutit à la création de produits de couplage croisé (R^1-R^2) dotés d'une nouvelle liaison C-C.

D'une manière générale, les catalyseurs les plus utilisés sont des complexes de métaux de transition des groupes 8 à 10, notamment le nickel (Ni) et le palladium (Pd).^{23,24} La préférence pour ces métaux repose sur leur capacité à subir des échanges d'oxydo réduction Ni(II)/Ni(0) et Pd(II)/Pd(0), ce qui est une exigence cruciale dans le cycle catalytique. Toutefois, parmi ces deux catalyseurs, les complexes de palladium offrent des avantages supérieurs pour les réactions de couplage croisé, notamment, en raison de leur moindre sensibilité à l'oxygène et leur moindre toxicité.

En ce qui concerne le nucléophile organométallique (R^2-M), différents noms ont été attribués aux réactions de couplage croisé en fonction du métal impliqué. Ces noms correspondent généralement à celui du chercheur qui a découvert la réaction. Par exemple, la réaction de Stille-Migita^{25,26} fait intervenir l'étain, celle de Suzuki-Miyaura^{27,28} utilise le bore et celle de Negishi^{29,30} se sert du zinc, etc.

Le nucléophile utilisé peut également se présenter sous la forme d'un alcène dans le cas de la réaction de Mizoroki-Heck. Cette séquence, catalysée par le palladium, implique le couplage entre des oléfines et des halogénures ou triflates de dérivés aromatiques ou vinyliques.

²³ B. Phapale, V.; J. Cárdenas, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598–1607.
<https://doi.org/10.1039/B805648J>.

²⁴ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442–4489.
<https://doi.org/10.1002/anie.200500368>.

²⁵ Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3040–3053.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00448>.

²⁶ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992–4998.
<https://doi.org/10.1021/ja00511a032>.

²⁷ Miyaura, N.; Suzuki, J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 0, 866–867.
<https://doi.org/10.1039/C39790000866>.

²⁸ Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
<https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.

²⁹ Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729–6731. <https://doi.org/10.1021/ja00437a067>.

³⁰ Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3508–3509.
<https://doi.org/10.1021/ja070235b>.

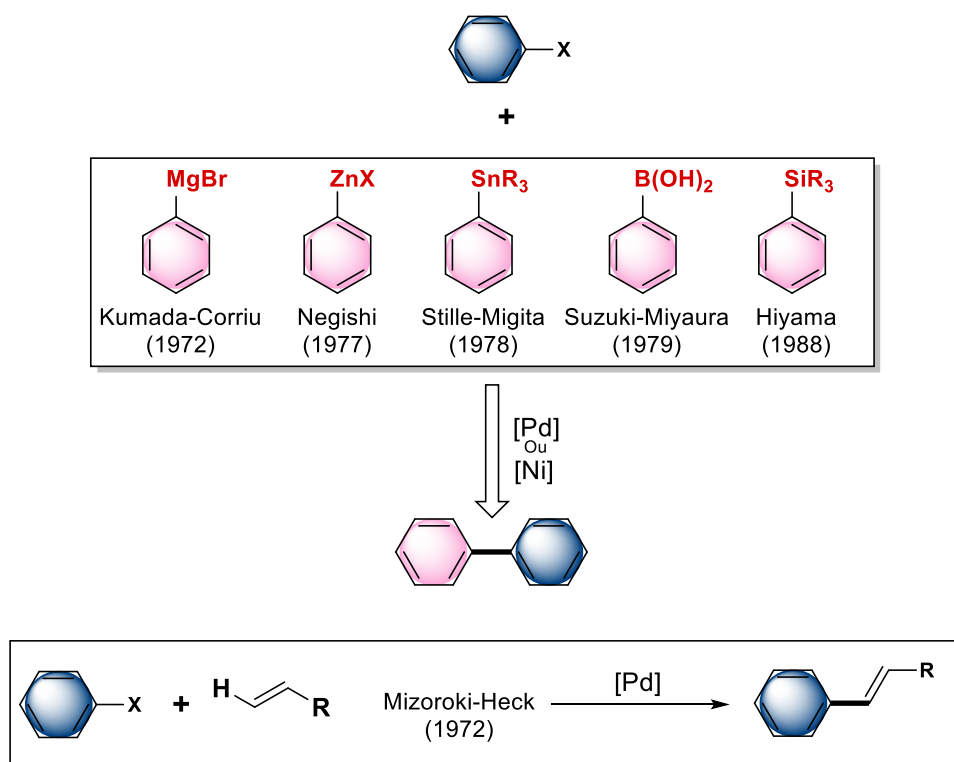


Schéma 1: Réactions de couplage croisé

2. Mécanisme :

a. Mécanisme général :

Les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium suivent un schéma catalytique général^{31,32,33,34} illustré dans le schéma 2. Commun à tous les types de réactions de couplage croisé, le cycle catalytique est initié par une addition oxydante de l'halogénure d'aryle (ou du pseudohalogénure) à l'espèce catalytique $\text{LnPd}(0)$. Par la suite, les processus divergent. Dans le couplage Mizoroki-Heck, la réaction se déroule par la coordination d'un alcène à l'espèce $\text{Pd}(\text{II})$, suivie de son insertion. L'espèce organopalladiée nouvellement formée subit ensuite une élimination PdHX pour engendrer le produit alcényle. Ensuite, l'élimination assistée par une base de HX à partir de $[\text{LnPd}(\text{H})(\text{X})]$ intervient pour régénérer le catalyseur $\text{LnPd}(0)$. En revanche, dans les réactions de Negishi et Suzuki-Miyaura (ainsi que dans les processus de couplage Corriu-Kumada, Stille et Hiyama), l'addition oxydante est suivie d'une transmétallation d'une espèce organométallique pour générer un intermédiaire $\text{Pd}(\text{II})$ portant

³¹ Hegedus, L. S. Introduction and Fundamentals. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Elsevier, 1995; pp 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-008046519-7.00106-4>.

³² Firsan, S. J.; Sivakumar, V.; Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 16983–17027. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00204>.

³³ Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1692–1705. <https://doi.org/10.1039/B814973A>.

³⁴ Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11102–11114. <https://doi.org/10.1021/ja052435y>.

les deux fragments de partenaires de couplage organique. Une élimination réductrice ultérieure conduit à la formation de la liaison C-C avec la régénération de l'espèce Pd(0) pour réintégrer le cycle catalytique.

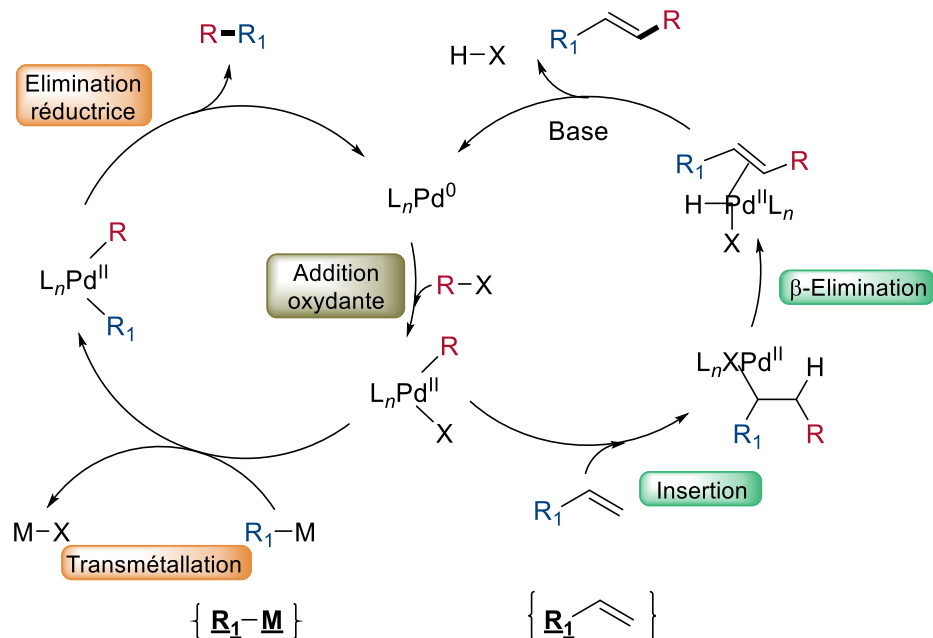


Schéma 2: Cycle catalytique des réactions de couplage croisé

b. Etapes de mécanisme :

⊗ Addition oxydante :

La réaction d'addition oxydante^{35,36} représente un processus au cours duquel la liaison dans une entité organique de type R_1-X est rompue, avec concomitamment, création de deux nouvelles liaisons avec le métal (schéma 3). Dans ce processus global, étant donné que les groupes R_1 et X agissent comme ligands anioniques, le métal subit une oxydation.

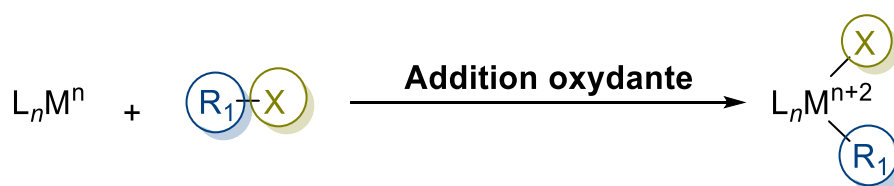


Schéma 3: Addition oxydante

⊗ Transmétallation :

³⁵ Labinger, J. A. *Organometallics* **2015**, 34, 4784–4795.

<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00565>.

³⁶ Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, 23, 2980–2988. <https://doi.org/10.1021/om049963n>.

La réaction de transmétallation^{37,38,39,40} consiste à transférer un groupe organique R₂ (par exemple, alkyle, aryle, vinyle) d'un métal (Met) à un autre (M). (Schéma 4)



Schéma 4: Transmétallation

L'étape de transmétallation est généralement celle qui différencie les diverses réactions de couplage croisé les unes des autres.

Ø **Elimination réductrice :**

L'élimination réductrice^{41,42,43,44} est le processus inverse de l'addition oxydante. Ainsi, dans le processus global, deux liaisons métal-R₁ et métal-R₂ sont rompues et une nouvelle liaison R₁-R₂ est formée. (Schéma 5)

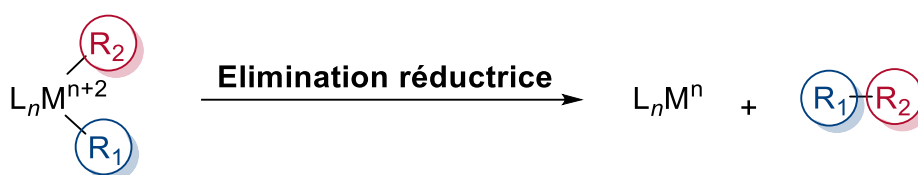


Schéma 5: Elimination réductrice

3. Exemples :

Les réactions de couplage croisé ont connu un développement remarquable au cours des 50 dernières années, le nombre de publications traitant d'un tel couplage ne cessant d'augmenter.

³⁷ Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978–8985.

<https://doi.org/10.1021/ja9742388>.

³⁸ Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.-D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10201–10210.

<https://doi.org/10.1021/ja903277d>.

³⁹ Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7437–7443.

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.05.018>.

⁴⁰ Álvarez, R.; Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, Á. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 35–38.

<https://doi.org/10.1021/ol052398f>.

⁴¹ Undheim, K.; Benneche, T. *Organometallics in Coupling Reactions in π -Deficient Azaheterocycles*. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 1995; Vol. 62, pp 305–418.

[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60424-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60424-9).

⁴² Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936–1947. <https://doi.org/10.1021/ic061926w>.

⁴³ Yandulov, D. V.; Tran, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1342–1358.

<https://doi.org/10.1021/ja066930l>.

⁴⁴ Ozawa, F. *Reductive Elimination*. In *Current Methods in Inorganic Chemistry*; Elsevier, 2003; Vol. 3, pp 479–512. [https://doi.org/10.1016/S1873-0418\(03\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S1873-0418(03)80011-8).

De ce fait, dans ce paragraphe, nous présenterons quelques exemples de molécules intéressantes synthétisées grâce aux réactions de couplage croisé.

a. Couplage de Suzuki-Miyaura :

Saadeh et *al.*⁴⁵ ont rapporté une synthèse en une seule étape de plusieurs 5-aryl-1-méthyl-4-nitroimidazoles. Ces composés qui présentent une forte létalité contre *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*, sont générés grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura entre le 5-chloro-1-méthyl-4-nitroimidazole et divers acides arylboroniques. (Schéma 6)

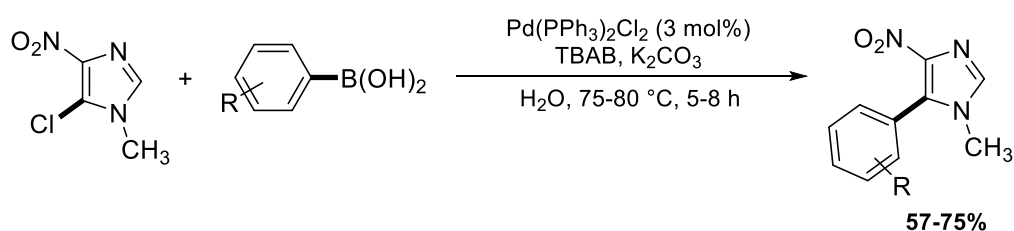


Schéma 6: Synthèse de 5-aryl-1-méthyl-4-nitroimidazoles par réaction de Suzuki

b. Couplage de Negishi:

Kwak et *al.*⁴⁶ ont développé un protocole de couplage de Negishi efficace et pratique pour la préparation de 3-aryl-2,2-diméthylpropanoates d'alkyles, offrant un accès facile à des intermédiaires pharmaceutiques clés qui, sinon, nécessiteraient des synthèses en plusieurs étapes. (Schéma 7)

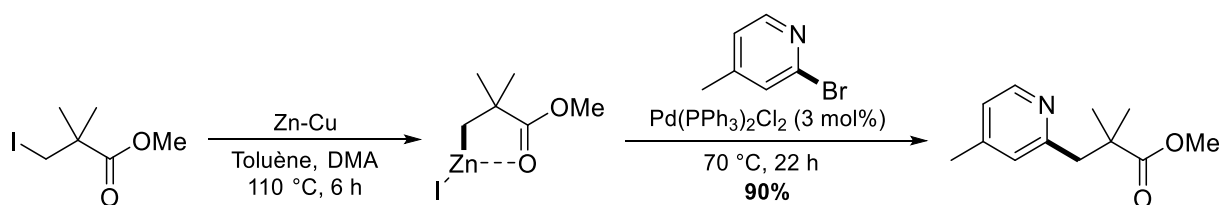


Schéma 7: Synthèse de 3-aryl-2,2-diméthylpropanoates de méthyle par réaction de Negishi

c. Couplage de Migita-Stille :

L'équipe de Gundersen⁴⁷ a rapporté la synthèse de purines substituée par des entités 6-benzofuryle ou styryle, au cours de laquelle le couplage de Migita-Kosugi-Stille est utilisé en tant que stratégie de synthèse pour obtenir les molécules cibles avec une excellente

⁴⁵ Saadeh, H. A.; Mosleh, I. M.; El-Abadelah, M. M. *Molecules* **2009**, 14, 2758–2767. <https://doi.org/10.3390/molecules14082758>.

⁴⁶ Kwak, Y.-S.; D. Kanter, A.; Wang, B.; Liu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2145–2147. <https://doi.org/10.1039/B902779C>.

⁴⁷ Brændvang, M.; Bakken, V.; Gundersen, L.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6512–6516. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.012>.

régiosélectivité. Plusieurs de ces composés sont dotés d'une activité antimycobactérienne conséquente avec une faible toxicité vis-à-vis des cellules de mammifères. (Schéma 8)

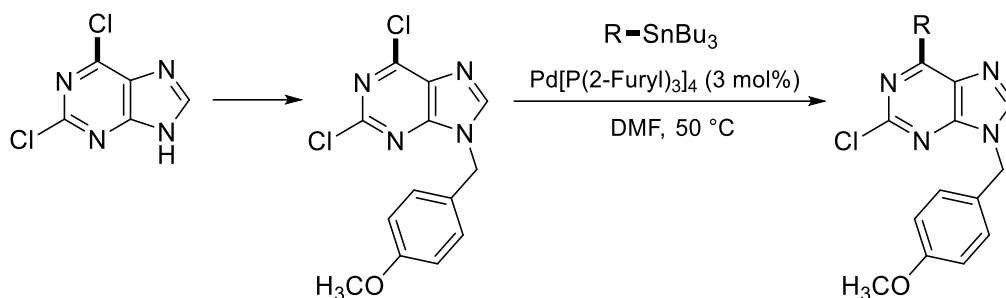


Schéma 8: Synthèse des composés antimycobactériens par réaction de Stille

La synthèse d'un précurseur de nicandrénones par hydrostannation régiosélective catalysée par le rhodium (Rh) suivi du couplage ultérieur de Migita-Stille⁴⁸ de l'entité ainsi préparée est présentée dans le schéma 9.

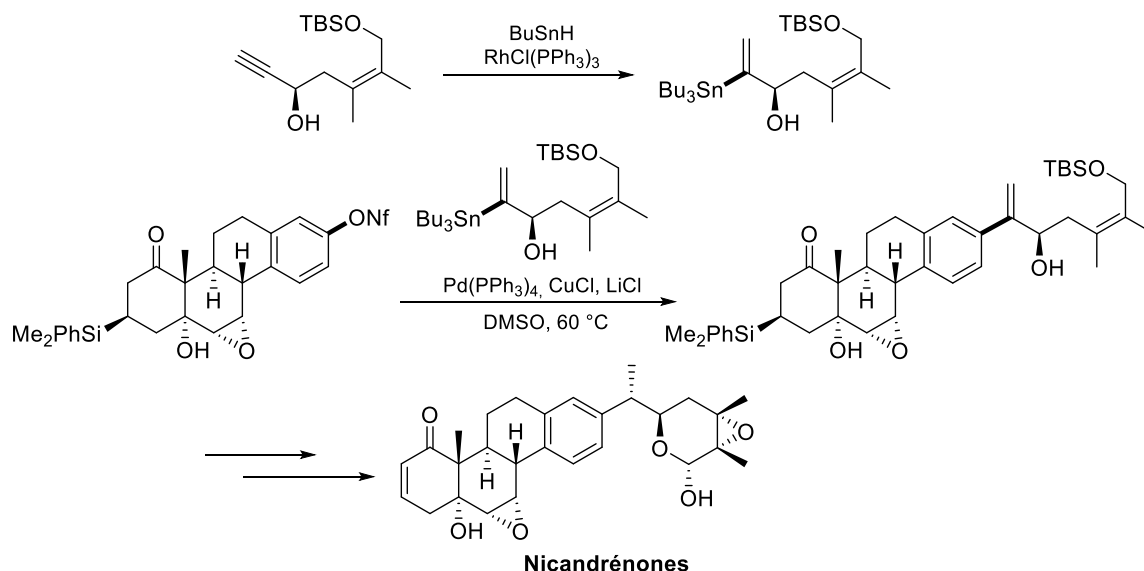


Schéma 9: Synthèse du précurseur de nicandrénones par réaction de Stille

d. Couplage de Hiyama :

La synthèse totale de l'acide isodomoïque G a été proposée en 2009 par l'équipe de Muhuhi.⁴⁹ Cette molécule est isolée à partir de l'algue rouge *Chondria armata*, et appartient à la famille des acides kanoïdes, qui sont depuis longtemps reconnus comme des agents neuroexcitateurs. La séquence décrite pour la synthèse de ce composé fait appel au couplage de Hiyama catalysé par le palladium entre un dérivé silanol et un iodure d'alcényle. (Schéma 10)

⁴⁸ Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044–9045.
<https://doi.org/10.1021/ja0024892>.

⁴⁹ Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14188–14189.
<https://doi.org/10.1021/ja9063475>.

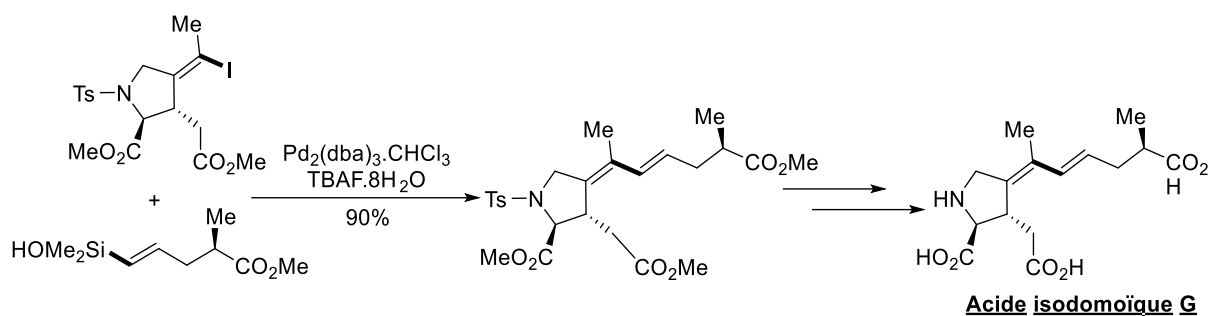


Schéma 10: Synthèse de l'acide isodomoïque G par réaction de Hiyama

e. Couplage de Kumada-Corriu :

Kumar et *al.*⁵⁰ ont proposé la synthèse en quatre étape d'honokiol ; une molécule originaire de *Magnolia officinalis* et de *Magnolia abovota*. Les extraits riches en honokiol sont depuis longtemps utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise et japonaise pour traiter diverses maladies, grâce aux activités biologiques que présentent cette molécule. L'étape clé pour la synthèse d'honokiol avec de bon rendement est l'utilisation du couplage de Kumada-Corriu. (Schéma 11)

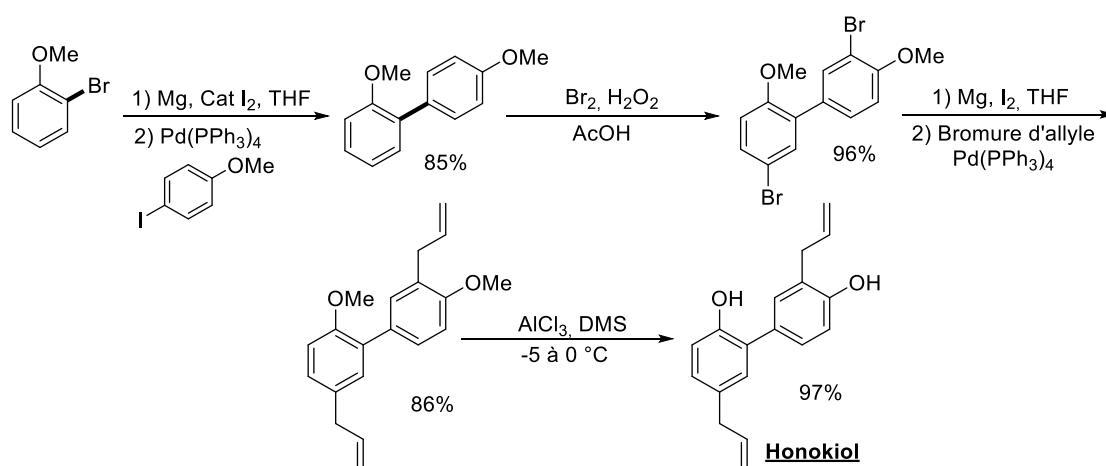


Schéma 11: Synthèse d'honokiol par réaction de Kumada-Corriu

⇒ Malgré l'importance pratique du couplage croisé qui constitue l'une des méthodes les plus fiables pour accéder aux composés bis-hétéroaryles, cette procédure présente toutefois certaines limitations, telles que :

- Ø Les deux partenaires de couplage doivent subir une pré-fonctionnalisation d'où le fait que des étapes de synthèse fastidieuses sont requises pour accéder à ces substrats, ce qui peut entraîner la production de déchets et de sous-produits organométalliques.
- Ø Certains réactifs organométalliques hétéroaryles sont instables ou difficiles à préparer.

⁵⁰ Srinivas, J.; Singh, P.P.; Varma, Y.K.; Hyder, I.; Kumar, H.M.S. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 4295–4297. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.084>.

II. C-H Activation :

Inspirés par le besoin d'une chimie verte et durable^{51,52}, les chimistes recherchent des moyens plus efficaces pour construire des liaisons carbone-carbone (C-C), lien essentiel dans toutes les molécules organiques. Ces dernières années, la construction d'une liaison C-C directement à partir de l'activation de la liaison C-H⁵³ est devenue un objectif attrayant et ambitieux en catalyse. Cette stratégie permet l'utilisation de réactifs simples (c'est-à-dire moins fonctionnalisés) et réduit souvent le nombre d'étapes vers la molécule cible. Les avantages de cette méthode sont doubles : un coût réduit et une diminution de déchets, mais les défis pour atteindre ce couplage sont nombreux, à savoir la faible réactivité des liaisons C-H et la fonctionnalisation régiosélective d'une liaison C-H en présence de toutes les autres⁵⁴.

1. Définition :

L'activation des liaisons C-H^{55,56,57} est une transformation chimique au cours de laquelle une liaison carbone-hydrogène stable au sein d'un composé organique subit un clivage pour former une nouvelle liaison chimique C-C ou bien C-hétéroatome. Cette réaction est souvent catalysée par un métal de transition, tel que le palladium, le rhodium, le platine ...

En comparaison avec les réactions de couplage croisé, les réactions d'activation de la liaison C-H, présentent des avantages indéniables en termes d'efficacité et de simplicité des étapes par rapport aux réactions utilisant les liaisons C-X et/ou C-M. Ces réactions constituent des stratégies de synthèse très attrayantes qui permettent l'introduction de nouvelles fonctionnalités chimiques par voie directe. Ainsi, elles permettent la préparation rapide et efficace de supports complexes conduisant à des molécules plus élaborées, susceptible de s'avérer utiles dans divers domaines de la chimie. (Figure 1)

⁵¹ *Green chemistry for chemical synthesis*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>.

⁵² Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 245–261. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01413>.

⁵³ Basu, D.; Kumar, S.; V, S. S.; Bandichhor, R. *J. Chem. Sci.* **2018**, 130, 71. <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1468-6>.

⁵⁴ Ping, L.; Chung, D. S.; Bouffard, J.; Lee, S. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4299–4328. <https://doi.org/10.1039/C7CS00064B>.

⁵⁵ Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, 543, 538–542. <https://doi.org/10.1038/nature21418>.

⁵⁶ Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Rev. Methods Primer* **2021**, 1, 43. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00041-2>.

⁵⁷ *Recent Advances in Radical C–H Activation/Radical Cross-Coupling*. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00620>.

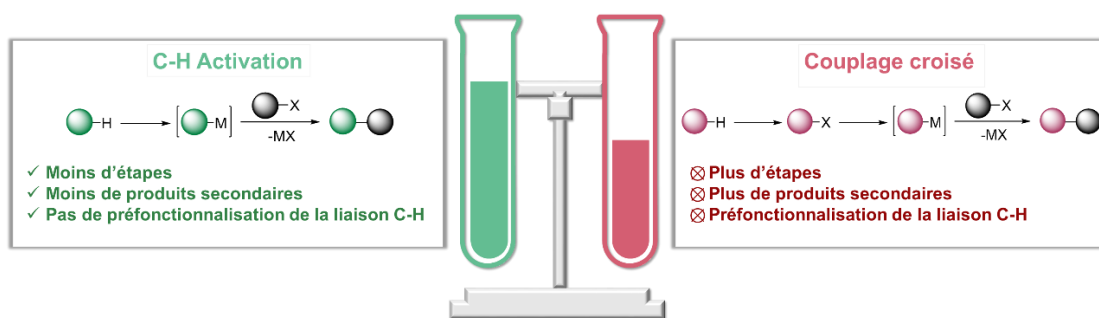


Figure 1: C-H activation versus Couplage croisé

Ainsi, il y a deux types de couplage qui sont les plus étudiés dans l'activation de la liaison C-H :

Ø Le couplage direct C-H/C-X : a lieu entre un dérivé halogéné et un partenaire non fonctionnalisé au préalable, ce réactif halogéné possède un groupement aryle, ce qui mène à l'arylation directe, ou un alcène (alcénylation directe) ou encore un alcyne (alcynylation directe). Le couplage direct implique la formation directe d'une liaison C-C en combinant le partenaire de couplage (aromatique ou hétéroaromatique) avec le réactif halogéné (porteur d'un groupe aryle, d'une fonction alcène ou d'un motif alcyne) sous l'influence d'un catalyseur approprié. (Figure 2).⁵⁸

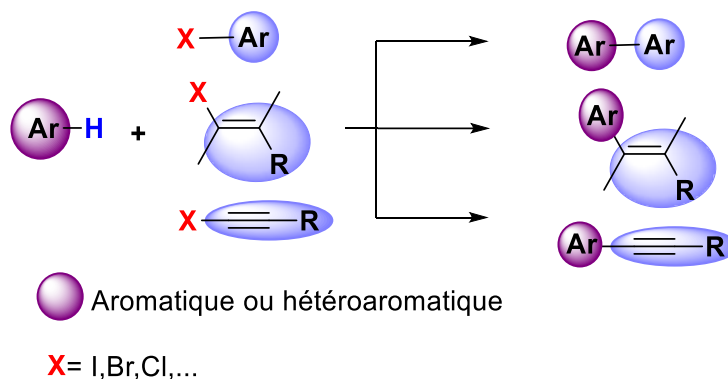


Figure 2: Le couplage direct

Ø Le couplage oxydant C-H/C-H : s'effectue entre deux entités organiques non pré-fonctionnalisées en présence, dans le milieu réactionnel, d'une espèce oxydante nécessaire tel que l'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) ou bien l'acétate d'argent (AgOAc). Dans le cas d'arylation oxydative l'un des partenaires mise en réaction possède un motif aromatique

⁵⁸ El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15292–15327. <https://doi.org/10.1039/C4RA15384G>.

ou hétéroaromatique, tandis que dans d'autres variantes telles que l'alcénylation oxydative ou l'alcynylation oxydative, l'un des partenaires est un alcène ou un alcyne. (Figure 3).⁵⁹

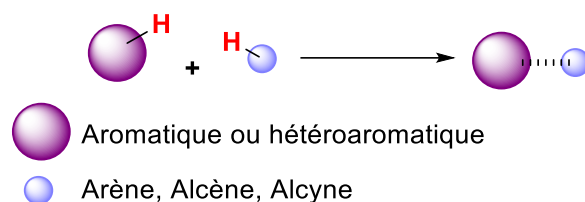


Figure 3: Le couplage oxydant

En résumé, les deux types de couplage, oxydant et direct, diffèrent par la manière dont la liaison C-H est activée et par les partenaires réactifs impliqués.

2. Mécanisme :

Du point de vue mécanistique,^{60,61,62} l'étape d'activation de la liaison carbone-hydrogène (dans les réactions de C-H activation) implique généralement l'utilisation d'un catalyseur métallique qui facilite la rupture de la liaison C-H. En effet, le processus de C-H activation peut varier en fonction des réactifs, catalyseurs et conditions réactionnelles utilisés. Tout au long de l'histoire, les mécanismes d'activation des liaisons C-H ont été classés en trois ou quatre catégories distinctes. Chaque mécanisme peut être caractérisé par divers facteurs tels que le type de métal de transition impliqué, l'état d'oxydation du métal, le type de ligand associé et l'intermédiaire réactionnel formé au cours du cycle catalytique.

Les voies mécanistiques les plus courantes pour le clivage de la liaison C-H sont illustrées dans le schéma 12 ci-dessous :

⁵⁹ Liu, C.; Yuan, J.; Gao, M.; Tang, S.; Li, W.; Shi, R.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12138–12204. <https://doi.org/10.1021/cr500431s>.

⁶⁰ Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749–823. <https://doi.org/10.1021/cr900315k>.

⁶¹ Ess, D. H.; Goddard, W. A. I.; Periana, R. A. *Organometallics* **2010**, 29, 6459–6472. <https://doi.org/10.1021/om100879y>.

⁶² Altus, K. M.; Love, J. A. *Commun. Chem.* **2021**, 4, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00611-1>.

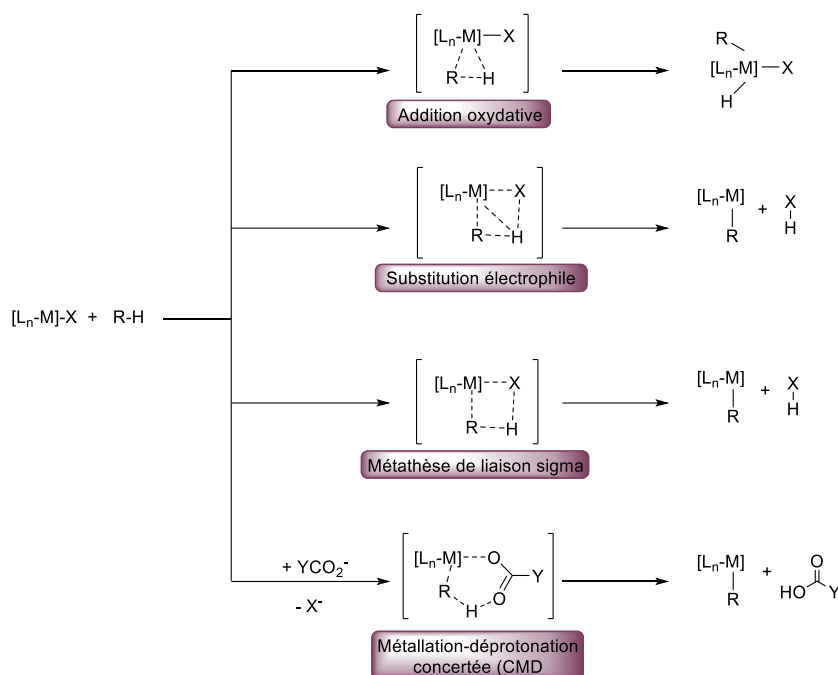


Schéma 12: Les mécanismes de C-H activation ⁶³

a. Addition oxydative :

L'addition oxydative⁶² représente l'une des transformations fondamentales les plus étudiées en chimie organométallique, elle se produisent généralement entre des liaisons C-H et des espèces de métaux de transition qui peuvent facilement atteindre un état d'oxydation plus élevé tel que Ru(0), Rh(I), Ir(I), et Pt(II).

Dans ce processus, la liaison carbone-hydrogène (C-H) subit une rupture, ce qui entraîne une augmentation de l'état d'oxydation du métal ainsi qu'une augmentation de deux unités du nombre de coordination du métal.

Un exemple très connu d'addition oxydative a été rapporté en 1982⁶⁴. Sous photo-irradiation, l'espèce métallique à base d'iridium perd H_2 , formant un intermédiaire de faible valence, ce qui lui permet de s'insérer directement entre les atomes de la liaison C-H. (Schéma 13)

⁶³ Oxidative Couplings Involving the Cleavage of C-H Bonds. In *Oxidative Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; pp 45–137. <https://doi.org/10.1002/9783527680986.ch3>.

⁶⁴ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 352–354. <https://doi.org/10.1021/ja00365a091>.

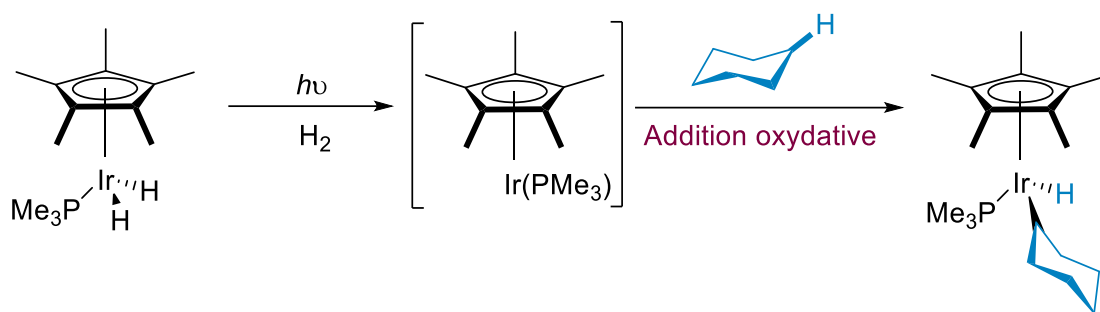


Schéma 13: Exemple du mécanisme d'addition oxydative

b. Métathèse de la liaison σ :

La métathèse de la liaison sigma est un type de mécanisme d'activation de la liaison C-H qui s'effectue par la coordination d'une liaison C-H avec une liaison M-C ou M-H activée. L'interaction entraîne le transfert de la liaison M-C ou M-H vers l'atome de carbone adjacent à la liaison C-H d'origine, formant ainsi une nouvelle liaison carbone-métal et une nouvelle liaison M-H ou M-C. Ce processus utilise généralement des métaux de transition déficients en électrons avec des configurations électroniques d^0 , et par conséquent très électrophiles tels que le scandium, les lanthanides et les actinides, ces métaux ont généralement un degré d'oxydation élevé et sont incapables de subir une addition oxydative. Cependant, ils peuvent activer les liaisons C-H par métathèse de la liaison σ .

Les études théoriques et expérimentales menées par l'équipe de Peterson⁶⁵ en 2007, concernant l'initiation de l'activation C-H des substrats aromatiques par des complexes de ruthénium ont révélé que le mécanisme impliqué est une métathèse de la liaison σ . (Schéma 14)

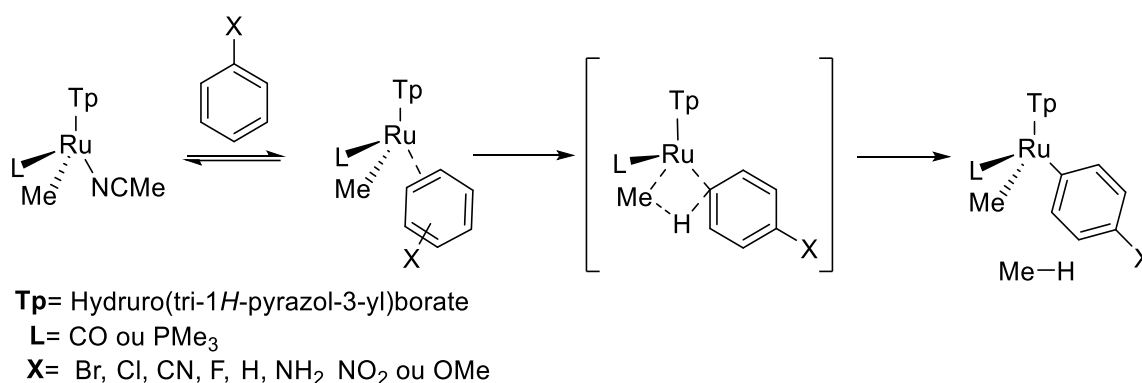


Schéma 14: Exemple du mécanisme de métathèse de la liaison σ

⁶⁵ DeYonker, N. J.; Foley, N. A.; Cundari, T. R.; Gunnoe, T. B.; Petersen, J. L. *Organometallics* **2007**, 26, 6604–6611. <https://doi.org/10.1021/om7009057>.

c. Substitution électrophile aromatique (SEAr) :

L'activation C-H par substitution électrophile aromatique⁶⁶ est un type de réaction qui consiste en la substitution d'un proton par le métal, en effet, elle implique une addition électrophile de l'intermédiaire [arylpalladium(II)] sur l'hétéroaromatique, suivi d'une déprotonation rapide (-HX) (Schéma 15). La substitution électrophile se produit souvent entre les liaisons C-H des arènes et les métaux de transition à valence élevée tels que Hg(II), Pd(II), Pt(II), Rh(III), Au(III) et Pt(IV).

En 2004, Gevorgyan et *al.*⁶⁷ ont réalisé une étude mécanistique sur la réaction d'arylation directe de l'indolizine, cette étude a montré que la transformation passe par un mécanisme d'addition électrophile. (Schéma 15)

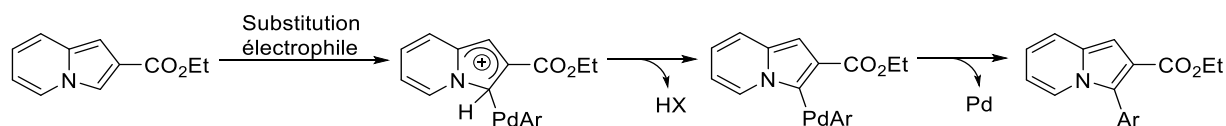


Schéma 15: Exemple du mécanisme de substitution électrophile aromatique

Ce mécanisme permet d'expliquer l'arylation des composés aromatiques riches en électrons, cependant, ne peut expliquer l'arylation des composés aromatiques déficients en électrons, car dans ce cas, l'addition électrophile est défavorisée. C'est pourquoi un autre mécanisme a été mis en place pour expliquer l'arylation sur les systèmes déficitaires en électrons : la Métallation-Déprotonation Concertée (CMD).

d. Métallation-déprotonation concertée CMD :

La séquence métallation-déprotonation concertée est un mécanisme largement exploré⁶⁸ qui se produit généralement dans les couplages oxydatifs. Dans ce processus, le métal interagit avec une liaison C-H à l'aide d'une base externe, le plus souvent une base de carboxylate. L'interaction s'effectue par un processus concerté dans lequel le métal s'insère dans la liaison C-H et retire simultanément le proton de l'atome de carbone, formant ainsi une nouvelle liaison C-M.

⁶⁶ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467–473. <https://doi.org/10.1246/bcsj.71.467>.

⁶⁷ Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159–1162. <https://doi.org/10.1021/ol049866q>.

⁶⁸ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118–1126. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.1118>.

L'équipe de Fagnou,⁶⁹ a réalisé en 2006 la réaction d'arylation de type C-H du pentafluorobenzène avec des (hétéro)arènes halogénées en utilisant le K_2CO_3 comme base, et pour déterminer le mécanisme, ils ont effectué des calculs de la théorie fonctionnelle de la densité pour plusieurs mécanismes, à savoir l'addition oxydante, la substitution électrophile aromatique et la séquence métallation déprotonation concertée. Pour l'addition oxydative et la S_EAr aucun point stationnaire pertinent n'a été localisé dans cette étude. En revanche, les auteurs ont constaté que l'ion bicarbonate se liait d'abord au centre Pd, qui pourrait ensuite arracher le proton. (Schéma 16)

Ce processus a présenté la barrière d'énergie la plus basse, ce qui confirme que la réaction s'effectue *via* un mécanisme CMD.

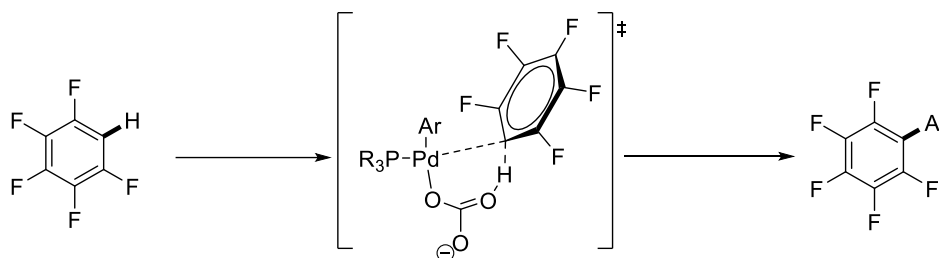


Schéma 16: Exemple du mécanisme de CMD

L'étude des mécanismes de C-H activation a permis aux chimistes de repousser les limites de la synthèse organique en offrant des stratégies efficaces et sélectives pour la création de liaisons chimiques essentielles. La détermination d'un mécanisme spécifique nécessite souvent des études approfondies basées sur des calculs théoriques.

En 2008, Fagnou et ses collaborateurs⁷⁰ ont réalisé une étude élargie pour évaluer la réactivité des hétérocycles par le biais du processus CMD (Schéma 17). Leurs investigations ont démontré que le mécanisme CMD est réalisable sur une large gamme d'hétérocycles, malgré leurs propriétés électroniques variables.

Le mécanisme de réaction avec les arènes étudiées a été évalué par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant l'approche distorsion / interaction,⁷¹ un outil utilisé pour analyser les barrières d'activation qui déterminent les taux de réaction. Les

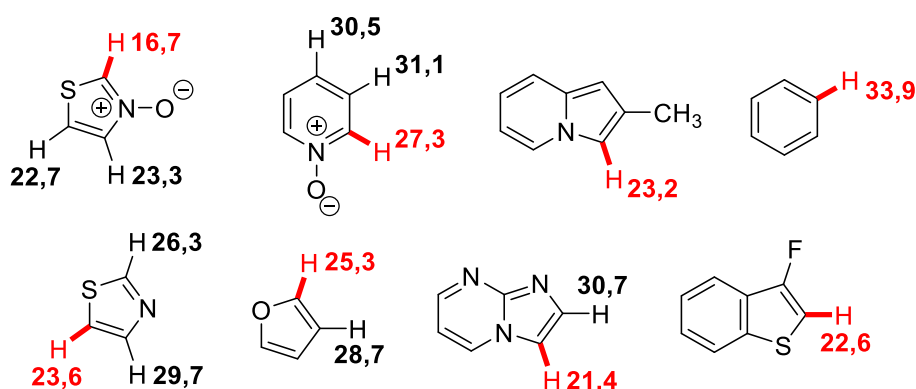
⁶⁹ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754–8756. <https://doi.org/10.1021/ja062509l>.

⁷⁰ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848–10849. <https://doi.org/10.1021/ja802533u>.

⁷¹ Bickelhaupt, F. M.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10070–10086. <https://doi.org/10.1002/anie.201701486>.

résultats obtenus ont montré que dans chaque cas, un état de transition de plus basse énergie correspond au mécanisme CMD.

Afin d'approfondir l'évaluation des états de transition du processus CMD, les auteurs ont recherché des points stationnaires qui pourraient correspondre aux intermédiaires de Wheland. Cependant, les espèces identifiées ont été caractérisées comme des complexes de coordination plutôt que des intermédiaires de Wheland, et ce, même dans le cas des arènes pour lesquels un mécanisme de substitution électrophile aromatique (S_EAr) avait été suggéré. Un exemple notable réside dans l'arylation directe de l'imidazopyrimidine, rapportée en 2003 par l'équipe de Larsen,⁷² qui avait proposé que le mécanisme suivi était une S_EAr .



* Les liaisons rouges indiquent les sites d'arylation observés expérimentalement

Schéma 17: Energies libres d'activation (Kcal/mol) pour l'arylation directe par la voie CMD.

3. Applications des réactions de C-H activation en synthèse organique :

Dans ce paragraphe, nous citerons quelques exemples de synthèses de molécules ayant des applications pharmaceutiques⁷³, et pour lesquelles les réactions de CH activation ont permis une économie d'étape.

a. La synthèse de la Dragmacidine :

Itami et ses collègues⁷⁴ ont réussi à réaliser la synthèse totale de la dragmacidine en 15 étapes en utilisant des réactions de C-H activation. Cette approche s'est avérée plus efficace, puisque nécessitant 10 étapes de moins par rapport à celle qui reposait sur des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Les méthodologies employées dans cette synthèse comprennent plusieurs

⁷² Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4835–4837. <https://doi.org/10.1021/ol035878k>.

⁷³ Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960–9009. <https://doi.org/10.1002/anie.201201666>.

⁷⁴ Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19660–19663. <https://doi.org/10.1021/ja209945x>.

Chemical synthesis scheme for Dragmacidine D:

Starting materials: 1-iodo-2-(benzyloxymethoxy)-3-methylindole and 2-(benzyloxymethoxy)-3-methylindole.

Reaction conditions for the first step:

- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), Ag_2CO_3 , $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$ (20 mol%)
- Solvent: Dioxane
- Yield: 60%

Reaction conditions for the second step:

- 1. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), Ag_2CO_3 , Dioxane 50%,
- 2. TFA
- Yield: 70%

Final product: Dragmacidine D

b. La synthèse du Gamendazole :

Reaction scheme for the synthesis of Gamendazole:

Starting material: 5-(trifluoromethyl)-1H-benzotriazole

Reaction conditions:

- 1-(3,5-dichlorophenyl)methanamine
- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), Ag_2CO_3 , $\text{AcOH}/\text{AC}_2\text{O}$
- Dioxane, Ar, 120°C , 18 h

Yield: 69%

Intermediate: 1-(3,5-dichlorophenyl)-N-(5-(trifluoromethyl)-1H-benzotriazol-1-yl)methanamine

Final product: Gamendazole (1-(3,5-dichlorophenyl)-N-(5-(trifluoromethyl)-1H-benzotriazol-1-yl)-2-methacryloyl-L-proline derivative)

⁷⁵ Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4320–4323. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02136>.

c. La synthèse d'un agent anti bactérien à structure oxazolidinone

Sous la direction de Michael Pamment et de son équipe⁷⁶ au sein de « Pfizer Global R&D », une synthèse à l'échelle du kilogramme d'un agent antibactérien possédant une structure oxazolidinone a été développée en utilisant une stratégie d'activation C-H catalysée par le palladium pour la construction de l'intermédiaire clé oxindole. Cette synthèse globale se compose d'une séquence linéaire de 6 étapes, et la chimie d'activation C-H a été mise en œuvre à la quatrième étape du processus. Cette méthode a été utilisée avec succès pour générer 4,9 kg d'oxindole avec un rendement de 86%. (Schéma 20)

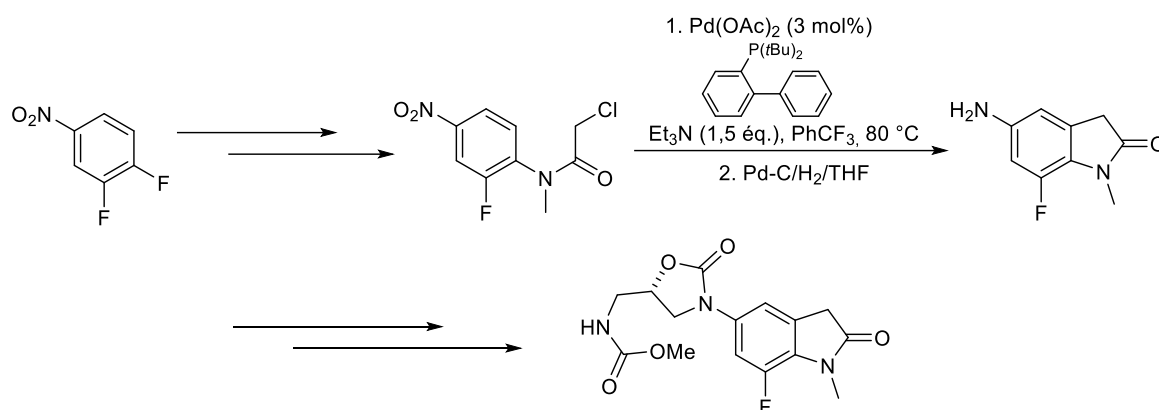


Schéma 20: Synthèse d'un agent antibactérien à structure oxazolidinone

d. La synthèse des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Un système catalytique efficace pour l'activation des liaisons C-H permettant de fonctionnaliser les aryltétrazoles a été proposé par M. Seki et M. Nagahama.⁷⁷ Ce système qui implique l'utilisation de RuCl₃·xH₂O peu coûteux, a été appliqué avec succès à la synthèse des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARB) à savoir le Losartan et le Valsartan. (Schéma 21)

⁷⁶ Choy, A.; Colbry, N.; Huber, C.; Pamment, M.; Duine, J. V. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 884–887. <https://doi.org/10.1021/op8001195>.

⁷⁷ Seki, M.; Nagahama, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10198–10206. <https://doi.org/10.1021/jo202041e>.

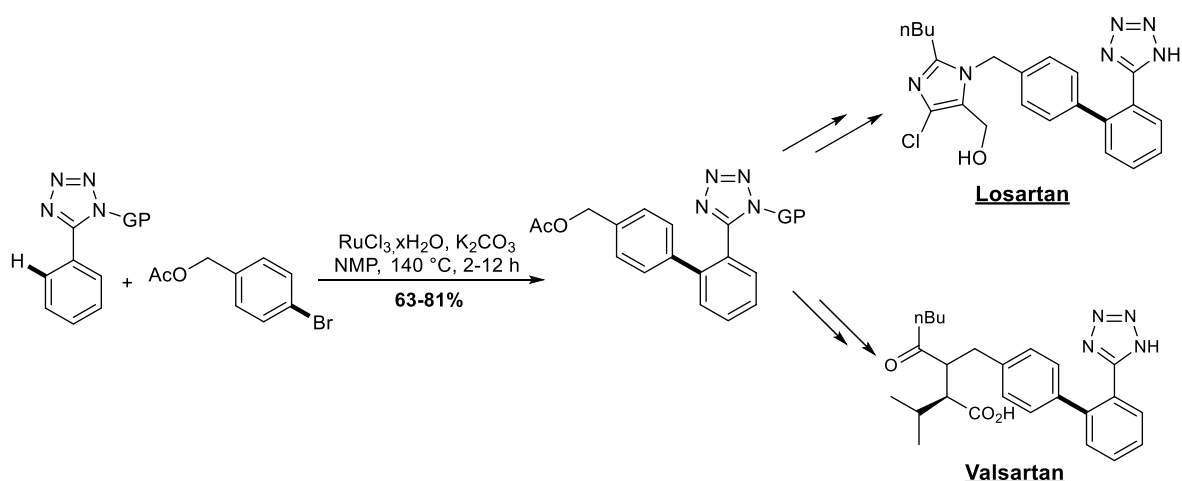


Schéma 21: Synthèse du Losartan et du Valsartan

e. La synthèse de l'anacétrapib :

Le couplage biarylique mettant en œuvre l'activation de la liaison C-H a été utilisé par Ouellet et *al.*⁷⁸ chez « Merck » pour accéder à la structure fondamentale de l'Anacétrapib, faisant appel à la C-H arylation directe catalysée par le ruthénium (Ru) comme étape clé. Cette stratégie d'activation C-H était particulièrement intéressante, non seulement en raison de ses avantages économiques et écologiques, mais également pour optimiser les processus de synthèse organique. (Schéma 22)

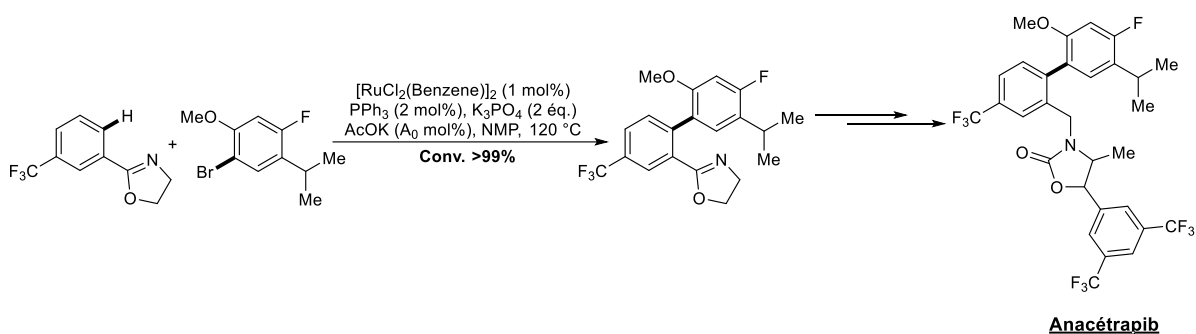


Schéma 22: Synthèse de l'Anacétrapib

Conclusion

La création de liaisons carbone-carbone a toujours été d'un intérêt fondamental pour les chimistes organiciens, et la nécessité d'innover et de découvrir de nouvelles réactions pour fonctionnaliser ces liaisons revêt une importance considérable. De ce fait, nous avons présenté

⁷⁸ Ouellet, S. G.; Roy, A.; Molinaro, C.; Angelaud, R.; Marcoux, J.-F.; O'Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1436–1439. <https://doi.org/10.1021/jo1018574>.

dans ce chapitre l'évolution de la formation de liaisons C-C au fil des années. Nous avons débuté par les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition, qui impliquent des précurseurs fonctionnalisés comme matériaux de départ. Bien que ces réactions aient révolutionné les méthodes modernes de formation de liaisons C-C, elles exigent des matériaux de départ préalablement fonctionnalisés et nécessitent donc des étapes supplémentaires pour les préparer, ce qui les rend moins attrayantes. Cette chimie a progressivement évolué vers la fonctionnalisation directe des liaisons C-H, où l'un des partenaires de couplage nécessite une pré-fonctionnalisation. Cette étape de fonctionnalisation directe des liaisons C-H est toujours souhaitable. Cependant, l'évolution dans ce domaine n'a cessé de se poursuivre pour aboutir à une approche encore plus simple, le couplage oxydant. Ce type de couplage des liaisons C-H fait appel à des précurseurs simples et non fonctionnalisés comme matériaux de départ, ce qui évite l'étape supplémentaire de préparation de matériaux fonctionnalisés.

Malgré la révolution remarquable dans ce domaine, les réactions d'activation des liaisons C-H présentent encore des défis majeurs, auxquels les chimistes ont consacré et consacrent encore aujourd'hui des efforts constants pour les surmonter.

Chapitre 2

L'azaindazole : Synthèse, réactivité et applications

Introduction

Les pyrazolopyridines, également connues sous le nom d'azaindazoles pour la majorité d'entre eux, en raison de leur lien structurel avec les indazoles, constituent une famille de composés organiques, résultant de la fusion de deux cycles aromatiques distincts, le pyrazole et la pyridine, pour former un hétérocycle fusionné comprenant trois atomes d'azote. Cette configuration spécifique confère aux azaindazoles des propriétés pharmacologiques remarquables, ce qui les rend précieux dans le processus de conception et de développement de nouveaux médicaments.^{79,80}

Ces composés ont prouvé leur utilité dans la mise au point de traitements pour une variété de troubles, notamment les cancers, les affections inflammatoires, les maladies neurodégénératives et les infections. C'est pourquoi nous avons sélectionné les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines et les pyrazolo[4,3-*b*]pyridines comme molécules de base pour les études que nous souhaitons menées.

Les 7-azaindazoles (pyrazolo[3,4-*b*]pyridines) et les 4-azaindazoles (pyrazolo[4,3-*b*]pyridines) appartiennent ainsi à cette famille, qui comprend cinq isomères de constitution ([3,4-*b*], [3,4-*c*], [4,3-*c*], [4,3-*b*] et [1,5-*a*]). (Figure 4)

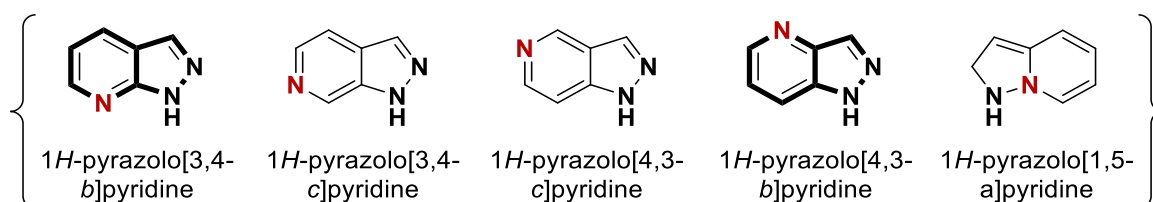


Figure 4: La famille de pyrazolopyridines

Dans ce chapitre, nous allons passer en revue l'état actuel de la littérature en ce qui concerne les azaindazoles sélectionnées, en présentant leurs méthodes de synthèse, leurs applications et les réactions d'activation des liaisons C-H réalisées sur ces composés.

I. 7-Azaindazole :

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines non substituées sur les atomes d'azote du cycle pyrazole existent sous deux formes tautomériques : le 1*H*- et le 2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine. Les calculs

⁷⁹ Schermuly, R. T.; Janssen, W.; Weissmann, N.; Stasch, J.-P.; Grimminger, F.; Ghofrani, H. A. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, 20, 567–576. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048>.

⁸⁰ A, V.; N, O. Vericiguat. **2021**.

énergétiques d'Alkorta et Elguero⁸¹ ont clairement montré la plus grande stabilité du 1*H*-tautomère avec une différence d'énergie de 37,03 kJ/mol (près de 9 kcal/mol). (Figure 5)

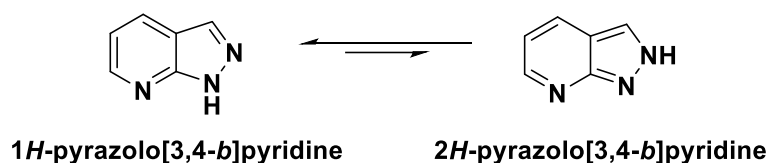


Figure 5: La tautomérie du 7-azaindazole

1. Synthèse :

Le premier dérivé monosubstitué possédant la structure 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine ou 7-azaindazole a été synthétisé par Ortoleva en 1908,⁸² par traitement de la diphénylhydrazine et de la pyridine avec de l'iode. Depuis lors, de nombreuses stratégies ont été développées pour la synthèse de ce noyau hétérocyclique. Cependant deux approches majeures sont privilégiées :

- Ø La formation d'un cycle pyridine au départ d'un cycle pyrazole existant
- Ø La formation du cycle pyrazole dans un cycle pyridine préexistant

♣ Stratégies au départ de pyrazoles :

En 2014, Toche et *al.*⁸³ ont développé une approche efficace pour la synthèse de dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines substitués, en faisant réagir le carboxylate de 5-amino-4-formylpyrazole avec le malononitrile, en présence de pipéridine.

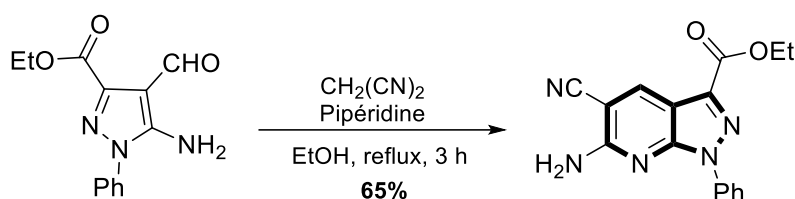


Schéma 23: Travaux de l'équipe de B. Toche

L'équipe de Boruah⁸⁴ a réussi à mettre en place une réaction intramoléculaire de Heck au départ d'imines α,β insaturées issues de la réaction entre des bromovinylaldéhydes et des 5-aminopyrazoles, permettant ainsi la synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. Pour cette

⁸¹ Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 719–724. <https://doi.org/10.1002/poc.923>.

⁸² Ortoleva, G. *Gazz Chim Ital* **1908**, 37, 71–82.

⁸³ Bhavsar, D. C.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Toche, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 635–641. <https://doi.org/10.1002/jhet.1779>.

⁸⁴ Prakash, R.; Shekarrao, K.; Saikia, P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 21099–21102. <https://doi.org/10.1039/C4RA17190J>.

transformation, de l'acétate de palladium est utilisé comme catalyseur en présence de xantphos en tant que ligand.

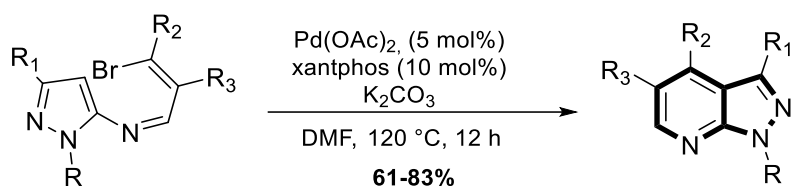


Schéma 24: Travaux de l'équipe de Boruah

Dernièrement, l'équipe de Atmakur⁸⁵ a publié une méthode pratique en une seule étape pour la synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines substituées, *via* la réaction d'azidoaldéhydes pyrazoliques avec des cétones dans l'eau en présence de Na₂S en tant qu'agent réducteur.

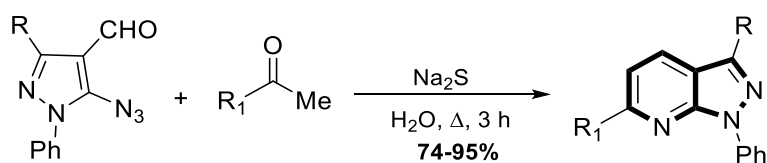


Schéma 25: Travaux de l'équipe d'Atmakur

Une approche de synthèse en une seule étape a été mise au point par Park et *al.*⁸⁶ pour obtenir les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. Cette méthode implique la réaction de dérivés d'indole-3-carboxaldéhyde avec divers aminopyrazoles. Le processus se déroule *via* l'ouverture du cycle indole.

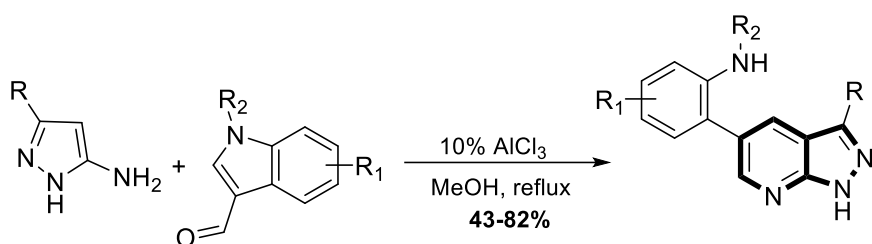


Schéma 26: Travaux de l'équipe de Park

L'équipe de Rodrigues⁸⁷ a réussi à mettre au point une méthode pour la synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines en traitant le 5-amino-4-cyanopyrazole (substitué en position N1) avec le malonate de diéthyle en présence d'éthanoate de sodium au sein de l'éthanol.

⁸⁵ Kale, A.; Medishetti, N.; Kanugala, S.; C, G. K.; Atmakur, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3186–3194. <https://doi.org/10.1039/C8OB03171A>.

⁸⁶ Lee, S.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5214–5217. <https://doi.org/10.1021/ol902147u>.

⁸⁷ Salaheldin, A. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Rodrigues, L. M. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1186–1195. <https://doi.org/10.1080/00397910802517814>.

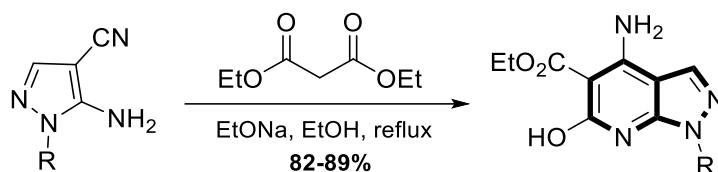


Schéma 27: Travaux de l'équipe de Rodrigues

L'accès à de nouveaux pyrazolo[3,4-*b*]pyridines *via* une réaction de cyclisation du 5-aminopyrazole avec des composés diazocycliques 1,3-diacétoniques a été mise au point par l'équipe de Shang.⁸⁸ La réaction de cyclisation est catalysée par le rhodium dans des conditions douces, en utilisant le DMF comme unique source de carbone en vue de générer le noyau pyridine.

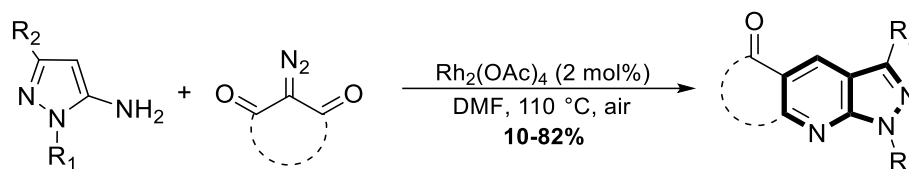


Schéma 28: Travaux de l'équipe de Shang

♣ Stratégies au départ de pyridines :

En 2004, Guillaumet et *al.*⁸⁹ ont réussi à développer une nouvelle approche pour la synthèse de dérivés des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. En traitant la 2-chloro-3-cyanopyridine avec un excès de dérivés de l'hydrazine, en présence d'une quantité catalytique du couple CuI/*o*-phénanthroline et de carbonate de césium dans le DMF pendant une nuit, les 3-amino-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines substituées en position 1 sont obtenues avec des rendements allant de raisonnables à excellents

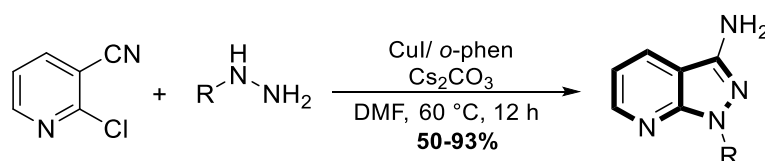


Schéma 29: Travaux de l'équipe de Guillaumet

⁸⁸ Ning, Y.; He, X.; Zuo, Y.; Cai, P.; Xie, M.; Wang, J.; Shang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3518–3524. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900093>.

⁸⁹ Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2389–2392. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.067>.

Dans leur recherche visant à développer de nouveaux antagonistes du récepteur AT1 basés sur le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, l'équipe de Vomero⁹⁰ a mis au point une méthode pour l'élaboration de ces composés. La synthèse des intermédiaires pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques souhaitées est initiée à partir des acides nicotiniques appropriés, qui sont activés par réaction avec le chlorure de thionyle, puis mis en réaction avec des dérivés d'hydrazine pour obtenir les intermédiaires correspondants. Par la suite, les dérivés hydrazides sont soumis à une cyclisation à reflux dans le 1-pentanol en présence de Na₂CO₃ en tant que base, donnant ainsi naissance aux composés souhaités.

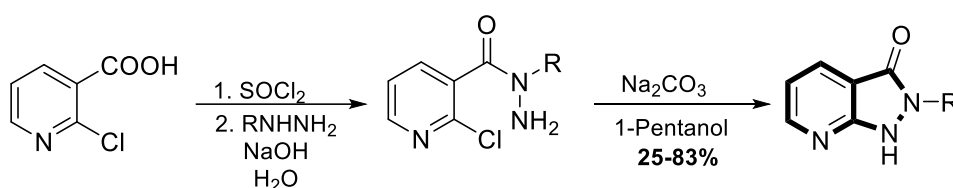


Schéma 30: Travaux de l'équipe de Vomero

L'équipe de Zheng⁹¹ a également rapporté, dans son étude sur la recherche d'inhibiteurs de protéines kinases multi-cibles, la synthèse de dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, cette fois-ci à partir d'une pyridine substituée par un atome de fluor en position C2 et une fonction cétone en position C3. Cette pyridine est ensuite condensée avec l'hydrazine monohydratée dans l'eau. Pour mener à bien cette séquence, le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 24 heures ce qui permet de synthétiser la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine correspondante avec un rendement de 59%.

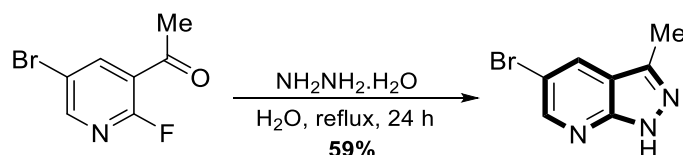


Schéma 31: Travaux de l'équipe de Zheng

La préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines non substituées a été rapportée lors des travaux de recherches menés par Teixeira et al.⁹² en 2013, *via* une réaction de condensation entre la 2-chloro-3-formylpyridine et l'hydrate d'hydrazine en présence d'APTS. Pour notre part, nous

⁹⁰ Cappelli, A.; Nannicini, C.; Gallelli, A.; Giuliani, G.; Valenti, S.; Mohr, Gal. la P.; Anzini, M.; Mennuni, L.; Ferrari, F.; Caselli, G.; Giordani, A.; Peris, W.; Makovec, F.; Giorgi, G.; Vomero, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2137–2146. <https://doi.org/10.1021/jm7011563>.

⁹¹ Zhu, W.; Chen, H.; Wang, Y.; Wang, J.; Peng, X.; Chen, X.; Gao, Y.; Li, C.; He, Y.; Ai, J.; Geng, M.; Zheng, M.; Liu, H. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 6018–6035. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00076>.

⁹² Teixeira, F. C.; Lucas, C.; Curto, M. J. M.; Neves, M.; Duarte, M. T.; André, V.; Teixeira, A. P. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1295–1306. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130164>.

avons adopté cette méthode pour la préparation de nos composés de départ dans les chapitres suivants.

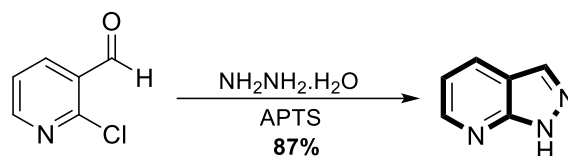


Schéma 32: Travaux de l'équipe de Teixeira

2. Propriétés biologiques de dérivés du 7-azaindazole :

Le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine ou 7-azaindazole a toujours attiré l'attention des chimistes organiciens eu égard aux diverses activités biologiques et pharmacologiques qu'il présente en tant qu'analgésique,⁹³ anti-inflammatoire,⁹⁴ vasodilatateur,⁹⁵ anxiolytique,⁹⁶ agent antidiabétique,⁹⁷ antitumoral,⁹⁸ antirétroviral⁹⁹ ou antileishmaniose.¹⁰⁰

✓ Activité anticancéreuse :

L'activité antitumorale des dérivés du 7-azaindazole a fait l'objet d'études approfondies menées par plusieurs équipes de recherche. Parmi ces équipes, citons notamment celles de Zhao,¹⁰¹ El-Hashash,¹⁰² Wu,¹⁰³ Huber,¹⁰⁴ Zhai¹⁰⁵ et Abdel-Latif.¹⁰⁶ Les résultats de ces

⁹³ Gaston, M. A.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, 71, 213–219. [https://doi.org/10.1016/0031-6865\(96\)00012-X](https://doi.org/10.1016/0031-6865(96)00012-X).

⁹⁴ Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4089–4100. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.05.032>.

⁹⁵ Straub, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1711–1717. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00034-2).

⁹⁶ Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, 23, 675–680. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90436-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90436-8).

⁹⁷ Hoehn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *Potential antidiabetic agents. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/jm00270a006>.

⁹⁸ Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1243–1245. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.031>.

⁹⁹ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6503–6511. <https://doi.org/10.1021/jm800856c>.

¹⁰⁰ De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5427–5432. <https://doi.org/10.1021/jm0401006>.

¹⁰¹ Sun, Y.; Tang, H.; Wang, X.; Feng, F.; Fan, T.; Zhao, D.; Xiong, B.; Xie, H.; Liu, T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, 37, 1411–1425. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2076674>.

¹⁰² Eissa, I. H.; El-Naggar, A. M.; El-Hashash, M. A. *Bioorganic Chem.* **2016**, 67, 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.05.006>.

¹⁰³ Zhai, M.; Liu, S.; Gao, M.; Wang, L.; Sun, J.; Du, J.; Guan, Q.; Bao, K.; Zuo, D.; Wu, Y.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.053>.

recherches ont révélé que ces dérivés présentent une activité antiproliférative significative contre une large variété de lignées cellulaires, incluant HePG-2, MCF-7, HCT-116, PC-3, SGC-7901 et A549. (Figure 6)

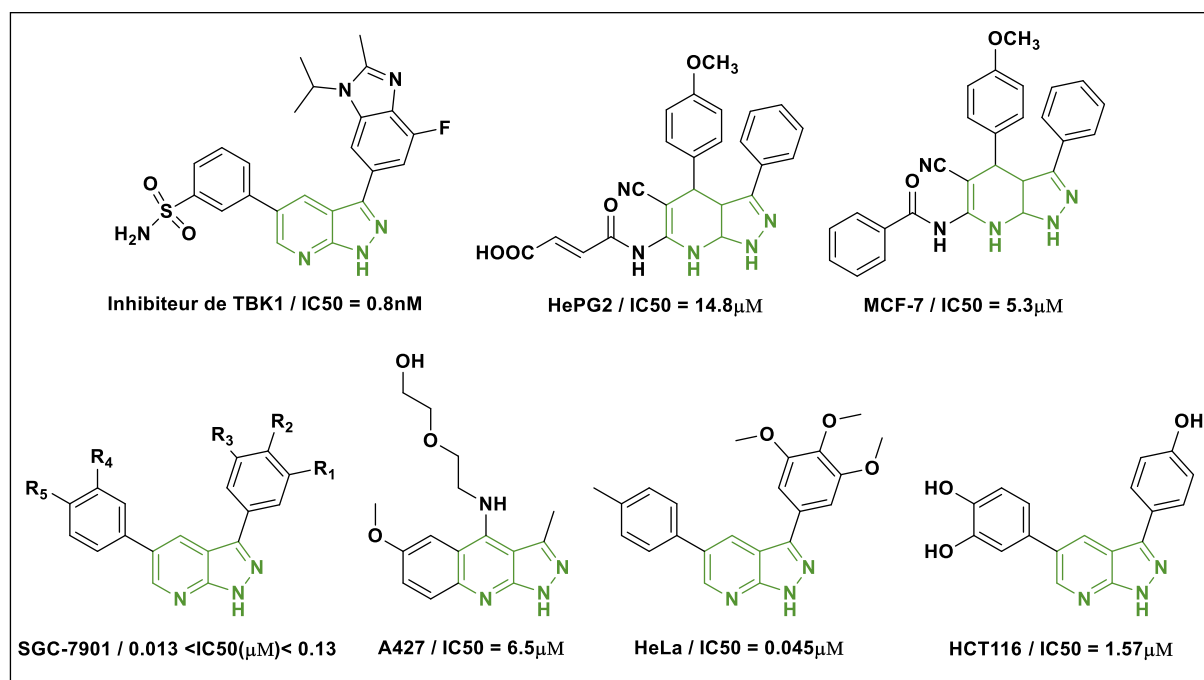


Figure 6: Dérivés du 7-azaindazole présentant des propriétés anticancéreuses

✓ **Activité antivirale :**

En 2008, Yan et al.¹⁰⁷ ont développé une série de nouveaux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTIs) présentant une large activité antivirale et de meilleures propriétés pharmacocinétiques. Les travaux menés par ces auteurs ont abouti à l'identification d'un composé prometteur, à base du noyau 7-azaindazole, composé qui présente une grande puissance contre les souches du VIH tant sauvages que mutantes, et qui possède une bonne biodisponibilité par voie orale. (Figure 7)

¹⁰⁴ Huber, K. V. M.; Salah, E.; Radic, B.; Gridling, M.; Elkins, J. M.; Stukalov, A.; Jemth, A.-S.; Göktürk, C.; Sanjiv, K.; Strömberg, K.; Pham, T.; Berglund, U. W.; Colinge, J.; Bennett, K. L.; Loizou, J. I.; Helleday, T.; Knapp, S.; Superti-Furga, G. *Nature* **2014**, 508, 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature13194>.

¹⁰⁵ Zhai, M.; Liu, S.; Gao, M.; Wang, L.; Sun, J.; Du, J.; Guan, Q.; Bao, K.; Zuo, D.; Wu, Y.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.053>.

¹⁰⁶ Park, A.; Hwang, J.; Lee, J.-Y.; Heo, E. J.; Na, Y.-J.; Kang, S.; Jeong, K.-S.; Kim, K. Y.; Shin, S. J.; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 47, 128226. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128226>.

¹⁰⁷ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6503–6511. <https://doi.org/10.1021/jm800856c>.

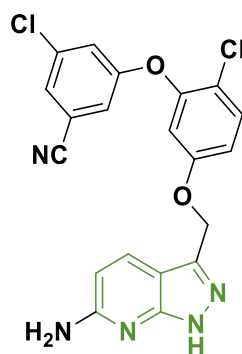


Figure 7: Molécule avec activité antivirale

✓ **Activité anti-inflammatoire :**

Un ensemble diversifié de dérivés de 7-azaindazole, substitués par une variété de groupements, a démontré un potentiel prometteur pour le développement de médicaments destinés au traitement des maladies inflammatoires. Les travaux de différentes équipes de recherche, notamment celles dirigées par Huang,¹⁰⁸ Revesz,¹⁰⁹ Hamdy¹¹⁰ et Bharate,¹¹¹ ont examiné en détail les exemples présentés dans la figure 8.

Ces dérivés ont fait l'objet d'évaluations approfondies, mettant en lumière leur impact sur les voies inflammatoires et leur capacité à moduler les réponses biologiques associées. Les résultats obtenus ont souligné la pertinence de ces composés en tant qu'agents potentiels pour le traitement des maladies inflammatoires.

¹⁰⁸ Huang, Y.; Li, Y.; Dong, G.; Zhang, W.; Liu, N.; Sheng, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2018**, 351, 1800083. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800083>.

¹⁰⁹ Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.015>.

¹¹⁰ Hamdy, N. A.; Gamal-Eldeen, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4547–4556. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.023>.

¹¹¹ Bharate, S. B.; Mahajan, T. R.; Gole, Y. R.; Nambiar, M.; Matan, T. T.; Kulkarni-Almeida, A.; Balachandran, S.; Junjappa, H.; Balakrishnan, A.; Vishwakarma, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7167–7176. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.042>.

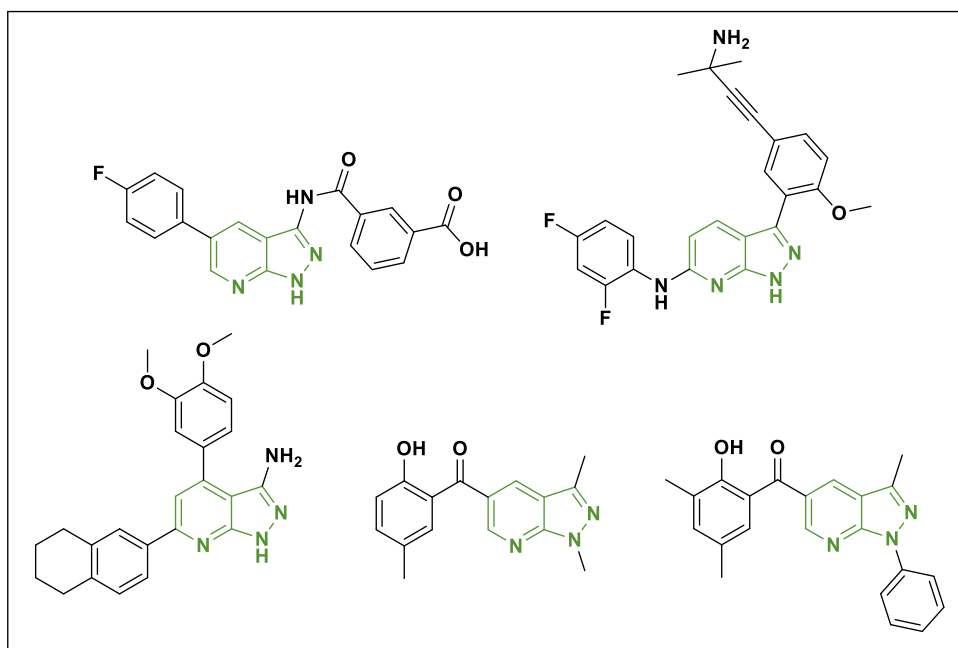


Figure 8: Exemples de molécules de 7-azaindazole présentant une activité anti-inflammatoire

✓ **Activité sur le système nerveux central :**

En 2010, Nascimento et al.¹¹² ont identifié un composé efficace à base du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine. Cette molécule qui permet de réduire l'activité locomotrice chez les souris, présente une action sur le système nerveux central en tant qu'antagoniste du récepteur muscarinique M1.

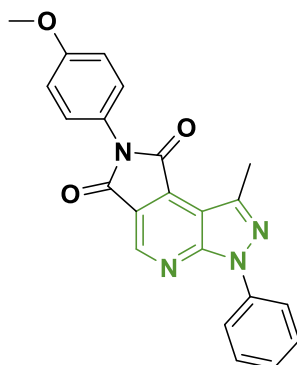


Figure 9: Molécule reconnue comme antagoniste du récepteur muscarinique M1

En 2012, le groupe de Hodgson¹¹³ a montré que le dérivé de la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine schématisé en figure 10 est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase 10A

¹¹² Nascimento-Júnior, N. M.; Mendes, T. C. F.; Leal, D. M.; Corrêa, C. M. N.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 74–77.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.038>.

¹¹³ Ho, G. D.; Yang, S.-W.; Smotryski, J.; Bercovici, A.; Nechuta, T.; Smith, E. M.; McElroy, W.; Tan, Z.; Tulshian, D.; McKittrick, B.; Greenlee, W. J.; Hruza, A.; Xiao, L.; Rindgen, D.; Mullins, D.;

(PDE10A) et de l'hyperactivité induite par le MK-801, d'où son utilisation potentielle dans le traitement de la schizophrénie.

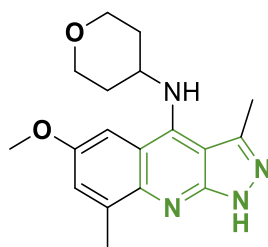


Figure 10: Noyau azaindazole utilisé dans le traitement de la schizophrénie

3. Réactivité vis-à-vis de la C-H activation :

Malgré leurs différentes applications, les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines ont fait jusqu'à présent l'objet d'explorations relativement limitées, en ce qui concerne leur fonctionnalisation, plus spécifiquement *via* des réactions d'activation de liaisons C-H.

La première fonctionnalisation du système pyrazolo[3,4-*b*]pyridine a été décrite en 2013, dans l'étude menée par Yu et *al.*¹¹⁴ pour l'arylation directe des noyaux hétérocycliques. Dans cette recherche, un seul exemple d'arylation directe en position C3 de la série *N*1 du pyrazolo[3,4-*b*]pyridine a été présenté, et ce, en utilisant le palladium comme catalyseur dans un solvant organique, plus précisément le toluène, à haute température. (Schéma 33)

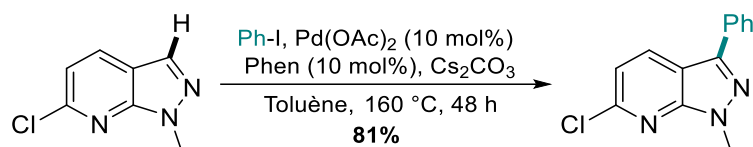


Schéma 33: Arylation directe du 6-chloro-7-azaindazole en position C3

En 2017, notre équipe¹¹⁵ a décrit une méthode originale pour réaliser une (hétéro)arylation directe en série *N*2 des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, méthode permettant d'accéder aux produits souhaités avec des rendements allant de satisfaisants à excellents dans des conditions respectueuses de l'environnement. Cette séquence implique l'utilisation de l'eau comme solvant à une température de 70 °C en utilisant seulement 5 % en moles de catalyseur au palladium. (Schéma 34)

Guzzi, M.; Zhang, X.; Bleickardt, C.; Hodgson, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1019–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.127>.

¹¹⁴ Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2374–2379. <https://doi.org/10.1039/C3SC50184A>.

¹¹⁵ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Naas, M.; Jouha, J.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12300–12306. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02136>.

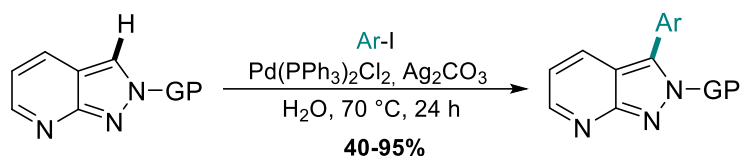


Schéma 34: Arylation directe du 2H-7-azaindazole en position C3

En 2018, Lavard et Popowycz¹¹⁶ ont décrit une arylation directe du système pyrazolo[3,4-*b*]pyridine en position C3 par des iodures d'aryle en utilisant le Pd(Phen)₂(PF₆)₂ comme catalyseur, Cs₂CO₃ comme base dans le toluène à une température de 160 °C (Schéma 35).

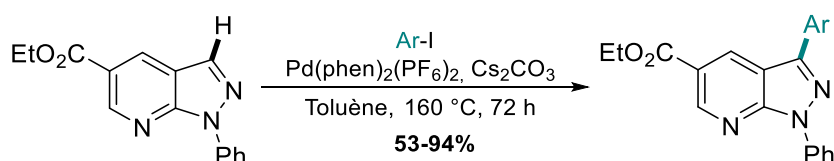


Schéma 35: Arylation directe 1H-7-azaindazole en position C3

En 2020,¹¹⁷ nous avons également réussi à fonctionnaliser le même noyau en position C3 via une réaction d'arylation directe, en utilisant l'eau comme solvant, l'acétate de palladium comme catalyseur, la triphénylphosphine (PPh₃) comme ligand et le carbonate d'argent (Ag₂CO₃) comme base à une température de 100 °C pendant 48 h. (Schéma 36)

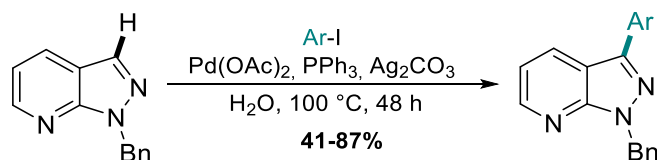


Schéma 36: Arylation directe de 1-Bn-7-azaindazole en position C3

II. 4-Azaindazole :

Semblable au 7-azaindazole, le 4-azaindazole est un hétérocycle fusionné qui suscite un vif intérêt en raison de sa structure proche de la précédente, ce qui en fait un candidat prometteur pour des études de fonctionnalisation. A noter que les 4-azaindazoles sont des composés moins fréquemment rencontrés dans la littérature que leurs isomères 7-azaindazoliques.

1. Synthèse :

L'origine de la synthèse du 4-azaindazole remonte à 1958, lorsque Finar et Hurlocen¹¹⁸ l'ont réalisée pour la première fois (Schéma 37). Comme nous l'avons évoqué pour le 7-

¹¹⁶ Lavard, H.; Popowycz, F. *Synthesis* **2018**, 50, 998–1006. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589161>.

¹¹⁷ Gambouz, K.; El Abbouchi, A.; Nassiri, S.; Suzenet, F.; Bousmina, M.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Molecules* **2020**, 25, 2820. <https://doi.org/10.3390/molecules25122820>.

¹¹⁸ Finar, I. L.; Hurlock, R. J. 667. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3259–3263.

azaindazole, la synthèse des 4-azaindazoles peut être effectuée de deux manières différentes, soit par fusion du noyau pyridinique sur le cycle pyrazole préformé, soit par fusion du motif pyrazolique sur une pyridine déjà existante.

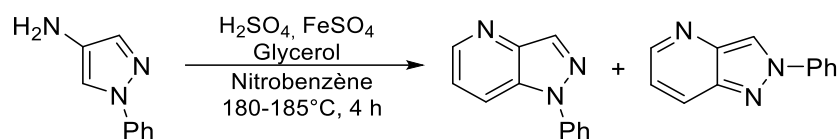


Schéma 37: La première synthèse du 4-Azaindazole

♣ Stratégies au départ de pyrazoles :

Parmi les stratégies de synthèse du noyau pyrazolo[4,3-*b*]pyridine, nous pouvons citer celle décrite par Rao et ses collaborateurs.¹¹⁹ La réaction entre la 1-benzyl-1*H*-pyrazol-4-amine et la 3-éthoxycyclobutanone en présence d'un acide de Lewis, conduit facilement à la formation du dérivé pyrazolo[4,3-*b*]pyridinique.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant : Après l'activation de l'intermédiaire arylimine **A**, généré *in situ* à partir de la 2,2-diméthyl 3-éthoxycyclobutanone avec un acide de Lewis, la liaison C2-C3 subit une rupture, pour former l'intermédiaire zwitterionique **B**. Ensuite, la cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **B** conduit à la formation de l'intermédiaire **C**, puis le transfert de proton permet la formation de l'intermédiaire **D**. Enfin, l'élimination d'une molécule d'EtOH à partir de **D** produit les hétérocycles correspondants.

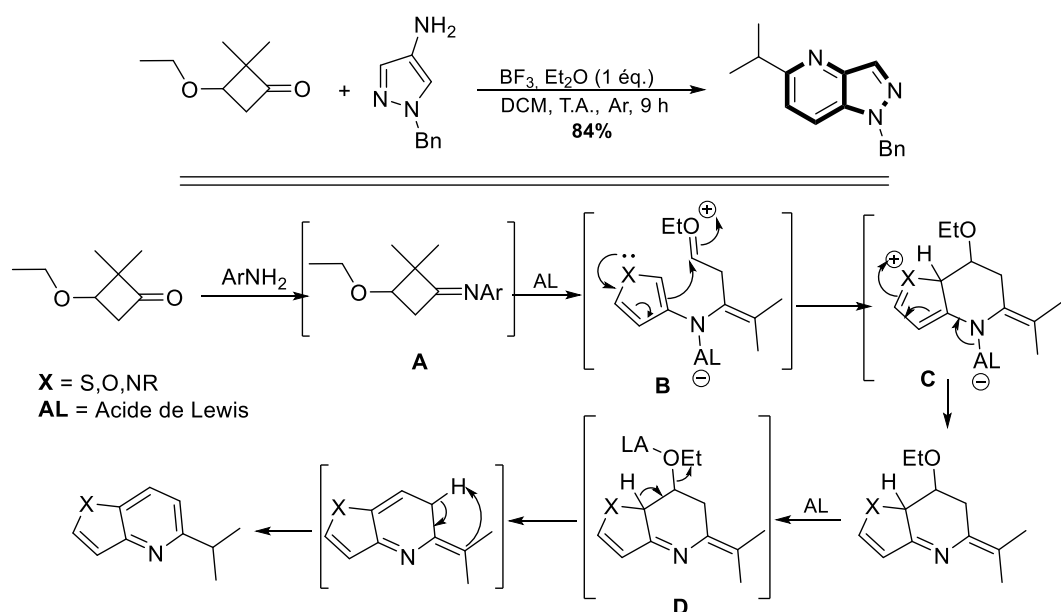


Schéma 38: Travaux de l'équipe de Rao

¹¹⁹ Lin, Y.; Yang, X.; Pan, W.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2304–2307.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01027>.

En 2019, l'équipe de Vovk¹²⁰ a démontré la faisabilité de réaliser la réaction de Friedländer sur la série des 4-(Boc-amino)pyrazole-5-carbaldéhydes, offrant ainsi une voie synthétique pratique pour l'obtention de pyrazolo[4,3-*b*]pyridines substituées en position 5 et 6.

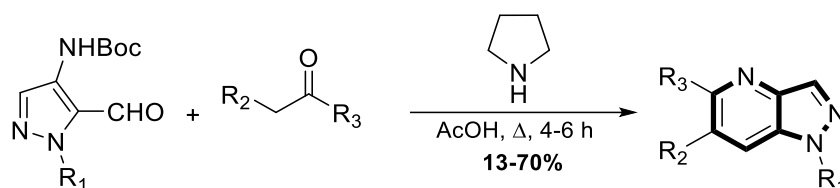


Schéma 39: Travaux de l'équipe de Vovk

En 1983, Schmidt et *al.*¹²¹ ont décrit la formation de dérivés de la 6-nitropyrazolo [4,3-*b*]pyridine, à partir de 4-aminopyrazoles par une séquence condensation/Friedel-Craft avec l'aldéhyde approprié dans l'acide acétique au reflux.

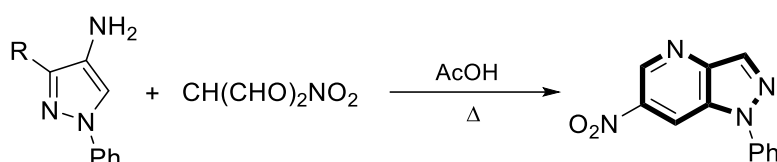


Schéma 40: Travaux de l'équipe de Schmidt

La synthèse de pyrazolo[4,3-*b*]pyridines a été développée à partir de 5-formyl-4-nitropyrazoles dans une réaction monotop. La réduction de ce composé par le fer en présence d'une quantité catalytique d'HCl dans l'éthanol a permis la formation *in situ* de l'aminoaldéhyde correspondant, dont la double condensation avec l'acétophénone dans des conditions alcalines a conduit au produit souhaité.^{122,123}

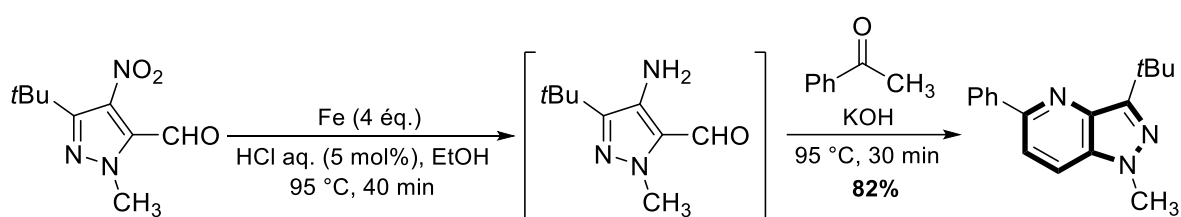


Schéma 41: Travaux de l'équipe de Werner

¹²⁰ Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 379–385. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02468-8>.

¹²¹ Schäfer, H.; Gewald, K.; Schmidt, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 1163–1166. <https://doi.org/10.1007/BF00515347>.

¹²² Li, A.-H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; P. Crew, A.; Dong, H.-Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; W. Siu, K.; G. Steinig, A.; M. Stolz, K.; R. Tavares, P. A.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; J. Mulvihill, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 61–64. <https://doi.org/10.1039/B613775J>.

¹²³ Li, A.-H.; Beard, D. J.; Coate, H.; Honda, A.; Kadalbajoo, M.; Kleinberg, A.; Laufer, R.; Mulvihill, K. M.; Nigro, A.; Rastogi, P.; Sherman, D.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Wang, T.; Werner, D.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J. *Synthesis* **2010**, 2010, 1678–1686. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218701>.

Burgdorf et *al.*¹²⁴ ont mis au point une nouvelle approche pour la synthèse de dérivés de la pyrazolo[4,3-*b*]pyridine *via* la condensation du 4-aminopyrazole-5-carboxylate de méthyle avec la (R)-1-(3-méthylmorpholin-4-yl)éthanone dans le 1,2-dichloroéthane en présence de POCl₃, suivie d'une cyclisation à l'aide de l'amidure de lithium de l'hexaméthylidisilazane (LiHMDS).

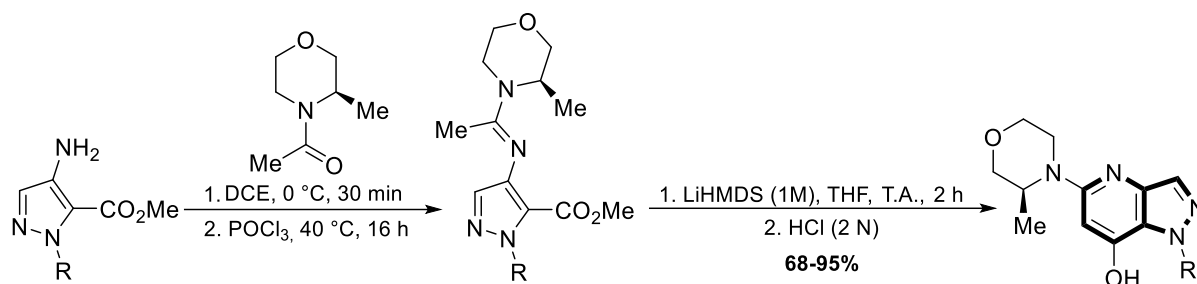


Schéma 42: Travaux de l'équipe de Burgdorf

♣ Stratégies au départ de pyridines :

Très récemment, l'équipe de M. Starosotnikov¹²⁵ a élaboré une stratégie efficace pour la préparation des pyrazolo[4,3-*b*]pyridines en une seule étape à partir des 2-chloro-3-nitropyridines, en se basant sur la réaction de Japp-Klingemann et la substitution nucléophile intramoléculaire du groupement nitro.

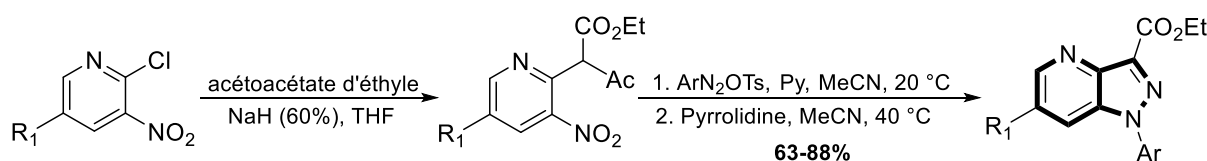


Schéma 43: Travaux de l'équipe de Starosotnikov

Kakimoto et *al.*¹²⁶ ont élaboré une méthode innovante pour la préparation de la pyrazolo[4,3-*b*]pyridinone à partir de l'acide 3-aminopicolinique. La réaction commence par une diazotation, suivie d'une réduction en présence de dioxyde de soufre, ce qui conduit à la formation de l'hydrazinopyridine, qui subit par la suite, une cyclisation catalysée par un acide pour former la 3*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-one avec un rendement global de 49%.

¹²⁴ Burgdorf, L.; Tsaklakidis, C. WO2020049017A1, March 12, 2020.

¹²⁵ Nikol'skiy, V. V.; Minyaev, M. E.; Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 1758. <https://doi.org/10.3390/ijms24021758>.

¹²⁶ Sekikawa, I.; Nishie, J.; Tono-Oka, S.; Tanaka, Y.; Kakimoto, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 931–932. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570100607>.

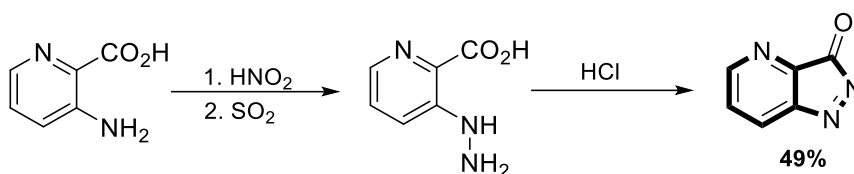


Schéma 44: Travaux de l'équipe de Kakimoto

Les dérivés du 3-fluoropicolonitrile ont également été employés comme réactif de départ pour générer les pyrazolo[4,3-*b*]pyridines correspondantes, *via* une substitution nucléophile aromatique par l'hydrazine, suivie d'une fermeture de cycle.¹²⁷

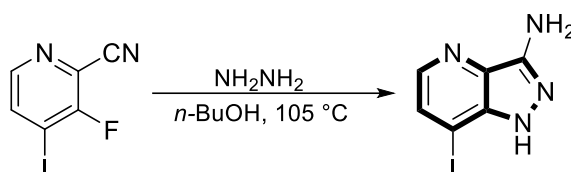


Schéma 45: Travaux de l'équipe d'Hixon

2. Propriétés biologiques de dérivés du 4-azaindazole :

Les 4-azaindazoles ont suscité un intérêt croissant en raison de leur activité biologique potentielle. Les propriétés uniques de cette classe de composés hétérocycliques les rendent particulièrement intéressants pour la recherche biomédicale et pharmaceutique, notamment les activités anticancéreuses.^{128,129,130,131} Ces entités ont également un potentiel pour le traitement des troubles neurodégénératifs et psychiatriques,¹³² ainsi que pour soigner diverses autres pathologies du système nerveux.^{133,134}

¹²⁷ Sabat, M.; Wang, H.; Scorch, N.; Lawson, J. D.; Atienza, J.; Kamran, R.; Hixon, M. S.; Dougan, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1955–1961. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.026>.

¹²⁸ Czodrowski, P.; Mallinger, A.; Wienke, D.; Esdar, C.; Pöschke, O.; Busch, M.; Rohdich, F.; Eccles, S. A.; Ortiz-Ruiz, M.-J.; Schneider, R.; Raynaud, F. I.; Clarke, P. A.; Musil, D.; Schwarz, D.; Dale, T.; Urbahns, K.; Blagg, J.; Schiemann, K. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 9337–9349. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00597>.

¹²⁹ Li, X.; Yang, T.; Hu, M.; Yang, Y.; Tang, M.; Deng, D.; Liu, K.; Fu, S.; Tan, Y.; Wang, H.; Chen, Y.; Zhang, C.; Guo, Y.; Peng, B.; Si, W.; Yang, Z.; Chen, L. *Bioorganic Chem.* **2022**, 121, 105669. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105669>.

¹³⁰ Kc, S. K.; Wallace, D. M.; Cao, J.; CHIRUTA, C.; Marakovits, J. T.; Bollu, V.; Hood, J. WO2017023988A1, February 9, **2017**.

¹³¹ Vanderhoydonck, B.; Marchand, A.; Li, S. L. G.; SPIESER, S.; Smets, W.; CANDI, A.; Versele, M. WO2023122782A2, June 29, **2023**.

¹³² Kehler, J.; Juhl, K.; Marigo, M.; Vital, P. J. V.; Jessing, M.; Langgård, M.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S. US20180000786A1, January 4, **2018**.

¹³³ Pryde, D. C.; Marron, B. E.; West, C. W.; Reister, S.; Amato, G.; Yoger, K.; Antonio, B.; Padilla, K.; Cox, P. J.; Turner, J.; Warmus, J. S.; Swain, N. A.; Omoto, K.; Mahoney, J. H.; Gerlach, A. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 666–671. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00140>.

¹³⁴ Engers, D. W.; Blobaum, A. L.; Gogliotti, R. D.; Cheung, Y.-Y.; Salovich, J. M.; Garcia-Barrantes, P. M.; Daniels, J. S.; Morrison, R.; Jones, C. K.; Soars, M. G.; Zhuo, X.; Hurley, J.; Macor, J. E.;

Quelques exemples de dérivés du 4-azaindazole dotés d'activités biologiques sont représentés dans la figure 11 :

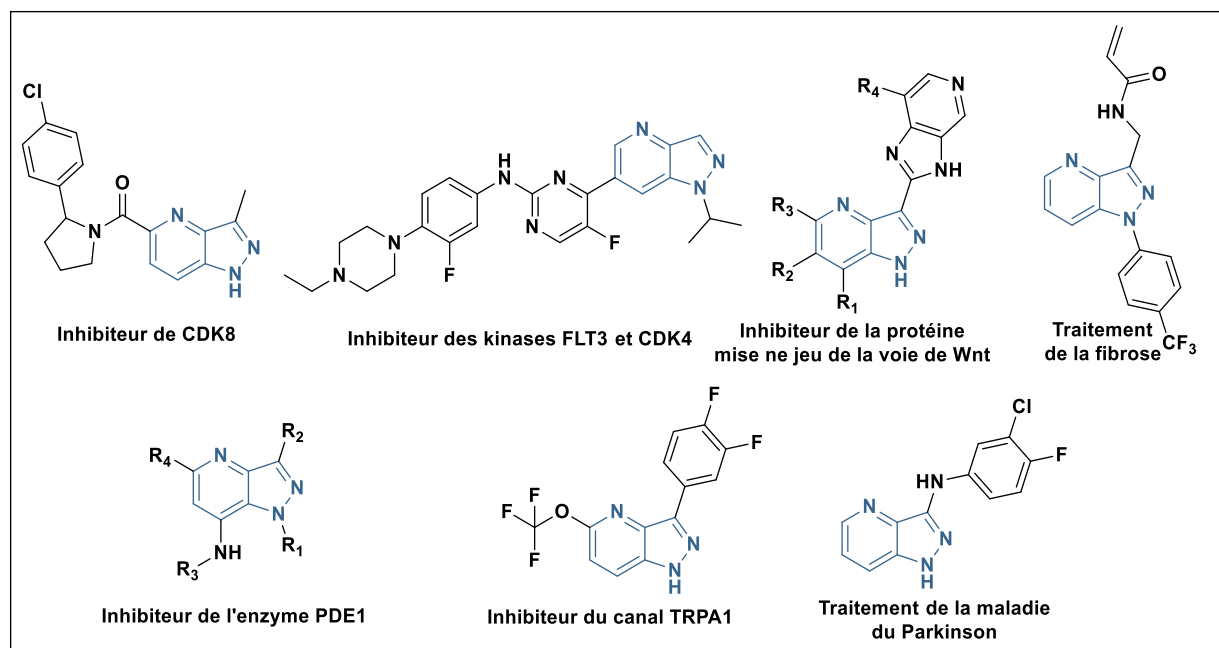


Figure 11: Exemples de dérivés du 4-azaindazole présentant des activités biologiques

3. Réactivité vis-à-vis de la C-H activation :

Malgré le potentiel prometteur des 4-azaindazoles en tant que classe de composés organiques dotés d'une activité biologique intéressante, il convient de noter la quasi-absence de recherches sur leur fonctionnalisation par le biais de réactions de C-H activation, exception faite des deux études menées par notre équipe à ce sujet.

En 2018,¹³⁵ notre équipe a décrit pour la première fois la mise au point de nouvelles stratégies vertes pour la fonctionnalisation régiosélective en position 3 du système 4-azaindazole en série 1*H* et 2*H*, via une réaction d'arylation directe catalysée par le palladium dans l'eau comme solvant. Les stratégies développées visaient l'introduction rapide d'une grande diversité d'aryles en position C3. (Schéma 46)

Bronson, J. J.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Niswender, C. M.; Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1192–1200. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00035>.

¹³⁵ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12847–12854. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01728>.

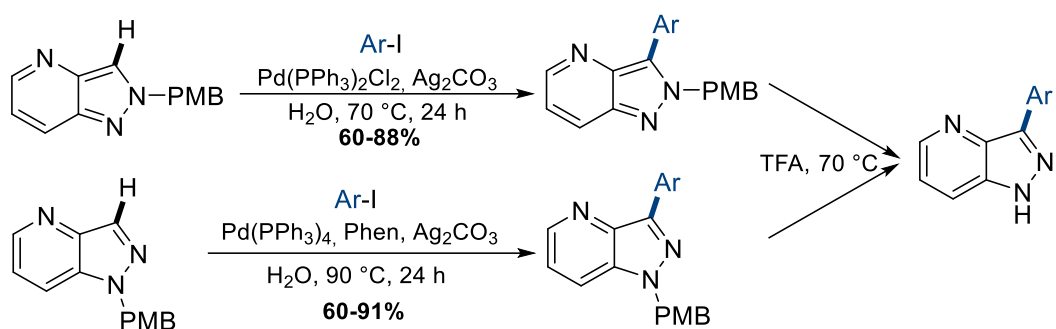


Schéma 46: Arylation directe de 1H et 2H-4-azaindazole en position C3

Plus récemment, notre équipe¹³⁶ a également rapporté une nouvelle approche pour fonctionnaliser le 4-azaindazole en utilisant une réaction d'arylation directe avec une régiosélectivité élevée. En incorporant la fonction *N*-oxyde, il a été observé que la réaction peut être sélectivement orienter vers l'arylation soit de la position C5, soit de la position C7. Concernant l'arylation en C5, cette transformation est réalisée en utilisant seulement 5 % en moles d'acétate de palladium en tant que catalyseur, 10 % en moles de 1,10-phénanthroline en tant que ligand, et 1,5 équivalents de carbonate de potassium comme base, le tout dissous dans du toluène chauffé à 140 °C.

Par contre, lorsque 5 % en moles de chlorure de palladium sont employés comme catalyseur, 10 % en moles de triphénylphosphine comme ligand, et 2 équivalents de carbonate de potassium comme base, en utilisant du DMA comme solvant à 165 °C, la fonctionnalisation est dirigée préférentiellement vers la position C7 du 4-azaindazole. (Schéma 47)

La régiosélectivité de cette réaction est liée à l'utilisation de la fonction *N*-oxyde qui permet de changer les pKa des protons du 4-azaindazole, favorisant ainsi le clivage de la liaison carbone-hydrogène en positions 5 et 7 en rendant le proton suffisamment acide pour permettre son abstraction.

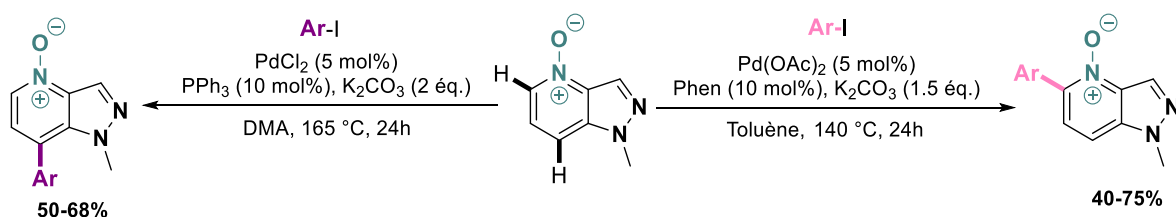


Schéma 47: Arylation directe de 1H-4-azaindazole en positions C5 et C7

¹³⁶ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Bourzikat, O.; Bourg, S.; Aci-Sèche, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3937–3945. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001421>.

Conclusion :

En conclusion, ce chapitre a fourni un aperçu bibliographique des deux substrats choisis pour les travaux de cette thèse. Nous avons présenté leurs différentes voies de synthèse, souligné leur importance biologique et exploré leur réactivité vis-à-vis des réactions d'activation des liaisons C-H.

Malgré l'utilité bien reconnue du noyau azaindazole dans le domaine biomédical, peu d'études se sont focalisées sur sa fonctionnalisation. C'est pourquoi notre intention, dans les chapitres à venir, est d'explorer sa réactivité à l'égard des réactions d'arylation oxydative, d'alcénylation oxydative et d'arylation directe.

Chapitre 3

Arylation oxydative du 7-azaindazole *N*-oxyde

Introduction :

La fonctionnalisation des composés hétérocycliques, en particulier des hétérocycles azotés, est une discipline de recherche dynamique qui vise à exploiter le potentiel de ces entités pour développer de nouvelles activités et applications.

Les composés hétéroaryle-aryle ou hétéroaryle-hétéroaryle sont des entités organiques très importants en biochimie. En effet ils sont utilisés en tant que précurseurs de nombreuses molécules biologiquement actives. A noter que la chimie permettant l'association de groupements aryles et hétéroaryles par la formation de nouvelles liaisons C-C constitue un domaine significatif et, par ailleurs, complexe. Le processus de couplage oxydatif émerge comme l'une des méthodes les plus efficaces de nos jours pour établir des liaisons C(sp²)-C(sp²), puisque la préfonctionnalisation des partenaires de couplage n'est pas nécessaire, ainsi, le seul produit secondaire libéré au cours de cette réaction est l'hydrogène.

Dans cette optique, nous souhaitons à travers ce chapitre, mettre en évidence une nouvelle stratégie pour la fonctionnalisation régiosélective du noyau 7-azaindazole sur la partie pyridine *via* une réaction d'arylation oxydative.

Cette stratégie permet de contrôler la position de la fonctionnalisation, en utilisant des conditions réactionnelles optimisées, ce qui est essentiel pour la conception de nouveaux composés ayant des propriétés améliorées dans différents domaines d'application.

I. Généralités sur la réaction d'arylation oxydative :

1. Définition :

L'arylation oxydative est une réaction chimique qui implique le couplage entre un composé aromatique et un arène ou un hétéroarène *via* la formation d'une liaison carbone-carbone en utilisant un agent oxydant et un catalyseur métallique tels que le cuivre, le palladium et le rhodium.

L'arylation oxydative est une méthode utile en synthèse organique pour la préparation des composés biarylés, dont l'un des aryles est un hétérocycle, elle représente ainsi une approche attractive, simple et économique pour la fonctionnalisation des hétérocycles, car elle ne nécessite aucune préfonctionnalisation des partenaires de couplage avant la réaction.

Les conditions expérimentales utilisées dans l'arylation oxydative varient en fonction de la spécificité de la réaction effectuée. Cependant, certains paramètres se retrouvent souvent mis en œuvre pour obtenir des rendements les plus élevés possible :

- Choix de l'oxydant : Dans l'arylation oxydative, l'oxydant peut exercer une influence considérable sur le résultat de la réaction. En effet, l'oxydant peut jouer un rôle essentiel en tant que régénérateur du catalyseur organométallique. Parmi les oxydants fréquemment utilisés, nous citerons les sels de cuivre(II) et les sels d'argent.
- Concentration des réactifs : La concentration des réactifs peut affecter la vitesse et la sélectivité de la réaction. En général, une concentration plus élevée de réactifs entraîne une vitesse de réaction plus importante, mais peut également induire des réactions secondaires indésirables.
- Catalyseur et ligand : Le choix du catalyseur et du ligand peut également affecter la sélectivité de la réaction. Les catalyseurs (à base de cuivre, de palladium ou bien de rhodium) et les ligands phosphines sont souvent employés dans les réactions d'arylation oxydative.
- Présence d'additifs : Les additifs tels que les co-catalyseurs, les bases et les acides peuvent être ajoutés pour améliorer la vitesse et/ou la sélectivité de la réaction.

2. Mécanisme :

Dans les réactions de couplage oxydatif, la catalyse au palladium a souvent été utilisée pour la création de nouvelles liaisons entre deux nucléophiles. En général, le cycle catalytique des réactions de couplage oxydatif catalysées par le palladium peut être résumé dans le schéma 48¹³⁷, qui comporte quatre étapes. Les deux premières qui sont des activations de la liaison C-H, suivent l'une des voies mécanistiques les plus couramment utilisées, activement étudiées au cours des dernières décennies¹³⁸ et traitées en détail dans le chapitre 1.

Une fois les deux entités aryliques fixées sur le palladium, une élimination réductrice se produit, élimination réductrice qui génère le composé attendu et qui laisse le palladium dans son état réduit. La dernière étape qui permet de redémarrer le cycle catalytique est l'oxydation du palladium.

¹³⁷ Oxidative Coupling - Bonding between Two Nucleophiles. In *Oxidative Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; pp 1–5.
<https://doi.org/10.1002/9783527680986.ch1>.

¹³⁸ Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1161–1172.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02974>.

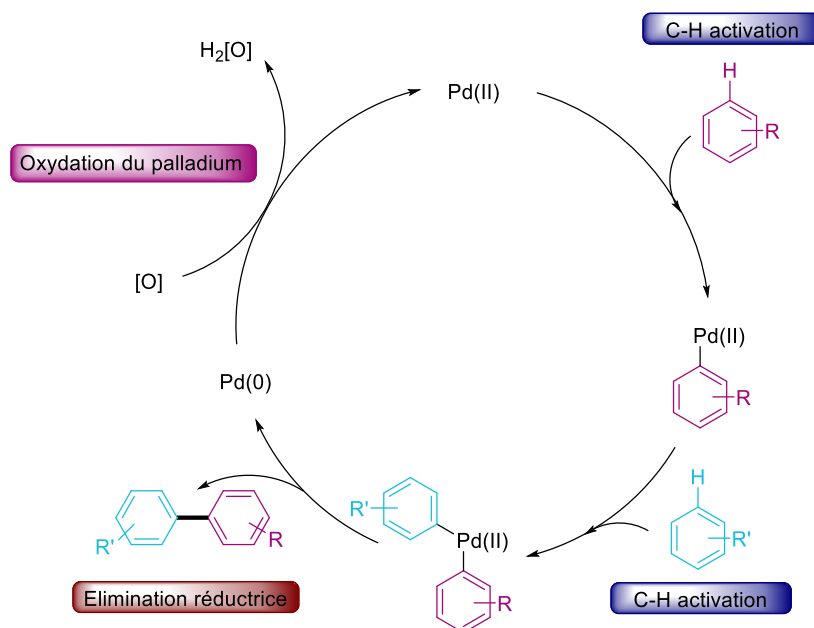


Schéma 48: Cycle catalytique de l'arylation oxydative

II. Exemples de réaction d'arylation oxydative régiosélective :

Le couplage oxydatif représente une alternative attrayante, plus économique et plus respectueuse de l'environnement que celle faisant appel aux méthodes de couplage classique. Cependant, en raison de l'abondance de la liaison C-H dans les systèmes hétérocycliques, leur fonctionnalisation de façon régiosélective, représente un défi pour les chercheurs, en particulier dans la partie à six chaînons des composés 6,5-bicycliques.

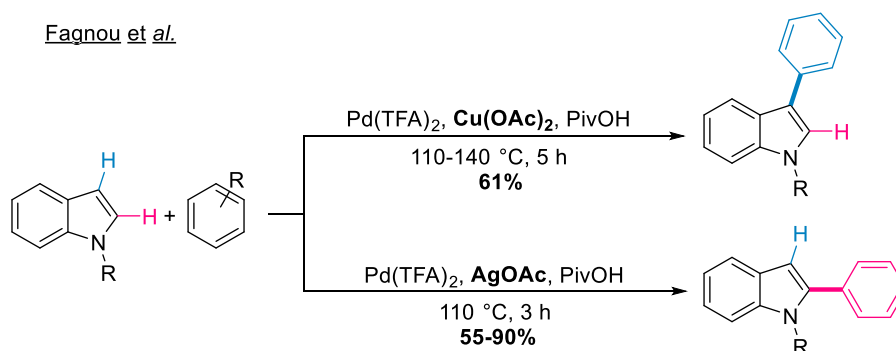
Ces dernières années, nombre d'efforts ont été fournis afin de surmonter ce problème.

Les équipes de Fagnou¹³⁹ et DeBoef¹⁴⁰ ont été parmi les premiers à rapporter la réaction d'arylation oxydative régiosélective des indoles protégés. Les auteurs proposent que la clé de la régiosélectivité de cette réaction est liée à la nature de l'oxydant mis en œuvre, en montrant que l'ajout de AgOAc favorise le couplage en position C2 de l'indole, alors que l'utilisation de Cu(OAc)₂ permet une régiosélectivité en position C3 de l'indole (Schéma 49). En effet, lorsque du Cu(OAc)₂ est ajouté à une quantité catalytique du palladium, des clusters mixtes Pd-Cu peuvent se former. Ces clusters mixtes favorisent une sélectivité marquée en C3. En revanche, l'utilisation de AgOAc n'aboutit pas à la formation des clusters polymétalliques, dans ce cas, la réaction est orientée vers la position C2 de l'indole.

¹³⁹ Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072–12073. <https://doi.org/10.1021/ja0745862>.

¹⁴⁰ Potavathri, S.; Dumas, A. S.; Dwight, T. A.; Naumiec, G. R.; Hammann, J. M.; DeBoef, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4050–4053. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.073>.

Fagnou et al.



DeBoef et al.

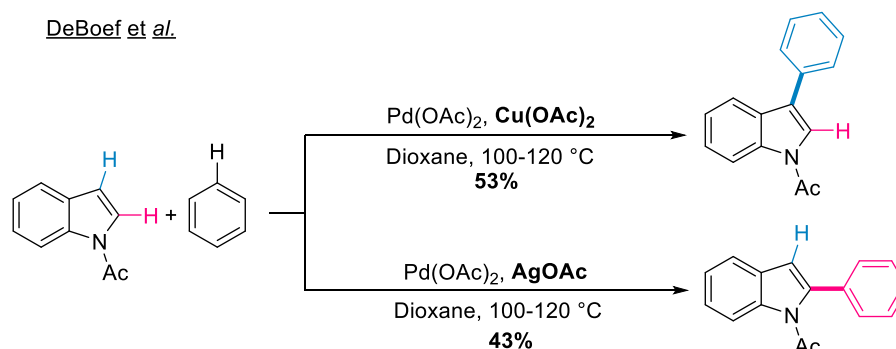


Schéma 49: Arylation oxydative de l'indole en positions C2 et C3

En 2012, Seayad et ses collaborateurs¹⁴¹ ont développé une arylation oxydative régiosélective de furanes portant des groupements carbonyles en position 2 avec des arènes simples pour former des composés 5-arylfuran-2-carbonyles. Pour ce faire, ils utilisent un système catalytique composé de Pd(OAc)_2 comme catalyseur, de MonoPhos comme ligand et de NFPT (N-fluoropyridinium triflate) comme oxydant, qui joue un rôle majeur dans la régiosélectivité de la réaction. Cette stratégie a été appliquée à différentes arènes et à divers furanes carbonylés en 2 pour donner les produits souhaités avec de bons rendements et une régiosélectivité élevée.

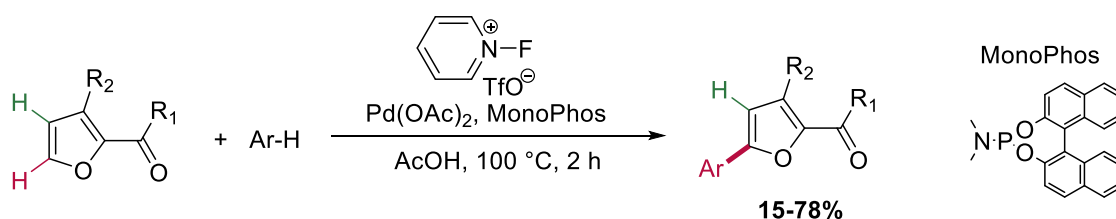


Schéma 50: Arylation oxydative du furane en position C2

¹⁴¹ Juwaini, N. A. B.; Ng, J. K. P.; Seayad, J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1787–1791.
<https://doi.org/10.1021/cs300356y>.

En 2010, You et ses collaborateurs¹⁴² ont décrit, pour la première fois, une approche permettant la création d'une nouvelle liaison C-C entre deux différents types d'hétéroarènes *via* une arylation oxydative. Le système catalytique, à base de palladium comme catalyseur et de Cu(II) en tant qu'un agent oxydant, permet une bonne réactivité et une grande régiosélectivité de la réaction. (Schéma 51)

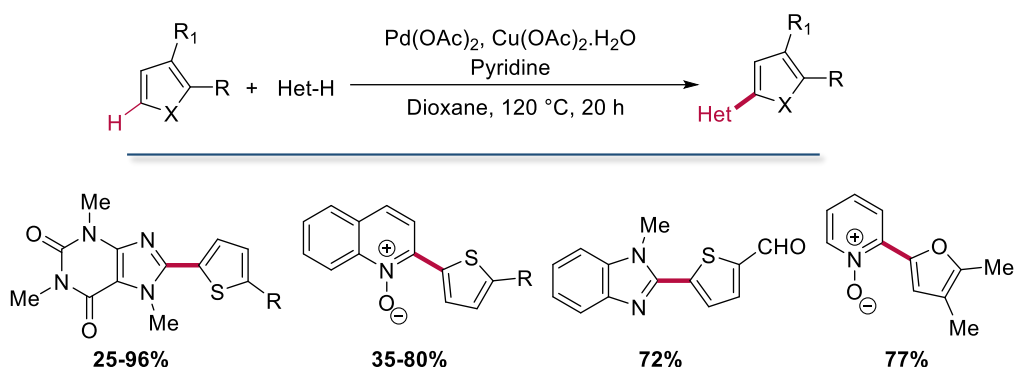


Schéma 51: Arylation oxydative entre deux hétéroarènes différents

En 2008, la réaction d'arylation oxydative entre des dérivés des *N*-oxydes de pyridine et des arènes simples a été rapportée par l'équipe de Chang,¹⁴³ en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur et le Ag₂CO₃ comme oxydant. La réaction a montré une régiosélectivité élevée vis-à-vis de la position C2 de la pyridine *N*-oxyde (Schéma 52), suggérant ainsi, que les espèces liées à une fonction *N*-oxyde servent pour l'activation de la liaison C-H en position *ortho* du *N*-oxyde liée à la pyridine.

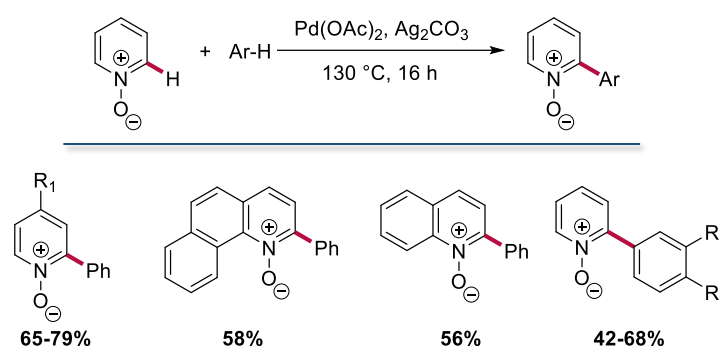


Schéma 52: Arylation oxydative de la pyridine *N*-oxyde en position C2

¹⁴² Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1822–1824. <https://doi.org/10.1021/ja909807f>.

¹⁴³ Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254–9256. <https://doi.org/10.1021/ja8026295>.

En 2012, Hong *et al.*¹⁴⁴ ont réalisé l'arylation de chromones en position C2 *via* une réaction d'arylation oxydative. La réaction offre une voie directe pour une arylation régiosélective en position C2 des chromones et ce, dans des conditions douces (Schéma 53). Les auteurs ont également conclu que l'acide pivalique représente le solvant optimal en termes d'efficacité réactionnelle et de régiosélectivité.

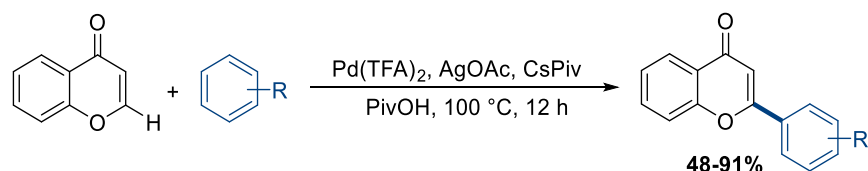


Schéma 53: Arylation oxydative de chromones en position C2

Récemment en 2022, une nouvelle méthode efficace a été publiée par l'équipe d'Adimurthy,¹⁴⁵ pour l'hétéroarylation oxydative régiosélective en position C7 des [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridines et ce, avec des dérivés de benzo[*b*]thiophènes et benzothiazoles, en présence d'un catalyseur au palladium et de carbonate d'argent en tant qu'oxydant (Schéma 54). La régiosélectivité de cette réaction est assurée par la coordination du palladium avec l'atome d'azote du pyridotriazole, formant ainsi un palladocycle avec le proton de la position C7, ce qui favorise une orientation vers cette position.

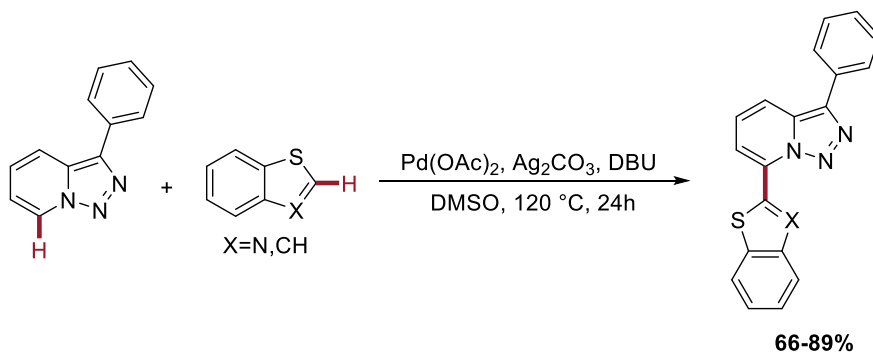


Schéma 54: Arylation oxydative des [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridines en position C7

La même année, l'équipe de Garrison¹⁴⁶ a rapporté la fonctionnalisation régiosélective pallado-catalysée des dérivés de pyrazolo[1,5-*a*]azines en position C7 avec une variété d'hétéroarènes *via* une réaction d'arylation oxydative. Le mécanisme proposé par les auteurs,

¹⁴⁴ Min, M.; Choe, H.; Hong, S. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 47–50.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201200036>.

¹⁴⁵ Rawat, D.; Semwal, R.; Adimurthy, S. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202202456.
<https://doi.org/10.1002/slct.202202456>.

¹⁴⁶ Nguyen, T. V. Q.; Poli, L.; Garrison, A. T. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 827–830.
<https://doi.org/10.1039/D1CC06337E>.

passé par une coordination du palladium avec l'atome d'azote de la position *N1*, en activant la liaison C7-H avec un mécanisme de métallation-déprotonation concertée.

Afin d'obtenir les produits arylés sélectivement en position C7 de l'hétérocycle, il s'est avéré nécessaire de bloquer la position C3. (Schéma 55)

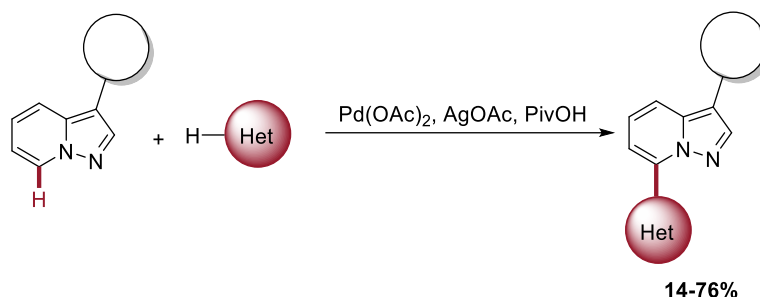


Schéma 55: Arylation oxydative de pyrazolo[1,5-a]azines en position C7

En 2023, le noyau pyrazolo[1,5-a]pyrazine a été régiosélectivement fonctionnalisé en position C7 par l'équipe de Poli.¹⁴⁷ Le couplage est réalisé par une réaction d'arylation oxydative en utilisant le palladium comme catalyseur et ce, sans ligand. Les clefs de la réussite concernant cette réaction résident dans l'utilisation de sels d'argent. (Schéma 56)

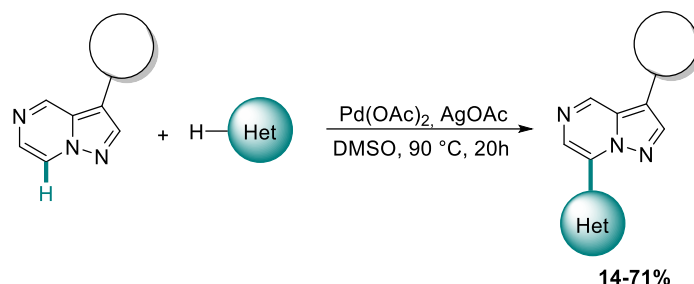


Schéma 56: Arylation oxydative des pyrazolo[1,5-a]pyrazines en position C7

Plus récemment, notre équipe¹⁴⁸ a rapporté une réaction d'arylation oxydative régiosélective des indazoles substitués par un groupement électro-attracteur en position C4. La présence de ce groupement confère à la réaction une orientation para, dirigeant ainsi la réaction vers la position C7. Pour mieux comprendre cette orientation para, les auteurs ont examiné les valeurs de pKa et ont confirmé que la valeur de pKa la plus basse correspond au proton en position C7 dans le cas des indazoles portant un groupement nitro en position C4. En revanche, pour les indazoles substitués par un méthyle, le proton le plus acide se trouve en position C3. (Schéma 57)

¹⁴⁷ Nguyen, T. V. Q.; Levoine, A.; Poli, L. *Synthesis* **2023**. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1738433>.

¹⁴⁸ Ouazzani Chahdi, C.; Boujdi, K.; El Brahmi, N.; Mathé-Allainmat, M.; Mouhi Eddine, H.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Lebreton, J.; Koubachi, J.; El Kazzouli, S. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300285. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300285>.

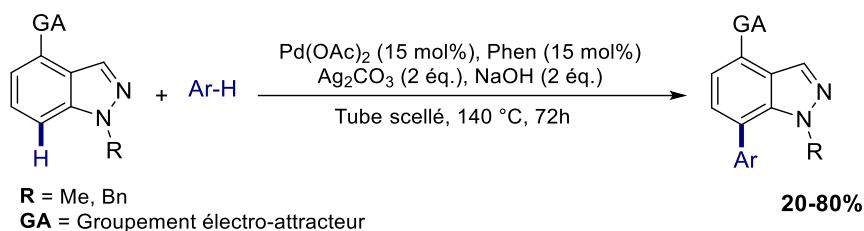


Schéma 57: Arylation oxydative des indazoles en position C7

Depuis la découverte de cette méthodologie d'arylation oxydative, plus économique et moins toxique, les chercheurs ont déployé d'importants efforts pour améliorer son efficacité, notamment en terme de régiosélectivité. Ils ont proposé de nouvelles stratégies visant à orienter la réaction vers les positions souhaitées. Cependant, jusqu'à présent, aucune réaction d'arylation oxydative du noyau azaindazole, en particulier du 7-azaindazole, avec des arènes non fonctionnalisés n'a été décrite.

III. Fonctionnalisation régiosélective du 7-azaindazole *N*-oxyde via la réaction d'arylation oxydative :

1. Objectif :

Dans ce chapitre, nous proposons le développement d'une nouvelle stratégie permettant la fonctionnalisation régiosélective du cycle à six chaînons des dérivés de 7-azaindazole *N*-oxyde via une réaction d'arylation oxydative, en utilisant différents arènes et hétéroarènes comme partenaires de couplage.

2. Schéma rétrosynthétique :

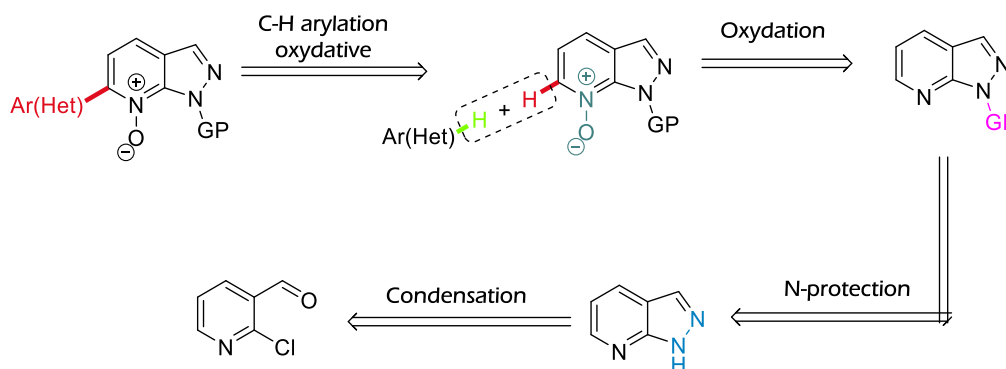


Figure 12: Schéma rétrosynthétique

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons élaboré une stratégie générale pour accéder aux dérivés 7-azaindazolique fonctionnalisés en position C6, comme décrit dans la figure 12 ci-dessus.

Tout d'abord, nous synthétiserons le noyau 7-azaindazole *via* une réaction de condensation entre le 2-chloro-3-pyridinecarboxaldéhyde et l'hydrazine. Puis dans un second temps, nous envisagerons la *N*-protection de notre molécule, suivie d'une oxydation pour obtenir les dérivés de 7-azaindazole *N*-oxydés. Enfin, ces produits seront soumis à des conditions d'arylation oxydative pour générer les dérivés fonctionnalisés en position C6, en α de la fonction *N*-oxyde.

3. Préparations des produits de départ :

a. Condensation du 2-chloro-3-pyridinecarboxaldéhyde avec l'hydrazine :

La première étape de notre étude consiste à préparer le 7-azaindazole. Notre molécule de base est obtenue avec un bon rendement *via* une réaction de cyclisation entre le 2-chloro-3-pyridinecarboxaldéhyde et l'hydrazine en présence d'APTS. (Schéma 58)

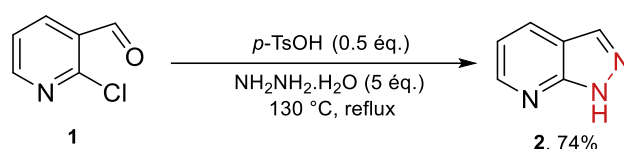


Schéma 58: Synthèse du 1H-7-azaindazole

b. *N*-Fonctionnalisation du 7-azaindazole :

Après avoir réussi la synthèse du 7-azaindazole, nous nous sommes intéressés à la protection de l'atome d'azote du cycle pyrazole. Pour ce faire, nous avons utilisé des conditions déjà connues au laboratoire¹¹⁵. Initialement, nous avons employé l'hydroxyde de potassium comme base pour arracher le proton de l'azote, puis nous avons utilisé l'iodométhane, le chlorure de benzyle ou le chlorure de *p*-méthoxybenzyle en tant qu'agents de *N*-fonctionnalisation. Ces réactions ont été réalisées dans l'acétone à basse température. (Schéma 59)

En raison de la présence de deux formes tautomériques en solution pour la molécule de 7-azaindazole, la réaction conduit à la formation de deux produits isomères distincts, à savoir, le *N2* (3a-c) et le *N1* (4a-c).

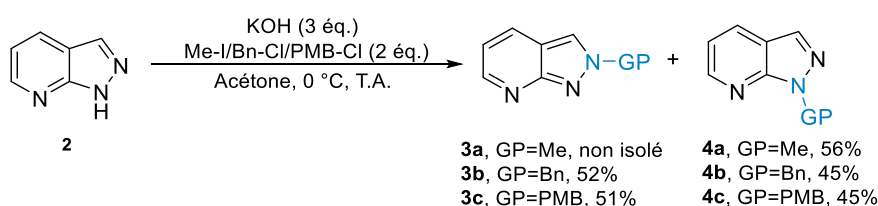


Schéma 59: *N*-Fonctionnalisation du 7-azaindazole

c. Oxydation du 7-azaindazole :

Afin de pouvoir étudier la réaction d'arylation oxydative régiosélective envisagée, le 7-azaindazole *N*-protégé sur la position 1 a été mis en réaction avec l'acide methachloroperbenzoïque, séquence qui permet la formation des composés *N*-oxydes **5a-c** avec d'excellents rendements. (Schéma 60)

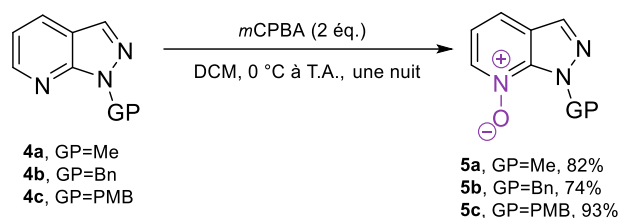


Schéma 60: N-Oxydation du 7-azaindazole

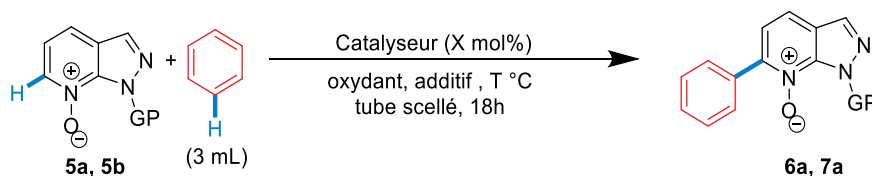
4. Arylation oxydative des 7-azaindazole *N*-oxydes :

a. Mise au point des conditions d'arylation oxydative :

Nous avons commencé notre optimisation de l'arylation oxydative avec le 1-méthyl-7-azaindazole *N*-oxyde **5a** en utilisant le benzène à la fois comme partenaire de couplage et comme solvant.

Guidés par les conditions réactionnelles développées pour l'alcénylation oxydative des *N*-oxydes de pyridine par l'équipe de Chang,¹⁴³ nous avons commencé notre optimisation, en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, l'Ag₂CO₃ comme oxydant et la pyridine comme additif à 120 °C. Ces conditions nous ont permis d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de 60 % (entrée 1, tableau 1).

Tableau 1: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-méthyl-7-azaindazole



Entrée	Catalyseur	Oxydant	Ligand	Additif	T °C	Rendement ^a
1 ^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 équ.)	-	Pyridine	120	60%
2 ^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 équ.)	Phen	Pyridine	120	52%

3^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 éq.)	PPh ₃	Pyridine	120	47%
4^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Cu(OAc) ₂ (2 éq.)	-	Pyridine	120	43%
5^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 éq.)	-	NaOH	120	45%
6^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 éq.)	-	CS ₂ CO ₃	120	27%
7^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 éq.)	-	Pyridine	100	40%
8^b	Pd(OAc) ₂ 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (2 éq.)	-	Pyridine	140	81%
9^b	Pd(OAc) ₂ 10 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	79%
10^b	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	Ag₂CO₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	76%
11^b	Pd(OAc) ₂ 2 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	50%
12^c	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	59%
13^d	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	0%
14^c	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	-	-	Pyridine	140	0%
15^c	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	-	140	32%
16^c	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	39%
17^c	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	48%
18^e	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.)	-	Pyridine	140	60%

[a] Rendement isolé. [b] GP=Me. [c]GP=Bn. [d] Aucun groupement protecteur n'est utilisé.

[e] GP=Bn, réaction effectuée sous azote (N₂).

Encouragés par ce résultat, nous avons ensuite testé l'effet du ligand en utilisant soit la 1,10-phénanthroline, soit la triphénylphosphine (entrées **2** et **3**). Lors de ces tentatives, aucune amélioration du rendement de la réaction n'a été observée.

Le remplacement de l'oxydant Ag_2CO_3 par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ou de l'additif pyridine par NaOH ou Cs_2CO_3 (entrées **4**, **5** et **6**) a entraîné une diminution de rendement avec, de surcroît, l'apparition de produits de dégradation.

Le même résultat a été constaté lorsque nous avons diminué la température de la réaction à 100°C (entrée **7**).

Enfin, lorsque le mélange réactionnel est chauffé à 140°C , le produit souhaité est isolé avec un rendement de 81 % (entrée **8**).

En utilisant 1,5 équivalent d' Ag_2CO_3 au lieu de 2 équivalents et 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ au lieu de 20 mol%, nous avons obtenu un rendement similaire (entrée **9**).

Sur la base de ce résultat, nous avons décidé de réduire davantage la quantité du catalyseur, en utilisant seulement 5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ce qui nous a permis d'accéder au produit désiré avec un rendement de 76% (entrée **10**).

Lorsque la quantité est diminuée à 2 mol%, le rendement ne dépasse pas 50% (entrée **11**).

Afin d'évaluer l'impact du groupement protecteur, nous avons utilisé un groupement benzyle à la place du méthyle (entrée **12**). Cette substitution a permis la synthèse réussie du produit souhaité, avec un rendement de 59%. Cependant, lorsque le groupement protecteur est retiré (entrée **13**), aucun produit n'est généré, révélant ainsi son rôle crucial dans la réaction.

De plus, nous avons étudié la réaction sans utiliser Ag_2CO_3 comme oxydant (entrée **14**), mais aucune réaction n'est détectée et la totalité du produit de départ est récupérée.

Dans le but d'optimiser davantage les conditions, la réaction est évaluée en l'absence de tout additif (entrée **15**). Dans ces conditions, le produit souhaité est obtenu avec un rendement de seulement 32%.

Par ailleurs, la réaction est réalisée en utilisant d'autres sources de palladium, à savoir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Cependant, aucune amélioration significative du rendement de la réaction n'a été observée (entrées **16** et **17**).

Dans le but d'évaluer l'effet de l'oxygène de l'air, la réaction est effectuée dans des conditions anaérobies sous une atmosphère inerte ; les résultats obtenus dans ces conditions sont comparables à ceux obtenus en présence d'oxygène, suggérant que des conditions anaérobies ne sont pas nécessaires pour la réaction (entrée **18**).

Finalement, les conditions optimales qui nous ont permis d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement de 76%, en faisant appel à une quantité minimale de catalyseur, sont les suivantes : 1-Me-7-azaindazole *N*-oxyde (1 éq.), benzène (3 ml), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Ag₂CO₃ (1,5 éq.) et pyridine (1 éq.) à 140°C, dans un tube scellé pendant 18 heures.

b. Généralisation :

Une fois les conditions optimisées (tableau 1, entrée 10), tout en gardant le 1-méthyl-7-azaindazole *N*-oxyde **5a** comme substrat de départ, nous avons effectué la réaction d'arylation oxydative avec différentes arènes et hétéroarènes en tant que partenaires de couplage afin d'évaluer le potentiel et les limites de la réaction.

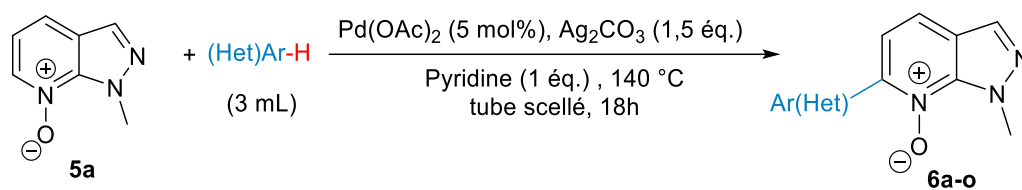
Lors de cette généralisation, les 1-méthyl-7-azaindazoles arylés **6a-o** sont isolés avec des rendements allant de 30 à 88% (tableau 2).

Dans certains cas, la réaction produit un mélange d'isomères en raison de la présence de différents sites réactifs sur les partenaires de couplage. En général, lorsque des arènes monosubstituées ont été utilisées en tant que partenaires de couplage, nous avons obtenu un mélange d'isomères (meta et para) quelle que soit la nature du substituant (groupement électrodonneur ou électroattracteur) (composés **6b**, **6d**, **6e**, **6g**, **6h**). Ceci peut s'expliquer par la réactivité accrue des liaisons C-H en position méta et para par rapport à celles en position ortho, qui ont probablement une faible réactivité en raison de l'encombrement stérique. Par conséquent, dans le cas du nitrobenzène, la réaction a généré un seul isomère, le **6f**. La sélectivité de cette réaction pourrait être liée à l'acidité de la liaison C-H en position méta, qui semble jouer un rôle crucial dans ce cas particulier. A noter aussi que l'utilisation d'arènes disubstituées comme partenaires de couplage n'a généré qu'un seul produit (**6c** et **6i**). De même, la réaction avec des hétéroarènes en tant que partenaires de couplage n'a donné qu'un seul isomère, à l'exception du furfural qui génère deux composés.

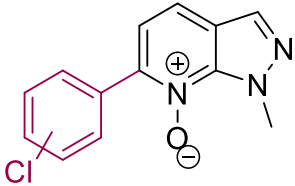
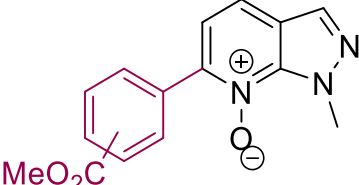
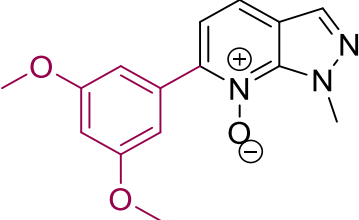
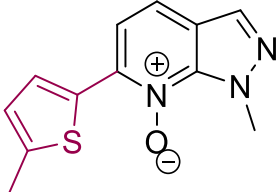
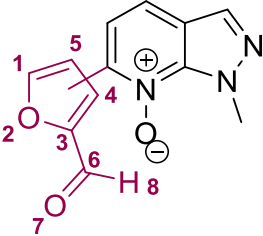
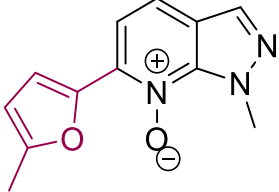
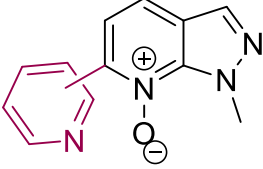
En revanche, l'utilisation de la pyridine en tant qu'agent d'arylation n'a pas permis d'accéder au produit arylé.

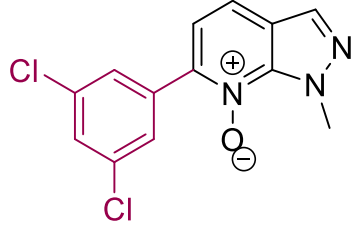
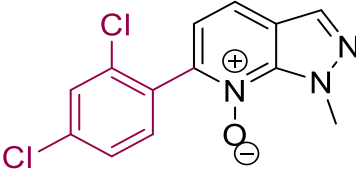
De manière intéressante, avec le *m*-dichlorobenzène, la réaction d'arylation oxydative a donné deux isomères séparables **6n** et **6o** avec des rendements respectifs de 30 % et 43 % (rendement global de 73 %).

Tableau 2: Généralisation de la réaction d'arylation oxydative sur le 1-méthyl-7-azaindazole N-oxyde 5a



Entrée	Produit	Structure	Rendement (m/p)
1	6a		76%
2	6b		67% (0.55/0.45) ^a
3	6c		71%
4	6d		56% (0.66/0.34) ^a
5	6e		60% (0.55/0.45) ^a
6	6f		55%

7	6g		63% (0.65/0.35) ^a
8	6h		72% (0.76/0.24) ^a
9	6i		88%
10 ^b	6j		70%
11	6k		32% (0.68/0.32) ^c
12 ^b	6l		53%
13	6m		0%

14	6n		30%	Rendement global = 73 %
	6o		43%	

[a] Mélange d'isomères (*m/p*) : les rapports ont été calculés par intégration des pics en RMN de proton.

[b] 3 équivalent de l'hétéroarène ont été utilisés

[c] Mélange d'isomères (position 1: 0.68/ position 4: 0.32): les rapports ont été calculés par intégration des pics en RMN de proton.

Motivés par ces résultats, nous avons alors cherché à étendre la généralisation de la réaction. Les mêmes conditions se sont avérées efficaces pour réaliser l'arylation oxydative régiosélective de dérivés de 7-azaindazole *N*-oxyde protégé en *N1* par un motif benzyle **5b** ou *p*-méthoxybenzyle **5c**. A noter que ces groupements sont facilement clivables, ce qui pourrait favoriser les transformations ultérieures de ces molécules.

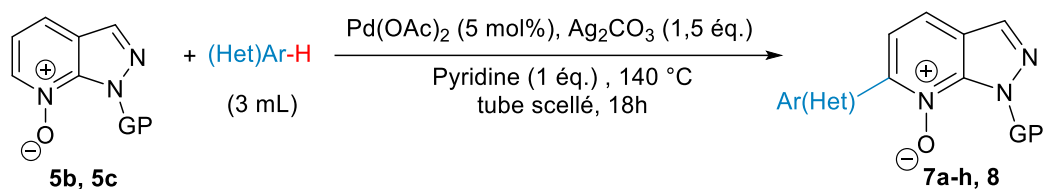
Le traitement de **5b** ou **5c** avec des arènes de différentes natures a donné les produits attendus, comme indiqué dans le tableau 3.

En faisant appel aux conditions expérimentales optimales antérieurement mises au point, la réaction d'(hétéro)arylation oxydative du 1-benzyl-7-azaindazole *N*-oxyde **5b** avec différents arènes et hétéroarènes a donné les produits désirés **7a-h** avec des rendements de faibles à satisfaisants (de 21 à 59 %). (Tableau 3, entrées 1-4,6 et 7)

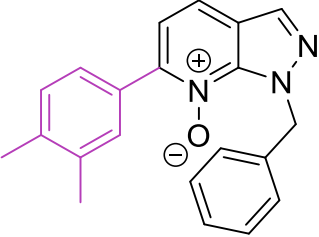
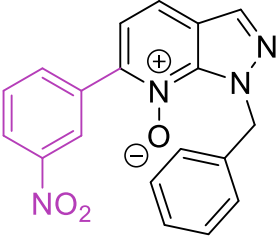
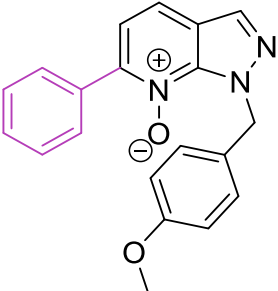
La réaction nous a permis d'isoler un seul isomère arylé au départ des arènes et hétéroarènes choisis, à l'exception du *m*-dichlorobenzène qui a donné deux isomères séparables **7e** et **7f** avec des rendements respectivement de 27 % et 21 % (rendement global de 48 %). (Tableau 3, entrée 5)

En utilisant le produit de départ **5c** portant un *p*-méthoxybenzyle comme groupement protecteur et le benzène comme partenaire de couplage, la réaction nous a permis d'obtenir le produit recherché **8** avec un rendement relativement faible (31 %). (Tableau 3, entrée 8)

Tableau 3: Généralisation de la réaction d'arylation oxydative sur le 1-benzyl-7-azaindazole *N*-oxyde



Entrée	Produit	Structure	Rendement	
1	7a		59%	
2	7b		51%	
3	7c		46%	
4	7d		29%	
5	7e		27%	Rendement global = 48 %
	7f		21%	

6	7g		36%
7	7h		32%
8	8		31%

a. Mécanisme plausible :

En tenant compte des études mécanistiques effectuées précédemment,^{147,149,150,151,152,153,154} nous proposons le mécanisme plausible suivant (Schéma 61).

¹⁴⁹ Wang, S.; Liu, W.; Cen, J.; Liao, J.; Huang, J.; Zhan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1589–1592. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.069>.

¹⁵⁰ Guchhait, S. K.; Kandekar, S.; Kashyap, M.; Taxak, N.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8321–8328. <https://doi.org/10.1021/jo301065s>.

¹⁵¹ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496–16497. <https://doi.org/10.1021/ja067144j>.

¹⁵² Joshi, A.; Semwal, R.; Suresh, E.; Adimurthy, S. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 10888–10891. <https://doi.org/10.1039/C9CC05953A>.

¹⁵³ Srinivasan, R.; Dey, A.; Nagarajan, N. S.; Kumaran, R. S.; Gandhi, T.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11709–11712. <https://doi.org/10.1039/C7CC06226E>.

¹⁵⁴ Chu, X.; Niu, Y.; Wang, X.; Lin, Y.; Li, F.; Ma, C. *Synthesis* **2021**, 53, 1619–1628. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706000>.

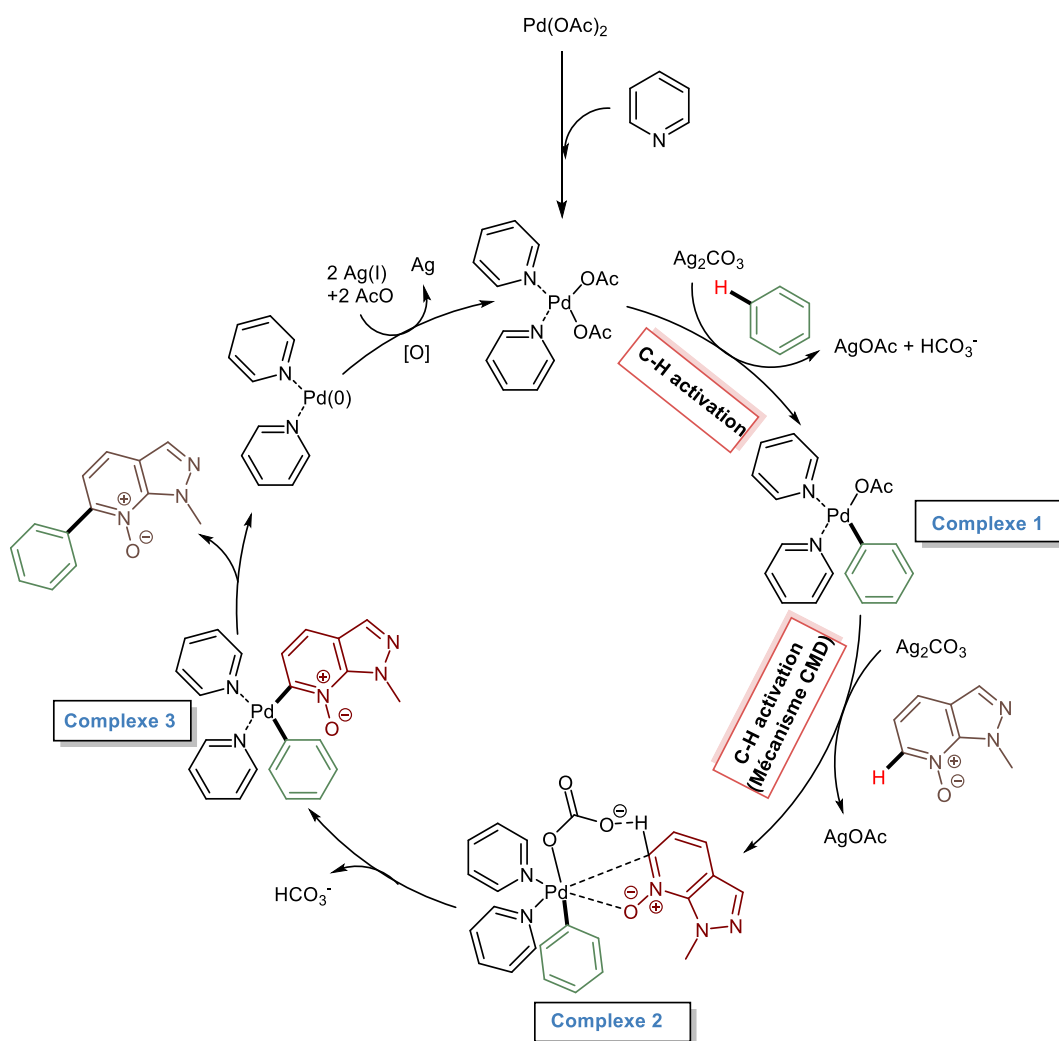


Schéma 61: Mécanisme plausible pour l'arylation oxydative

Initialement, la réaction commence par la coordination de l'arène tel que le benzène avec le palladium, formant le complexe **1**. Cette étape implique l'activation d'une liaison carbone-hydrogène (C-H) sur l'arène par le catalyseur.

Ensuite, le complexe **1** réagit avec le 1-méthyl-7-azaindazole *N*-oxyde, conduisant au complexe **2**, via une C-H activation à travers un mécanisme de métallation-déprotonation concertée (CMD) ; où le substrat subit simultanément une métallation (coordination du catalyseur avec le *N*-oxyde) et une déprotonation (élimination d'un atome d'hydrogène), le processus CMD générant le complexe **3**.

Par la suite, le complexe **3** subit une élimination réductrice, processus où une liaison est clivée avec réduction simultanée du centre métallique, ce qui entraîne la formation du produit désiré. Enfin, le palladium dans le complexe **3** est oxydé par Ag^+ , régénérant $\text{L}_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, le catalyseur utilisé dans l'étape initiale de la réaction. Cette étape complète le cycle catalytique, permettant au catalyseur d'être réutilisé dans des cycles catalytiques ultérieurs.

5. Réduction de la fonction N-oxyde :

Une fois réussie la fonctionnalisation régiosélective des dérivés de 7-azaindazole N-oxyde via la réaction d'arylation oxydative, nous avons décidé de réduire la fonction N-oxyde afin de générer les 6-aryl-7-azaindazoles désoxygénés correspondants.

Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser la méthode de désoxygénation décrite par l'équipe d'Ohta¹⁵⁵ pour réduire les N-oxydes de pyridine et d'azine. Ainsi, le traitement des N-oxydes **6a** et **7a** des 6-aryl-7-azaindazoles avec un excès de poudre de zinc en présence de NH₄Cl dans du THF à température ambiante pendant 3 heures a permis d'accéder à leurs analogues désoxygénés **11** et **12** avec des rendements respectifs de 74 et 82% (Schéma 62).

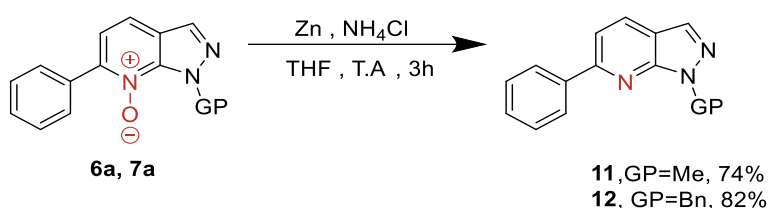


Schéma 62: Désoxygénation des dérivés du 7-azaindazole

6. Déprotection :

Dans le but d'accéder à des analogues de 7-azaindazole arylés en position C6 avec des NH libres, nous avons décidé, dans une réaction modèle, de cliver le groupement protecteur (PMB) présent sur l'atome d'azote du cycle pyrazole. Afin de réussir cette étape, nous nous sommes basés sur une méthode simple de déprotection, qui utilise l'acide trifluoroacétique (TFA). Après 2 heures d'agitation à une température de 70°C, le matériel de départ **8** est entièrement converti en produit souhaité **13** avec un rendement de 83%. (Schéma 63)

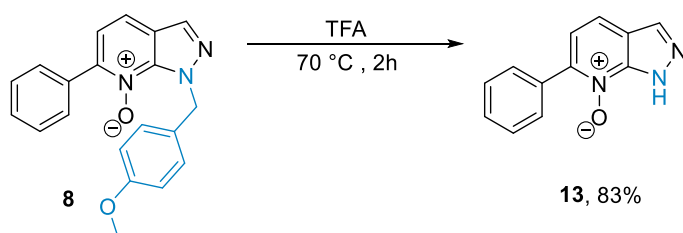


Schéma 63: N-Déprotection du 7-azaindazole

IV. Evaluation biologique des molécules synthétisées :

Le cancer représente une maladie complexe et hétérogène qui affecte les cellules du corps humain. Il est caractérisé par la formation de tumeurs malignes, qui sont des masses de cellules anormales et immatures qui se développent de manière anarchique. Les cellules

¹⁵⁵ Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 1997, 891–894. <https://doi.org/10.1055/s-1997-1280>.

⇒ **Résultats des tests *in vitro* sur A-549 et MCF-7 des dérivés de 7-azaindazole :**

Les évaluations biologiques des produits synthétisés ont été réalisées au sein de la plateforme biochimique de l'ICOA. La plateforme a déterminé les activités antiprolifératives de nos molécules en faisant un screening rapide sur deux lignées cellulaires tumorales, à savoir **A-549** et **MCF-7**. L'inhibition de nos composés a été comparée à celles de deux médicaments de référence, à savoir le 5-Fluorouracile, utilisé dans le traitement de certains cancers tels que le cancer du sein, et l'Etoposide, un inhibiteur des topoisomérases I et II indiqué dans le traitement des cancers testiculaires, des cancers du poumon à petites cellules, et des cancers de l'ovaire.

Tableau 4: Résultats biologiques *in vitro*

Composé	IC ₅₀ en μ M	
	A-549	MCF-7
6a	>100	>100
6b	>100	>100
6c	>100	>100
6d	>100	>100
6e	>100	>100
6f	(64,5-109,7)	>100
6g	>100	>100
6h	>100	>100
6i	>100	>100
6j	>100	>100
6k	(60,8-89,8)	(85,2-119,5)
6l	>100	>100
6n	>100	>100
6o	>100	>100
7a	>100	>100
7b	>100	>100
7c	>100	>100
7d	>100	>100

7e	25,3-64,6	>100
7f	0,6-2,9	>100
7g	>100	>100
7h	>100	>100
8	58,3-78,9	>100
11	>100	>100
12	>100	>100
13	60,1-90,1	>100
5-Fluorouracile	4,2	7,4
Etoposide	0,4	5,4

Les données présentées dans le tableau 4 montre que la majorité des produits testés se sont malheureusement révélés inactifs, avec des valeurs d'IC₅₀ supérieures à 100 µM contre le cancer du poumon. Cependant, certaines molécules ont démontré une activité antiproliférative légère à notable. Les composés **6f**, **6k**, **8** et **13** possèdent des valeurs d'IC₅₀ variant entre 50 et 100 µM, tandis que le composé **7e** présente une plage d'IC₅₀ entre 25 et 65 µM. Particulièrement intéressant, le composé **7f**, possédant un motif 1,3-dichlorobenzène, a révélé une activité prometteuse contre la lignée cellulaire **A-549**, avec une valeur d'IC₅₀ comprise entre 0,6 et 2,9 µM. En comparaison avec les médicaments de référence, cette valeur se rapproche de celle de l'étoposide et surpasse celle du 5-fluorouracile. Ces résultats offrent une perspective encourageante, incitant à approfondir nos recherches en évaluant ce composé sur d'autres lignées cellulaires et en portant des modifications sur la structure de base pour optimiser davantage son activité antiproliférative.

En ce qui concerne la lignée **MCF-7**, malheureusement, les produits synthétisés et évalués n'ont présenté aucune activité inhibitrice pour cette lignée cellulaire, avec des valeurs d'IC₅₀ dépassant 100 µM.

Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit la fonctionnalisation des *N*-oxydes de 7-azaindazole en position C6, via une réaction d'arylation oxydative régiosélective.

Nous avons établi les conditions optimales de la réaction en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur et l'Ag₂CO₃ comme oxydant, ce qui a permis une introduction régiosélective de

différentes arènes substituées et hétéroarènes en position C6 avec des rendements allant de modérés à bons.

En revanche, la régiosélectivité des partenaires de couplage a été affectée par la substitution des (hétéro)arènes. En effet, lors de l'utilisation de composés disubstitués comme partenaire de couplage, un seul isomère a été obtenu, tandis que dans le cas de composés monosubstitués, un mélange de deux isomères a été observé.

Ainsi, nous avons réussi à générer des analogues de 6-aryl-7-azaindazoles désoxygénés en les traitant simplement avec du zinc en présence de NH_4Cl . Nous avons également montré que le groupement protecteur (PMB) peut être facilement clivé afin de produire des dérivés de *N*-oxydes du 7-azaindazole arylés en position C6 avec des *NH* libres, potentiellement utilisables pour des transformations ultérieures.

Chapitre 4

Alcénylation oxydative des 4- et 7-azaindazole *N*-oxydes

Introduction :

Les alcènes, également connus sous le nom d'oléfines, sont des composés organiques contenant une double liaison carbone-carbone. Ils représentent l'une des classes les plus importantes et les plus polyvalentes de composés organiques en chimie. Leur importance réside dans leur réactivité particulière due à la présence d'électrons π , ce qui les rend essentiels dans la synthèse de nombreux produits chimiques, allant des produits pharmaceutiques^{156,157,158,159} aux matériaux organiques.^{160,161}

Dans le domaine de la pharmacologie, l'introduction d'alcènes dans des dérivés hétérocycliques peut avoir un impact significatif sur leur activité biologique, en modifiant leurs propriétés chimiques et biologiques, conduisant potentiellement à des composés ayant une activité accrue et une sélectivité améliorée.^{162,163,164}

Cependant, pour préparer des hétérocycles contenant des alcènes, il est nécessaire de développer des méthodes sélectives et efficaces. L'alcénylation oxydative est l'une des stratégies les plus efficaces pour accomplir cette tâche. Cette approche synthétique innovante élimine la nécessité d'étapes de préfonctionnalisation, ce qui simplifie le processus de synthèse et permet la construction directe et efficace d'hétérocycles contenant des alcènes.

En résumé, ce chapitre vise à développer une approche innovante pour la synthèse de composés biologiquement actifs en utilisant l'alcénylation oxydative pour insérer des alcènes dans des hétérocycles spécifiques. L'objectif de cette méthodologie est de créer des dérivés de 7- et 4-azaindazoles substitués par divers alcènes.

¹⁵⁶ Hua, X.; Fu, Y.-J.; Zu, Y.-G.; Wu, N.; Kong, Y.; Li, J.; Peng, X.; Efferth, T. *Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, 52, 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.01.004>.

¹⁵⁷ Chen, H.; Li, G.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5609–5615. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.030>.

¹⁵⁸ Singh, R. S. P.; Michel, D.; Das, U.; Dimmock, J. R.; Alcorn, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5199–5202. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.074>.

¹⁵⁹ Chuprajob, T.; Changtam, C.; Chokchaisiri, R.; Chunglok, W.; Sornkaew, N.; Suksamrarn, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2839–2844. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.105>.

¹⁶⁰ Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature* **1997**, 388, 845–851. <https://doi.org/10.1038/42190>.

¹⁶¹ Grimsdale, A. C.; Leok Chan, K.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 897–1091. <https://doi.org/10.1021/cr000013v>.

¹⁶² Chamakuri, K.; Muppavarapu, S. M.; Yellu, N. R. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 2392–2398. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1671-2>.

¹⁶³ Morales, C. L.; Higgins, M. A.; Mull, E. (72) Inventors: Xiang- Yang Ye, Princeton, NJ (US);

¹⁶⁴ Veerareddy, A.; Surendrareddy, G.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2236–2241. <https://doi.org/10.1080/00397911.2012.696306>.

I. Généralités sur la réaction d'alcénylation oxydative :

1. Définition :

La réaction d'alcénylation oxydative est une réaction chimique qui facilite la création d'une liaison carbone-carbone entre un alcène et un autre composé organique en présence d'un oxydant et d'un catalyseur. Cette réaction est largement reconnue comme l'une des méthodes les plus puissantes pour former des liaisons carbone-carbone au cours des dernières décennies.^{165,166,167,168,169,170} Elle présente plusieurs avantages économiques, tels qu'un faible coût en produits chimiques et une réduction des déchets par rapport aux réactions classiques.

La réaction d'alcénylation oxydative a été découverte par Fujiwara et ses collaborateurs en 1967,^{171,172,173,174} permettant la création d'hétérocycles alcényles *via* l'introduction d'une oléfine déficiente en électrons sur un (hétéro)arène en présence de sels de palladium(II), ouvrant ainsi un nouveau champ concernant les réactions catalysées par le palladium entre les composés aromatiques et les oléfines. Ce qui est remarquable dans cette séquence, c'est qu'elle ne nécessite aucune pré-fonctionnalisation des composés de départ. Cette procédure offre donc une méthode efficace pour synthétiser des structures chimiques complexes sans étapes préliminaires coûteuses.

Pour favoriser la réaction d'alcénylation oxydative, plusieurs paramètres clés doivent être pris en compte, à savoir, la nature de l'alcène et de l'oxydant engagés dans la réaction, le choix du

¹⁶⁵ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, 2010, 4131–4153. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258262>.

¹⁶⁶ Ma, W.; Gandeepan, P.; Li, J.; Ackermann, L. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1435–1467. <https://doi.org/10.1039/C7QO00134G>.

¹⁶⁷ Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem Sci* **2013**, 4, 886–896. <https://doi.org/10.1039/C2SC21524A>.

¹⁶⁸ Zhu, W.; Gunnoe, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 920–936. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00036>.

¹⁶⁹ Koubachi, J.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2568–2586. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900199>.

¹⁷⁰ Yang, B.; Lu, Y.; Duan, L.; Ma, X.; Xia, Y.; Huang, X. *ACS Omega* **2023**, 8, 10100–10110. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07427>.

¹⁷¹ Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M.; Teranishi, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3863–3865. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99121-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99121-X).

¹⁷² Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium(II) acetate*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/ja01053a047>.

¹⁷³ Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *Aromatic substitution of olefins. XXV. Reactivity of benzene, naphthalene, ferrocene, and furan toward styrene, and the substituent effect on the reaction of monosubstituted benzenes with styrene*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/jo00872a002>.

¹⁷⁴ Fujiwara, Y.; Maruyama, O.; Yoshidomi, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 851–855. <https://doi.org/10.1021/jo00318a005>.

solvant, du catalyseur et éventuellement l'additif qui joue également un rôle crucial, en plus de la température et le temps de réaction qui doivent être soigneusement contrôlés pour obtenir des rendements optimaux. Les catalyseurs couramment utilisés sont en général à base de palladium, de platine, de rhodium ou de ruthénium.

2. Mécanisme :

Depuis les premiers stades de développement de la réaction d'alcénylation oxydative, un mécanisme approprié a été proposé et largement adopté.¹⁷⁵ Ce mécanisme présente de nombreux points communs avec d'autres réactions de couplage, notamment l'arylation oxydative. En particulier, l'étape d'activation de la liaison C-H qui peut être assurée à travers différentes voies mécanistiques,¹⁷⁶ comme expliqué dans le chapitre 1. Les mécanismes les plus couramment utilisés pour l'activation de la liaison C-H sont les suivants :

- **Addition oxydante**
- **Substitution électrophile**
- **Métathèse de la liaison σ**
- **Métallation-déprotonation concertée (CMD)**

En général, le cycle catalytique de la réaction d'alcénylation oxydative peut être résumé dans le schéma 64 ci-dessous. La première étape consiste à mettre en réaction le catalyseur, généralement du palladium(II), qui va former un complexe avec l'entité (hétéro)aryle grâce à l'activation de la liaison C-H selon l'un des quatre mécanismes évoqués précédemment. Ensuite, l'alcène se coordonne et s'insère dans le complexe catalytique. Par la suite, le produit alcényle est libéré par une β -H élimination. Enfin, l'entité catalytique est oxydée pour achever le cycle catalytique.

¹⁷⁵ Rauf, W.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8430–8440.
<https://doi.org/10.1039/C3CC44842H>.

¹⁷⁶ Shan, C.; Zhu, L.; Qu, L.-B.; Bai, R.; Lan, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7552–7576.
<https://doi.org/10.1039/C8CS00036K>.

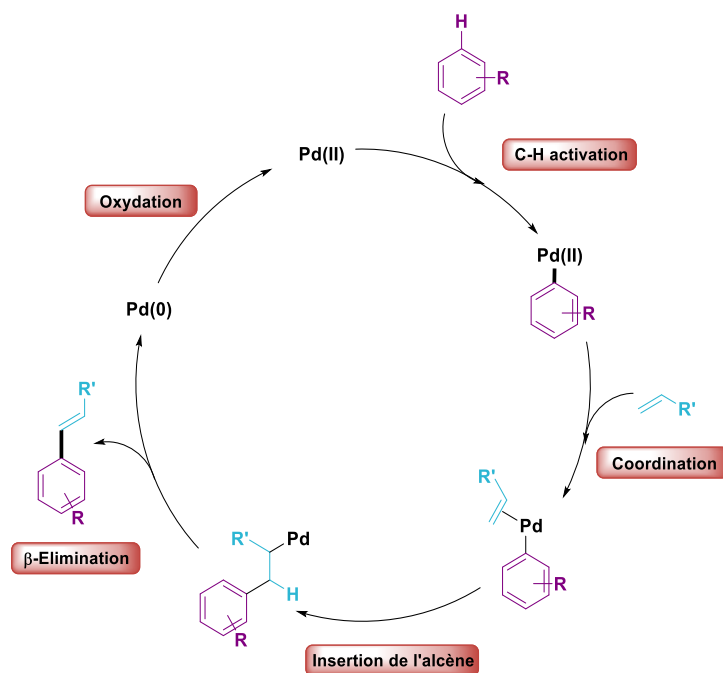


Schéma 64: Cycle catalytique de l'alcénylation oxydative

II. Exemples de réaction d'alcénylation oxydative régiosélective :

Comme nous l'avons mentionné dans les chapitres précédents, la création de nouvelles liaisons carbone-carbone par des méthodes de C-H activation catalysées par un métal de transition présente un problème épineux au niveau de la sélectivité concernant le sommet fonctionnalisé.

Par conséquent, de grands efforts ont été déployés pour développer une stratégie efficace pour modifier la sélectivité inhérente des hétérocycles azotés au cours du processus d'activation de la liaison C-H.

Dans la plupart des cas, un groupement orienteur a été préinstallé pour modifier et orienter la sélectivité inhérente de ces hétérocycles azotés.

1. L'utilisation d'un groupement directeur :

a. Indole :

En 2011, Glorius et coll.¹⁷⁷ ont rapporté un exemple d'alcénylation oxydative de l'indole. La réaction catalysée par le rhodium conduit sélectivement au produit alcénylé en ortho du groupement orienteur qui est une fonction cétone, en créant des liaisons hydrogène entre cette

¹⁷⁷ Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1064–1067. <https://doi.org/10.1002/anie.201006222>.

fonction et le catalyseur. Ils ont ainsi généré deux dérivés indoliques alcényles en position C5 et C6. (Schéma 65, 66)

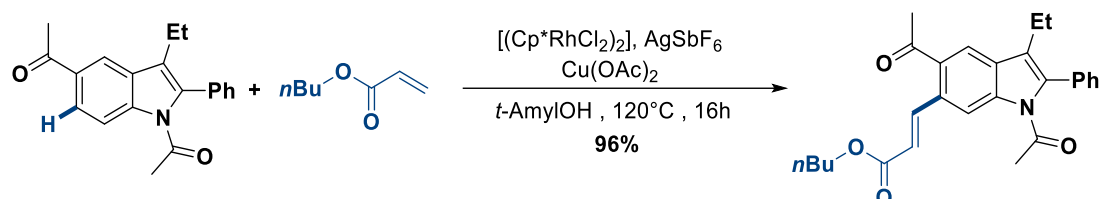


Schéma 65: Alcénylation oxydative de l'indole en position C6

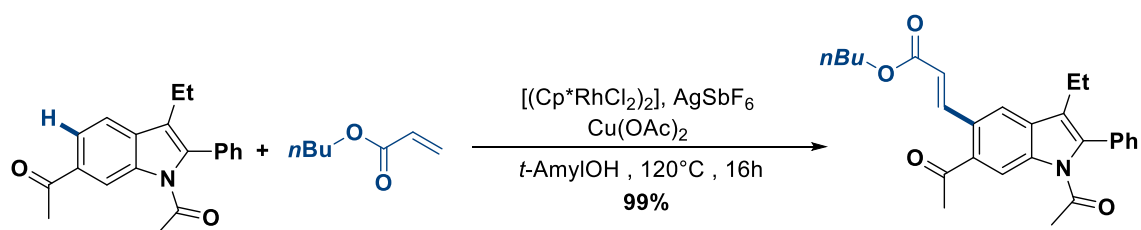


Schéma 66: Alcénylation oxydative de l'indole en position C5

En 2013, l'équipe de Jia¹⁷⁸ a rapporté la première oléfination régiosélective de l'indole au niveau de la position C4 via la réaction de C-H alcénylation oxydative en utilisant Pd(OAc)₂ comme catalyseur, AgOAc comme oxydant et le toluène comme solvant. Les auteurs ont examiné différentes combinaisons de groupements directeurs et protecteurs pour optimiser la réaction d'alcénylation. Ils ont ainsi découvert que l'utilisation du groupe protecteur TIPS (triisopropylsilyl) associé au groupe directeur TfNH- (N-trifluorométhylsulfonamide) conduit aux meilleurs résultats. (Schéma 67)

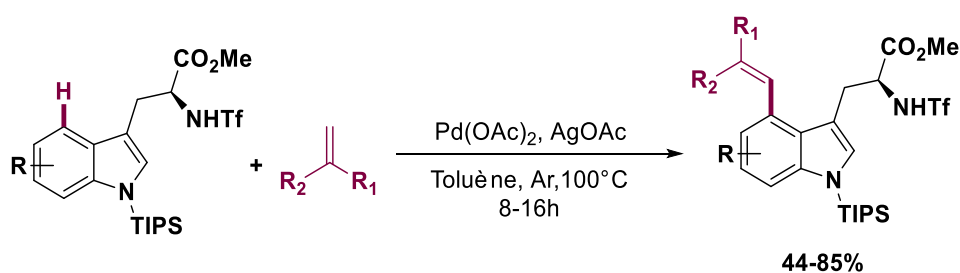


Schéma 67: Alcénylation oxydative de l'indole en position C4

En 2015, Ma et al.¹⁷⁹ ont proposé une approche efficace permettant la synthèse sélective de dérivés alcényles de l'indole en position C7 en utilisant une réaction d'alcénylation catalysée par le rhodium. L'utilisation du groupe directeur N-pivaloyl ainsi que l'emploi d'un

¹⁷⁸ Liu, Q.; Li, Q.; Ma, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4528–4531. <https://doi.org/10.1021/ol4020877>.

¹⁷⁹ Xu, L.; Zhang, C.; He, Y.; Tan, L.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 321–325. <https://doi.org/10.1002/anie.201508117>.

catalyseur à base de rhodium s'est avéré essentielle pour obtenir une régiosélectivité élevée et une conversion efficace. Ainsi, les auteurs ont montré que l'introduction d'un groupement acyle encombrant sur l'atome d'azote de l'indole favorise non seulement la fonctionnalisation de la liaison C-H, mais améliore également de manière significative la régiosélectivité. (Schéma 68)

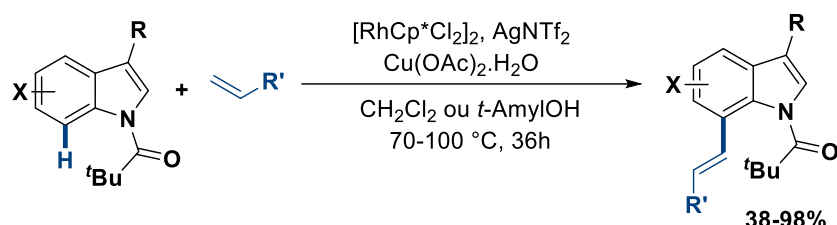


Schéma 68: Alcénylation oxydative de l'indole en position C7

Récemment, Ravikumar et *al.*¹⁸⁰ ont rapporté la fonctionnalisation sélective de la position C4 de dérivés du 3-acétylindole. Ils ont utilisé le cobalt en tant que métal de transition, lequel se coordonne avec l'oxygène du groupe acétyle, le groupement directeur, ainsi que la liaison C4-H. Cette approche vise à assurer une régiosélectivité précise, orientant ainsi la réaction vers la position C4. (Schéma 69)

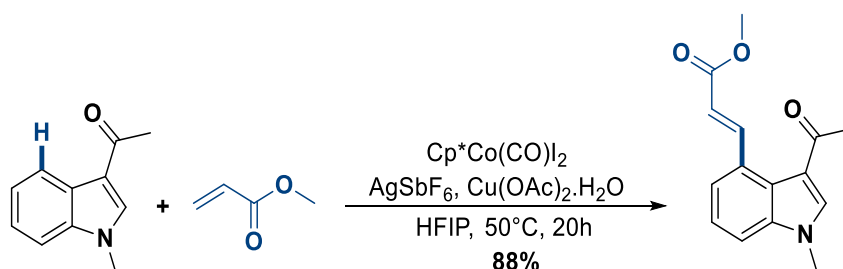


Schéma 69: Alcénylation oxydative de l'indole en position C4

b. Indoline :

En 2013, Song et *al.*¹⁸¹ ont mis au point une nouvelle stratégie pour la préparation des dérivés d'indole alcénylés en position C7, à partir des indolines correspondantes, *via* une réaction d'alcénylation oxydative catalysée par le rhodium. L'utilisation du groupement diéthyle carbamoyl comme groupement protecteur et directeur en même temps a permis une régiosélectivité vers la position C7 de l'indoline, en créant une coordination entre l'oxygène du carbonyle et le rhodium, suivi de l'activation de la liaison C7-H passant par un rhodacycle

¹⁸⁰ Banjare, S. K.; Nanda, T.; Ravikumar, P. C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8138–8143.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03243>.

¹⁸¹ Song, Z.; Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5662–5665.
<https://doi.org/10.1021/ol402626t>.

à cinq chaînons. Après une étape d'oxydation utilisant le MnO_2 , les produits souhaités sont obtenus avec de bons rendements. (Schéma 70)

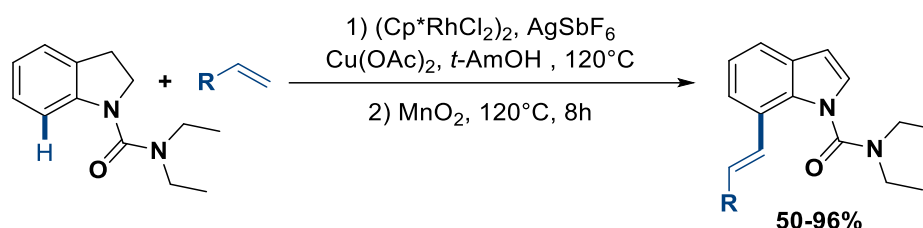


Schéma 70: Alcénylation oxydative de l'indole en position C7

Un an plus tard, Yu et son équipe¹⁸² ont réussi à diriger la réaction d'alcénylation oxydative vers la position C6 de l'indoline en utilisant le motif benzenesulfonyle à la fois comme groupement directeur et protecteur de l'atome d'azote. Le choix de ce motif repose sur l'effet électro-attracteur du groupement sulfonyle, capable de réduire la densité électronique en positions C7 et C5 de l'indoline. Ainsi l'introduction de groupes géminaux alkyles permet d'ajuster la géométrie de ce motif afin d'améliorer l'effet directeur du nitrile. De plus, les auteurs ont souligné que l'addition de Ac-Gly-OH en tant que ligand améliore de manière significative la sélectivité en faveur de la position C6 dans la réaction. (Schéma 71)

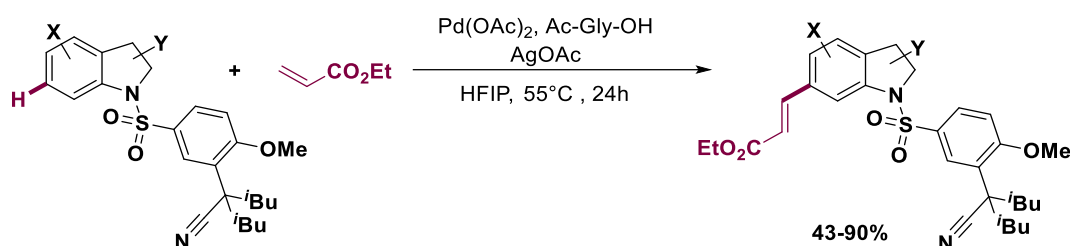


Schéma 71: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C6

En 2015, Wang et coll.¹⁸³ ont développé une procédure générale pour l'alcénylation oxydative régiosélective de l'indoline en position C7, catalysée par le palladium en utilisant l'oxygène comme oxydant. La réaction a montré une stéréosélectivité totale. Tous les produits obtenus sont des isomères E grâce à l'utilisation du substituant N-(2-pyridyl)sulfonyle, qui joue le double rôle de groupement protecteur et directeur à travers la coordination de l'azote de pyridine avec le palladium ce qui confère une régiosélectivité spécifique à la position C7. (Schéma 72)

¹⁸² Yang, G.; Lindovska, P.; Zhu, D.; Kim, J.; Wang, P.; Tang, R.-Y.; Movassaghi, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10807–10813. <https://doi.org/10.1021/ja505737x>.

¹⁸³ Yang, D.; Mao, S.; Gao, Y.-R.; Guo, D.-D.; Guo, S.-H.; Li, B.; Wang, Y.-Q. *RSC Adv.* **2015**, 5, 23727–23736. <https://doi.org/10.1039/C5RA02245B>.



Schéma 72: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C7

En 2016, Zhao et son équipe¹⁸⁴ ont développé une méthode pratique pour la fonctionnalisation sélective de l'indoline en position C7 via une alcénylation oxydative catalysée par le ruthénium, en utilisant le motif pivaloyle comme groupement directeur. (Schéma 73)

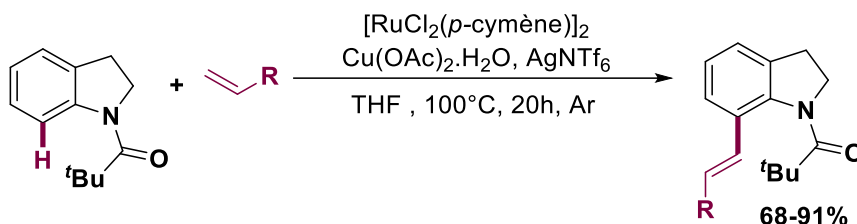


Schéma 73: Alcénylation oxydative de l'indoline en position C7

c. Indazole :

En 2015, notre équipe⁵⁸ a développé la première alcénylation oxydative en position C7 des 1H-indazoles par diverses oléfines catalysée par le palladium Pd(OAc)₂ en présence d'Ag₂CO₃ comme oxydant, AcOH ou Ac₂O comme additif dans le 1,4-dioxane à 120°C en tube scellé. A noter que la faisabilité de cette alcénylation nécessite que l'indazole de départ soit substitué en position 3. (Schéma 74)

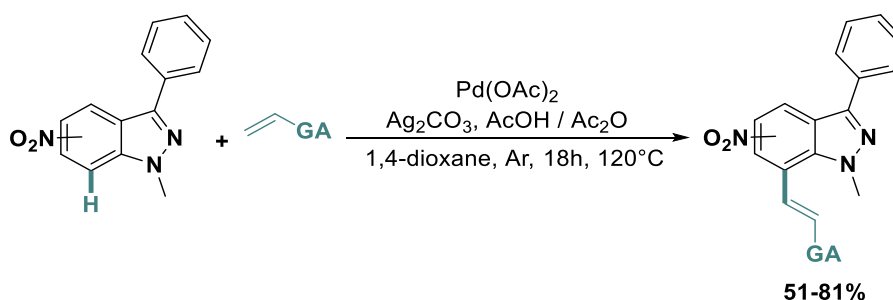


Schéma 74: Alcénylation oxydative de l'indazole en position C7

En 2016, Pan et al.¹⁸⁵ ont rapporté une oléfination régiosélective par activation de la liaison C-H catalysée par le rhodium du 1H-indazole en utilisant un groupement directeur approprié,

¹⁸⁴ Zhang, L.; Chen, C.; Han, J.; Huang, Z.-B.; Zhao, Y. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1271–1275. <https://doi.org/10.1039/C6QO00327C>.

¹⁸⁵ Guo, L.; Chen, Y.; Zhang, R.; Peng, Q.; Xu, L.; Pan, X. *Chem. – Asian J.* **2017**, 12, 289–292. <https://doi.org/10.1002/asia.201601456>.

en l'occurrence le *N,N*-diisopropylcarbamoyl qui offre un accès facile à l'indazole alcényle en position C7 avec une sélectivité élevée. (Schéma 75)

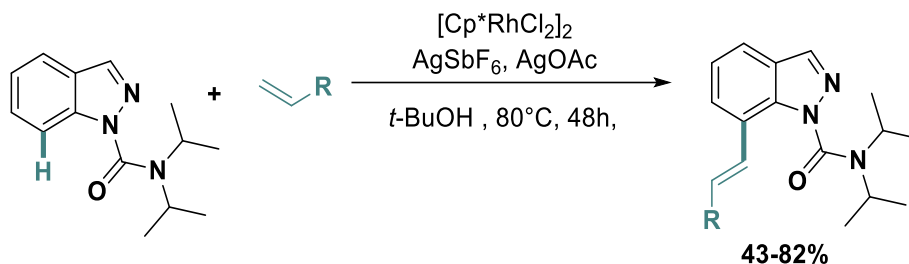


Schéma 75: Alcénylation oxydative de l'indazole en position C7

d. Quinoline :

Zhang et *al.*⁵⁵ ont publié, en 2017, une étude détaillant une réaction d'alcénylation oxydative hautement régiosélective en position C5 des quinolines, séquence catalysée et dirigée par un complexe catalytique nommé T18. La clé de cette régiosélectivité est liée à l'effet directeur à distance contrôlé par ce complexe en se basant sur la distance et la géométrie. A noter que ce complexe se lie au substrat hétérocyclique *via* une coordination réversible plutôt qu'une liaison covalente. La réaction est réalisée en utilisant l'acrylate d'éthyle comme partenaire de couplage en présence d'une quantité catalytique de Pd(OAc)₂, du complexe T18, de AgOAc et de *N*-acétyl-glycine, dans l'hexafluoro-2-propanol (HFIP) à une température de 80 °C pendant 43 heures. (Schéma 76)

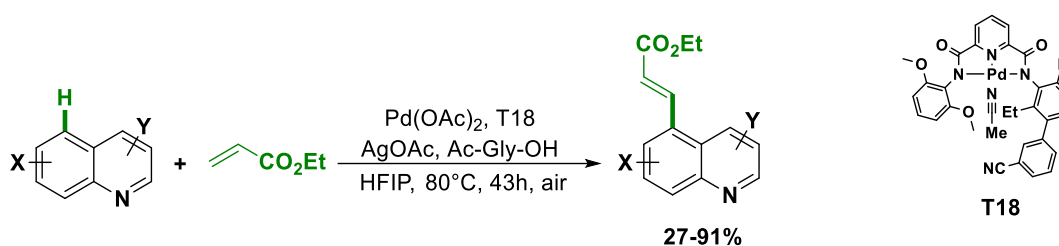


Schéma 76: Alcénylation oxydative de la quinoline en position C5

2. L'utilisation d'une fonction *N*-oxyde comme groupement directeur :

La présence de la fonction *N*-oxyde s'est avérée être un outil synthétique prometteur lors de la fonctionnalisation sélective des hétérocycles *via* le biais de réactions de C-H activation. Plusieurs équipes de recherche ont su exploiter cette approche pour résoudre le défi de l'alcénylation oxydative concurrentielle des liaisons C-H au sein des hétérocycles. Dans ce chapitre, nous présenterons quelques exemples illustrant des réactions d'alcénylation oxydative régiosélectivement contrôlées, grâce à la fonction *N*-oxyde.

a. Pyridine :

En 2008, Chang et *al.*¹⁴⁴ ont rapporté dans leurs travaux une alcénylation oxydative des pyridines *N*-oxydées en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, Ag₂CO₃ comme oxydant et la pyridine comme additif dans le 1,4-dioxane. (Schéma 77)

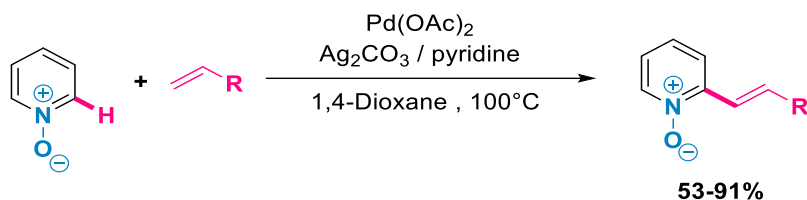


Schéma 77: Alcénylation oxydative de la pyridine *N*-oxyde en position C2

b. Triazole :

En 2013, Kuang et *al.*¹⁸⁶ ont proposé la fonctionnalisation en position C4 de dérivés de 1,2,3-triazole *N*-oxyde substitués en position N2 via une réaction d'alcénylation oxydative régiosélectivement contrôlée en utilisant un catalyseur au palladium. (Schéma 78)

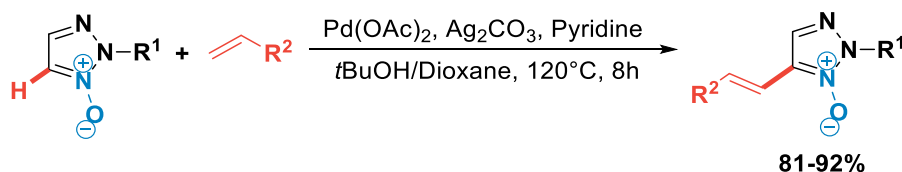


Schéma 78: Alcénylation oxydative du triazole *N*-oxyde

c. Pyrazine :

En 2018, Liu et *al.*¹⁸⁷ ont développé une nouvelle stratégie pour la préparation directe d'une famille de 2-alcénylpyrazines. La régiosélectivité de la réaction d'alcénylation oxydative a été contrôlée en utilisant la fonction *N*-oxyde comme groupement directeur. (Schéma 79)

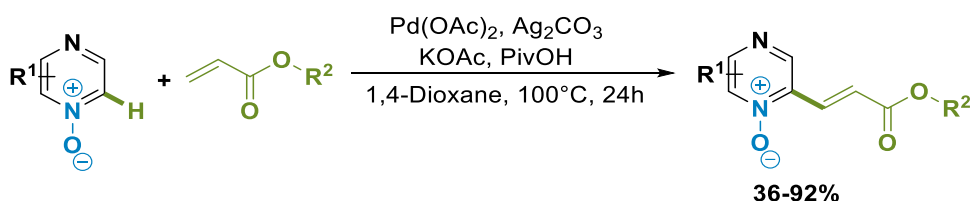


Schéma 79: Alcénylation oxydative du pyrazine *N*-oxyde

¹⁸⁶ Liu, W.; Li, Y.; Xu, B.; Kuang, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2342–2345.
<https://doi.org/10.1021/ol401002w>.

¹⁸⁷ Zhai, K.; Lai, M.; Wu, Z.; Zhao, M.; Jing, Y.; Liu, P. *Catal. Commun.* **2018**, 116, 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.07.017>.

d. Quinoline :

L'équipe de Wu¹⁸⁸ a rapporté, en 2009, la réaction d'alcénylation oxydative sur des dérivés de quinolines en position C2, en utilisant la fonction *N*-oxyde pour orienter la réaction. Les auteurs ont montré que cette réaction d'alcénylation oxydative peut être réalisée sans utilisation d'un oxydant externe, indiquant également que les quinoléines *N*-oxydes alcénées agissent comme oxydant pour convertir le Pd(0) en Pd(II), complétant ainsi le cycle catalytique. (Schéma 80)

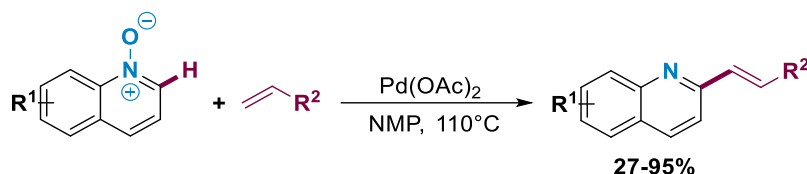


Schéma 80: Alcénylation oxydative de la quinoline N-oxyde

Plus tard, le même noyau a subi une réaction d'alcénylation oxydative sélective en position C8. Sharma et al.¹⁸⁹ ont utilisé la fonction *N*-oxyde en tant que groupement directeur pour obtenir des dérivés de quinolines alcénylés en C8 avec de bons rendements. Ainsi, ils ont indiqué que l'approche mise en place est différente à celle catalysée par le palladium, qui produit généralement des quinolines alcénylées en α de la fonction *N*-oxyde. (Schéma 81)

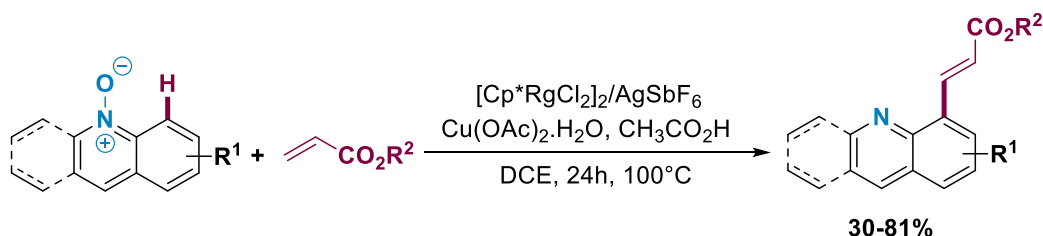


Schéma 81: Alcénylation oxydative du noyau quinoline N-oxyde

e. Quinoxaline :

En 2018, Emery et al.¹⁹⁰ ont proposé la fonctionnalisation régiosélective en position C2 des quinoxalines *N*-oxydes *via* la réaction d'alcénylation oxydative en employant l'acétate de palladium comme catalyseur et l'acétate d'argent comme oxydant. Les auteurs ont également

¹⁸⁸ Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888–13889. <https://doi.org/10.1021/ja902762a>.

¹⁸⁹ Sharma, R.; Kumar, R.; Kumar, I.; Sharma, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 7519–7528. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501246>.

¹⁹⁰ Freire Franco, M. S.; De Paula, M. H.; Glowacka, P. C.; Fumagalli, F.; Clososki, G. C.; Da Silva Emery, F. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2562–2566. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.05.054>.

signalé que la mise en œuvre de l'acide aminé Fmoc-Val-OH comme additif permet l'accélération de la réaction. (Schéma 82)

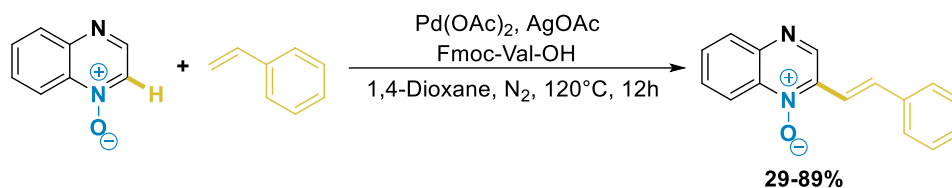


Schéma 82: Alcénylation oxydative de la quinoxaline N-oxyde

En général, la régiosélectivité de la réaction d'alcénylation oxydative peut être contrôlée en utilisant un groupement directeur pour orienter la réaction vers la position souhaitée. La présence d'une fonction *N*-oxyde comme groupement directeur a émergé comme une approche intéressante, car elle permet d'activer des hétérocycles pauvres en électrons en augmentant l'acidité des protons en position ortho de la fonction *N*-oxyde.

III. Fonctionnalisation régiosélective du 4- et 7-azaindazoles par la réaction d'alcénylation oxydative

1. Objectif

Outre l'intérêt que présente la réaction d'alcénylation oxydative pour la synthèse de molécules insaturées, nous avons précédemment souligné que cette stratégie possède un potentiel accru d'efficacité et d'économie en permettant la fonctionnalisation directe des arènes avec des oléfines, éliminant de surcroît la nécessité de préactiver le substrat.

La régiosélectivité de cette transformation est principalement influencée par les groupes fonctionnels directeurs liés aux arènes ou aux hétérocycles.

Dans ce chapitre, notre objectif est de générer une nouvelle série de dérivés de 7 et 4-azaindazole *N*-oxydes fonctionnalisés sur le noyau pyridine. Pour atteindre cet objectif, nous avons développé une approche de synthèse novatrice concernant ces dérivés, en faisant appel à la réaction d'alcénylation oxydative. Cette méthode nous offre la possibilité d'introduire sélectivement et de manière contrôlée différents alcènes sur le noyau azaindazole.

2. Alcénylation oxydative sur le 1*H*-4-azaindazole

La régiosélectivité représente un défi majeur dans les réactions de C-H activation. Dans cette partie, nous avons mis en évidence l'importance significative des fonctions *N*-oxydes pour contrôler la régiosélectivité lors de la réaction d'alcénylation oxydative afin de synthétiser une série de dérivés du 4-azaindazole substitués par différents alcènes.

Pour commencer notre étude, et compte tenu du temps imparti, nous avons travaillé sur un seul isomère et procédé à la synthèse des dérivés *N*-oxyde du 4-azaindazole protégé en position *N*-1, à savoir **18a**, **18b** et **18c** comme produits de départ.

Le processus de synthèse a débuté par la cyclisation du 3-fluoropyridine carboxaldéhyde en utilisant l'hydrazine monohydrate avec une quantité catalytique de *p*-TsOH, ce qui a donné le 1*H*-4-azaindazole **15** avec un rendement de 67%. Par la suite, l'atome d'azote du cycle pyrazole est protégé en introduisant les groupements méthyle, benzyle ou *p*-méthoxybenzyle, conduisant ainsi aux régioisomères *N*1 et *N*2 (**16a** et **17a**, **16b** et **17b** ou **16c** et **17c**).

Ensuite, le *N*1-4-azaindazole, précédemment protégé, est soumis à une réaction d'oxydation en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque en tant qu'agent oxydant. Cette réaction nous a permis d'accéder aux produits désirés, **18a-c**, avec de bons rendements, comme illustré dans le schéma 83.

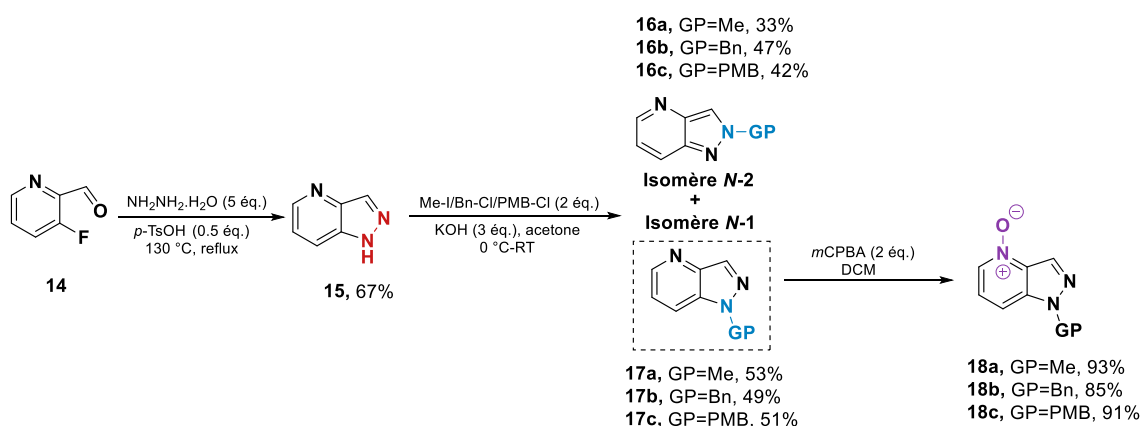
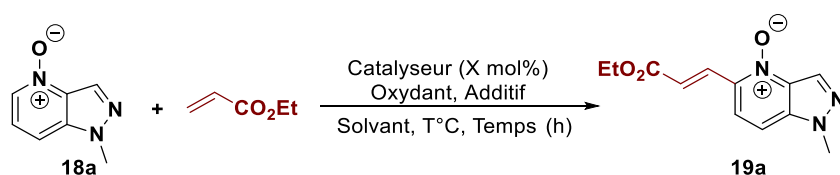


Schéma 83: Synthèse des dérivés du 4-azindazole *N*-oxyde

a. Optimisation

Nous avons démarré notre étude d'optimisation en utilisant les conditions préalablement établies par notre équipe pour l'alcénylation oxydative de l'indazole,⁷² conditions qui consistaient en l'utilisation de 5% en moles de Pd(OAc)₂, de Ag₂CO₃ et d'un mélange AcOH et Ac₂O comme additif, dans le DMA à 120°C (entrée 1, tableau 5). Malheureusement, nous n'avons constaté qu'une dégradation du produit, ce qui nous a incité à examiner d'autres conditions.

Tableau 5: Optimisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 1-méthyl-4-azaindazole



Entrée	Catalyseur (mole %)	Oxydant (éq)	Additif	Solvant	T °C	Type de chauffage	Temps (h)	Acrylate (éq)	Rendement
1	5% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	AcOH/Ac ₂ O	DMA	120	Tube scellé	24	3	0%
2	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	Toluène	100	Tube scellé	24	3	Traces
3	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	20%
4	10% Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	Traces
5	10% Pd(OAc) ₂	AgF (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	16%
6	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ O (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	19%
7	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	-	DMA	120	Tube scellé	24	3	0%
8	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	PPh ₃	DMA	120	Tube scellé	24	3	0%
9	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	MO	24	3	13%
10	10% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	Traces
11	10% Pd(PPh ₃) ₄	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	3	Traces
12	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	5	40%
13	10% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	10	40%
14	20% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	5	58%
15	20% Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ (2,5 éq)	Pyridine	DMA	120	Tube scellé	24	5	26%
16	20% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	Pyridine	1,4- dioxane	120	Tube scellé	48	5	52%
17	20% Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ (2,5 éq)	-	DMA	120	Tube scellé	24	5	0%

En nous appuyant sur les recherches menées par l'équipe de Chang,¹⁴⁴ nous avons testé leurs conditions mises en œuvre pour l'alcénylation oxydative de pyridines *N*-oxydes, en utilisant Pd(OAc)₂ comme catalyseur, Ag₂CO₃ comme oxydant et la pyridine comme additif dans le

toluène à 100°C (entrée 2). Bien que nous ayons réussi à obtenir le produit souhaité, il n'est isolé qu'en très faible quantité. De plus, nous avons observé que le produit de départ n'était pas complètement soluble dans le toluène. Pour cette raison nous avons gardé le DMA comme milieu réactionnel (entrée 3), tout en conservant les mêmes conditions que celles utilisées par l'équipe de Chang, ce qui s'est traduit par l'obtention du produit désiré avec un rendement de 20%. Ces mauvais résultats nous ont conforté dans la nécessité d'une optimisation supplémentaire.

Par conséquent, nous avons cherché à examiner l'impact de l'oxydant. Malheureusement, le remplacement d'Ag₂CO₃ par Cu(OAc)₂, AgF ou Ag₂O n'a entraîné aucune amélioration au niveau du rendement (entrées 4-6).

Compte tenu du rôle de l'additif, nous avons tenté la réaction à la fois sans pyridine voir avec un additif alternatif. L'absence de pyridine n'a donné que des traces du produit souhaité (entrée 7), tandis que l'introduction de PPh₃ en lieu et place de la pyridine a conduit à la dégradation totale du substrat (entrée 8).

Nous avons également exploré une autre méthode de chauffage, en utilisant l'irradiation micro-ondes, mais le rendement en produit souhaité reste toujours faible, avec de surcroît la présence significative du produit de départ (entrée 9).

Pour compléter le travail, nous avons fait appel à différentes sources de palladium, notamment Pd(PPh₃)₂Cl₂ et Pd(PPh₃)₄, mais dans les deux cas, le produit souhaité n'a été isolé qu'à l'état de traces (entrées 10, 11).

Ensuite, notre attention s'est portée sur l'optimisation de la stoechiométrie des réactifs. Pour ce faire, nous avons commencé par augmenter la quantité d'acrylate d'éthyle en introduisant 5 et 10 équivalents, ce qui a entraîné une amélioration du rendement à 40% dans les deux cas (entrées 12, 13). Par la suite, l'augmentation de la quantité de catalyseur à 20 % en moles a encore amélioré le rendement puisque atteignant 58 % dans ces conditions (entrée 14).

A noter que, les essais ultérieurs d'optimisation, à savoir l'utilisation de Cu(OAc)₂ comme oxydant, le remplacement du DMA par le 1,4-dioxane ou l'élimination de l'additif, n'ont pas apporté d'améliorations significatives au niveau du rendement en produit souhaité (entrées 15-17).

Au cours de cette étude d'optimisation, nous avons exploré différentes conditions de réaction et leur impact sur l'alcénylation oxydative du 4-azaindazole *N*-oxyde pour réussir finalement à

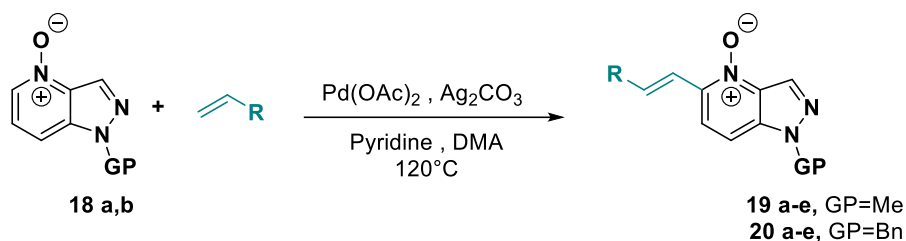
coupler avec succès le *N*-oxyde de 4-azaindazole avec 5 équivalents d'acrylate d'éthyle en utilisant 20 mol% de Pd(OAc)₂ et 2 équivalents d'Ag₂CO₃ en présence d'un équivalent de pyridine dans le DMA pendant 24 heures à 120°C.

b. Généralisation

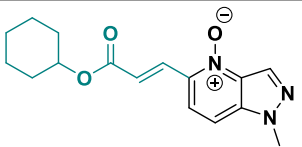
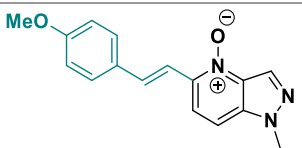
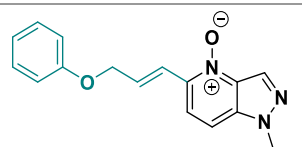
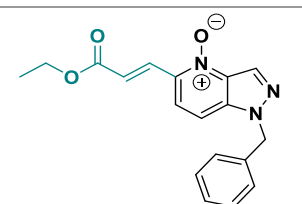
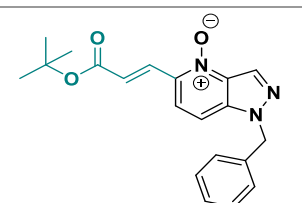
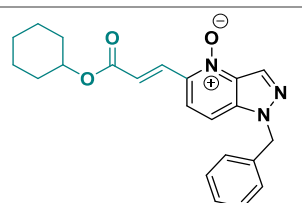
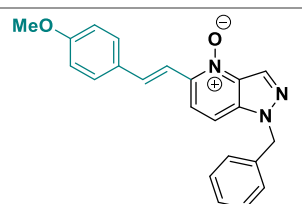
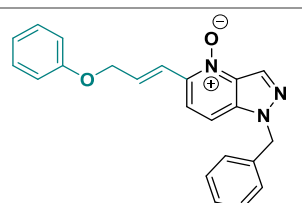
Grâce aux conditions optimisées que nous avons trouvées, nous avons décidé d'explorer les potentialités de cette réaction et d'étudier ses limites vis-à-vis de différents alcènes. Pour ce faire, nous avons utilisé divers 4-azaindazoles *N*-oxydes possédant différents groupements protecteurs comme produits de départ, ainsi qu'une diversité d'alcènes en tant que partenaires de couplage. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 6.

Le 1-méthyl-4-azaindazole *N*-oxyde **18a** a été alcénylé avec succès en position C5 par des acrylates portant des groupements éthyle, *t*.butyle ou hexyle (**19a-c**). Par ailleurs, le *p*-méthoxystyrène réagit efficacement pour fournir le produit souhaité (**19d**). Nous avons également constaté qu'un éther allylique peut être engagé dans la réaction (**19e**). De surcroît, lorsque le 4-azaindazole *N*-oxyde est protégé par un groupement benzyle, la réaction d'alcénylation oxydative aboutit aisément aux molécules attendues avec des rendements satisfaisants (**20a-e**). Il est intéressant de noter que nous avons obtenu des bons résultats quelle que soit la nature de l'alcène utilisé. Cette diversité d'alcènes mise en jeu nous ouvre de nouvelles perspectives pour la conception et la synthèse de composés potentiellement prometteurs en vue de diverses applications en chimie et en pharmacologie.

Tableau 6: Généralisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 4-azaindazole



Entrée	Produit	Structure	Rendement
1	19a		58%
2	19b		46%

3	19c		42%
4	19d		52%
5	19e		48%
6	20a		35%
7	20b		42%
8	20c		38%
9	20d		37%
10	20e		41%

c. Déprotection

Forts de ces résultats, nous avons entrepris l'étude de la réaction de déprotection des dérivés du 4-azaindazole *N*-oxyde. A cet effet, nous avons commencé par la réaction d'alcénylation

oxydative du 1-PMB-4-azaindazole *N*-oxyde avec l'acrylate d'éthyle en utilisant les conditions optimales mentionnées précédemment. Ce qui nous a permis d'isoler le produit désiré **21** avec un rendement modéré.

Par la suite, le produit alcénylé ainsi obtenu est facilement déprotégé en utilisant du TFA à 70°C pendant 5 heures. Ces conditions nous ont permis d'accéder au composé **22**, analogue du 4-azaindazole alcénylé en C5 dépourvu du groupement protecteur. (Schéma 84)

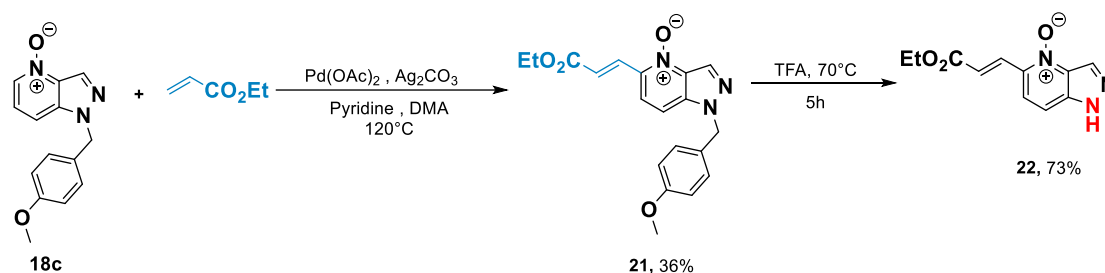


Schéma 84: Alcénylation oxydative et déprotection du 4-azaindazole *N*-oxyde

La réussite de cette réaction de déprotection nous ouvre la voie vers de nouveaux composés, possédant, autre des substituants alcénylés en position C5 du noyau 4-azaindazole, des *NH* libres potentiellement fonctionnalisables.

d. Mécanisme plausible :

A la lumière des études mécanistiques décrites dans la littérature,^{191,191,192,193,194,195} nous suggérons à partir du schéma ci-dessous (Schéma 85), un mécanisme possible pour l'alcénylation oxydative régiosélective du 4-azaindazole *N*-oxyde.

Le processus commence par la coordination du palladium avec le 4-azaindazole *via* la fonction *N*-oxyde, qui agit comme un groupement directeur, en augmentant l'acidité du proton en α . Ensuite, l'intermédiaire **1** ainsi formé subit un clivage de liaison C-H, selon le mécanisme de métallation déprotonation concertée (CMD), ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire **2**.

¹⁹¹ Prusty, P.; Jambu, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1121–1126.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03905>.

¹⁹² Shambhavi, C. N.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2023**, 25, 358–363.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c04036>.

¹⁹³ Giri, C. K.; Mondal, S.; Baidya, M. *Chem. – Asian J.* **2023**, 18, e202300243.
<https://doi.org/10.1002/asia.202300243>.

¹⁹⁴ Zhang, L.; Fang, D.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7400–7410.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00997>.

¹⁹⁵ Cong, X.; Tang, H.; Wu, C.; Zeng, X. *Organometallics* **2013**, 32, 6565–6575.
<https://doi.org/10.1021/om400890p>.

Suite à la formation de l'intermédiaire **2**, l'alcène se coordonne au palladium et s'insère dans la liaison Pd-C5, conduisant à la formation de l'intermédiaire **3**, qui subira par la suite un processus de β -élimination, conduisant à la libération du produit souhaité et la formation de l'entité Pd(0).

La dernière étape du cycle catalytique consiste en une oxydation du Pd(0) par des ions Ag^+ , régénérant ainsi le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

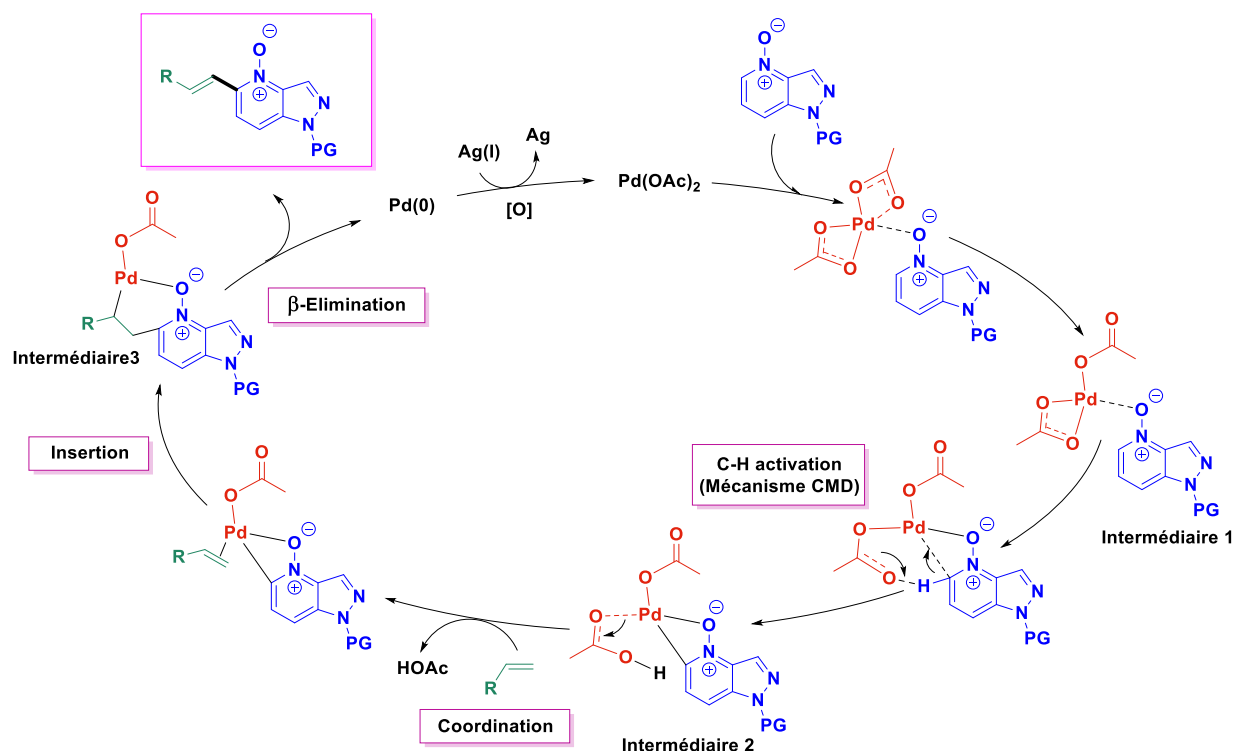


Schéma 85: Mécanisme plausible de l'alcénylation oxydative du 4-azindazole N-oxyde

3. Alcénylation oxydative sur le 1H-7-azaindazole

Dans le but d'évaluer les conditions préalablement optimisées (page 93, paragraphe III.2.a) dans la réaction d'alcénylation oxydative sur le 7-azaindazole, nous avons commencé par la préparation des produits de départ selon la même voie synthétique que celle utilisée (chapitre 3, paragraphe III.3). (Schéma 86)

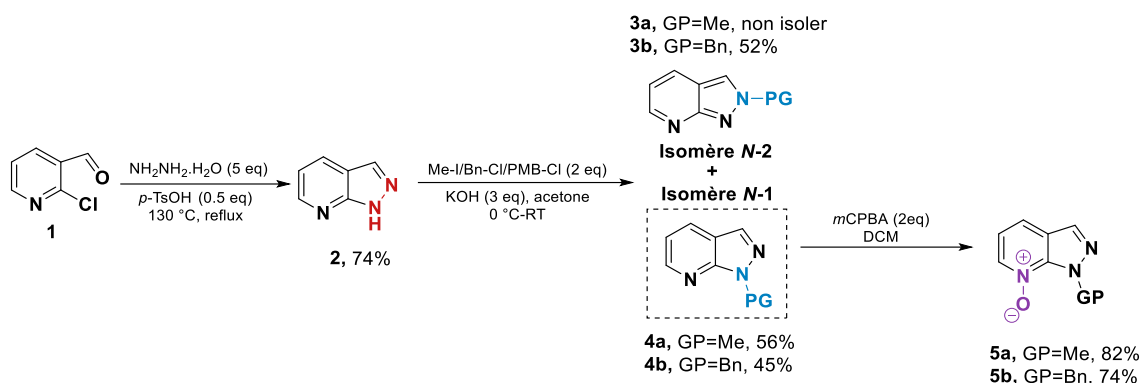


Schéma 86: Synthèse des dérivés de 7-azaindazole N-oxyde

Une fois les produits de départ entre nos mains, nous avons procédé à la réaction d'alcénylation oxydative du 1-benzyl-7-azaindazole avec l'éther d'allyle et de phényle comme partenaire de couplage ; en gardant les conditions réactionnelles optimisées auparavant. De manière inattendue, aucun produit alcénylé n'est observée. En revanche, nous avons constaté la formation d'un nouveau produit que nous avons réussi à isoler et à identifier comme étant le 1-(1-benzyl-7-azaindazole-6-yl)-3-phénoxypropan-2-ol **23a**. (Schéma 87)

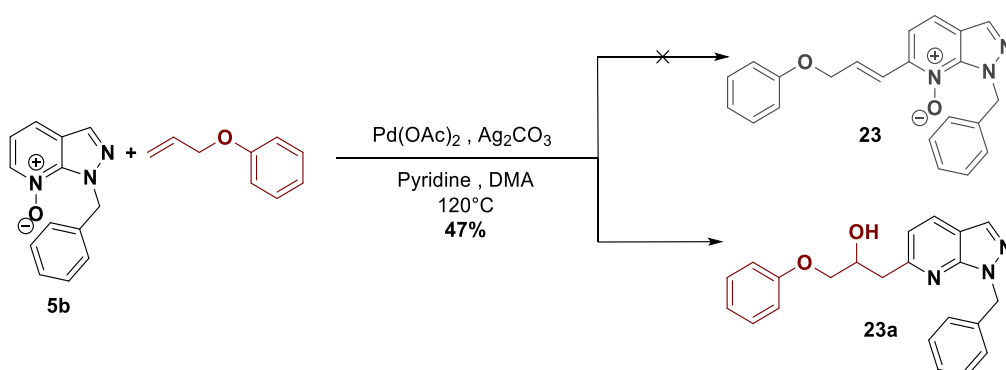


Schéma 87: Alcénylation oxydative du 7-azaindazole N-oxyde

Ø Caractérisation du 1-(1-benzyl-7-azaindazole-6-yl)-3-phénoxypropan-2-ol **23a** :

L'absence du produit alcénylé **23** a été prouvée par l'absence des deux doublets caractéristiques de l'alcène sur le spectre RMN proton, ainsi que par la masse molaire déterminée par HRMS de 360 g/mol au lieu de 358 g/mol, qui peut être attribuer au composé **23a**. De plus, l'intégration des signaux situés dans la zone entre 7 et 8 ppm correspond parfaitement au nombre de protons aromatiques présents dans la structure du produit **23a** (figure 14).

Le spectre ¹³C-DEPT 135 montre clairement la présence de trois groupements CH₂ vers 40.36, 51.03 et 71.05 ppm (figure 15). En outre, le spectre RMN HSQC révèle que les deux

doublets dédoublés vers 3.2-3.3 ppm sont associés au carbone situé à 40.36 ppm, de même que les deux doublets dédoublés vers 3.9-4.1 ppm sont portés par le carbone situé à 71.05 ppm. Ce spectre confirme également la présence d'un signal correspondant à un proton OH puisqu'il n'est porté par aucun carbone (figure 16).

En général, la présence de deux signaux doublets dédoublés portés par le même carbone indique l'existence d'un groupement CH_2 en α d'un carbone asymétrique. Dans notre cas, cela confirme la présence d'un centre asymétrique entouré par deux groupements CH_2 vicinaux.

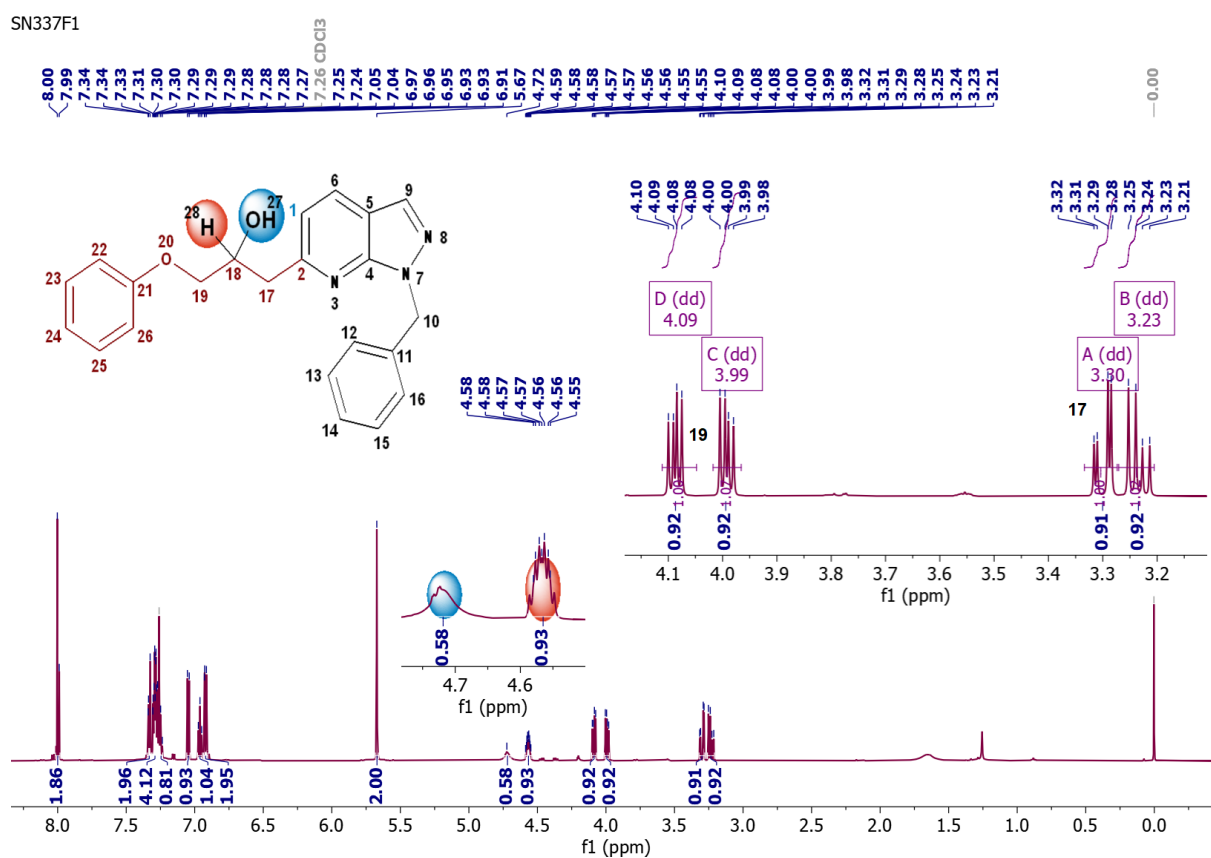


Figure 14: Spectre RMN proton du composé 23a

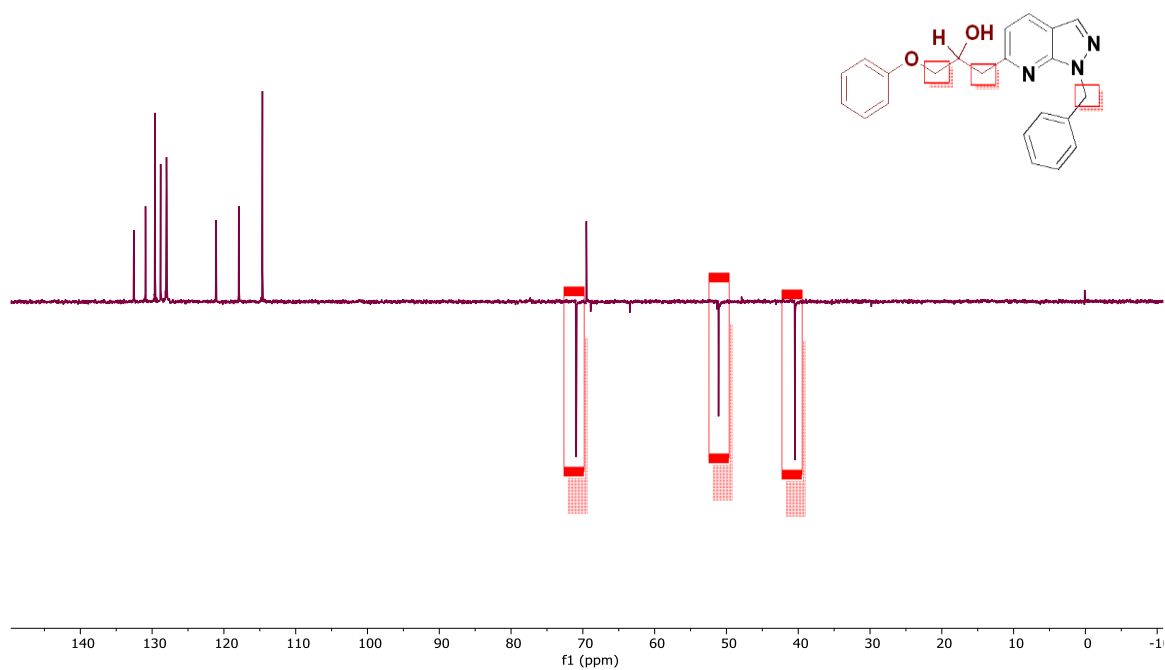


Figure 15: Spectre RMN ^{13}C -DEPT 135 du composé **23a**

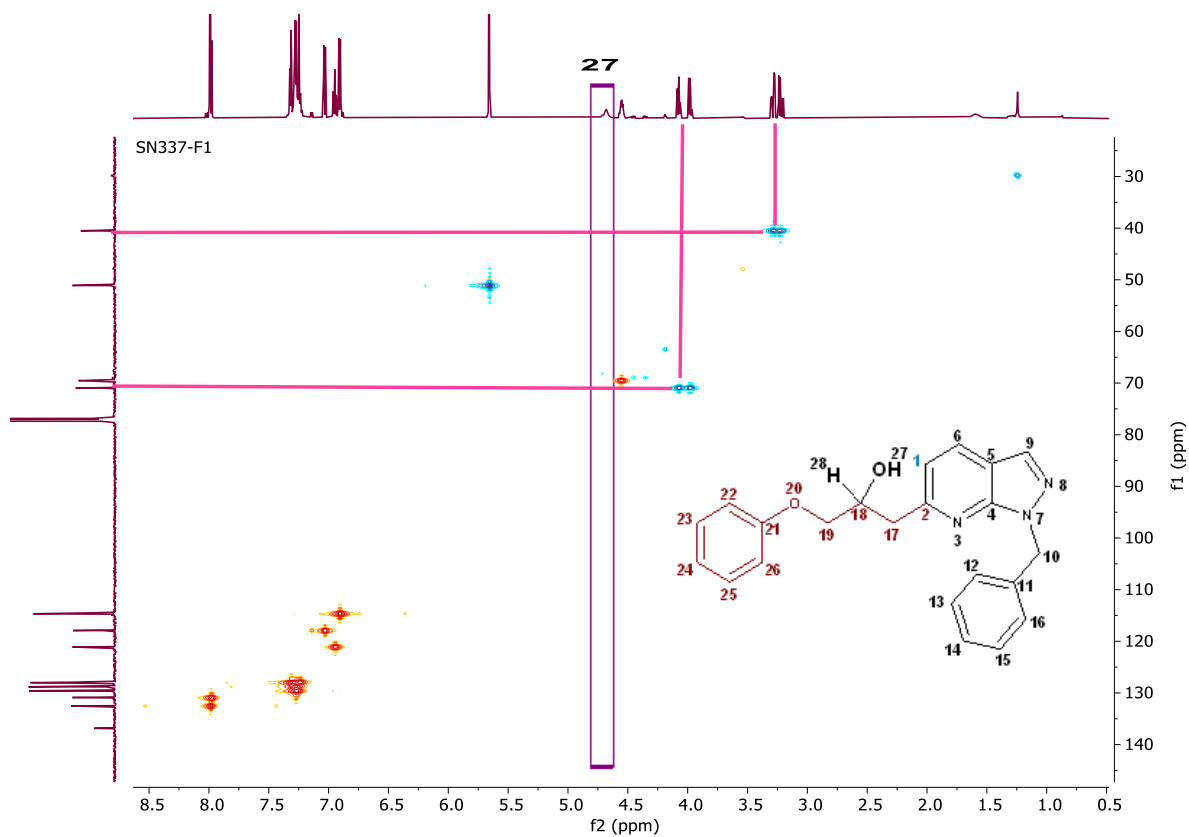


Figure 16: Spectre RMN HSQC du composé **23a**

a. Étude cinétique

Curieux de comprendre le phénomène de réarrangement observé, nous avons décidé d'étudier la réaction entre le 1-benzyl-7-azaindazole *N*-oxyde et l'éther d'allyle et de phényle en faisant un suivi par LC-MS. Pour ce faire, nous avons traité notre substrat de départ dans les conditions préalablement développées pour l'alcénylation oxydative, en réalisant des prélèvements successifs au cours du temps. Chaque prélèvement est filtré, puis soumis à analyse par LC-MS.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le graphe ci-dessous (figure 17). L'analyse de ces résultats révèle que durant les 6 premiers heures, le produit de départ se consomme pour donner lieu à l'intermédiaire P1, avec une masse moléculaire de 357.15 g/mol. Par la suite, nous observons la formation du produit finale **23a** (masse moléculaire=359.16 g/mol), avec une diminution de l'intermédiaire P1. Après 24, nous constatons la consommation totale de l'intermédiaire P1.

Afin d'identifier l'intermédiaire P1 formé nous avons relancé la réaction que nous avons arrêté cette fois, après 6h, dans le but d'isoler cet intermédiaire. Suite à sa caractérisation il s'est avéré être le produit d'alcénylation **23**.

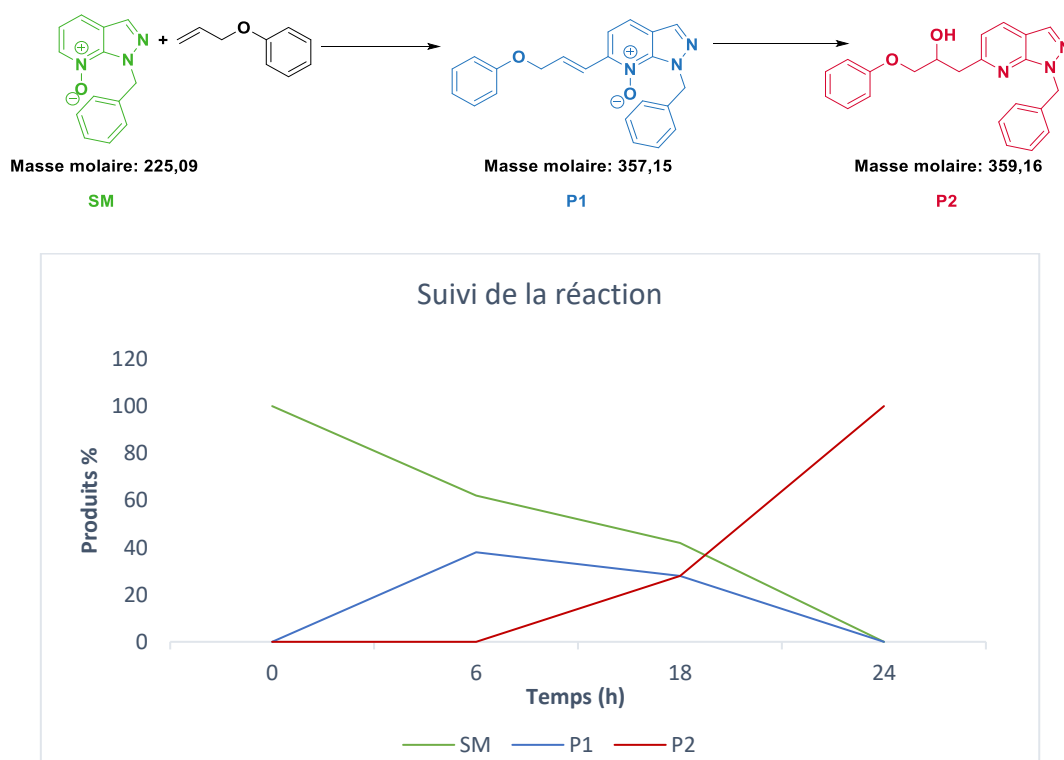


Figure 17: Etude cinétique de la réaction d'alcénylation oxydative du 7-azaindazole

a. Mécanisme plausible :

A la lumière de ces résultats, et dans l'objectif de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons entrepris une recherche bibliographique sur la formation du produit hydroxylé dans des réactions similaires à notre cas. Les conclusions tirées de cette recherche^{196,197,198} nous ont permis de déduire le processus inhérent à cette réaction secondaire, impliquant une étape de cyclisation/ouverture de cycle.

En 2016¹⁹⁶, l'équipe de Sharma a démontré qu'au cours de ce processus l'alcène forme un cycle à cinq chaînons avec l'oxygène de la fonction *N*-oxyde, suivi d'un clivage de liaison N-O conduisant à la formation du produit hydroxylé. Néanmoins, en 2018, la même équipe¹⁹⁸ a prouvé que l'espèce catalytique est nécessaire dans un tel cycle, puisque le catalyseur forme un cycle à six chaînons entre l'alcène, le catalyseur et l'oxygène lié à l'hétérocycle de départ.

Pour vérifier le mécanisme mis en œuvre pour synthétiser le produit hydroxylé dans notre cas, nous avons mené une première réaction avec le produit alcényle **23** en présence uniquement de DMA comme solvant (schéma **88**). Dans ce cas, aucune réaction n'est observée, ce qui nous a confirmé l'importance du catalyseur lors du mécanisme.

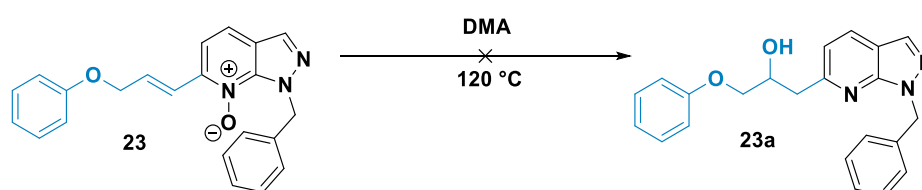


Schéma 88: Expérience d'alcénylation oxydative dans le DMA

Par la suite, nous avons traité le composé **23** en présence du palladium comme catalyseur (schéma **89**). Dans ces conditions, aucune formation du composé **23a** n'est observée. Ce résultat suggère le passage par un intermédiaire susceptible d'évoluer soit vers le composé **23**, si la réaction est interrompue après 6 heures avec une filtration pour éliminer le palladium, soit vers le produit hydroxylé **23a** si la réaction est laissée se poursuivre pendant 24 heures.

¹⁹⁶ Kumar, R.; Kumar, I.; Sharma, R.; Sharma, U. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2613–2617. <https://doi.org/10.1039/C5OB02600H>.

¹⁹⁷ Sciosci, D.; Valentini, F.; Ferlin, F.; Chen, S.; Gu, Y.; Piermatti, O.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2020**, 22, 6560–6566. <https://doi.org/10.1039/D0GC02634D>.

¹⁹⁸ Sharma, R.; Kumar, R.; Kumar, R.; Upadhyay, P.; Sahal, D.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12702–12710. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02042>.

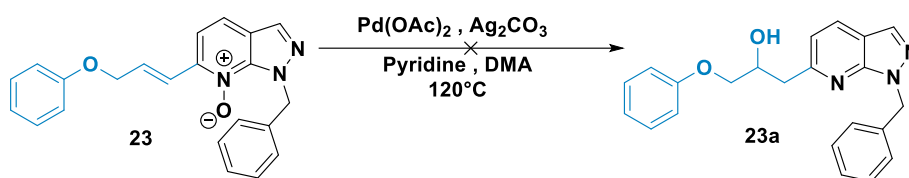


Schéma 89: Expérience d'alcénylation oxydative avec le palladium

Ces résultats nous ont permis de proposer le mécanisme de réaction et de fournir des informations sur le processus de réarrangement. Le mécanisme proposé (schéma 90) présente des similitudes avec le mécanisme précédemment suggéré pour l'alcénylation oxydative en position C5 du 4-azaindazole *N*-oxyde.

Dans une première étape, la liaison C(6)-H est clivée selon un mécanisme de métallation-déprotonation concertée (CMD), conduisant à la formation de l'intermédiaire 1.

Ensuite, l'alcène se coordonne avec le catalyseur, entraînant la formation de l'intermédiaire 2. Par la suite, il s'insère entre le palladium et la liaison C6 pour régénérer l'intermédiaire 3. La dernière étape du cycle catalytique peut prendre deux voies, la première permet de fournir le produit alcénylé en position C6 après une étape de β -élimination. La deuxième voie consiste à la libération du produit hydroxylé et la régénération du palladium.

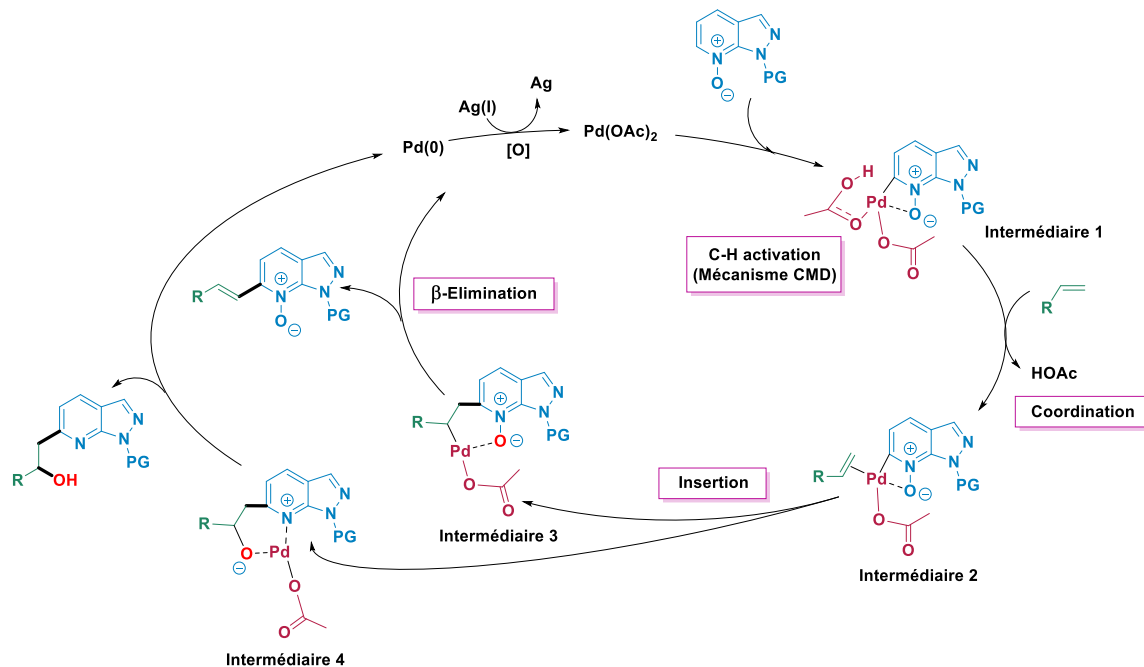


Schéma 90: Mécanisme plausible pour l'alcénylation oxydative du 7-azaindazole *N*-oxyde et pour la formation du produit hydroxyle

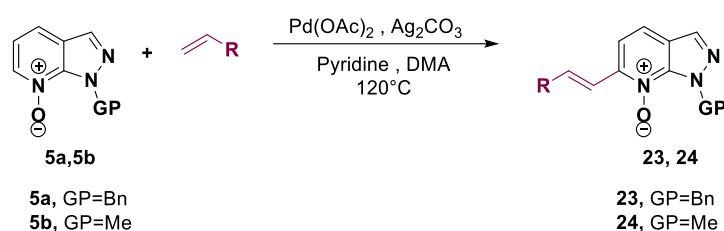
b. Généralisation

Afin de démontrer l'applicabilité de cette réaction et définir ses limites, nous avons procédé à la généralisation de cette séquence et ce, dans les mêmes conditions, mais en faisant varier la nature de l'alcène et le substituant fixé sur l'azote de l'azaindazole. Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau 7.

Lorsque nous avons mis en réaction l'éther d'allyle et de phényle ou bien le *p*-méthoxystyrène comme réactifs avec le 1-benzyl-7-azaindazole *N*-oxyde comme produit de départ, nous avons obtenu les produits hydroxylés **23a** et **23b** avec des rendements modérés.

De même, en utilisant l'éther d'allyle et de phényle ou le *p*-méthoxystyrène comme partenaires de couplage avec le 1-méthyl-7-azaindazole, nous avons réussi à obtenir les produits attendus **24a** et **24b** avec des rendements de respectivement 58% et 39%.

Tableau 7: Généralisation de la réaction d'alcénylation oxydative sur le 7-azaindazole



Entrée	Produit	Structure	Rendement
1	23a		47%
2	23b		43%
3	24a		58%
4	24b		39%

⇒ Actuellement, nous sommes engagés dans des travaux de modélisation moléculaire visant à étudier les mécanismes réactionnels proposés au cours de ce chapitre à l'aide de calculs

basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Ces calculs nous fourniront des informations sur les énergies d'activation et les barrières énergétiques associées aux différents états de transition possibles. Cette approche nous permettrait d'élucider les mécanismes suivis lors de ces réactions.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons mis au point une nouvelle approche pour la fonctionnalisation régiosélective sur le noyau pyridine des 4-azaindazole et 7-azaindazole *N*-oxydes, en utilisant la fonction *N*-oxyde comme groupement directeur. Nous avons défini les conditions optimales pour réussir le couplage du 4-azaindazole avec divers alcènes. Nous avons également exploré l'influence du groupement protecteur, ainsi qu'une variété d'alcènes comme partenaires de couplage, élargissant ainsi l'applicabilité de la réaction.

Il est intéressant de noter que l'étude de la réaction d'alcénylation oxydative sur les dérivés du 7-azaindazole *N*-oxyde nous a permis, de manière inattendue, d'obtenir un nouveau produit, à savoir un produit hydroxylé sur la chaîne latérale.

De même, nous avons établi à travers des recherches mécanistiques, le processus de réarrangement et proposé des voies plausibles pour l'alcénylation oxydative régiosélective du 4-azaindazole *N*-oxyde et la synthèse du produit hydroxylé dans le cas du 7-azaindazole.

Chapitre 5

Arylation directe du 7-azaindazole *N*-oxyde

Introduction :

Dans les chapitres précédents, nous avons développé deux nouvelles méthodologies pour la fonctionnalisation régiosélective des noyaux 4 et 7-azaindazole *via* des réactions d'arylation et d'alcénylation oxydatives. Toujours dans le contexte du développement durable avec la mise au point de procédés pallado-catalysés plus rentables tant du point de vue des coûts que du nombre d'étapes, nous nous sommes penchés sur l'arylation directe ; une nouvelle approche qui a révolutionné la façon de penser en synthèse organique et qui est devenue un outil important et un sujet de recherche d'actualité à partir des années 1980. Depuis ce temps, plusieurs méthodes ont été développées pour accéder plus rapidement à des molécules cibles tels que des produits naturels et des composés à visée pharmaceutique^{199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209} *via* la formation de liaisons C(sp²)-C(sp²).

Dans ce contexte, nous décrivons, au sein de ce chapitre, nos efforts pour l'optimisation d'une nouvelle stratégie et la mise en place d'un système catalytique permettant de réaliser la réaction d'arylation directe régiosélective des dérivés du 7-azaindazole *N*-oxyde.

¹⁹⁹ Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 1st ed.; Wiley, 2011. <https://doi.org/10.1002/9781119998372>.

²⁰⁰ Kaloğlu, M.; Kaloğlu, N.; Yıldırım, İ.; Özdemir, N.; Özdemir, İ. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1206, 127668. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127668>.

²⁰¹ Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15233–15266. <https://doi.org/10.1039/C4RA15710A>.

²⁰² Pieraccini, S.; Masiero, S.; Ferrarini, A.; Spada, G. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 258–271. <https://doi.org/10.1039/B924962C>.

²⁰³ Wu, J.-S.; Cheng, S.-W.; Cheng, Y.-J.; Hsu, C.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1113–1154. <https://doi.org/10.1039/C4CS00250D>.

²⁰⁴ Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563–639. <https://doi.org/10.1021/cr100155e>.

²⁰⁵ Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193–3207. <https://doi.org/10.1039/B821092F>.

²⁰⁶ LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7005–7022. <https://doi.org/10.1021/jm200584g>.

²⁰⁷ Rosales, P. F.; Bordin, G. S.; Gower, A. E.; Moura, S. *Fitoterapia* **2020**, 143, 104558. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104558>.

²⁰⁸ Faisal, M.; Saeed, A.; Hussain, S.; Dar, P.; Larik, F. A. *J. Chem. Sci.* **2019**, 131, 70. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1646-1>.

²⁰⁹ Rao, R. N.; Chanda, K. *Bioorganic Chem.* **2020**, 99, 103801. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103801>.

I. Généralité sur la réaction d'arylation directe :

1. Définition :

L'arylation directe,^{210,211,212,213,214,215} également appelée "activation de la liaison C-H", est une réaction très intéressante en chimie organométallique qui permet d'accéder aux biaryles, aux bihétéroaryles ou aux arylohétéroaryles. Dans ce couplage, l'un des partenaires doit être préactivé (celui possédant généralement un halogène), tandis que l'autre partenaire est directement utilisé, en considérant les liaisons C-H comme un groupement fonctionnel susceptible de réagir directement pour former la liaison carbone-carbone. Cette réaction offre une approche plus efficace et directe pour la construction des entités biaryliques, évitant ainsi certaines étapes supplémentaires coûteuses pour la préparation des substrats.

La première arylation directe d'(hétéro)arènes catalysée par le palladium a été rapportée en 1982 par Nakamura, Tajima et Sakai,²¹⁶ et en 1985 par Ohta.^{217,218,219} Depuis lors, la méthode d'arylation directe d'(hétéro)arènes catalysée par le palladium avec des halogénures d'aryle s'est avérée être une approche efficace pour la synthèse d'une grande variété d'hétéroaromatiques arylés.

Cette approche implique l'utilisation de divers réactifs d'arylation, à savoir, les halogénures d'aryle^{220,221,222} ou encore des dérivés organométalliques tels que les acides boroniques ou

²¹⁰ Urgoitia, G.; Herrero, M. T.; Churrua, F.; Conde, N.; SanMartin, R. *Molecules* **2021**, 26, 4385. <https://doi.org/10.3390/molecules26144385>.

²¹¹ McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2447–2464. <https://doi.org/10.1039/B805701J>.

²¹² Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 17–117. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300922>.

²¹³ Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 2005–2049. <https://doi.org/10.1039/C5CY02095F>.

²¹⁴ Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826. <https://doi.org/10.1002/anie.200902996>.

²¹⁵ Faarasse, S.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Molecules* **2021**, 26, 5763. <https://doi.org/10.3390/molecules26195763>.

²¹⁶ Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *HETEROCYCLES* **1982**, 17, 235. <https://doi.org/10.3987/S-1982-01-0235>.

²¹⁷ Ohta, A.; Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *HETEROCYCLES* **1985**, 23, 2327. <https://doi.org/10.3987/R-1985-09-2327>.

²¹⁸ Ohta, A.; Late) Yasuo Akita,; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *HETEROCYCLES* **1990**, 31, 1951. <https://doi.org/10.3987/COM-90-5467>.

²¹⁹ Ohta, A.; Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R. *HETEROCYCLES* **1992**, 33, 257. <https://doi.org/10.3987/COM-91-S29>.

²²⁰ Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2471–2473. <https://doi.org/10.1039/B920794E>.

²²¹ Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3332–3335. <https://doi.org/10.1021/ol2010648>.

bien les dérivés zinciques en présence de catalyseurs. Dans la plupart des cas, les bromures d'aryle, les iodures d'aryle et les chlorures d'aryle sont les plus couramment choisis comme partenaires de couplage, avec le palladium en tant que catalyseur. D'autres facteurs tels que le ligand, le solvant et la base peuvent avoir un impact sur les résultats de cette réaction. Le choix du ligand est important pour garantir la stabilité et l'efficacité du complexe catalytique. Une variété de solvants polaires et apolaires a également été utilisée pour ce type de transformation, tels que le DMF, le DMA, l'acétonitrile et le toluène. En général, des bases telles que K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOAc, *t*BuOK et CsOAc sont les plus fréquemment employées.

2. Mécanisme :

D'un point de vue mécanistique, de nombreux travaux ont tenté d'apporter des indices quant aux mécanismes plausibles ou supposés pour la réaction d'arylation directe par des halogénures d'aryle. Le cycle catalytique est en fait le même que celui généralement décrit pour les couplages croisés plus classique en ce qui concerne le début et la fin de la séquence. Le cycle débute par l'addition oxydante de l'halogénure ou de l'aryle et se termine par l'élimination réductrice permettant d'obtenir le produit final désiré (Schéma 91). Les avis divergent concernant l'étape de déprotonation ainsi que la coordination de l'hétéroaromatique sur le palladium. Cette étape de C-H activation peut suivre l'un des mécanismes discutés dans le premier chapitre.

Il est important de noter que la nature exacte du mécanisme est toujours dépendante du système mis en œuvre et donc des réactifs, des catalyseurs et des conditions spécifiques de la réaction. Les étapes précises et les intermédiaires peuvent être influencés par les ligands utilisés, la nature du substrat et divers autres facteurs réactionnels.

²²² Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, 2, 20–40.
<https://doi.org/10.1002/cctc.200900074>.

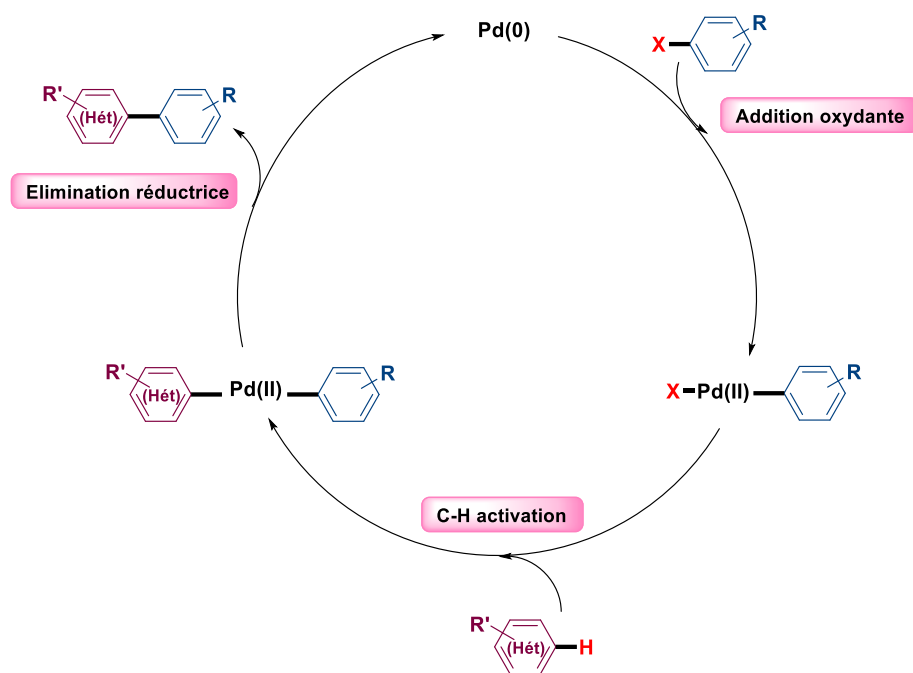


Schéma 91: Cycle catalytique de l'arylation directe

II. Exemples de réaction d'arylation directe régiosélective :

En ce qui concerne les réactions d'arylation directe, deux défis majeurs doivent être soulignés. Premièrement, la difficulté d'activer les liaisons C-H qui sont peu réactives. Deuxièmement, la faible régiosélectivité, lorsque les différentes liaisons C-H des substrats ont des réactivités similaires. Par conséquent, de grands efforts ont été déployés, afin de surmonter ce problème épineux lors du processus d'activation de la liaison C-H. Dans la plupart des cas, un groupement directeur²²³ est préinstallé pour contrôler la régiosélectivité. Généralement, les groupements directeurs utilisés sont principalement des motifs fonctionnels complexants comprenant des atomes d'azote ou d'oxygène afin de pouvoir diriger l'arylation par coordination avec le métal de transition. (Figure 18)

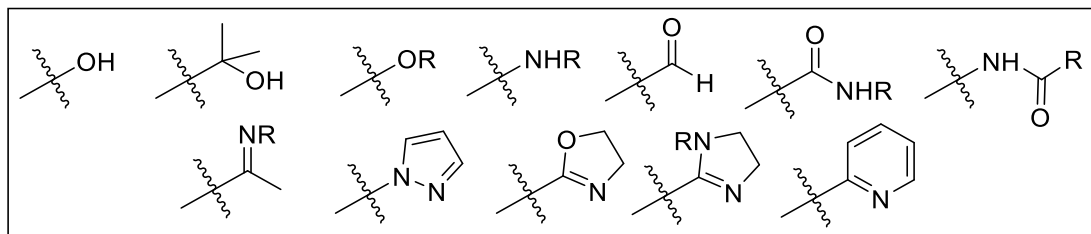


Figure 18: Exemples des groupements directeurs

²²³ Rousseau, G.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450–2494.
<https://doi.org/10.1002/anie.201006139>.

1. Indole et azaindole :

En 2016, Shi et *al.*²²⁴ ont rapporté le premier exemple d'arylation directe sélective des indoles en position C6. La clé de cette régiosélectivité élevée est due à l'utilisation du groupement directeur *N*-P(O)*t*Bu₂ et d'un triflate de diaryliodonium comme partenaire de couplage en présence de CuO comme catalyseur. En effet l'espèce métallique à base de cuivre se coordonne à l'atome d'oxygène du groupe *N*-P(O)*t*Bu₂ sur l'indole, après une addition oxydative du triflate de diaryliodonium, ensuite, le groupe phényle lié au cuivre se transfère à la position C6 de l'indole par l'intermédiaire de l'état de transition à quatre chaînons de type Heck **TS**, enfin, une élimination de type E2 assistée par une base permet d'obtenir le produit arylé. (Schéma 92)

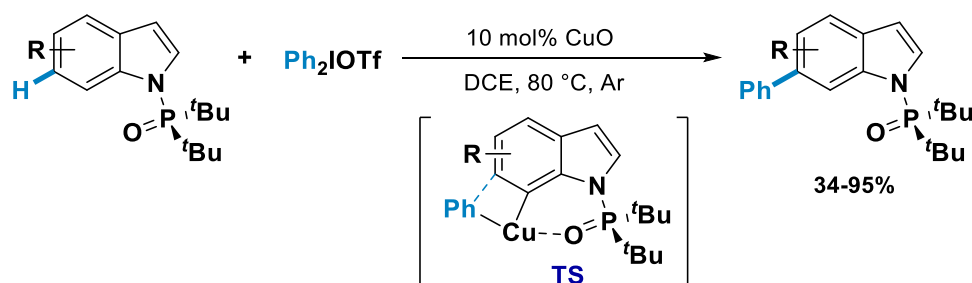


Schéma 92: Arylation directe de l'indole en position C6

L'année suivante, une fois encore, la même équipe²²⁵ a proposé une stratégie efficace et pratique pour l'arylation directe et sélective des indoles en positions C4 et C5 et ce, en utilisant le motif pivaloyl comme groupement directeur. Ce motif fixé en position C3 est facilement accessible, aisément clivable et peu coûteux. (Schéma 93, 94)

Cette méthode développée permet l'arylation directe régiocontrôlée de l'indole sans pré-fonctionnalisation des sites réactifs.

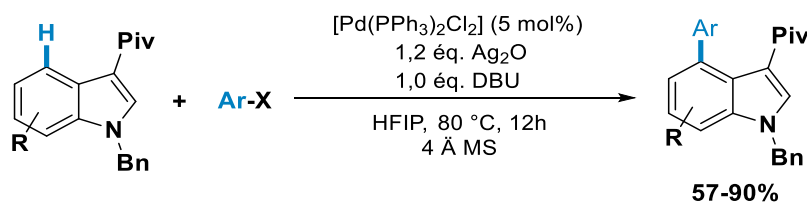


Schéma 93: Arylation directe de l'indole en position C4

²²⁴ Yang, Y.; Li, R.; Zhao, Y.; Zhao, D.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8734–8737. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05777>.

²²⁵ Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem.* **2017**, 129, 4024–4029. <https://doi.org/10.1002/ange.201612599>.

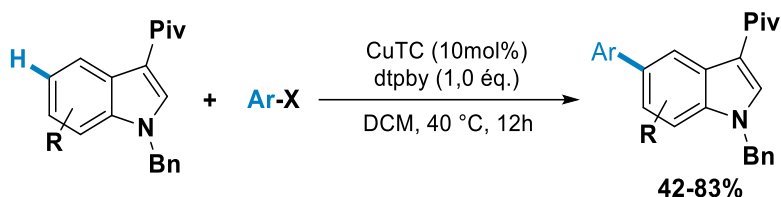


Schéma 94: Arylation directe de l'indole en position C5

En 2017, une étude menée par Zhang et *al.*²²⁶ A permis de mettre en évidence l'arylation régiosélective en position C4 de l'indole. Pour ce faire, le groupe formyle a été installé en position C3 de l'indole, puis l'arylation en position C4 a été réalisée avec succès en utilisant un groupement directeur transitoire de type acide aminé. Cette stratégie a permis l'obtention du produit souhaité avec un rendement élevé de 82% (Schéma 95).

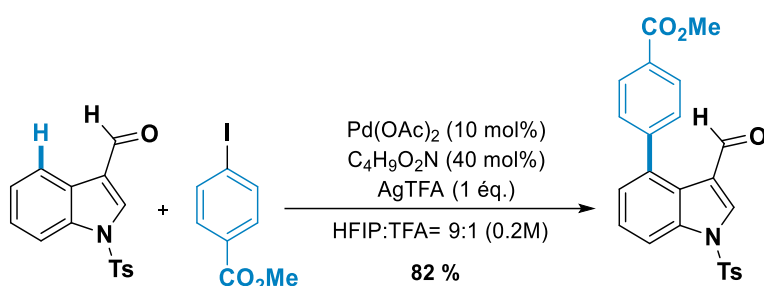


Schéma 95: Arylation directe de l'indole en position C4

Un an plus tard, l'équipe de Shi²²⁷ a développé une autre stratégie, pour l'arylation directe régiosélective en position C7. Dans ce cas les auteurs ont utilisé le di-*tert*-butylphosphine comme groupement directeur et un dérivé du rhodium comme catalyseur. L'exploitation des bromures d'aryles avec différents substituants comme partenaires de couplage a permis d'isoler les produits arylés avec des bons rendements. (Schéma 96)

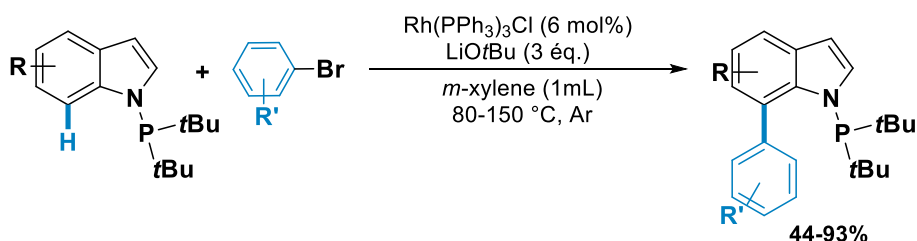


Schéma 96: Arylation directe de l'indole en position C7

²²⁶ Liu, X.-H.; Park, H.; Hu, J.-H.; Hu, Y.; Zhang, Q.-L.; Wang, B.-L.; Sun, B.; Yeung, K.-S.; Zhang, F.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 888–896. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11188>.

²²⁷ Qiu, X.; Deng, H.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Sci. Adv.* **2018**, 4, eaau6468. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau6468>.

Récemment, Volla et coll.²²⁸ ont réussi à orienter sélectivement la réaction d'arylation directe en position C4 au départ tant du 3-formylindole ainsi que de son analogue 7-azaindolique et ce, en faisant appel à la glycine comme groupement directeur transitoire. (Schéma 97, 98)

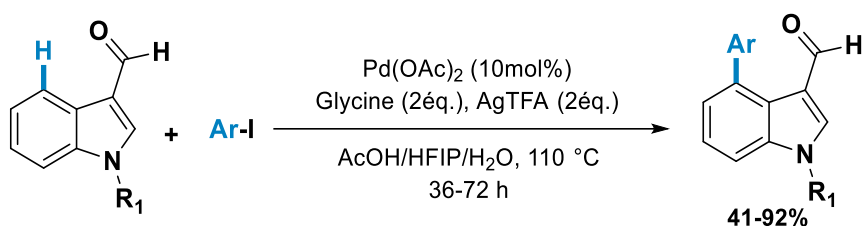


Schéma 97: Arylation directe de l'indole en position C4

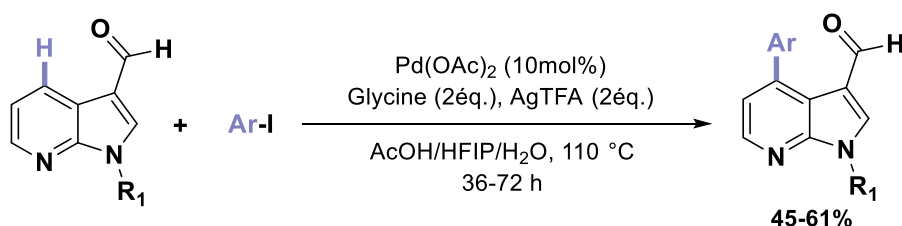


Schéma 98: Arylation directe de l'azaindole en position C4

2. Imidazo[1,2-a]pyrazine :

Snieckus et al.²²⁹ ont rapporté en 2008 une arylation régiosélective en position C5 de l'imidazo[1,2-a]pyrazine. La réaction a été réalisée en utilisant les bromures d'aryles comme partenaires d'arylation en présence du couple $\text{Pd}(\text{OAc})_2/t\text{Bu}_2\text{PCH}_3.\text{HBF}_4$ et de Cs_2CO_3 dans le DMF à 120-130 °C. (Schéma 99)

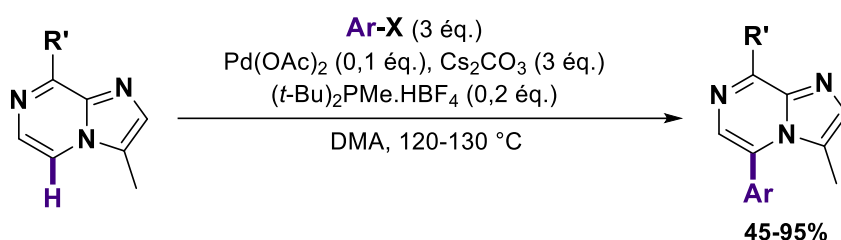


Schéma 99: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C5

Le mécanisme impliqué dans cette réaction se déroule en trois étapes distinctes. Tout d'abord, une carbopalladation de type Heck est initiée, suivie de la formation d'un intermédiaire π -aza-allyl. Enfin, une élimination réductrice se produit, aboutissant à la formation du composé arylé en position C5. (Schéma 100)

²²⁸ Thrimurtulu, N.; Dey, A.; Singh, A.; Pal, K.; Maiti, D.; Volla, C. M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1441–1446. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801378>.

²²⁹ Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923–2926. <https://doi.org/10.1021/ol800761r>.

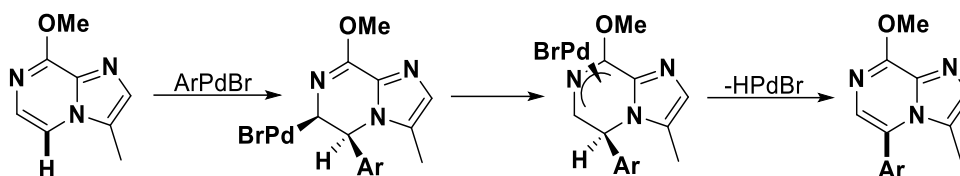


Schéma 100: Mécanisme de l'arylation directe de l'imidazo[1,2-*a*]pyrazine en position C5

En 2014, Johnson et Huestis²³⁰ ont rapporté l'arylation directe en position C5 des imidazo[1,2-*a*]pyrazines substituées en position C3 par des (hétéro)aryles. Cette séquence utilise, pour atteindre les molécules cibles le Pd(OAc)₂, la 1,10-phénanthroline et le Cs₂CO₃ dans le DMA comme solvant à 140 °C. (Schéma 101)

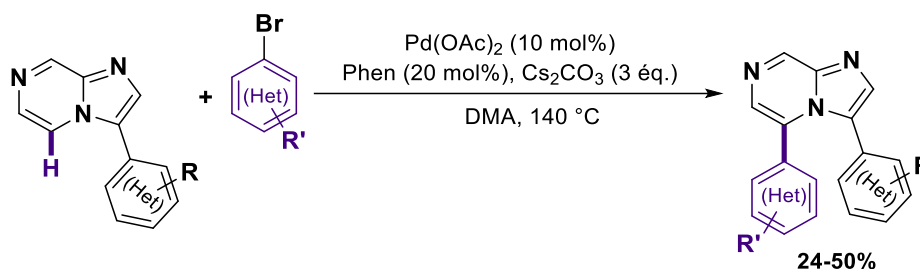


Schéma 101: Arylation directe de l'imidazo[1,2-*a*]pyrazine en position C5

En 2012, Guchhait et *al.*¹⁵² ont pu développer une nouvelle stratégie pour la fonctionnalisation des imidazo[1,2-*a*]pyrazines substituées en position C3 par un groupement *N*-*tert*-butyle *via* une réaction d'arylation directe sélective en position C6 (Schéma 102). Les études théoriques menées par les auteurs, visant à calculer les barrières d'énergie des intermédiaires potentiels au cours du cycle catalytique, ont démontré que la réaction a suivi un mécanisme CMD, ce qui explique la régiosélectivité de l'arylation directe vis-à-vis de la position C6.

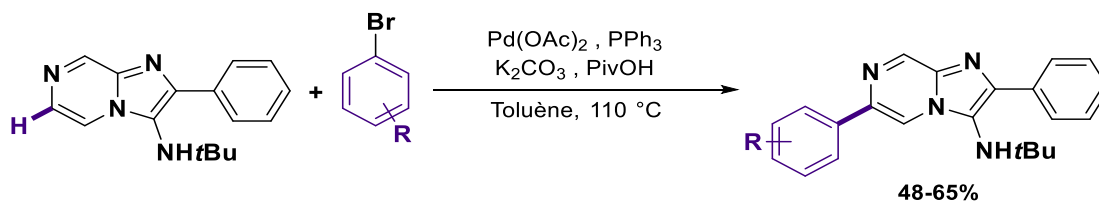


Schéma 102: Arylation directe de l'imidazo[1,2-*a*]pyrazine en position C6

La même année, l'équipe de Chatani²³¹ a rapporté un exemple d'arylation sélective de la molécule d'imidazo[1,2-*a*]pyrazine en position C8. En présence d'un catalyseur à base de rhodium et de Ph₂Zn comme partenaire d'arylation, le produit recherché est obtenu avec un

²³⁰ Johnson, B. M.; Huestis, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1589–1593.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201301802>.

²³¹ Hyodo, I.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. – Asian J.* **2012**, 7, 1357–1365.
<https://doi.org/10.1002/asia.201100971>.

rendement de 40% (Schéma 103). La régiosélectivité observée peut s'expliquer par le recours à une réaction de substitution nucléophile oxydative de l'hydrogène, où l'atome d'hydrogène est substitué par un nucléophile (en l'occurrence, le Ph_2Zn). Ce processus conduit à la formation du composé arylé en position 8, qui est la position la plus électrophile.

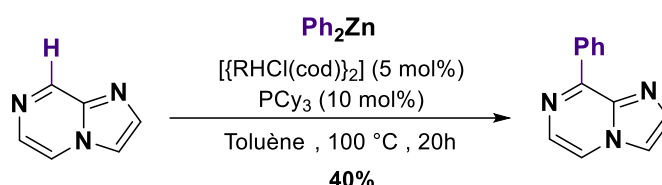


Schéma 103: Arylation directe de l'imidazo[1,2-a]pyrazine en position C8

3. Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines :

L'arylation directe régiosélective en position C7 des pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, mise au point par l'équipe de Montgomery²³² en 2015, repose sur l'utilisation d'un catalyseur à base de palladium contenant une phosphine. Ce choix catalytique favorise l'arylation directe en C7, la position la plus acide, tandis qu'un protocole sans phosphine conduit à l'arylation en C3 (Schéma 104).

Les investigations théoriques menées par les auteurs ont confirmé que la position C7 est la plus acide, tandis que la position C3 est la plus nucléophile. Ainsi, le mécanisme d'activation C-H proposé pour l'arylation en C3 dans des conditions sans phosphine est probablement une palladation électrophilique, alors qu'un mécanisme de déprotonation assistée par une base est suggéré pour l'arylation en C7 dans des conditions contenant SPhos.

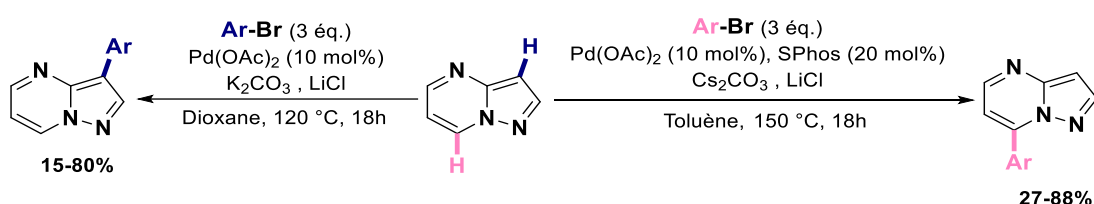


Schéma 104: Arylation directe des pyrazolo[1,5-a]pyrimidines en positions C3 et C7

4. Indazole :

Notre équipe²³³ a décrit en 2014 la première arylation directe sélective en position C7 de l'indazole possédant un groupement électroattracteur comme le NO_2 sur le noyau aromatique. Cette séquence est menée avec des iodoaryles en utilisant l'acétate de palladium comme

²³² Bedford, R. B.; Durrant, S. J.; Montgomery, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8787–8790. <https://doi.org/10.1002/anie.201502150>.

²³³ Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7286–7293. <https://doi.org/10.1021/jo500876q>.

catalyseur, la 1,10-phénanthroline en tant que ligand et le K_2CO_3 en tant que base dans le DMA à reflux. (Schéma 105)

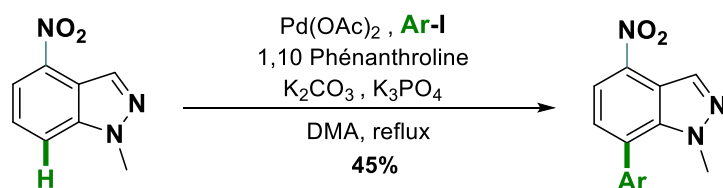


Schéma 105: Arylation directe de l'indazole en position C7

5. Pyrazolo[1,5-*a*]pyridines :

En 2015, Park et *al.*²³⁴ ont développé une méthode permettant l'arylation directe sélective en position C7 des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines. Ainsi, les auteurs ont mentionné que l'utilisation du CuCl comme acide de Lewis et le mesitylène comme solvant a exalté l'efficacité de cette approche. (Schéma 106)

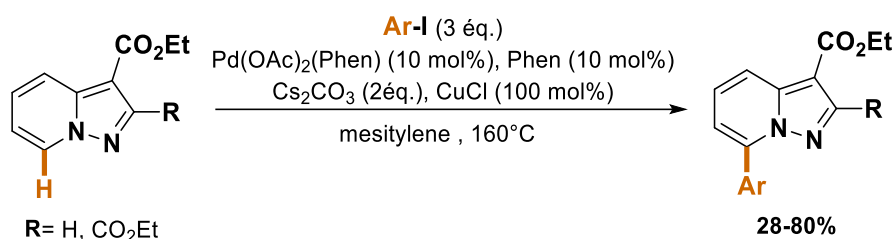


Schéma 106: Arylation directe des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines en position C7

L'année suivante, l'équipe de Wu²³⁵ a réussi à mettre au point la même séquence, à savoir l'arylation directe des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines sélectivement en position C7 via une activation de la liaison C-H catalysée par le palladium, en faisant appel à des iodures d'aryle comme agent arylant. (Schéma 107)

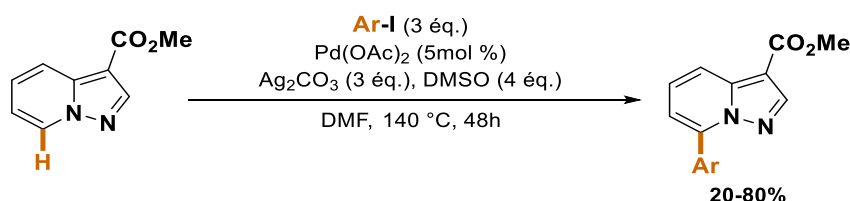


Schéma 107: Arylation directe des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines en position C7

²³⁴ Oh, K. H.; Kim, S. M.; Lee, M. J.; Park, J. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3927–3935. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500726>.

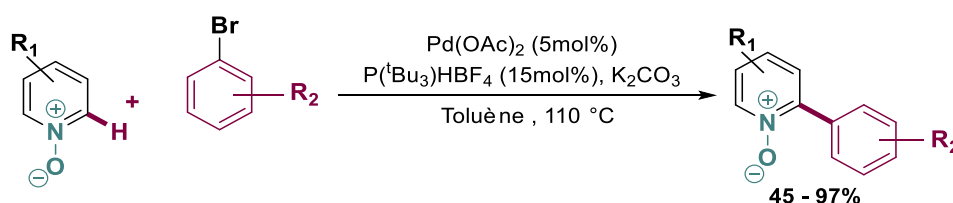
²³⁵ Wu, H.-C.; Chu, J.-H.; Li, C.-W.; Hwang, L.-C.; Wu, M.-J. *Organometallics* **2016**, 35, 288–300. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00988>.

6. Utilisation de la fonction *N*-oxyde comme groupement directeur :

L'incorporation de la fonction *N*-oxyde émerge comme l'une des approches les plus efficaces pour gérer la régiosélectivité dans les réactions de fonctionnalisation des hétérocycles *via* l'activation de liaisons C-H. Cette fonction *N*-oxyde joue un rôle crucial en facilitant la rupture des liaisons carbone-hydrogène en positions ortho. En effet, elle confère au proton une acidité suffisante pour permettre son abstraction.

a. Pyridine :

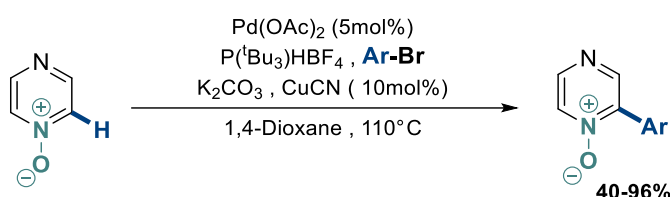
L'équipe de Fagnou²³⁶ a réussi en 2005, pour la première fois, à trouver une alternative utile pour contrôler la régiosélectivité de la réaction d'arylation directe des pyridines catalysée par le palladium avec une large gamme de bromures d'aryle grâce à la formation des *N*-oxydes. (Schéma 108)



*Schéma 108: Arylation directe de la pyridine *N*-oxyde*

b. Diazine :

Ensuite, en 2006, Fagnou²³⁷ a pu étendre le champ d'utilisation des *N*-oxydes pour diriger et contrôler la réaction d'arylation directe à des diazines en appliquant les mêmes conditions que celles utilisées pour aryle sélectivement la pyridine. (Schéma 109)



*Schéma 109: Arylation directe du diazine *N*-oxyde*

c. Thiazoles :

Par la suite, Fagnou²³⁸ a réalisé des études approfondies et montré que l'utilisation de *N*-oxydes, lors de la réaction d'arylation directe, ne permet pas seulement d'augmenter la

²³⁶ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020–18021. <https://doi.org/10.1021/ja056800x>.

²³⁷ Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7781–7786. <https://doi.org/10.1002/anie.200602773>.

²³⁸ Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3276–3277. <https://doi.org/10.1021/ja7107068>.

réactivité, mais contribue généralement à la diminution de la compétition entre les positions C2 et C5 du thiazole dans la réaction d'arylation directe en privilégiant la sélectivité de la position C2.

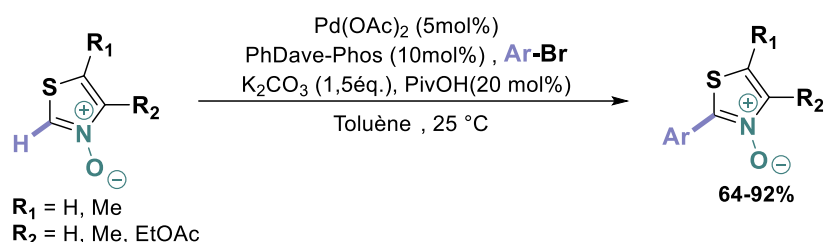


Schéma 110: Arylation directe de thiazoles N-oxydes

d. Imidazoles :

En 2009, le même²³⁹ a essayé d'étendre cet outil synthétique et de l'appliquer à d'autres hétérocycles azotés. Ils ont ainsi proposé des conditions permettant l'arylation directe sélective en position C2 des imidazoles N-oxydés. (Schéma 111)

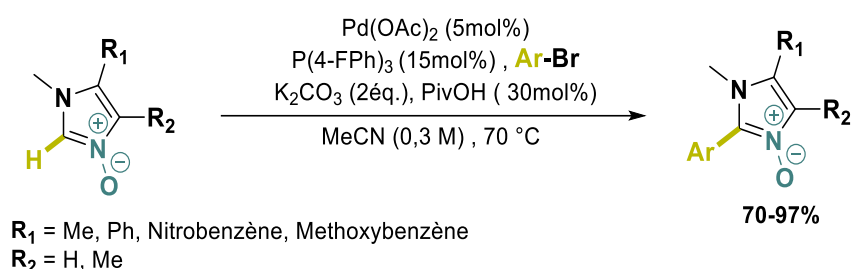


Schéma 111: Arylation oxydative d'imidazoles N-oxydes

e. Quinolines :

Dans le même article, Fagnou a montré que cette méthodologie est également valable pour l'arylation directe et sélective des quinolines avec du bromure d'aryle comme agent de couplage en utilisant le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PtBu}_3 \cdot \text{HBF}_4$, K_2CO_3 , dans le toluène à reflux. (Schéma 112)

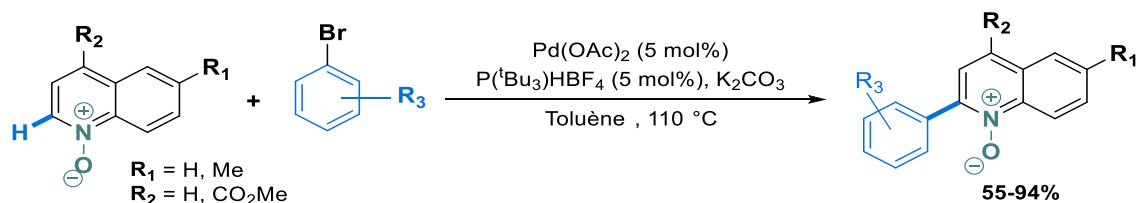


Schéma 112: Arylation directe des quinolines N-oxydes

²³⁹ Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291–3306. <https://doi.org/10.1021/ja808332k>.

f. Azaindole :

La même année, Fagnou et Huestis²⁴⁰ ont décrit une nouvelle méthode pour l'arylation directe du *N*-méthyl-7-azaindole *N*-oxyde sélectivement en position C6, en utilisant le Pd(OAc)₂, le DavePhos, le PivOH et le Cs₂CO₃, dans du toluène à 110 °C. (Schéma 113)

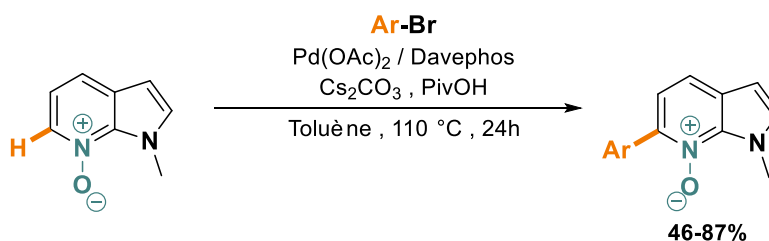


Schéma 113: Arylation directe du 7-azaindazole *N*-oxyde

Dans la même publication, ils ont rapporté l'arylation directe du *N*-méthyl 6-azaindole *N*-oxyde sélectivement en position C7 et ce, en utilisant les mêmes conditions opératoires que celle mises en œuvre avec l'analogue 7-azaindolique. (Schéma 114)

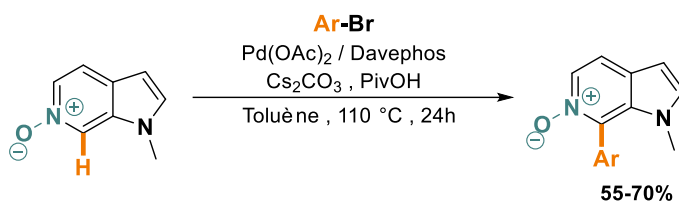


Schéma 114: Arylation directe du 6-azaindazole *N*-oxyde

III. Fonctionnalisation régiosélective du 7-azaindazole par la réaction d'arylation directe

1. Objectif :

En s'appuyant sur l'intérêt biologique du noyau 7-azaindazole, et ce dans la continuité des travaux réalisés au cours de ce projet de thèse, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'une nouvelle voie de fonctionnalisation en position C6.

Dans ce contexte, nos efforts se sont focalisés sur le développement d'une stratégie d'arylation directe et régiosélective. La méthodologie envisagée consiste à utiliser la fonction *N*-oxyde comme groupement directeur afin d'orienter la réaction vers la position souhaitée.

2. Arylation directe sur le 7-azaindazole :

Tout comme dans les autres chapitres, avant de commencer l'étude de fonctionnalisation via la réaction d'arylation directe, il est indispensable de préparer nos molécules de départ, à savoir les dérivés du 7-azaindazole. Pour accéder aux produits désirés, nous avons suivi les

²⁴⁰ Huestis, M. P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1357–1360. <https://doi.org/10.1021/ol900150u>.

mêmes étapes que celle décrites dans le chapitre 3 (paragraphe III.3), pour l'élaboration de ces composés (**5a**, **5b** et **25**).

a. Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1- benzyl-7-azaindazole

Une fois obtenu le produit de départ souhaité **5b**, nous avons tenté d'orienter nos démarches vers l'élaboration de dérivés du 7-azaindazole substitués régiosélectivement par des groupes aryles en position C6 *via* la réaction d'arylation directe. A cet effet, nous avons exploré plusieurs conditions réactionnelles, en s'appuyant sur les travaux antérieurs de notre groupe¹³⁶ ainsi que ceux de l'équipe de Fagnou^{52,53,56} concernant les réactions d'arylation directe des hétérocycles *N*-oxydés (comme indiqué dans le tableau 8)

Conditions 1 : Dans un premier temps, nous avons utilisé le Pd(OAc)₂ à 5 mol% comme catalyseur, la 1,10-phénanthroline comme ligand, avec le K₂CO₃ comme base dans le toluène à une température de 140°C (Entrée 1). Ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir le produit arylé en position C6. En revanche, nous avons récupéré le produit de départ avec une petite quantité du produit arylé en position C3. En effet la forte réactivité de la position 3 du 7-azaindazole gêne l'orientation de la réaction vers le cycle à six chaînons.

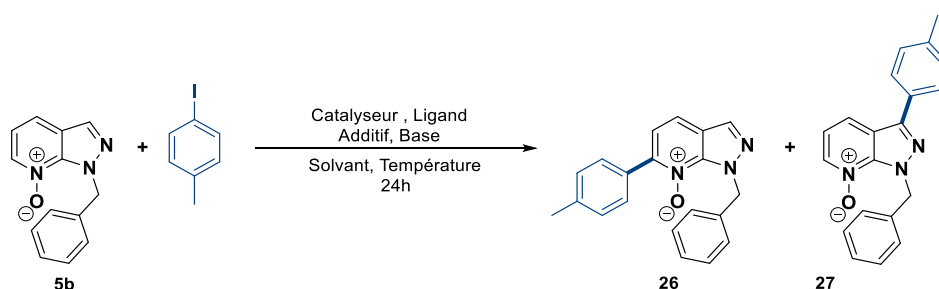
Conditions 2 : Nous avons travaillé avec le PdCl₂ comme catalyseur, PPh₃ comme ligand, tout en gardant le K₂CO₃ comme base dans le DMA à 165°C (Entrée 2). Cette fois, nous n'avons récupéré que le produit de départ avec un rendement de 40%. A noter également la présence de plusieurs tâches inséparables.

Conditions 3 : Concernant ces nouvelles conditions, nous nous sommes servis du Pd(OAc)₂ toujours à 5 mol% en tant que catalyseur, du DavePhos comme ligand, et du Cs₂CO₃ comme base avec l'acide pivalique comme additif, dans le toluène à 110°C (Entrée 3). Malheureusement, avec cette procédure nous n'avons observé que la dégradation totale du milieu réactionnel.

Conditions 4 : En gardant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, nous avons employé le P('Bu₃)HBF₄ en tant que ligand avec le K₂CO₃ comme base, toujours dans le toluène à 110°C (Entrée 4). Au bout de 24h, nous n'avons observé que le produit de départ, sans aucune trace de quelque autre produit.

Conditions 5 : Nous avons maintenu les mêmes conditions que celles mises en œuvre dans l'entrée 4, en modifiant le solvant et en remplaçant le toluène par le 1,4-dioxane, tout en ajoutant cette fois le cyanure de cuivre comme additif. Malheureusement, cette fois encore nous n'avons récupéré que le produit de départ (Entrée 5).

Tableau 8: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-benzyl-7-azaindazole



Entrée	Catalyseur	Ligand	Additif	Base	Solvant	T °C	Remarques
1	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Phen (10 mol%)	-	K ₂ CO ₃ (1,5 éq)	Toluène	140°C	34% 5b + 18% 27
2	PdCl ₂ (5 mol%)	PPh ₃ (10 mol%)	-	K ₂ CO ₃ (2 éq)	DMA	165°C	40% 5b + Plusieurs tâches
3	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	DavePhos (15 mol%)	PivOH (30 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (1,5 éq)	Toluène	110°C	Dégradation
4	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	P(^t Bu ₃)HBF ₄ (15 mol%)	-	K ₂ CO ₃ (2 éq)	Toluène	110°C	54% 5b
5	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	P(^t Bu ₃)HBF ₄ (15 mol%)	CuCN (10 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 éq)	Dioxane	110°C	49% 5b

Face à ces résultats, qui se sont révélés infructueux, nous avons envisagé de modifier le produit de départ employé au cours de cette optimisation. Ainsi avons-nous décidé de recourir à deux produits de départ différents, à savoir le 1-méthyl-7-azaindazole, et le 2-benzyl-7-azaindazole. Ces choix ont été fait dans l'objectif de vérifier l'effet du groupement utilisé lors de la *N*-fonctionnalisation du noyau 7-azaindazole.

b. Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-méthyl-7-azaindazole :

Nos efforts d'optimisation ont débuté par la réaction d'arylation directe du 1-méthyl-7-azaindazole en utilisant l'iodotoluène comme partenaire de couplage selon les conditions suivantes : catalyseur, 5 moles% de Pd(OAc)₂, ligand, 10 moles% de 1,10-phénanthroline, base, 1,5 équivalents de K₂CO₃, réactif, 2 équivalents d'iodotoluène dans le toluène à 140 °C. Dans ces conditions, nous avons pu isoler un nouveau produit identifié par la suite comme étant le produit arylé en position C6 avec un rendement de 40%, accompagné de 46% du produit de départ (Tableau 9, Entrée 1).

Fortifiés par ces résultats, nous avons ensuite changé le K_2CO_3 par Cs_2CO_3 , ce qui a malheureusement conduit à une diminution du rendement (Entrée 2). Par conséquent, nous avons maintenu l'utilisation du K_2CO_3 pour poursuivre notre optimisation.

Par la suite, nous avons remarqué une diminution du rendement lors du remplacement du ligand 1,10-phénanthroline par la PPh_3 . Le produit désiré est isolé avec un rendement de 28%, tandis que le produit de départ est récupéré avec un rendement de 50%, accompagné de plusieurs produits secondaires non identifiés (Entrée 3).

Notre tentative de changer le catalyseur $Pd(OAc)_2$ par $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ s'est avérée infructueuse, seulement 20% du produit souhaité est isolé, accompagné de 58% du produit de départ récupéré (Entrée 4).

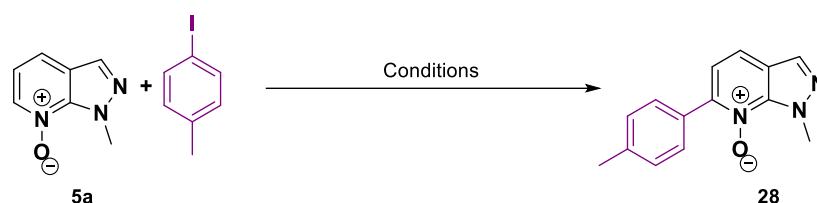
Ainsi, en gardant les conditions initiales mais en augmentant le nombre d'équivalents d'iodotoluène à 3, nous avons obtenu des résultats similaires (38% de produit désiré, 50% de produit de départ), indiquant que l'utilisation de 2 équivalents d'iodotoluène est suffisante (Entrée 5).

Après avoir étudié l'effet de la base, du ligand, du catalyseur et de la quantité d'iodotoluène, nous avons décidé d'accroître la quantité du catalyseur et du ligand en travaillant avec 10 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 20 mol% de 1,10-phénanthroline. Cette modification a entraîné une amélioration du rendement, avec un produit isolé avec un rendement de 69% (Entrée 6).

Cependant, malgré ces résultats prometteurs, nos analyses des produits générés ont révélé que le produit arylé en position C6 résulte d'une réaction d'arylation oxydative plutôt que d'une réaction d'arylation directe. Dans la mesure où nous avons utilisé le toluène comme solvant, il a pu agir comme partenaire de couplage pour l'arylation oxydative en présence d'oxygène atmosphérique comme agent oxydant. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé un essai sans iodotoluène tout en gardant les autres réactifs inchangés, les résultats de cet essai ont confirmé notre proposition : le produit arylé en position C6 est obtenu avec un rendement de 57% (Entrée 7).

Afin de mieux comprendre la compétition entre la réaction d'arylation directe et la réaction d'arylation oxydative, nous avons répété les mêmes conditions, à savoir, $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), 1,10-phénanthroline (20 mol%), K_2CO_3 (1.5 éq.), et 2 éq. d'iodotoluène, en remplaçant le toluène par un solvant inerte tel que le 1,4-dioxane (Entrée 8). Cet essai conduit au produit souhaité, mais avec un rendement de seulement 32%, confirmant que la réaction prédominante est bien la réaction d'arylation oxydative.

Tableau 9: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 1-méthyl-7-azaindazole



Entrée	Catalyseur	Ligand	Base (1,5 éq.)	Solvant	Nbr d'équiv.de l'iodotoluène	Rendement (5a/28)
1	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Phen (10 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	2	46%/ 40%
2	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Phen (10 mol%)	Cs ₂ CO ₃	Toluène	2	17%/ 35%
3	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	PPh ₃ (10 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	2	50%/ 28%
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	Phen (10 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	2	58%/ 20%
5	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Phen (10 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	3	50%/ 38%
6	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Phen (20 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	2	20%/ 69%
7	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Phen (20 mol%)	K ₂ CO ₃	Toluène	0	20%/ 57%
8	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Phen (20 mol%)	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane	2	52%/ 32%

c. Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 2-benzyl-7-azaindazole :

Le 7-azaindazole est une molécule qui peut exister sous deux formes tautomères légèrement différentes, à savoir, la forme aromatique (*N*1-isomère) qui suit les règles de l'aromaticité, et qui est généralement prédominante, et la forme quinonique (*N*2-isomère) qui change un peu, créant ainsi une structure de type quinone. Ces deux formes peuvent coexister, mais la forme aromatique est souvent la plus stable. Pourtant, en biochimie, ces équilibres peuvent être importants car différentes formes peuvent interagir différemment avec des cibles biologiques.

A cet égard, nous souhaitons ainsi explorer la réactivité du 2-benzyl-7-azaindazole (forme quinonique) vis-à-vis de la réaction d'arylation directe. Notre approche d'optimisation a été lancée en mettant en réaction notre produit de départ avec l'iodobenzène comme partenaire de

couplage. Cette réaction a été menée en utilisant du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur, de la 1,10-phénantroline comme ligand et du K_2CO_3 comme base, dans du toluène à une température de 140 °C. Après 24 heures, nous avons observé la formation de deux produits, à savoir le produit arylé en position C6, avec un rendement de 30%, ainsi qu'un autre produit qui s'est révélé, après analyse par RMN et HRMS ainsi que par comparaison avec les produits des étapes précédentes, le produit de départ sans le groupement *N*-oxyde **3b** (produit réduit), avec un rendement de 50% (Tableau 10, Entrée 1).

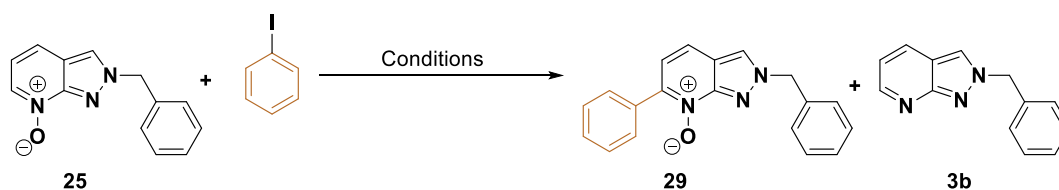
Suite à ce résultat inattendu, nous avons envisagé de changer la base, K_2CO_3 par le Cs_2CO_3 ou l' Ag_2CO_3 . Malheureusement, l'utilisation de Cs_2CO_3 a conduit à une dégradation, tandis que l' Ag_2CO_3 n'a généré que le produit réduit, sans aucune trace du produit souhaité. Par conséquent, nous avons décidé de maintenir l'utilisation du K_2CO_3 pour les prochains essais (Entrées 2 et 3).

Le remplacement du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ par le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a produit des résultats comparables au premier essai (27% du produit désiré, 50% du produit de départ réduit) (Entrée 4). En revanche, le remplacement de la 1,10-phénantroline par le ligand PPh_3 s'est traduit par une augmentation du rendement du produit arylé en position C6, doublé d'une diminution du produit **3b** (Entrée 5), ce qui nous a incité à conserver ces dernières conditions tout en augmentant le nombre d'équivalents de catalyseur à 7,5%. Cette adaptation nous a permis d'obtenir 38% du produit désiré et 47% du produit de départ réduit (Entrée 6).

Par la suite, nous avons expérimenté la réaction sans ajouter de ligand (Entrée 7). Cette approche a conduit à une moindre quantité en produit **3b** par rapport aux autres essais, accompagnée d'une légère augmentation du rendement du composé souhaité (38%) accompagné de 34% du produit **3b**.

Nous avons également exploré la réaction en introduisant la pyridine en tant qu'additif (Entrée 8). Cette modification a permis une légère amélioration du rendement en produit désiré **29**, puisqu'atteignant 40%, mais toujours en présence d'une quantité conséquente du produit **3b**.

Tableau 10: Optimisation de la réaction d'arylation directe sur le 2-benzyl-7-azaindazole



Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Additif	Solvent	T°C	Temps	Rendement (29/3b)
1	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	Phen	K ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	30/50
2	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	Phen	Cs ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	Dégradation
3	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	Phen	Ag ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	-/60
4	Pd(PPh ₃)Cl ₂ (5mol%)	Phen	K ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	27/50
5	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	PPh ₃	K ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	35/47
6	Pd(OAc) ₂ (7,5mol%)	PPh ₃	K ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	38/47
7	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	-	K ₂ CO ₃	-	Toluène	140	24h	38/34
8	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	-	K ₂ CO ₃	Pyridine	Toluène	140	24h	40/42

Malgré les efforts que nous avons déployés pour optimiser la réaction d'arylation directe sur le motif 2-benzyl-7-azaindazole, la présence constante du produit réduit dans tous les essais que nous avons menés nous empêche d'atteindre notre objectif. Même si nous avons réussi à isoler le produit souhaité avec un rendement modéré de 40%, il est devenu évident que l'exigence d'une optimisation plus approfondie est incontournable.

Conclusion et perspectives :

En résumé, nous avons présenté dans ce chapitre, les travaux que nous avons réalisés afin de mettre en place les conditions optimales pour une réaction d'arylation directe régiosélective sur différents analogues du noyau 7-azaindazole en utilisant la fonction *N*-oxyde comme groupement orienteur.

Nous avons constaté lors de ces essais d'optimisation que les conditions que nous avons élaborées pour la série 1-méthyl-7-azaindazole sont susceptibles d'être utilisées pour la fonctionnalisation régiosélective en position C6 *via* une réaction d'arylation directe ou bien

une réaction d'arylation oxydative. Nous avons également montré que la réaction d'arylation directe est faisable en série 2-benzyl-7-azaindazole de manière régiosélective.

En termes de perspectives, nous souhaitons étudier d'avantage la compétition entre la réaction d'arylation directe et oxydative pour le noyau 1-méthyl-7-azaindazole et déployer plus d'efforts pour l'optimisation des conditions pour les deux réactions. Nous envisageons également, en ce qui concerne le 2-benzyl-7-azaindazole de réduire le produit secondaire et d'avoir une réaction d'arylation directe et sélective, pour passer ensuite à l'étape de généralisation.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de cette thèse, notre objectif principal a été d'explorer les possibilités d'activation sélective des liaisons C-H hétéroaromatiques, une méthode efficace pour la création de liaisons C-C. Cette approche revêt un intérêt significatif tant d'un point de vue économique qu'écologique, car elle permet d'accéder aux composés désirés en réduisant le nombre d'étapes de synthèse nécessaires. Bien que des progrès aient été réalisés dans l'activation des liaisons C-H dans les hétérocycles fusionnés à cinq chaînons contenant au moins un hétéroatome, la fonctionnalisation régiosélective du cycle à six chaînons reste relativement peu étudiée en raison de la plus grande réactivité des cycles à cinq chaînons comparée aux cycles à six chaînons.

Dans cette optique, nous sommes d'abord partis d'une démarche visant à contextualiser notre projet dans le cadre de la littérature, en mettant en avant les avancées récentes dans la création de liaisons C-C et en examinant la synthèse, les applications et la réactivité du noyau azaindazole.

Notre travail s'est ensuite orienté vers le développement d'une nouvelle stratégie permettant la fonctionnalisation sélective du cycle à six chaînons du noyau azaindazole, à l'aide de réactions d'activation de la liaison C-H. Dans ce contexte, nous avons élaboré une méthodologie de synthèse permettant la fonctionnalisation régiosélective du cycle pyridine des dérivés du 7-azaindazole en position C6 *via* une réaction d'arylation oxydative. Cette approche a impliqué l'utilisation de divers arènes et hétéroarènes comme partenaires de couplage, et a permis un contrôle précis de la position de la fonctionnalisation, grâce à des conditions réactionnelles optimisées. Cette maîtrise de la régiosélectivité est cruciale pour la conception de nouveaux composés ayant des propriétés améliorées dans divers domaines d'application.

Par la suite, nous avons entrepris une série d'expériences visant à réaliser une alcénylation oxydative régiosélective au niveau du noyau pyridine des 4-azaindazoles et des 7-azaindazoles. Pour la série des 4-azaindazoles, nous avons réussi à développer les conditions optimales permettant d'introduire de manière sélective et contrôlée une variété d'alcènes en position C5.

Cependant, les résultats obtenus pour la série 7-azaindazoles ont été inattendus. Au lieu du produit alcényle en position C6, nous avons isolé un nouveau produit que nous avons caractérisé à travers des investigations approfondies, notamment la spectroscopie RMN et les techniques LC-MS, comme étant un produit hydroxylé sur la chaîne latérale.

Enfin, nous avons présenté nos efforts visant à établir les conditions optimales pour réaliser une réaction d'arylation directe régiosélective sur divers analogues du noyau 7-azaindazole, en

utilisant la fonction *N*-oxyde comme groupe directeur. Nous avons également démontré la faisabilité de l'arylation directe régiosélective pour la série des 2-benzyl-7-azaindazoles.

Concernant les perspectives de recherche, outre l'intérêt synthétique, nous avons ouvert de nouvelles voies d'accès aux systèmes bicycliques ayant le noyau azaindazole comme structure de base. Ces composés offrent un large éventail d'applications potentielles dans divers domaines thérapeutiques.

Ainsi, les résultats préliminaires de l'arylation directe régiosélective du 2-benzyl-7-azaindazole sont prometteurs et pourraient mener au développement d'une nouvelle méthode de fonctionnalisation.

De plus, pour mieux élucider les mécanismes des réactions développées au cours de ce projet, nous envisageons d'entreprendre des travaux de modélisation moléculaire, notamment des calculs DFT, qui nous permettront de déterminer les énergies d'activation et les barrières énergétiques des différents états de transition possibles.

En résumé, tout au long de cette thèse, notre démarche a consisté à apporter une contribution significative au domaine de la chimie organique en développant des stratégies innovantes pour la création de nouvelles molécules, *via* une voie économique en termes d'atomes et d'étapes, à savoir la méthodologie d'activation de la liaison C-H.

Partie expérimentale

General information

The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using aluminum sheets coated with silica gel 60 F254. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 Ae (0.04–0.06 mm). Melting points (mp [°C]) were taken on samples in open capillary tubes. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a 400 MHz (^1H : 400 and ^{13}C : 101 MHz) Bruker spectrometer or 600 MHz (^1H : 600 and ^{13}C : 151 MHz) Jeol spectrometer. Chemical shifts were recorded in parts per million (ppm, δ) relative to tetramethylsilane. Data are reported as follow: chemical shift in ppm (δ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Infrared spectra are given in cm^{-1} and were recorded on FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a Maxis Bruker 4G instrument and were performed in positive mode with an ESI source on a Q-TOF mass spectrometer.

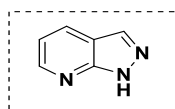
General procedures and data characterization:

I. Chapter 3. Oxidative arylation of 7-azaindazole N-oxide

Synthesis of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine:

In a 100 mL flask 2-chloro-3-pyridylcarboxaldehyde (1g, 8 mmol) and *p*-TsOH (0.5 eq) were dissolved in hydrazine hydrate (5 eq). The reaction was refluxed until the total consumption of the starting material. After cooling, the reaction mixture was extracted with DCM and the solvent was removed under vacuum. The crude was purified by column chromatography (eluent 6:4, PE/EtOAc).

1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine (2)



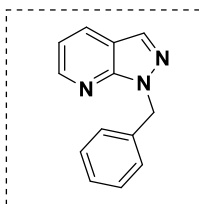
The ^1H NMR spectra was in accordance with those described in the literature¹¹⁵.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 13.46 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.1, 4.6, 1.3 Hz, 1H).

N-Functionalization of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine:

In a 50 mL flask containing 10 mL of acetone, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (1g, 6.12 mmol) and 3 eq of ground potassium hydroxide were dissolved. After 30 min of stirring at 0 °C, iodomethane, benzyl chloride or *p*-methoxybenzyl chloride (2 eq) were added dropwise. The reaction was maintained under stirring overnight, then the mixture was concentrated under vacuum and extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 . After filtration, the solvent was removed under vacuum and the reaction crude was purified by column chromatography (eluent 6:4, PE/EtOAc).

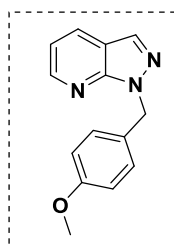
1-Benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (4b)



The ^1H and ^{13}C NMR spectra were in accordance with those described in the literature¹¹⁵.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H).

1-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (4c)



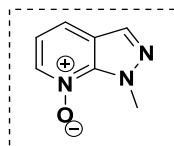
The ^1H and ^{13}C NMR spectra were in accordance with those described in the literature¹¹⁵.

^1H NMR: (250 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

General procedure for N-oxidation:

To a solution of 1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, 1-benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine or 1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (500 mg, 3.75 mmol) in DCM (30 mL) at 0 °C, the *meta*-chloroperbenzoic acid (2 eq) was added. After 1h, the ice-bath was removed and the reaction mixture was maintained under stirring overnight at rt. After evaporation of the solvent, the crude was purified directly by column chromatography (eluent 100% EtOAc).

1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (5a)



The product was isolated as white solid (460 mg, 82%).

Mp: 87-89 °C

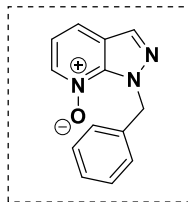
^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, J = 6.1, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H).

^{13}C NMR: (101 MHz, CDCl_3) δ 141.07, 136.97, 133.52, 121.28, 120.94, 117.46, 39.34.

IR ν (cm⁻¹): 3261, 3105, 1606, 1435, 1208, 867, 725, 597.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₇H₈N₃O 150.0661, mass found: 150.0662.

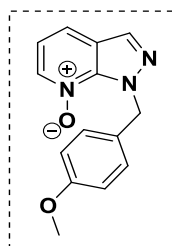
1-Benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (5b)



The ¹H and ¹³C NMR spectra were in accordance with those described in the literature²⁴¹.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, J = 6.1, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).

1-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (5c)



The product was isolated as brown solid (500 mg, 93%).

Mp: 122-123 °C

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 159.29, 140.42, 134.29, 130.15, 129.44, 121.53, 120.64, 117.48, 113.99, 55.23, 54.54.

IR ν (cm⁻¹): 2834, 1709, 1601, 1512, 1432, 1241, 1172, 1029, 861, 767, 612.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₄H₁₄N₃O₂ 256.1081, mass found: 256.1080.

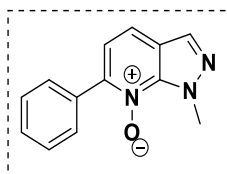
General procedure for the C6-oxydative arylation:

In a sealed tube, 1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine *N*-oxide (100 mg), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Ag₂CO₃ (1.5 eq) and pyridine (1 eq) were mixed by shaking for a few minutes, then 1,5 mL of arene derivatives were added and the reaction mixture was stirred at 140 °C for 12h. After returning to room temperature, the reaction was filtrated through celite pad

²⁴¹ Dorgan, R. J. J.; Parrick J.; Hardy, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1980**, 938-942.

(washed with DCM) and the filtrate was extracted with DCM, the solvent was removed under vacuum. The crude residue was purified by column chromatography.

1-Methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6a)



The product was isolated as yellow solid (114 mg, 76%).

Mp: 166-167 °C

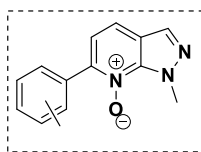
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 147.09, 141.81, 133.37, 132.33, 129.77, 129.71, 128.42, 120.18, 120.02, 39.96.

IR ν (cm⁻¹): 3057, 1600, 1438, 1322, 1197, 839, 708.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₃H₁₂N₃O 226.0975, mass found : 226.0979.

1-Methyl-6-(*m*-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6b)



The product was isolated as white solid (107 mg, 67%), the *p/m* ratio of 0.55/0.45 was determined by ¹H NMR integration analysis.

Mp: 142-143 °C

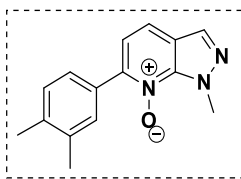
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 147.32, 147.17, 141.84, 141.79, 139.99, 138.09, 133.33, 132.26, 130.54, 130.14, 129.58, 129.36, 129.09, 128.37, 126.79, 120.09, 120.06, 119.93, 119.83, 39.95, 21.59, 21.56.

IR ν (cm⁻¹): 3057, 2917, 1600, 1447, 1327, 1199, 842, 714, 651.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₄H₁₄N₃O 240.1131, mass found: 240.1135.

6-(3,4-Dimethylphenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6c)



The product was isolated as white solid (120 mg, 71%).

Mp: 165-166 °C

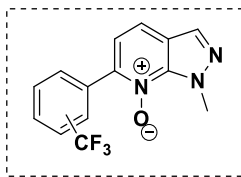
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 147.42, 141.87, 138.73, 136.70, 133.32, 130.58, 129.83, 129.73, 127.18, 120.07, 120.00, 119.81, 39.98, 20.01, 19.92.

IR ν (cm⁻¹): 3059, 2915, 2861, 1597, 1441, 1327, 1197, 867, 842, 717.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₅H₁₆N₃O 254.1288, mass found: 254.1293.

1-Methyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6d)



The product was isolated as white solid (110 mg, 56%), the *p/m* ratio of 0.66/0.33 was determined by ¹H NMR integration analysis.

Mp: 129-130 °C

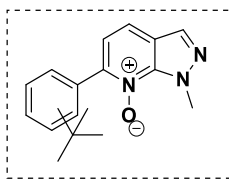
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 145.56, 145.45, 141.73, 135.87, 133.51, 133.15, 133.10, 131.12, 130.90, 130.20, 128.91, 126.69, 126.51, 125.42, 124.87, 123.06, 120.44, 120.38, 119.75, 119.72, 40.00.

IR ν (cm⁻¹): 3057, 2940, 1606, 1427, 1322, 1177, 1131, 1066, 808, 711, 651.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₄H₁₁F₃N₃O 294.0849, mass found: 294.0848.

6-(3-(*Tert*-butyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6e)



The product was isolated as yellow solid (113 mg, 60%), the *p/m* ratio of 0.55/0.45 was determined by ^1H NMR integration analysis.

Mp: 143-144 °C

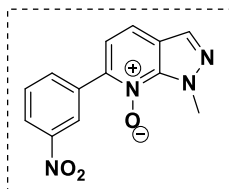
^1H NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 4.1 Hz, 9H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 153.04, 151.36, 147.72, 147.20, 141.84, 133.35, 131.99, 129.47, 129.32, 128.01, 126.98, 126.87, 126.74, 125.42, 120.24, 120.13, 119.93, 119.87, 39.99, 39.96, 34.95, 31.44, 31.31, 29.79.

IR ν (cm^{-1}): 3062, 2963, 2869, 1603, 1458, 1330, 1302, 1197, 847, 717, 660.

HRMS (ESI+): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$ 282.1601, mass found: 282.1602.

1-Methyl-6-(3-nitrophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6f)



The product was isolated as yellow solid (98 mg, 55%).

Mp: 202-203 °C

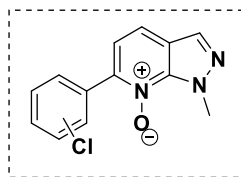
^1H NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 – 8.28 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 8.3, 3.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 3H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 148.24, 144.41, 135.80, 133.87, 133.60, 130.90, 129.43, 124.96, 124.52, 123.58, 120.57, 119.50, 40.01.

IR ν (cm^{-1}): 3082, 2923, 2852, 1529, 1489, 1347, 1214, 796, 708, 651.

HRMS (ESI+): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$ 271.0826, mass found: 271.0827.

6-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6g)



The product was isolated as yellow solid (109 mg, 63%), the *p/m* ratio of 0.64/0.35 was determined by ^1H NMR integration analysis.

Mp: 146-147 °C

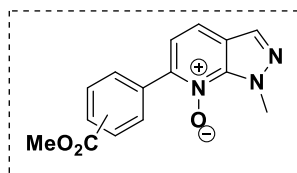
^1H NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.90 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 145.88, 145.59, 141.74, 135.87, 134.38, 133.96, 133.45, 131.12, 130.68, 129.88, 129.76, 129.70, 128.70, 127.93, 120.24, 120.16, 119.78, 119.69, 39.98.

IR ν (cm^{-1}): 3102, 1608, 1495, 1438, 1194, 1092, 890, 779, 700, 654.

HRMS (ESI $^+$): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ 260.0585, mass found: 260.0584.

6-(3-(Methoxycarbonyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6h)



The product was obtained as yellow solid (136 mg, 72%), the *p/m* ratio of 0.76/0.24 was determined by ^1H NMR integration analysis.

Mp: 168-169 °C

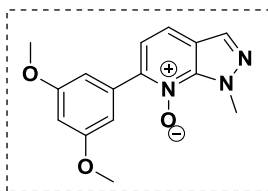
^1H NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.64 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 166.63, 145.99, 141.73, 136.69, 134.16, 133.47, 132.65, 130.92, 130.83, 130.54, 129.80, 129.58, 128.51, 120.34, 120.31, 119.85, 40.00, 39.97.

IR ν (cm^{-1}): 2957, 2915, 2844, 1713, 1427, 1287, 1208, 1117, 839, 697.

HRMS (ESI $^+$): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ 284.1030, mass found: 284.1034.

6-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6i)



The product was obtained as green solid (168 mg, 88%).

Mp: 152-153 °C

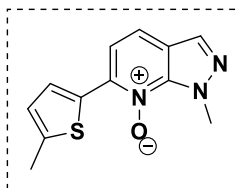
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 – 6.56 (m, 2H), 4.62 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 162.18, 158.60, 145.51, 141.79, 133.16, 131.79, 121.32, 119.90, 118.82, 114.17, 104.82, 99.03, 55.81, 55.53, 39.71.

IR ν (cm⁻¹): 2920, 2835, 1600, 1455, 1276, 1208, 1163, 1035, 842, 711, 663.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₅H₁₆N₃O₃ 286.1186, mass found: 286.1191.

1-Methyl-6-(5-methylthiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6j)



The product was obtained as green solid (115 mg, 70%).

Mp: 184-185 °C

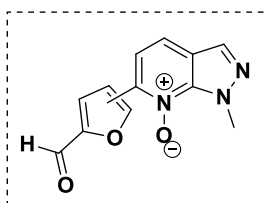
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 0H), 4.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 146.06, 141.45, 141.18, 133.40, 128.98, 128.94, 125.19, 120.42, 117.55, 114.93, 39.85, 15.22.

IR ν (cm⁻¹): 3051, 2920, 2855, 1611, 1469, 1330, 1202, 873, 847, 776, 717, 649.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₂H₁₂N₃OS 246.0696, mass found: 246.0699.

6-(5-Formylfuran-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6k)



The product was obtained as orange solid (52 mg, 32%), the *p/m* ratio of 0.68/0.31 was determined by ^1H NMR integration analysis.

Mp: 208-209 °C

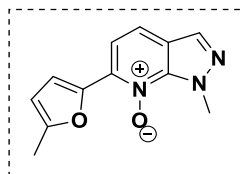
^1H NMR: (600 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 3H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 177.69, 177.49, 152.85, 152.28, 149.87, 149.25, 141.78, 136.97, 133.67, 123.41, 120.17, 119.59, 117.58, 116.41, 111.11, 39.94.

IR ν (neat, cm^{-1}): 3113, 2926, 2846, 1638, 1435, 1211, 969, 805, 742, 711, 640.

HRMS (ESI+): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ 244.0717, mass found: 244.0720.

1-Methyl-6-(5-methylfuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6l)



The product was obtained as yellow oil (81 mg, 53%).

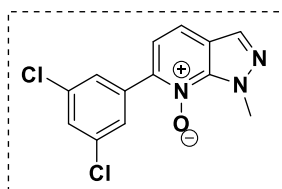
^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl_3) δ 155.17, 143.71, 140.28, 133.29, 120.44, 118.70, 117.80, 114.98, 109.40, 39.68, 13.91.

IR ν (cm^{-1}): 3091, 2925, 2850, 1620, 1449, 1273, 863, 817, 756, 727, 639.

HRMS (ESI+): calculated mass for $[\text{M}^+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ 230.0924, mass found: 230.0925.

6-(3,5-Dichlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (6n)



The product was obtained as yellow solid (84 mg, 43%).

Mp: 224-225 °C

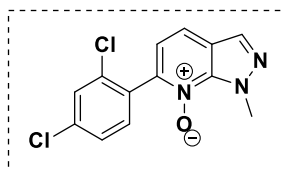
^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 135.03, 134.95, 133.39, 129.68, 128.05, 120.42, 120.09, 119.43, 39.87.

IR ν (cm⁻¹): 3082, 2920, 2846, 1560, 1415, 1199, 827, 808, 697, 651.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₃H₁₀Cl₂N₃O 294.0195, mass found: 294.0195.

6-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (6o)



The product was obtained as yellow oil (58 mg, 30%).

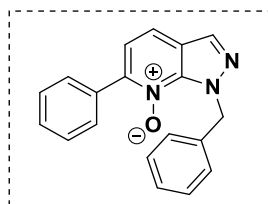
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 136.30, 134.96, 130.65, 133.47, 132.13, 129.86, 127.37, 126.84, 120.68, 120.10, 119.47, 39.67.

IR ν (cm⁻¹): 3085, 2920, 2852, 1608, 1580, 1429, 1188, 1026, 825, 717, 637.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₃H₁₀Cl₂N₃O 294.0195, mass found: 294.0199.

1-Benzyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (7a)



The product was obtained as yellow solid (78 mg, 59%).

Mp: 148-149 °C

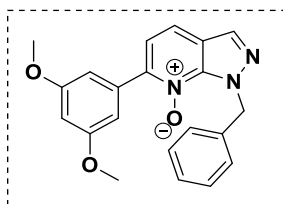
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 5H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.31 (s, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 137.51, 134.24, 132.41, 129.69, 129.66, 128.66, 128.56, 128.38, 127.75, 120.12, 120.09, 119.63, 55.27.

IR ν (cm⁻¹): 2954, 1447, 1324, 1199, 881, 720, 697.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₁₆N₃O 302.1288, mass found: 302.1286.

1-Benzyl-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (7b)



The product was obtained as yellow solid (81 mg, 51%).

Mp: 132-133 °C

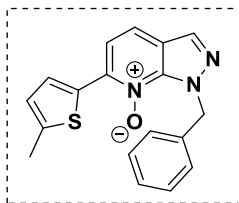
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 162.27, 158.70, 145.81, 141.29, 137.67, 134.16, 131.78, 128.80, 128.44, 127.63, 121.34, 120.10, 118.55, 114.41, 104.99, 99.17, 55.77, 55.52, 55.17, 29.68.

IR ν (cm⁻¹): 2957, 2929, 2852, 1617, 1580, 1458, 1319, 1202, 1160, 879, 705, 666.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₁H₂₀N₃O₃ 362.1499, mass found: 362.1502.

1-Benzyl-6-(5-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (7c)



The product was obtained as orange solid (65 mg, 46%).

Mp: 140-141 °C

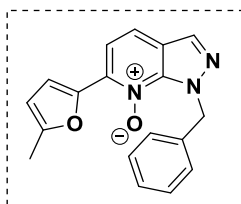
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 145.88, 141.59, 140.74, 137.47, 134.30, 129.06, 128.77, 128.60, 128.56, 127.72, 125.03, 119.82, 117.63, 115.00, 55.11, 15.09.

IR ν (cm⁻¹): 2915, 1606, 1478, 1449, 1211, 1092, 836, 779, 739, 714, 646.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₈H₁₆N₃OS 322.1009, mass found: 322.1012.

1-Benzyl-6-(5-methylfuran-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (7d)



The product was obtained as orange oil (40 mg, 29%).

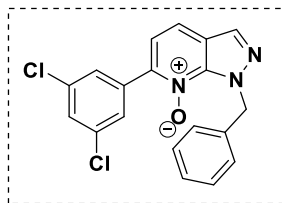
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 6.32 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 154.96, 144.02, 137.60, 134.35, 128.59, 128.41, 127.69, 119.47, 118.58, 117.91, 115.17, 109.32, 55.09, 13.96.

IR ν (neat, cm⁻¹): 2926, 2855, 1719, 1606, 1532, 1322, 1208, 1018, 796, 714, 694.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₈H₁₆N₃O₂ 306.1237, mass found: 306.1238.

1-Benzyl-6-(3,5-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (7e)



The product was obtained as orange solid (45 mg, 27%).

Mp: 138-139 °C

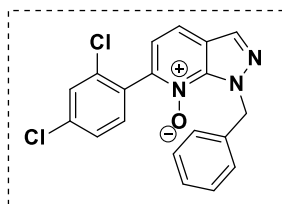
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 137.26, 135.04, 134.36, 129.70, 128.63, 128.56, 128.11, 127.87, 120.60, 119.84, 119.61, 55.33.

IR ν (cm⁻¹): 3051, 1557, 1412, 1217, 1199, 827, 799, 722, 691, 649.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₁₄Cl₂N₃O 370.0508, mass found: 370.0509.

1-Benzyl-6-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (7f)



The product was obtained as orange oil (34 mg, 21%).

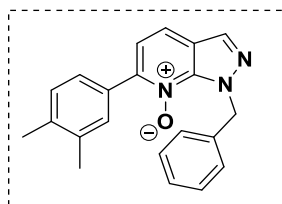
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 137.20, 134.42, 132.16, 129.92, 128.79, 128.57, 127.85, 127.41, 120.18, 119.24, 55.26.

IR ν (cm⁻¹): 2923, 2852, 1594, 1478, 1455, 1202, 887, 725, 705, 660.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₁₄Cl₂N₃O 370.0508, mass found: 370.0508.

1-Benzyl-6-(3,4-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (7g)



The product was obtained as orange oil (52 mg, 36%).

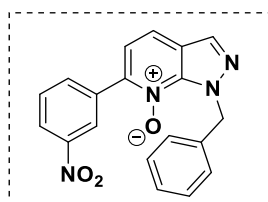
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 147.52, 141.35, 138.63, 137.57, 136.62, 134.22, 130.57, 129.91, 129.67, 128.72, 128.53, 127.71, 127.14, 120.10, 119.90, 119.51, 55.24, 19.91, 19.78.

IR ν (cm⁻¹): 2929, 2855, 1591, 1452, 1319, 1205, 856, 717, 703, 654.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₁H₂₀N₃O, 330.1601, mass found: 330.1601.

1-Benzyl-6-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 7-oxide (7h)



The product was obtained as orange oil (50 mg, 32%).

Mp: 187-188 °C

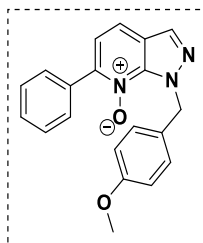
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 6.28 (s, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 148.14, 144.43, 137.15, 135.67, 134.36, 133.84, 129.28, 128.58, 128.50, 127.85, 124.83, 124.34, 123.44, 120.69, 120.07, 119.50, 55.28.

IR ν (cm⁻¹): 2963, 2920, 2855, 1600, 1529, 1347, 1199, 1092, 850, 808, 725, 705, 651.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₁₅N₄O₃ 347.1139, mass found: 347.1140.

1-(4-Methoxybenzyl)-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (8)



The product was obtained as yellow solid (40 mg, 31%).

Mp: 186-187 °C

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 159.23, 147.11, 134.13, 132.48, 130.26, 129.72, 129.66, 128.38, 120.16, 120.01, 119.60, 113.93, 55.22, 54.76.

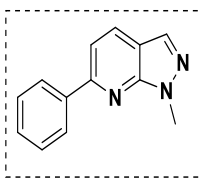
IR ν (cm⁻¹): 2918, 2836, 1617, 1511, 1445, 1241, 1170, 1015, 836, 730, 697, 572.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₀H₁₈N₃O₂ 332.1394, mass found: 332.1392.

Reduction of the N-oxide function:

To a solution of **1-methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide** or **1-benzyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide** (50 mg) in THF (3 mL), saturated NH₄Cl solution (3 mL) and zinc dust (4.5 eq) were added and the mixture was stirred for 3-5 hours. The deposit was then filtrated through celite and washed with CH₂Cl₂. The organic layer was then separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The desired product was purified by column chromatography (eluent 6:4, EtOAc).

1-Methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (11)



The product was obtained as white oil (34 mg, 74%).

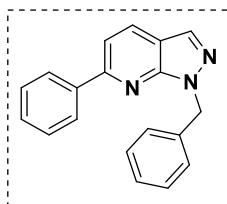
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 4.22 (s, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 156.57, 150.71, 139.46, 131.63, 130.37, 129.33, 128.80, 127.53, 114.39, 114.19, 33.82.

IR ν (cm⁻¹): 2929, 1597, 1444, 1429, 1276, 1131, 924, 759, 694.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₃H₁₂N₃ 210.1026, mass found: 210.1029.

1-Benzyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (12)



The product was obtained as yellow solid (39 mg, 82%).

Mp: 88-89 °C

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 – 8.13 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 5.79 (s, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 156.57, 150.63, 139.37, 137.29, 132.34, 130.42, 129.37, 128.79, 128.61, 128.21, 127.69, 127.58, 127.54, 114.56, 114.31, 50.66.

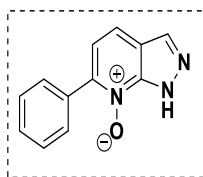
IR ν (cm⁻¹): 2926, 2852, 1597, 1442, 1269, 1083, 922, 758, 686.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₁₆N₃ 286.1339, mass found: 286.1342.

Deprotection of 1-PMB-6-phenyl-7-azindazole N-oxide:

TFA (3 mL) was added to 1-PMB-6-phenyl-7-azindazole N-oxide (40 mg) and the mixture was stirred at 70 °C for 2h. After concentration, the residue was extracted with EtOAc, washed with NaHCO₃ and brine then dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (eluent 100% EtOAc).

6-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (13)



The product was obtained as yellow solid (20 mg, 83%).

Mp: 228-229 °C

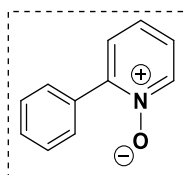
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 146.19, 144.31, 135.43, 131.70, 130.04, 129.85, 128.44, 121.71, 119.62, 118.56.

IR ν (neat, cm⁻¹): 2918, 2846, 1612, 1433, 1241, 1191, 1071, 893, 743, 692.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₂H₁₀N₃O 212.0818, mass found: 212.0819.

2-Phenylpyridine 1-oxide (10)



Following the general procedure for C6-oxydative arylation, 2-phenylpyridine 1-oxide was obtained as yellow solid with 42% yield. The NMR spectra were in accordance with those described in the literature²⁴².

¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

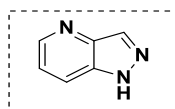
²⁴² Li, M.; Chang, H.; Gao, W.; Wei, W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2421-2426.

II. Chapter 4: Oxidative alkenylation of 4/7-azaindazole *N*-oxide

Synthesis of 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine:

In a 100 mL flask 3-fluoro-2-pyridylcarboxaldehyde (1g, 8 mmol) and *p*-TsOH (0.5 eq) were dissolved in hydrazine hydrate (5 eq). The reaction was refluxed until the total consumption of the starting material. After cooling, the reaction mixture was extracted with DCM and the solvent was removed under vacuum. The crude was purified by column chromatography (eluent 6:4, PE/EtOAc).

1*H*-Pyrazolo[4,3-*b*]pyridine (14)



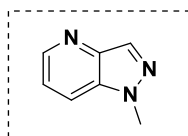
The ^1H NMR spectra was in accordance with those described in the literature¹³⁶.

^1H NMR: (250 MHz, CDCl_3) δ 11.41 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H).

N-Functionalization of 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine:

In a 50 mL flask containing 10 mL of acetone, 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine (1g, 6.12 mmol) and 3 eq of ground potassium hydroxide were dissolved. After 30 min of stirring at 0 °C, iodomethane or *p*-methoxybenzyl chloride (2 eq) were added dropwise. The reaction was maintained under stirring overnight, then the mixture was concentrated under vacuum and extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 . After filtration, the solvent was removed under vacuum and the reaction crude was purified by column chromatography (eluent 6:4, PE/EtOAc).

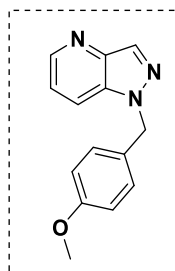
1-Methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine (17a)



The ^1H and ^{13}C NMR spectra were in accordance with those described in the literature¹³⁷.

^1H NMR: (250 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

1-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine (17c)



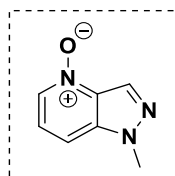
The ^1H and ^{13}C NMR spectra were in accordance with those described in the literature¹³⁶.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

General procedure for *N*-oxidation:

To a solution of 1-methyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine or 1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine (500 mg, 3.75 mmol) in DCM (30 mL) at 0 °C, the *meta*-chloroperbenzoic acid (2 eq) was added. After 1h, the ice-bath was removed and the reaction mixture was maintained under stirring overnight at rt. After evaporation of the solvent, the crude was purified directly by column chromatography (eluent 100% EtOAc).

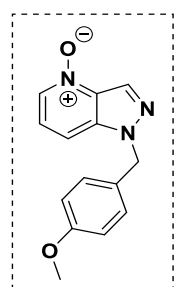
1-Methyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (18a)



The ^1H and ^{13}C NMR spectra were in accordance with those described in the literature¹³⁷.

^1H NMR: (250 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 1H), 4.11 (s, 3H).

1-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (18c)



The product was isolated as brown solid (91%).

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

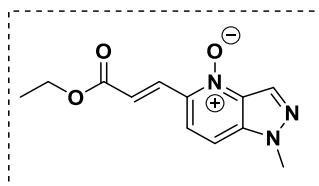
¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 159.29, 140.42, 137.16, 134.29, 130.15, 129.44, 121.53, 120.64, 117.48, 113.99, 55.23, 54.54.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₄H₁₄N₃O₂ 256.1008, mass found: 256.1080.

General procedure for the C5/C6-oxydative alkenylation:

In a sealed tube, 1-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine *N*-oxide (50 mg), Pd(OAc)₂ (20 mol%), Ag₂CO₃ (2 eq) and pyridine (1 eq) were mixed by shaking for a few minutes, then 1,5 mL of DMA were added and the reaction mixture was stirred at 120 °C for 24h. After returning to room temperature, the reaction was filtrated through celite pad (washed with DCM) and the filtrate was extracted with DCM, the solvent was removed under vacuum. The crude residue was purified by column chromatography.

(*E*)-5-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (19a)



The product was isolated as yellow solid (48 mg, 58%).

Mp: 141-143 °C

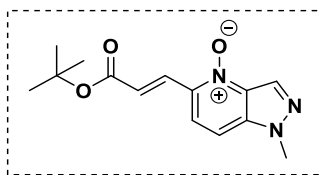
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 166.60, 138.52, 136.17, 134.04, 133.35, 129.04, 123.43, 122.49, 107.84, 60.87, 36.47, 14.14.

IR ν (cm⁻¹): 3135, 3071, 2937, 1700, 1627, 1336, 1241, 1154, 981, 805, 773, 693.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₂H₁₄N₃O₃ 248.0957, mass found : 248.1029.

(E)-5-(3-(*tert*-Butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (19b)



The product was isolated as white solid (42 mg, 46%).

Mp: 129-130 °C

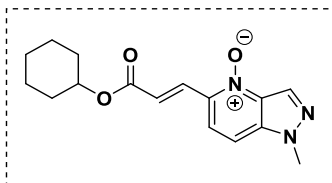
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 165.85, 138.88, 136.44, 132.46, 129.09, 125.59, 122.43, 107.79, 81.17, 77.21, 36.51, 28.15.

IR ν (cm⁻¹): 2980, 2926, 1699, 1488, 1366, 1240, 1144, 985, 802, 689.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₄H₁₈N₃O₃ 276.1303, mass found : 276.1342.

(E)-5-(3-(Cyclohexyloxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (19c)



The product was isolated as white solid (44 mg, 42%).

Mp: 154-156 °C

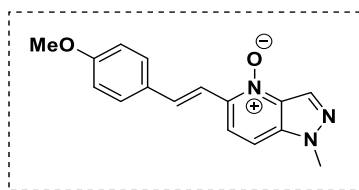
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.91 (dt, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 4H), 1.44 – 1.39 (m, 6H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 166.03, 138.66, 136.16, 133.03, 129.05, 124.11, 122.44, 107.84, 73.23, 36.49, 31.57, 29.64, 25.32, 23.67.

IR ν (cm⁻¹): 2923, 2858, 1697, 1623, 1365, 1256, 1189, 987, 843, 798, 692.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₆H₂₀N₃O₃ 302.1426, mass found : 302.1499.

(E)-5-(4-Methoxystyryl)-1-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (19d)



The product was isolated as brown solid (49 mg, 52%).

Mp: Degradation

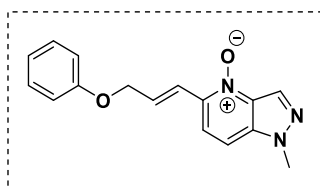
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H), 7.41 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (s, 4H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 160.45, 141.75, 135.37, 134.44, 133.61, 129.29, 128.88, 128.63, 120.15, 116.12, 114.38, 108.54, 55.45, 36.52.

IR ν (cm⁻¹): 2926, 2837, 1601, 1509, 1357, 1244, 1172, 1025, 958, 815, 713.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₆H₁₆N₃O₂ 282.1164, mass found : 282.1237.

(E)-1-Methyl-5-(3-phenoxyprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (19e)



The product was isolated as brown solid (45 mg, 48%).

Mp: 136-137 °C

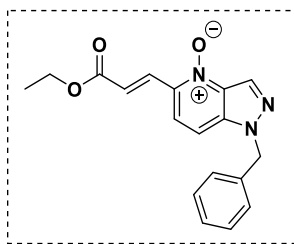
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.99 – 6.91 (m, 4H), 4.81 (dd, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 158.44, 140.30, 135.80, 133.64, 132.04, 129.67, 128.78, 122.67, 121.24, 121.05, 114.87, 108.50, 68.27, 36.57.

IR ν (cm⁻¹): 2920, 2850, 1597, 1488, 1378, 1240, 1171, 965, 740, 691.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₆H₁₆N₃O₂ 282.1164, mass found : 282.1237.

(E)-1-Benzyl-5-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (20a)



The product was isolated as yellow oil (25 mg, 35%).

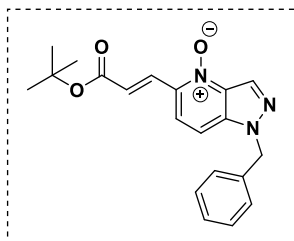
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 166.65, 138.76, 135.92, 135.13, 133.38, 129.52, 129.09, 128.96, 128.56, 127.33, 123.55, 122.71, 108.24, 60.94, 54.35, 14.27.

IR ν (cm⁻¹): 3067, 2925, 1727, 1703, 1367, 1253, 1163, 1032, 813, 705.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₈H₁₈N₃O₃ 324.1270, mass found: 324.1342.

(E)-1-Benzyl-5-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (20b)



The product was isolated as yellow solid (32 mg, 42%).

Mp: 185-186 °C

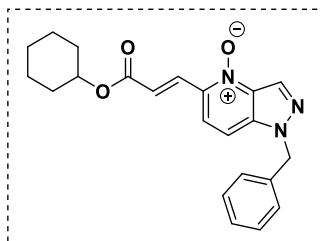
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 165.84, 139.02, 135.87, 135.16, 134.51, 132.40, 129.48, 129.08, 128.54, 127.33, 125.63, 122.55, 108.22, 81.19, 54.33, 28.14.

IR ν (cm⁻¹): 2979, 2830, 1692, 1485, 1366, 1250, 1144, 1028, 817, 713.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₀H₂₂N₃O₃ 352.1583, mass found: 352.1655.

(E)-1-Benzyl-5-(3-(cyclohexyloxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (20c)



The product was isolated as white solid (31 mg, 38%).

Mp: 129-130 °C

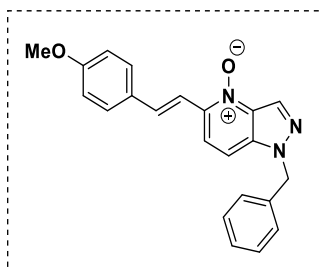
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.89 (tt, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 2H), 1.76 (dp, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.39 (dtt, *J* = 13.9, 10.5, 3.5 Hz, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 2H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 166.17, 138.96, 135.98, 135.22, 133.13, 129.60, 129.19, 128.65, 127.41, 124.30, 122.74, 108.33, 73.39, 54.43, 31.73, 25.47, 23.83.

IR ν (cm⁻¹): 3071, 2931, 2858, 1690, 1587, 1485, 1254, 1168, 1014, 810, 706.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₄N₃O₃ 378.1739, mass found: 378.1812.

(E)-1-Benzyl-5-(4-methoxystyryl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (20d)



The product was isolated as brown solid (29 mg, 37%).

Mp: 117-119 °C

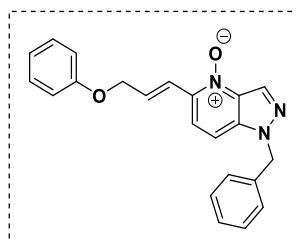
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 159.41, 140.91, 134.44, 133.97, 133.53, 128.19, 128.04, 128.00, 127.82, 127.39, 126.26, 119.19, 115.03, 113.30, 112.59, 107.95, 54.35, 53.21.

IR ν (cm⁻¹): 2930, 2837, 1603, 1510, 1370, 1242, 1174, 1022, 815, 724, 692.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₀N₃O₂ 358.1477, mass found: 358.1550.

(*E*)-1-Benzyl-5-(3-phenoxyprop-1-en-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (20e)



The product was isolated as brown solid (32 mg, 41%).

Mp: 121-123 °C

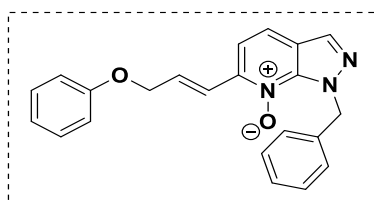
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 10.3, 7.6 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 4.73 (dd, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 158.36, 140.34, 135.39, 135.35, 134.01, 131.97, 129.56, 129.14, 129.04, 128.45, 127.28, 122.53, 121.15, 121.11, 114.82, 108.67, 68.19, 54.26.

IR ν (cm⁻¹): 3052, 2920, 1585, 1482, 1354, 1242, 1022, 811, 750, 688.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₀N₃O₂ 358.1477, mass found: 358.1550.

(*E*)-1-Benzyl-6-(3-phenoxyprop-1-en-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 7-oxide (23)



The product was isolated as brown solid

Mp: 138-139 °C

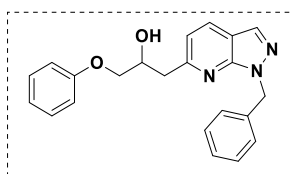
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 6H), 6.98 (dd, *J* = 7.4, 5.1 Hz, 4H), 6.26 (s, 2H), 4.83 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 158.33, 145.11, 137.46, 134.29, 134.20, 133.16, 129.58, 128.63, 128.37, 127.80, 122.44, 121.22, 119.82, 119.66, 116.26, 114.80, 68.05, 55.26.

IR ν (cm⁻¹): 2920, 2850, 1645, 1597, 1494, 1452, 1237, 1080, 843, 753, 692.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₀N₃O₂ 358.1477, mass found: 358.1550.

1-(1-Benzyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-3-phenoxypropan-2-ol (23a)



The product was isolated as yellow oil (37 mg, 47%).

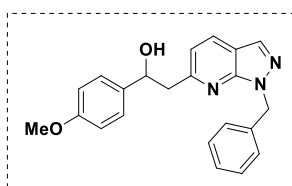
¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 57.1, 9.3, 5.6 Hz, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 2H).

¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 159.33, 158.75, 149.59, 136.85, 132.53, 130.88, 129.58, 128.80, 128.00, 127.91, 121.10, 117.91, 114.66, 114.47, 70.96, 69.51, 51.10, 40.50.

IR ν (cm⁻¹): 3355, 2927, 1597, 1495, 1448, 1242, 1034, 835, 751, 692.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₂N₃O₂ 360.1634, mass found: 360.1706.

2-(1-Benzyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol (23b)



The product was isolated as yellow oil (34 mg, 43%).

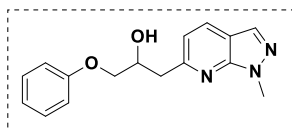
¹H NMR: (600 MHz, ACETONE-*D*₆) δ 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 – 3.19 (m, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 159.85, 158.99, 149.49, 136.85, 135.97, 132.55, 130.89, 128.84, 128.05, 127.95, 127.14, 117.81, 114.49, 113.84, 72.83, 55.38, 51.15, 46.12.

IR ν (cm⁻¹): 3376, 2927, 1723, 1598, 1511, 1449, 1244, 1172, 1030, 830, 711.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₂₂H₂₂N₃O₂ 360.1634, mass found: 360.1706.

1-(1-Methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-3-phenoxypropan-2-ol (24a)



The product was isolated as brown solid (55 mg, 58%).

Mp: 128-129 °C

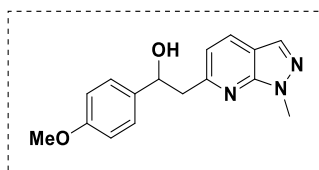
¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 3H), 5.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO) δ 159.48, 159.12, 150.30, 132.03, 130.55, 129.92, 120.98, 118.35, 114.99, 113.80, 72.14, 69.32, 43.08, 33.96.

IR ν (cm⁻¹): 3313, 2932, 1600, 1577, 1497, 1459, 1237, 1048, 857, 749, 691.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₆H₁₈N₃O₂ 284.1321, mass found: 284.1393.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)ethan-1-ol (24b)



The product was isolated as white solid (37 mg, 39%).

Mp: 118-120 °C

¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 15.3, 9.2 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1H).

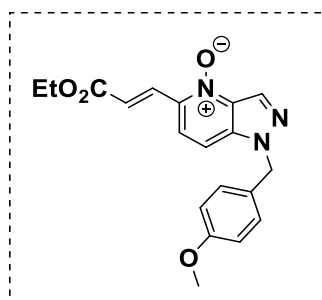
¹³C NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ 159.73, 159.03, 149.68, 136.02, 131.92, 130.86, 127.14, 117.51, 114.31, 113.86, 72.95, 55.39, 46.25, 34.05.

IR ν (cm⁻¹): 3310, 2933, 2838, 1600, 1573, 1514, 1430, 1244, 1036, 830, 760.

H

RMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₆H₁₈N₃O₂ 284.1321, mass found: 284.1393.

(*E*)-5-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 4-oxide (21)



The product was isolated as yellow solid (24 mg, 36%).

Mp: 143-144 °C

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 166.68, 159.77, 158.57, 135.76, 133.42, 129.39, 128.89, 123.50, 122.61, 114.46, 108.33, 77.21, 60.94, 55.32, 54.01, 14.27.

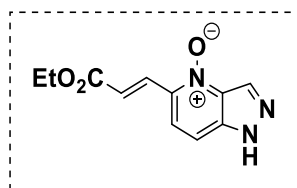
IR ν (cm⁻¹): 3089, 2929, 1701, 1612, 1514, 1366, 1248, 1167, 1033, 986, 812, 734.

HRMS (ESI+): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₉H₂₀N₃O₄ 354.1376, mass found: 354.1448.

Deprotection of (E)-5-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide:

TFA (3 mL) was added to (E)-5-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (24 mg) and the mixture was stirred at 70 °C for 5h. After concentration, the residue was extracted with EtOAc, washed with NaHCO₃ and brine then dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (eluent 100% EtOAc).

(E)-5-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine 4-oxide (22)



The product was isolated as yellow solid (10 mg, 73%).

Mp: 152-153 °C

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ 166.64, 139.16, 133.34, 126.95, 123.84, 123.31, 108.82, 98.07, 77.21, 61.00, 14.28.

IR ν (cm⁻¹): 3326, 2909, 1715, 1636, 1480, 1354, 1281, 1181, 1152, 1064, 931, 809, 699.

HRMS (ESI⁺): calculated mass for [M⁺H]⁺ C₁₁H₁₂N₃O₃ 234.0800, mass found: 234.0873.

Références

- ¹ Buchwald, S. L. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; Springer Science & Business Media, 2002.
- ² Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2249–2295.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00443>.
- ³ Beletskaya, I. P.; Averin, A. D. *Pure Appl. Chem.* **2017**, 89, 1413–1428.
<https://doi.org/10.1515/pac-2016-1110>.
- ⁴ Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, 34, 5497–5508.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00567>.
- ⁵ Newhouse, T.; S. Baran, P.; W. Hoffmann, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021.
<https://doi.org/10.1039/B821200G>.
- ⁶ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657–4673.
<https://doi.org/10.1021/jo1006812>.
- ⁷ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740–4761.
<https://doi.org/10.1039/C1CS15083A>.
- ⁸ Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215–1292.
<https://doi.org/10.1021/cr100280d>.
- ⁹ Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639.
<https://doi.org/10.1021/ar000209h>.
- ¹⁰ Chen, D. Y.-K.; Youn, S. W. *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 9452–9474.
<https://doi.org/10.1002/chem.201201329>.
- ¹¹ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
<https://doi.org/10.1021/jo00979a024>.
- ¹² Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823.
<https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.
- ¹³ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2).
- ¹⁴ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376.
<https://doi.org/10.1021/ja00767a075>.
- ¹⁵ *All Nobel Prizes in Chemistry*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry> (accessed 2023-08-25).

- ¹⁶ Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- ¹⁷ Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 279–287. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01263-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01263-9).
- ¹⁸ Buskes, M. J.; Blanco, M.-J. *Molecules* **2020**, 25, 3493. <https://doi.org/10.3390/molecules25153493>.
- ¹⁹ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062–5085. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>.
- ²⁰ Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Molecules* **2020**, 25, 4500. <https://doi.org/10.3390/molecules25194500>.
- ²¹ Korch, K. M.; Watson, D. A. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8192–8228. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00628>.
- ²² Salih, K. S. M.; Baqi, Y. *Catalysts* **2020**, 10, 4. <https://doi.org/10.3390/catal10010004>.
- ²³ B. Phapale, V.; J. Cárdenas, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598–1607. <https://doi.org/10.1039/B805648J>.
- ²⁴ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442–4489. <https://doi.org/10.1002/anie.200500368>.
- ²⁵ Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3040–3053. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00448>.
- ²⁶ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992–4998. <https://doi.org/10.1021/ja00511a032>.
- ²⁷ Miyaura, N.; Suzuki, J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 0, 866–867. <https://doi.org/10.1039/C39790000866>.
- ²⁸ Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- ²⁹ Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729–6731. <https://doi.org/10.1021/ja00437a067>.
- ³⁰ Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3508–3509. <https://doi.org/10.1021/ja070235b>.
- ³¹ Hegedus, L. S. Introduction and Fundamentals. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Elsevier, 1995; pp 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-008046519-7.00106-4>.
- ³² Firsan, S. J.; Sivakumar, V.; Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 16983–17027. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00204>.
- ³³ Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1692–1705. <https://doi.org/10.1039/B814973A>.

- ³⁴ Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11102–11114. <https://doi.org/10.1021/ja052435y>.
- ³⁵ Labinger, J. A. *Organometallics* **2015**, 34, 4784–4795.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00565>.
- ³⁶ Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, 23, 2980–2988.
<https://doi.org/10.1021/om049963n>.
- ³⁷ Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978–8985.
<https://doi.org/10.1021/ja9742388>.
- ³⁸ Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.-D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10201–10210. <https://doi.org/10.1021/ja903277d>.
- ³⁹ Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7437–7443.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.05.018>.
- ⁴⁰ Álvarez, R.; Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, Á. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 35–38.
<https://doi.org/10.1021/ol052398f>.
- ⁴¹ Undheim, K.; Benneche, T. *Organometallics in Coupling Reactions in π -Deficient Azaheterocycles*. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 1995; Vol. 62, pp 305–418. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60424-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60424-9).
- ⁴² Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936–1947. <https://doi.org/10.1021/ic061926w>.
- ⁴³ Yandulov, D. V.; Tran, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1342–1358.
<https://doi.org/10.1021/ja066930l>.
- ⁴⁴ Ozawa, F. Reductive Elimination. In *Current Methods in Inorganic Chemistry*; Elsevier, 2003; Vol. 3, pp 479–512. [https://doi.org/10.1016/S1873-0418\(03\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S1873-0418(03)80011-8).
- ⁴⁵ Saadeh, H. A.; Mosleh, I. M.; El-Abadelah, M. M. *Molecules* **2009**, 14, 2758–2767.
<https://doi.org/10.3390/molecules14082758>.
- ⁴⁶ Kwak, Y.-S.; D. Kanter, A.; Wang, B.; Liu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2145–2147.
<https://doi.org/10.1039/B902779C>.
- ⁴⁷ Brændvang, M.; Bakken, V.; Gundersen, L.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6512–6516.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.012>.
- ⁴⁸ Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044–9045.
<https://doi.org/10.1021/ja0024892>.
- ⁴⁹ Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14188–14189.
<https://doi.org/10.1021/ja9063475>.
- ⁵⁰ Srinivas, J.; Singh, P.P.; Varma, Y.K.; Hyder, I.; Kumar, H.M.S. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 4295–4297. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.084>.

- ⁵¹ *Green chemistry for chemical synthesis*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>.
- ⁵² Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 245–261.
<https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01413>.
- ⁵³ Basu, D.; Kumar, S.; V, S. S.; Bandichhor, R. *J. Chem. Sci.* **2018**, 130, 71.
<https://doi.org/10.1007/s12039-018-1468-6>.
- ⁵⁴ Ping, L.; Chung, D. S.; Bouffard, J.; Lee, S. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4299–4328.
<https://doi.org/10.1039/C7CS00064B>.
- ⁵⁵ Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, 543, 538–542.
<https://doi.org/10.1038/nature21418>.
- ⁵⁶ Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Rev. Methods Primer* **2021**, 1, 43.
<https://doi.org/10.1038/s43586-021-00041-2>.
- ⁵⁷ *Recent Advances in Radical C–H Activation/Radical Cross-Coupling*.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00620>.
- ⁵⁸ El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15292–15327. <https://doi.org/10.1039/C4RA15384G>.
- ⁵⁹ Liu, C.; Yuan, J.; Gao, M.; Tang, S.; Li, W.; Shi, R.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12138–12204. <https://doi.org/10.1021/cr500431s>.
- ⁶⁰ Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749–823.
<https://doi.org/10.1021/cr900315k>.
- ⁶¹ Ess, D. H.; Goddard, W. A. I.; Periana, R. A. *Organometallics* **2010**, 29, 6459–6472.
<https://doi.org/10.1021/om100879y>.
- ⁶² Altus, K. M.; Love, J. A. *Commun. Chem.* **2021**, 4, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00611-1>.
- ⁶³ Oxidative Couplings Involving the Cleavage of C-H Bonds. In *Oxidative Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; pp 45–137.
<https://doi.org/10.1002/9783527680986.ch3>.
- ⁶⁴ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 352–354.
<https://doi.org/10.1021/ja00365a091>.
- ⁶⁵ DeYonker, N. J.; Foley, N. A.; Cundari, T. R.; Gunnoe, T. B.; Petersen, J. L. *Organometallics* **2007**, 26, 6604–6611. <https://doi.org/10.1021/om7009057>.
- ⁶⁶ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467–473. <https://doi.org/10.1246/bcsj.71.467>.

- ⁶⁷ Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159–1162. <https://doi.org/10.1021/ol049866q>.
- ⁶⁸ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118–1126. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.1118>.
- ⁶⁹ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754–8756. <https://doi.org/10.1021/ja062509l>.
- ⁷⁰ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848–10849. <https://doi.org/10.1021/ja802533u>.
- ⁷¹ Bickelhaupt, F. M.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10070–10086. <https://doi.org/10.1002/anie.201701486>.
- ⁷² Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4835–4837. <https://doi.org/10.1021/ol035878k>.
- ⁷³ Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960–9009. <https://doi.org/10.1002/anie.201201666>.
- ⁷⁴ Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19660–19663. <https://doi.org/10.1021/ja209945x>.
- ⁷⁵ Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4320–4323. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02136>.
- ⁷⁶ Choy, A.; Colbry, N.; Huber, C.; Pamment, M.; Duine, J. V. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 884–887. <https://doi.org/10.1021/op8001195>.
- ⁷⁷ Seki, M.; Nagahama, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10198–10206. <https://doi.org/10.1021/jo202041e>.
- ⁷⁸ Ouellet, S. G.; Roy, A.; Molinaro, C.; Angelaud, R.; Marcoux, J.-F.; O'Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1436–1439. <https://doi.org/10.1021/jo1018574>.
- ⁷⁹ Schermuly, R. T.; Janssen, W.; Weissmann, N.; Stasch, J.-P.; Grimminger, F.; Ghofrani, H. *A. Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, 20, 567–576. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048>.
- ⁸⁰ A, V.; N, O. Vericiguat. **2021**.
- ⁸¹ Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 719–724. <https://doi.org/10.1002/poc.923>.
- ⁸² Ortoleva, G. *Gazz Chim Ital* **1908**, 37, 71–82.
- ⁸³ Bhavsar, D. C.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Toche, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 635–641. <https://doi.org/10.1002/jhet.1779>.

- ⁸⁴ Prakash, R.; Shekarrao, K.; Saikia, P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 21099–21102. <https://doi.org/10.1039/C4RA17190J>.
- ⁸⁵ Kale, A.; Medishetti, N.; Kanugala, S.; C, G. K.; Atmakur, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3186–3194. <https://doi.org/10.1039/C8OB03171A>.
- ⁸⁶ Lee, S.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5214–5217. <https://doi.org/10.1021/ol902147u>.
- ⁸⁷ Salaheldin, A. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Rodrigues, L. M. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1186–1195. <https://doi.org/10.1080/00397910802517814>.
- ⁸⁸ Ning, Y.; He, X.; Zuo, Y.; Cai, P.; Xie, M.; Wang, J.; Shang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3518–3524. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900093>.
- ⁸⁹ Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2389–2392. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.067>.
- ⁹⁰ Cappelli, A.; Nannicini, C.; Gallelli, A.; Giuliani, G.; Valenti, S.; Mohr, Gal. la P.; Anzini, M.; Mennuni, L.; Ferrari, F.; Caselli, G.; Giordani, A.; Peris, W.; Makovec, F.; Giorgi, G.; Vomero, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2137–2146. <https://doi.org/10.1021/jm7011563>.
- ⁹¹ Zhu, W.; Chen, H.; Wang, Y.; Wang, J.; Peng, X.; Chen, X.; Gao, Y.; Li, C.; He, Y.; Ai, J.; Geng, M.; Zheng, M.; Liu, H. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 6018–6035. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00076>.
- ⁹² Teixeira, F. C.; Lucas, C.; Curto, M. J. M.; Neves, M.; Duarte, M. T.; André, V.; Teixeira, A. P. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1295–1306. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130164>.
- ⁹³ Gaston, M. A.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, 71, 213–219. [https://doi.org/10.1016/0031-6865\(96\)00012-X](https://doi.org/10.1016/0031-6865(96)00012-X).
- ⁹⁴ Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4089–4100. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.05.032>.
- ⁹⁵ Straub, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1711–1717. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00034-2).
- ⁹⁶ Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, 23, 675–680. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90436-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90436-8).
- ⁹⁷ Hoehn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *Potential antidiabetic agents. Pyrazolo[3,4-b]pyridines.* ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/jm00270a006>.
- ⁹⁸ Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1243–1245. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.031>.

- ⁹⁹ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6503–6511. <https://doi.org/10.1021/jm800856c>.
- ¹⁰⁰ De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5427–5432. <https://doi.org/10.1021/jm0401006>.
- ¹⁰¹ Sun, Y.; Tang, H.; Wang, X.; Feng, F.; Fan, T.; Zhao, D.; Xiong, B.; Xie, H.; Liu, T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, 37, 1411–1425. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2076674>.
- ¹⁰² Eissa, I. H.; El-Naggar, A. M.; El-Hashash, M. A. *Bioorganic Chem.* **2016**, 67, 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.05.006>.
- ¹⁰³ Zhai, M.; Liu, S.; Gao, M.; Wang, L.; Sun, J.; Du, J.; Guan, Q.; Bao, K.; Zuo, D.; Wu, Y.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.053>.
- ¹⁰⁴ Huber, K. V. M.; Salah, E.; Radic, B.; Gridling, M.; Elkins, J. M.; Stukalov, A.; Jemth, A.-S.; Göktürk, C.; Sanjiv, K.; Strömberg, K.; Pham, T.; Berglund, U. W.; Colinge, J.; Bennett, K. L.; Loizou, J. I.; Helleday, T.; Knapp, S.; Superti-Furga, G. *Nature* **2014**, 508, 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature13194>.
- ¹⁰⁵ Zhai, M.; Liu, S.; Gao, M.; Wang, L.; Sun, J.; Du, J.; Guan, Q.; Bao, K.; Zuo, D.; Wu, Y.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.053>.
- ¹⁰⁶ Park, A.; Hwang, J.; Lee, J.-Y.; Heo, E. J.; Na, Y.-J.; Kang, S.; Jeong, K.-S.; Kim, K. Y.; Shin, S. J.; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 47, 128226. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128226>.
- ¹⁰⁷ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6503–6511. <https://doi.org/10.1021/jm800856c>.
- ¹⁰⁸ Huang, Y.; Li, Y.; Dong, G.; Zhang, W.; Liu, N.; Sheng, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2018**, 351, 1800083. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800083>.
- ¹⁰⁹ Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.10.015>.

- ¹¹⁰ Hamdy, N. A.; Gamal-Eldeen, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4547–4556.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.023>.
- ¹¹¹ Bharate, S. B.; Mahajan, T. R.; Gole, Y. R.; Nambiar, M.; Matan, T. T.; Kulkarni-Almeida, A.; Balachandran, S.; Junjappa, H.; Balakrishnan, A.; Vishwakarma, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7167–7176. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.042>.
- ¹¹² Nascimento-Júnior, N. M.; Mendes, T. C. F.; Leal, D. M.; Corrêa, C. M. N.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 74–77.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.038>.
- ¹¹³ Ho, G. D.; Yang, S.-W.; Smotryski, J.; Bercovici, A.; Nechuta, T.; Smith, E. M.; McElroy, W.; Tan, Z.; Tulshian, D.; McKittrick, B.; Greenlee, W. J.; Hruza, A.; Xiao, L.; Rindgen, D.; Mullins, D.; Guzzi, M.; Zhang, X.; Bleickardt, C.; Hodgson, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1019–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.127>.
- ¹¹⁴ Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2374–2379. <https://doi.org/10.1039/C3SC50184A>.
- ¹¹⁵ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Naas, M.; Jouha, J.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12300–12306. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02136>.
- ¹¹⁶ Lavrard, H.; Popowycz, F. *Synthesis* **2018**, 50, 998–1006. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589161>.
- ¹¹⁷ Gambouz, K.; El Abbouchi, A.; Nassiri, S.; Suzenet, F.; Bousmina, M.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Molecules* **2020**, 25, 2820.
<https://doi.org/10.3390/molecules25122820>.
- ¹¹⁸ Finar, I. L.; Hurlock, R. J. 667. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3259–3263.
- ¹¹⁹ Lin, Y.; Yang, X.; Pan, W.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2304–2307.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01027>.
- ¹²⁰ Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol’but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 379–385. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02468-8>.
- ¹²¹ Schäfer, H.; Gewald, K.; Schmidt, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 1163–1166.
<https://doi.org/10.1007/BF00515347>.
- ¹²² Li, A.-H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; P. Crew, A.; Dong, H.-Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; W. Siu, K.; G. Steinig, A.; M. Stolz, K.; R. Tavares, P. A.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; J. Mulvihill, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 61–64.
<https://doi.org/10.1039/B613775J>.
- ¹²³ Li, A.-H.; Beard, D. J.; Coate, H.; Honda, A.; Kadalbajoo, M.; Kleinberg, A.; Laufer, R.; Mulvihill, K. M.; Nigro, A.; Rastogi, P.; Sherman, D.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Wang, T.;

- Werner, D.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J. *Synthesis* **2010**, 2010, 1678–1686.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1218701>.
- ¹²⁴ Burgdorf, L.; Tsaklakidis, C. WO2020049017A1, March 12, **2020**.
- ¹²⁵ Nikol'skiy, V. V.; Minyaev, M. E.; Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 1758. <https://doi.org/10.3390/ijms24021758>.
- ¹²⁶ Sekikawa, I.; Nishie, J.; Tono-Oka, S.; Tanaka, Y.; Kakimoto, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 931–932. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570100607>.
- ¹²⁷ Sabat, M.; Wang, H.; Scoria, N.; Lawson, J. D.; Atienza, J.; Kamran, R.; Hixon, M. S.; Dougan, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1955–1961.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.026>.
- ¹²⁸ Czodrowski, P.; Mallinger, A.; Wienke, D.; Esdar, C.; Pöschke, O.; Busch, M.; Rohdich, F.; Eccles, S. A.; Ortiz-Ruiz, M.-J.; Schneider, R.; Raynaud, F. I.; Clarke, P. A.; Musil, D.; Schwarz, D.; Dale, T.; Urbahns, K.; Blagg, J.; Schiemann, K. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 9337–9349. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00597>.
- ¹²⁹ Li, X.; Yang, T.; Hu, M.; Yang, Y.; Tang, M.; Deng, D.; Liu, K.; Fu, S.; Tan, Y.; Wang, H.; Chen, Y.; Zhang, C.; Guo, Y.; Peng, B.; Si, W.; Yang, Z.; Chen, L. *Bioorganic Chem.* **2022**, 121, 105669. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105669>.
- ¹³⁰ Kc, S. K.; Wallace, D. M.; Cao, J.; CHIRUTA, C.; Marakovits, J. T.; Bollu, V.; Hood, J. WO2017023988A1, February 9, **2017**.
- ¹³¹ Vanderhoydonck, B.; Marchand, A.; Ii, S. L. G.; SPIESER, S.; Smets, W.; CANDI, A.; Versele, M. WO2023122782A2, June 29, **2023**.
- ¹³² Kehler, J.; Juhl, K.; Marigo, M.; Vital, P. J. V.; Jessing, M.; Langgård, M.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S. US20180000786A1, January 4, **2018**.
- ¹³³ Pryde, D. C.; Marron, B. E.; West, C. W.; Reister, S.; Amato, G.; Yoger, K.; Antonio, B.; Padilla, K.; Cox, P. J.; Turner, J.; Warmus, J. S.; Swain, N. A.; Omoto, K.; Mahoney, J. H.; Gerlach, A. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 666–671.
<https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00140>.
- ¹³⁴ Engers, D. W.; Blobaum, A. L.; Gogliotti, R. D.; Cheung, Y.-Y.; Salovich, J. M.; Garcia-Barrantes, P. M.; Daniels, J. S.; Morrison, R.; Jones, C. K.; Soars, M. G.; Zhuo, X.; Hurley, J.; Macor, J. E.; Bronson, J. J.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Niswender, C. M.; Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 1192–1200.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00035>.
- ¹³⁵ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12847–12854. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01728>.

- ¹³⁶ Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Bourzikat, O.; Bourg, S.; Aci-Sèche, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3937–3945.
<https://doi.org/10.1002/adsc.202001421>.
- ¹³⁷ Oxidative Coupling - Bonding between Two Nucleophiles. In *Oxidative Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; pp 1–5.
<https://doi.org/10.1002/9783527680986.ch1>.
- ¹³⁸ Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1161–1172.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02974>.
- ¹³⁹ Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072–12073.
<https://doi.org/10.1021/ja0745862>.
- ¹⁴⁰ Potavathri, S.; Dumas, A. S.; Dwight, T. A.; Naumiec, G. R.; Hammann, J. M.; DeBoef, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4050–4053. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.073>.
- ¹⁴¹ Juwaini, N. A. B.; Ng, J. K. P.; Seayad, J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1787–1791.
<https://doi.org/10.1021/cs300356y>.
- ¹⁴² Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1822–1824. <https://doi.org/10.1021/ja909807f>.
- ¹⁴³ Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254–9256.
<https://doi.org/10.1021/ja8026295>.
- ¹⁴⁴ Min, M.; Choe, H.; Hong, S. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 47–50.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201200036>.
- ¹⁴⁵ Rawat, D.; Semwal, R.; Adimurthy, S. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202202456.
<https://doi.org/10.1002/slct.202202456>.
- ¹⁴⁶ Nguyen, T. V. Q.; Poli, L.; Garrison, A. T. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 827–830.
<https://doi.org/10.1039/D1CC06337E>.
- ¹⁴⁷ Nguyen, T. V. Q.; Levoine, A.; Poli, L. *Synthesis* **2023**. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1738433>.
- ¹⁴⁸ Ouazzani Chahdi, C.; Boujdi, K.; El Brahmi, N.; Mathé-Allainmat, M.; Mouhi Eddine, H.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Lebreton, J.; Koubachi, J.; El Kazzouli, S. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300285. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300285>.
- ¹⁴⁹ Wang, S.; Liu, W.; Cen, J.; Liao, J.; Huang, J.; Zhan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1589–1592. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.069>.
- ¹⁵⁰ Guchhait, S. K.; Kandekar, S.; Kashyap, M.; Taxak, N.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8321–8328. <https://doi.org/10.1021/jo301065s>.

- ¹⁵¹ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.
<https://doi.org/10.1021/ja067144j>.
- ¹⁵² Joshi, A.; Semwal, R.; Suresh, E.; Adimurthy, S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10888–10891.
<https://doi.org/10.1039/C9CC05953A>.
- ¹⁵³ Srinivasan, R.; Dey, A.; Nagarajan, N. S.; Kumaran, R. S.; Gandhi, T.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11709–11712. <https://doi.org/10.1039/C7CC06226E>.
- ¹⁵⁴ Chu, X.; Niu, Y.; Wang, X.; Lin, Y.; Li, F.; Ma, C. *Synthesis* **2021**, *53*, 1619–1628.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1706000>.
- ¹⁵⁵ Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 1997, 891–894. <https://doi.org/10.1055/s-1997-1280>.
- ¹⁵⁶ Hua, X.; Fu, Y.-J.; Zu, Y.-G.; Wu, N.; Kong, Y.; Li, J.; Peng, X.; Efferth, T. *Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *52*, 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.01.004>.
- ¹⁵⁷ Chen, H.; Li, G.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5609–5615.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.030>.
- ¹⁵⁸ Singh, R. S. P.; Michel, D.; Das, U.; Dimmock, J. R.; Alcorn, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5199–5202. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.074>.
- ¹⁵⁹ Chuprajob, T.; Changtam, C.; Chokchaisiri, R.; Chunglok, W.; Sornkaew, N.; Suksamrarn, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2839–2844.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.105>.
- ¹⁶⁰ Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature* **1997**, *388*, 845–851. <https://doi.org/10.1038/42190>.
- ¹⁶¹ Grimsdale, A. C.; Leok Chan, K.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 897–1091. <https://doi.org/10.1021/cr000013v>.
- ¹⁶² Chamakuri, K.; Muppavarapu, S. M.; Yellu, N. R. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 2392–2398.
<https://doi.org/10.1007/s00044-016-1671-2>.
- ¹⁶³ Morales, C. L.; Higgins, M. A.; Mull, E. (72) Inventors: Xiang- Yang Ye, Princeton, NJ (US);
- ¹⁶⁴ Veerareddy, A.; Surendrareddy, G.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2236–2241.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2012.696306>.
- ¹⁶⁵ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, 2010, 4131–4153.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1258262>.
- ¹⁶⁶ Ma, W.; Gandeepan, P.; Li, J.; Ackermann, L. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1435–1467.
<https://doi.org/10.1039/C7QO00134G>.

- ¹⁶⁷ Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem Sci* **2013**, 4, 886–896.
<https://doi.org/10.1039/C2SC21524A>.
- ¹⁶⁸ Zhu, W.; Gunnoe, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 920–936.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00036>.
- ¹⁶⁹ Koubachi, J.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2568–2586. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900199>.
- ¹⁷⁰ Yang, B.; Lu, Y.; Duan, L.; Ma, X.; Xia, Y.; Huang, X. *ACS Omega* **2023**, 8, 10100–10110. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07427>.
- ¹⁷¹ Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M.; Teranishi, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3863–3865. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99121-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99121-X).
- ¹⁷² Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium(II) acetate*. ACS Publications.
<https://doi.org/10.1021/ja01053a047>.
- ¹⁷³ Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *Aromatic substitution of olefins. XXV. Reactivity of benzene, naphthalene, ferrocene, and furan toward styrene, and the substituent effect on the reaction of monosubstituted benzenes with styrene*. ACS Publications.
<https://doi.org/10.1021/jo00872a002>.
- ¹⁷⁴ Fujiwara, Y.; Maruyama, O.; Yoshidomi, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 851–855. <https://doi.org/10.1021/jo00318a005>.
- ¹⁷⁵ Rauf, W.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8430–8440.
<https://doi.org/10.1039/C3CC44842H>.
- ¹⁷⁶ Shan, C.; Zhu, L.; Qu, L.-B.; Bai, R.; Lan, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7552–7576.
<https://doi.org/10.1039/C8CS00036K>.
- ¹⁷⁷ Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1064–1067.
<https://doi.org/10.1002/anie.201006222>.
- ¹⁷⁸ Liu, Q.; Li, Q.; Ma, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4528–4531.
<https://doi.org/10.1021/ol4020877>.
- ¹⁷⁹ Xu, L.; Zhang, C.; He, Y.; Tan, L.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 321–325.
<https://doi.org/10.1002/anie.201508117>.
- ¹⁸⁰ Banjare, S. K.; Nanda, T.; Ravikumar, P. C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8138–8143.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03243>.
- ¹⁸¹ Song, Z.; Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5662–5665.
<https://doi.org/10.1021/ol402626t>.

- ¹⁸² Yang, G.; Lindovska, P.; Zhu, D.; Kim, J.; Wang, P.; Tang, R.-Y.; Movassaghi, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10807–10813. <https://doi.org/10.1021/ja505737x>.
- ¹⁸³ Yang, D.; Mao, S.; Gao, Y.-R.; Guo, D.-D.; Guo, S.-H.; Li, B.; Wang, Y.-Q. *RSC Adv.* **2015**, 5, 23727–23736. <https://doi.org/10.1039/C5RA02245B>.
- ¹⁸⁴ Zhang, L.; Chen, C.; Han, J.; Huang, Z.-B.; Zhao, Y. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1271–1275. <https://doi.org/10.1039/C6QO00327C>.
- ¹⁸⁵ Guo, L.; Chen, Y.; Zhang, R.; Peng, Q.; Xu, L.; Pan, X. *Chem. – Asian J.* **2017**, 12, 289–292. <https://doi.org/10.1002/asia.201601456>.
- ¹⁸⁶ Liu, W.; Li, Y.; Xu, B.; Kuang, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2342–2345. <https://doi.org/10.1021/ol401002w>.
- ¹⁸⁷ Zhai, K.; Lai, M.; Wu, Z.; Zhao, M.; Jing, Y.; Liu, P. *Catal. Commun.* **2018**, 116, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.07.017>.
- ¹⁸⁸ Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888–13889. <https://doi.org/10.1021/ja902762a>.
- ¹⁸⁹ Sharma, R.; Kumar, R.; Kumar, I.; Sharma, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 7519–7528. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501246>.
- ¹⁹⁰ Freire Franco, M. S.; De Paula, M. H.; Glowacka, P. C.; Fumagalli, F.; Clososki, G. C.; Da Silva Emery, F. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2562–2566. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.05.054>.
- ¹⁹¹ Prusty, P.; Jambu, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1121–1126. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03905>.
- ¹⁹² Shambhavi, C. N.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2023**, 25, 358–363. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c04036>.
- ¹⁹³ Giri, C. K.; Mondal, S.; Baidya, M. *Chem. – Asian J.* **2023**, 18, e202300243. <https://doi.org/10.1002/asia.202300243>.
- ¹⁹⁴ Zhang, L.; Fang, D.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7400–7410. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00997>.
- ¹⁹⁵ Cong, X.; Tang, H.; Wu, C.; Zeng, X. *Organometallics* **2013**, 32, 6565–6575. <https://doi.org/10.1021/om400890p>.
- ¹⁹⁶ Kumar, R.; Kumar, I.; Sharma, R.; Sharma, U. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2613–2617. <https://doi.org/10.1039/C5OB02600H>.
- ¹⁹⁷ Sciosci, D.; Valentini, F.; Ferlin, F.; Chen, S.; Gu, Y.; Piermatti, O.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2020**, 22, 6560–6566. <https://doi.org/10.1039/D0GC02634D>.

- ¹⁹⁸ Sharma, R.; Kumar, R.; Kumar, R.; Upadhyay, P.; Sahal, D.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12702–12710. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02042>.
- ¹⁹⁹ Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 1st ed.; Wiley, 2011. <https://doi.org/10.1002/9781119998372>.
- ²⁰⁰ Kaloğlu, M.; Kaloğlu, N.; Yıldırım, İ.; Özdemir, N.; Özdemir, İ. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1206, 127668. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127668>.
- ²⁰¹ Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15233–15266. <https://doi.org/10.1039/C4RA15710A>.
- ²⁰² Pieraccini, S.; Masiero, S.; Ferrarini, A.; Spada, G. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 258–271. <https://doi.org/10.1039/B924962C>.
- ²⁰³ Wu, J.-S.; Cheng, S.-W.; Cheng, Y.-J.; Hsu, C.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1113–1154. <https://doi.org/10.1039/C4CS00250D>.
- ²⁰⁴ Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563–639. <https://doi.org/10.1021/cr100155e>.
- ²⁰⁵ Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193–3207. <https://doi.org/10.1039/B821092F>.
- ²⁰⁶ LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7005–7022. <https://doi.org/10.1021/jm200584g>.
- ²⁰⁷ Rosales, P. F.; Bordin, G. S.; Gower, A. E.; Moura, S. *Fitoterapia* **2020**, 143, 104558. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104558>.
- ²⁰⁸ Faisal, M.; Saeed, A.; Hussain, S.; Dar, P.; Larik, F. A. *J. Chem. Sci.* **2019**, 131, 70. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1646-1>.
- ²⁰⁹ Rao, R. N.; Chanda, K. *Bioorganic Chem.* **2020**, 99, 103801. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103801>.
- ²¹⁰ Urgoitia, G.; Herrero, M. T.; Churrua, F.; Conde, N.; SanMartin, R. *Molecules* **2021**, 26, 4385. <https://doi.org/10.3390/molecules26144385>.
- ²¹¹ McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2447–2464. <https://doi.org/10.1039/B805701J>.
- ²¹² Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 17–117. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300922>.
- ²¹³ Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 2005–2049. <https://doi.org/10.1039/C5CY02095F>.

- ²¹⁴ Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826. <https://doi.org/10.1002/anie.200902996>.
- ²¹⁵ Faarasse, S.; El Brahmi, N.; Guillaumet, G.; El Kazzouli, S. *Molecules* **2021**, 26, 5763. <https://doi.org/10.3390/molecules26195763>.
- ²¹⁶ Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *HETEROCYCLES* **1982**, 17, 235. <https://doi.org/10.3987/S-1982-01-0235>.
- ²¹⁷ Ohta, A.; Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *HETEROCYCLES* **1985**, 23, 2327. <https://doi.org/10.3987/R-1985-09-2327>.
- ²¹⁸ Ohta, A.; Late) Yasuo Akita,; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *HETEROCYCLES* **1990**, 31, 1951. <https://doi.org/10.3987/COM-90-5467>.
- ²¹⁹ Ohta, A.; Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R. *HETEROCYCLES* **1992**, 33, 257. <https://doi.org/10.3987/COM-91-S29>.
- ²²⁰ Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2471–2473. <https://doi.org/10.1039/B920794E>.
- ²²¹ Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3332–3335. <https://doi.org/10.1021/ol2010648>.
- ²²² Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, 2, 20–40. <https://doi.org/10.1002/cctc.200900074>.
- ²²³ Rousseau, G.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450–2494. <https://doi.org/10.1002/anie.201006139>.
- ²²⁴ Yang, Y.; Li, R.; Zhao, Y.; Zhao, D.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8734–8737. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05777>.
- ²²⁵ Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem.* **2017**, 129, 4024–4029. <https://doi.org/10.1002/ange.201612599>.
- ²²⁶ Liu, X.-H.; Park, H.; Hu, J.-H.; Hu, Y.; Zhang, Q.-L.; Wang, B.-L.; Sun, B.; Yeung, K.-S.; Zhang, F.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 888–896. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11188>.
- ²²⁷ Qiu, X.; Deng, H.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Sci. Adv.* **2018**, 4, eaau6468. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau6468>.
- ²²⁸ Thrimurtulu, N.; Dey, A.; Singh, A.; Pal, K.; Maiti, D.; Volla, C. M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1441–1446. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801378>.

- ²²⁹ Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923–2926. <https://doi.org/10.1021/ol800761r>.
- ²³⁰ Johnson, B. M.; Huestis, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1589–1593. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301802>.
- ²³¹ Hyodo, I.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. – Asian J.* **2012**, 7, 1357–1365. <https://doi.org/10.1002/asia.201100971>.
- ²³² Bedford, R. B.; Durrant, S. J.; Montgomery, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8787–8790. <https://doi.org/10.1002/anie.201502150>.
- ²³³ Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7286–7293. <https://doi.org/10.1021/jo500876q>.
- ²³⁴ Oh, K. H.; Kim, S. M.; Lee, M. J.; Park, J. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3927–3935. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500726>.
- ²³⁵ Wu, H.-C.; Chu, J.-H.; Li, C.-W.; Hwang, L.-C.; Wu, M.-J. *Organometallics* **2016**, 35, 288–300. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00988>.
- ²³⁶ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020–18021. <https://doi.org/10.1021/ja056800x>.
- ²³⁷ Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7781–7786. <https://doi.org/10.1002/anie.200602773>.
- ²³⁸ Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3276–3277. <https://doi.org/10.1021/ja7107068>.
- ²³⁹ Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291–3306. <https://doi.org/10.1021/ja808332k>.
- ²⁴⁰ Huestis, M. P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1357–1360. <https://doi.org/10.1021/ol900150u>.
- ²⁴¹ Dorgan, R. J. J.; Parrick, J.; Hardy, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1980**, 938–942.
- ²⁴² Li, M.; Chang, H.; Gao, W.; Wei, W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2421–2426.

Productions scientifiques

PUBLICATIONS

- Khadija Gambouz, Abdelmoula El Abbouchi, [Sarah Nassiri](#), Franck Suzenet, Mostapha Bousmina, Mohamed Akssira, Gérald Guillaumet and Saïd El Kazzouli « “OnWater” Palladium Catalyzed Direct Arylation of 1H-Indazole and 1H-7-Azaindazole » *Molecules*, **2020**, 25,2820. <https://doi.org/10.3390/molecules25122820>
- Khadija Gambouz, Abdelmoula El Abbouchi, [Sarah Nassiri](#), Franck Suzenet, Mostapha Bousmina, Mohamed Akssira, Gérald Guillaumet and Saïd El Kazzouli « Palladium-Catalyzed Oxidative Arylation of 1H-Indazoles with Arenes » *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 48, 7435-7439. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001313>
- [Sarah Nassiri](#), Mostapha Bousmina, Franck Suzenet, Gérald Guillaumet and Saïd El Kazzouli « Palladium-Catalyzed Regioselective C-H Oxidative Arylation of 7-Azaindazole N-Oxide at the C6 Position » *Eur. J. Org. Chem.* 2023, e202300730. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300730>

COMMUNICATIONS

- [Sarah Nassiri](#), Mostapha Bousmina, Franck Suzenet, Gérald Guillaumet and Saïd El Kazzouli. « Palladium-Catalyzed Regioselective C-H Oxidative Arylation of 7-Azaindazole N-Oxide at C6 Position »

Communication par poster : Journées de Chimie Organique - JCO2022



Ecole Polytechnique, Palaiseau – France, 2-4 Novembre 2022

- [Sarah Nassiri](#), Mostapha Bousmina, Franck Suzenet, Gérald Guillaumet and Saïd El Kazzouli. « Late-Stage Regioselective C-H Oxidative Arylation of 7-Azaindazole N-Oxide Derivatives at the Six Membered Ring »

Communication orale : International Conference on Applied (Bio) Geochemistry – CAG 2023



Ecole Supérieure de Technologie, Fkih ben saleh – Maroc, 8-9 Mars 2023

Sarah NASSIRI

Fonctionnalisations régiosélectives de *N*-oxydes de pyrazolopyridines *via* des réactions de C-H activation pallado-catalysées

Résumé :

Les réactions de C-H activation représentent aujourd'hui une approche attrayante pour l'élaboration de nouveaux systèmes hétérocycliques pouvant avoir des applications dans divers domaines notamment en biologie et en pharmacie.

L'objectif de cette thèse est le développement de nouvelles stratégies permettant de fonctionnaliser sélectivement des hétérocycles azotés par des réactions de C-H activation au moyen de la catalyse à base de métaux de transition.

Dans la première partie, nous avons mis au point une méthodologie de synthèse, permettant la fonctionnalisation régiosélective en ortho de la fonction *N*-oxyde des dérivés de 7-azaindazole par une réaction d'arylation oxydative, en utilisant divers arènes et hétéroarènes comme partenaires de couplage. Cette stratégie permet de contrôler la position de la fonctionnalisation, en utilisant des conditions réactionnelles optimisées, ce qui est essentiel pour la conception de nouveaux composés avec des propriétés améliorées quelque soit les domaines d'application.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une série d'expériences visant à effectuer une alcénylation oxydative régiosélective sur le cycle pyridinique des 4-azaindazoles et 7-azaindazoles, en utilisant la fonction *N*-oxyde comme groupe ortho-directeur, permettant ainsi de contrôler la position de la fonctionnalisation.

Dans la dernière partie, une réaction d'arylation directe sur divers analogues du noyau 7-azaindazole a été étudiée. L'utilisation de la fonction *N*-oxyde associé à l'optimisation des conditions réactionnelles a permis une régiosélectivité de la réaction vers la position C6.

Mots clés : C-H Activation, arylation oxydative, alcénylation oxydative, 7-azaindazole, 4-azaindazole, réactions palladocatalysées, *N*-oxyde, régiosélectivité.

Regioselective functionalization of pyrazolopyridine *N*-oxides *via* pallado-catalyzed C-H activation reactions

Summary:

The activation of C-H bonds has emerged as an attractive approach for advancing the synthesis of novel heterocyclic systems with potential applications across diverse fields, particularly in biology and pharmacy.

The primary aim of this PhD thesis was to develop innovative strategies for the selective functionalization of nitrogen-containing heterocycles through C-H activation reactions, employing transition metal catalysis.

In the first part, we developed a synthesis methodology enabling the regioselective functionalization at the ortho position of the *N*-oxide function in 7-azaindazole derivatives. The reaction goes through an oxidative arylation reaction, with various arenes and heteroarenes as coupling partners. This approach enables precise control over the position of functionalization through optimized reaction conditions, which is crucial to design new compounds with enhanced properties whatever the domains of application.

In the second part of our research, we conducted a series of experiments to perform a regioselective oxidative alkenylation on the pyridine moiety of 4-azaindazole and 7-azaindazole. Using the *N*-oxide function as an ortho directing group allowed us to exert control over the position of functionalization.

In the last part, we presented our work aimed at establishing optimal conditions for a direct arylation reaction on various 7-azaindazole analogues. The use of the *N*-oxide function favoured the regioselectivity of the reaction towards the C6 position.

Keywords: C-H Activation, oxidative arylation, oxidative alkenylation, 7-azaindazole, 4-azaindazole, palladium-catalyzed reactions, *N*-oxide, regioselectivity.