



HAL
open science

Arylations d'hétéroarènes par activation pallado-catalysée de liaison C-H et oxydation du catéchol par des catalyseurs préparés in-situ

Abdelilah Takfaoui

► **To cite this version:**

Abdelilah Takfaoui. Arylations d'hétéroarènes par activation pallado-catalysée de liaison C-H et oxydation du catéchol par des catalyseurs préparés in-situ . Chimie organique. Faculté des Sciences, Université Mohammed Premier Oujda, 2016. Français. NNT : . tel-01473568

HAL Id: tel-01473568

<https://theses.hal.science/tel-01473568v1>

Submitted on 4 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université Mohammed Premier

جامعة محمد الأول

Faculté des Sciences Oujda

كلية العلوم وجدة

مركز دراسات الدكتوراه علوم و تقنيات

Centre d'Etudes Doctorales Sciences et Techniques



THÈSE

N° d'ordre : 381 /16

Présentée et soutenue par:

Abdelilah TAKFAOUI

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN SCIENCES

Formation Doctorale : Chimie Appliquée et Environnement

Spécialité : Chimie Organique, Analytique, Organométallique et Catalyse

Arylations d'hétéroarènes par activation pallado-catalysée de liaison C-H et oxydation du catéchol par des catalyseurs préparés *in-situ*

Soutenue publiquement le 8 Octobre 2016 à Oujda devant la commission d'examen :

Mr. Mohammed KARROUA	: Professeur, Faculté Pluridisciplinaire Nador	Président
Mr. Christian BRUNEAU	: Professeur, Université de Rennes1 France	Rapporteur
Mr. Abderrahmane EL IDRISSE	: Professeur, Faculté des Sciences Oujda	Rapporteur
Mr. Abdelouahad AOUNITI	: Professeur, Faculté des Sciences Oujda	Rapporteur
Mr. Sghir EL KADIRI	: Professeur, Faculté des Sciences Oujda	Examineur
Mr. Driss MAZOUZI	: Professeur, Faculté Polydisciplinaire Taza	Examineur
Mr. Rachid TOUZANI	: Professeur, Faculté Pluridisciplinaire Nador	Directeur de Thèse

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail qui ne se réalise jamais seul, je voudrais adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui ont pu m'aider, de près ou de loin, à tous ceux qui ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

Premièrement, je remercie mes parents qui ont su croire en moi et qui m'ont apporté toute leur aide quand j'en ai eu besoin. Ce mémoire leur est dédié à 100%. Je remercie également mes frères **Kamal** et **Smail**, et ma sœur **Nadia**, et toute ma famille (oncles, cousins, etc.) qui m'ont soutenue, de près ou de loin durant mes études doctorales et qui ont contribué à ce que je suis devenu. Comment ne pas te remercier ma merveilleuse femme, **Jihane**, pour ton soutien, merci d'avoir supporté le stress et l'angoisse du doctorant.

Je tiens à remercier Monsieur le professeur **Rachid Touzani** de m'avoir accueilli dans son équipe et je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir dirigé et conseillé pendant ces années. J'ai énormément appris à ses côtés et je le remercie de m'avoir fait confiance.

Je remercie également très chaleureusement le professeur **Pierre Dixneuf** premièrement, pour m'avoir appuyé pour mes stages au sein du Laboratoire Catalyse et Organométallique à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes 1, France.

Je tiens surtout à remercier le professeur **Henri Doucet**, pour ces compétences dans la direction de ce travail et de m'avoir consacré une grande partie de son temps, en assurant le suivi de ce travail et en m'aidant à avancer.

Je remercie également le professeur **Jean-François Soulé**, qui m'a fait bénéficier de ses conseils et ses compétences, soulignant ainsi l'intérêt qu'il porte à mes travaux. Je remercie également **Liqin Zhao** d'avoir toujours été disponible par son aide et les conseils précieux.

Je tiens à remercier vivement les directeurs de notre laboratoire les professeurs **Abdelouahed AOUNITI** et **Smaail RADI** de m'avoir accueillie dans leur Laboratoire et pour leur confiance qu'ils m'ont accordées.

Je tiens également à remercier le directeur de Centre de l'Orientale de Sciences et Technologie de l'Eau (COSTE) professeur **Driss Khattach** pour m'avoir accepté dans son centre. Je voudrais remercier aussi la Commission Universitaire de Développement – Belgique (CUD).

J'adresse enfin mes sincères remerciements aux personnes qui ont accepté de juger ce travail et de participer à la commission d'examen :

- Prof. **Mohammed KARROUA.**
- Prof. **Christian BRUNEAU.**
- Prof. **Abderrahmane EL IDRISSE.**
- Prof. **Abdelouahad AOUNITI.**
- Prof. **Sghir EL KADIRI.**
- Prof. **Driss MAZOUZI.**

Je remercie aussi le Professeur **Ali El Bachiri** responsable de notre formation doctorale Chimie Appliquée et Environnement, je n'oublierais pas Monsieur le Professeur **Abdelmouneem Talhaoui** Chef de Département de Chimie, Faculté des Sciences d'Oujda.

Je souhaite aussi remercier toutes les personnes qui ont participé à l'avancement de ma thèse, **Abdeslam Mouadili, Ahmed El Mourabet, Ibrahim Bouabdallah, Mohammed Khoutoul, Farid Abridach, Morad Lamsayah et Rabab Bouyaala** (LCAE- Oujda), **Imane Lakhel** (Université d'Annaba, Laboratoire EPEV, Algérie).

Je remercie l'ensemble des membres du laboratoire pour leurs accueils, et plus particulièrement les membres des équipes du Prof. **Henri Doucet** (CO- Institut Des Sciences Chimiques de Rennes), prof. **Rachid Touzani** (LCAE- Faculté des Sciences d'Oujda). Je tiens également à remercier tous mes amis et collègues (**Yassir El Ouadi, Azdine Abdeslami, Mohammed El Masoudi, Mohammed Achalhi, Issam Jilal...**) pour leur aide, leur soutien et leur gentillesse.

LISTE DES PUBLICATIONS ET DES COMMUNICATIONS

• Publications

1. **Takfaoui, A.**, Touzani, R., Soulé, J. F., Dixneuf, P. H., & Doucet, H. Palladium-Catalysed Direct Arylation using Free-Amine-Substituted Polyfluoroanilines with Inhibition of Amination-Type Reaction. *Asian J. Org. Chem.*, (2015), 4(10), 1085-1095 (Scopus).
2. **Takfaoui, A.**, Lamsayah, M., El Ouafi, A., Oussaid, A., Kabouche, Z., & Touzani, R. N, N'-bipyrazole compounds: Effect of concentration, solvent, ligand and metal anions on the catecholase properties. *J. Mater. Environ. Sci.*, (2015), 6(8), 2129-2136 (Scopus).
3. **Takfaoui, A.**, Zhao, L., Touzani, R., Dixneuf, P. H., & Doucet, H. Palladium-catalysed direct diarylations of pyrazoles with aryl bromides: a one step access to 4, 5-diarylpyrazoles. *Tetrahedron Letters*, (2014), 55(10), 1697-1701 (Thomson Reuters and Scopus).
4. **Takfaoui, A.**, Zhao, L., Touzani, R., Soulé, J. F., Dixneuf, P. H., & Doucet, H. One pot Pd (OAc)₂-catalysed 2, 5-diarylation of imidazoles derivatives. *Tetrahedron*, (2014), 70(44), 8316-8323 (Thomson Reuters and Scopus).
5. **Takfaoui, A.**, Bouabdallah, I., Abridgach, F., Khoutoul, M., Benchat, N., & Touzani, R. New N-alkylated pyrazolyl derivatives for catecholase catalytic properties. *Mor. J. Chem.*, (2014), 1(1) 9-14 (Thomson Reuters).
6. Mouadili, A., Lakehal, I., **Takfaoui, A.**, Halaimia, F., Nacer, H., & Hammouti, B., Messali M., R. Touzani. Air Oxidation of catechol by in situ Copper(II) complexes with ligands containing benzyl groups. *J. Mater. Environ. Sci.*, (2014), 5(3), 715-722 (Scopus).
7. **Takfaoui, A.**, Lakehal, I., Bouabdallah, I., Halaimia, F., Nacer, H., Hammouti, B., & Touzani, R. New imines bearing alkyl armed for catecholase activity. *J. Mater. Environ. Sci.*, (2014), 5 (3), 753-756 (Scopus).

• **Communications**

1. **Takfaoui, A.**, Bouabdallah, I., Abridgach, F., Khoutoul, M., Benchat, N., & Touzani, R. New N-alkylyed pyrazolyl derivatives for catecholase catalytic properties: **1st edition of the Spring School: Materials, Properties and Applications**; in Multidisciplinary Faculty of Nador, June 11, 2015.
2. **Takfaoui, A.**, Zhao, L., Touzani, R., Dixneuf, P. H., & Doucet, H. Palladium-catalysed direct diarylations of pyrazoles with aryl bromides: a one-step access to 4,5-diarylpyrazoles : **2nd International Symposium on C-H Activation ISCHA2** ; The June 30, 1,2 and 3 July 2014 at the Institute of Chemical Sciences University of Rennes 1, France.
3. R. Touzani, B. Hammouti, F. Abridgach, M. Khoutoul, **A. Mouadili**, M. Lamsayah and **A. Takfaoui**. New Pyrazolic Ligands: Synthesis and Applications. **5th International Chemistry Conference**, 26-29 April 2014/ 26-29 Jumada 1435 H- Abha Palace Hotel, Abha, KSA.
4. **Takfaoui, A.**, Bouabdallah, I., Abridgach, F., Khoutoul, M., Benchat, N., & Touzani, R. Activity catecholase complex copper *in-situ* with ligands based pyrazole: **First Days Synthetic of Products Therapeutic interest**; 29-30 May 2013 at Faculty of Sciences of Oujda.
5. **Takfaoui, A.**, Lakehal, I., Bouabdallah, I., Halaimia, F., Nacer, H., Hammouti, B., & Touzani, R. Schiff-base ligands contain benzylidene groups in catechol oxidase activity investigation : **First Days Synthetic of Products Therapeutic interest**; 29-30 May 2013 at Faculty of Sciences of Oujda.
6. **Takfaoui, A.**, Touzani, R., Sghir E. Investigation and analysis of pesticides in underground water organochlorine in TRIFFA: **Study day on the lagoon Marchica** in Multidisciplinary Faculty of Nador December 22, 2012.

Résumé

Au cours de cette thèse, premièrement, nous nous sommes intéressés à l'activation des liaisons C-H pallado-catalysée pour la synthèse d'(hétéro)-aryles et de biaryles. Comparativement aux autres types de couplages croisés tels que les réactions de Suzuki, Negishi ou Stille, cette méthode reste plus attractive d'un point de vue économique et écologique puisqu'elle nécessite moins d'étapes et moins de sous produits. Tout d'abord, nous avons mis en œuvre des méthodes efficaces donnant l'accès, en une seule étape, aux produits de couplages 4,5-diarylpyrazoles et 2,5-diarylimidazoles avec de très bons rendements. Nous avons également démontré des conditions chimiosélectives pour l'arylation des fluoranilines en évitant la formation des produits d'amination en utilisant des complexes de palladium. Grâce à cette méthode, on a synthétisé une grande gamme de produits avec des bons rendements. Deuxièmement, nous avons évalué les propriétés catalytiques de certains complexes formés *in situ*, pour catalyser la réaction d'oxydation des catéchols en *o*-quinones, Le but était de rechercher des bons modèles pour reproduire l'activité catalytique de l'enzyme (catécholase), nous avons utilisé des complexes formés *in situ* par des dérivés de pyrazole avec des métaux de transition. Parmi ces complexes certains d'entre eux ont montré une bonne activité catalytique pour cette réaction. Nous avons démontré que la nature et la concentration de ligand, la nature du solvant, et la nature du sel métallique, influence sur l'efficacité de l'activité catécholase.

Mots clés: Activation de liaison C-H, Arylation, Palladium, Hétéroaromatiques, Diaryle, Pyrazole, Imidazole, Fluoraniline, Catéchol, Quinones, Métaux de transition, Complexes *in situ*, Oxydation, Catalyse homogène.

Abstract

During this thesis, firstly, we were interested in C-H bond activation catalyzed by palladium catalysts in the preparation of (hetero)aryl-aryls and biaryls. Compare to other classical cross-couplings such as Suzuki, Negishi or Stille reactions, this method is more attractive from both economical and ecological points of view. First, we demonstrated that an effective methods give could access straightforward to the coupling product 4,5-diarylpyrazoles and 2,5-diarylimidazoles in very high yields. We have also discovered a selective conditions for the arylation of fluoranilines avoiding the formation of amination products, using palladium complexes. Through these methods, we have synthesized a wide range of products in good yields. Secondly we evaluated the catalytic properties of some complexes formed *in situ* to catalyze the oxidation reaction of catechols into *o*-quinones. In order to find good models to reproduce the catalytic activity of enzyme (catecholase), we used the complexes formed *in situ* by mixing some pyrazoles derivatives with transition metals. Among these complexes, some of them showed good catalytic activity for this reaction. We have demonstrated that the nature and the concentration of ligand, the nature of the solvent and the nature of the metal salt, influences the efficiency of the catecholase activity.

Keywords: C-H bond activation, Arylation, Palladium, Heteroaromatics, Diaryl, Pyrazole, Imidazole, Fluoroaniline, Catechol, Quinones, Transition metals, Complexes *in situ*, Oxidation, Homogeneous catalysis.

ملخص

في هذه الأطروحة, نحن مهتمون بتنشيط الرابطة هيدروجين-كربون بواسطة محفزات مركبات البلاديوم لتركيب الجزيئات. مقارنة مع أنواع أخرى من التفاعلات عبر التقارن مثل تفاعل سوزوكي, نيغيشي أو ستيل, لا تزال هذه الطريقة فعالة من الناحية الاقتصادية والبيئية. أثبتنا أساليب فعالة تتيح الوصول في خطوة واحدة إلى المنتجات ثنائية التنشيط ومع مردود جيد جدا. لقد أثبتنا أيضا شروط انتقائية لتنشيط الفليورانيلين مع تجنب تشكيل المنتجات الأمينية باستخدام مركبات البلاديوم. من خلال هذا الأسلوب قمنا بإنتاج العديد من المنتجات ذات المردودية الجيدة. ثانيا قمنا بتقييم الخصائص التحفيزية لبعض المركبات العقدية لتحفيز تفاعل أكسدة الكاتيكول وتحويله إلى الكينون. بهدف البحث عن النماذج الجيدة لإنتاج النشاط التحفيزي لأنزيم (الكاتيكولاز), استعملنا لتقييم هذه الخصائص التحفيزية لبعض المركبات العقدية الناتجة داخل الوسط التفاعلي عن جزيئات مكونة من وحدات البيرازول, من بين هذه المركبات التي أظهرت نشاطا تحفيزيا هاما لتفاعل أكسدة الكاتيكول. لقد أثبتنا أن طبيعة وتركيز الجزيئة, طبيعة المذيب, وطبيعة الأملاح المعدنية كلها عوامل تؤثر في فعالية نشاط الكاتيكولاز.

الكلمات الأساسية: تنشيط روابط هيدروجين-كربون, البلاديوم, البيرازول, الفليورانيلين, الكاتيكول, الكينون, أكسدة, التحفيز المتجانس.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ar	Aryle
Ac	Acétyle
Abs	Absorbance
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMD	Concerted metallation deprotonation
CO	Catéchol Oxydase
COSTE	Centre de l'Oriental des Sciences et Technologie de l'Eau
DMF	N,N ,dimethylformamide
DMAc	N,N ,dimethylacetamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(dipheynylphosphino)butane
DCM	Dichlorométhane
équiv	Équivalent
Et	Éthyle
GC	Chromatographie en phase gazeuse
GCMS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
Het	Hétérocycle
His	Histidine
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
K_M	Constante de Michaelis
L	Ligand
M	Métal
Me	Méthyle
MW	Micro-ondes
Pd	Palladium
Rdt	Rendement
Ru	Ruthénium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
TA	Température ambiante
TYR	Tyrosinase
THF	Tétrahydrofurane
S	Substrat
UV	Ultra-violet
Vis	Visible
V_i	Vitesse initiale
V_{max}	Vitesse maximale
δ	Déplacement chimique d'un atome

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale :	15
Chapitre I : Fonctionnalisation directe pallado-catalysée	
de la liaison C-H d'hétéroaromatiques : étude bibliographique	
I.1. Introduction :	19
I.2. Arylation directe d'hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryles :	19
I.2.1. Historique de la réaction :	19
I.2.2. Arylation directe de pyrazoles et d'imidazoles avec des halogénures d'aryles :	21
I.2.3. Arylation directe des fluorobenzènes avec des halogénures d'aryles :	23
I.3. Principaux mécanismes proposés pour l'activation de liaisons C-H pallado-catalysée : ..	25
I.3.1. Mécanisme de type Heck ou carbométallation :	26
I.3.2. Mécanisme de type S _E Ar (Substitution Electrophile Aromatique) :	26
I.3.3. Mécanisme de CMD (Métallation-Déprotonation Concertée) :	27
I.3.4. Mécanisme de déprotonation directe :	28
I.4. Utilisation d'halogénures d'aryle :	30
I.4.1. Bromures d'aryle :	30
I.4.2. Iodures d'aryle :	31
I.5. Conclusion :	32
Chapitre II : Diarylations directes de pyrazole en présence	
de catalyseurs du palladium	
II.1. Introduction :	34
II.2. Rappels bibliographiques sur la réactivité des pyrazoles dans les réactions d'activation C-H :	34
II.3. Résultats et discussion:	37
II.3.1. Étude de la réactivité du 1-méthylpyrazole :	37
II.3.2. Optimisation des conditions de la réaction pour la diarylation directe pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole :	38
II.3.3. Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1- méthylpyrazole :	40
II.3.3.1. Couplage entre différents bromures d'aryle <i>para-</i> , <i>méta-</i> , <i>ortho</i> -substitués avec le 1- méthylpyrazole :	40
II.3.3.2. Réactivité du 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène avec le 1-méthylpyrazole :	

.....	44
II.3.3.3. Réactivité de la 3-bromopyridine, de la 3-bromoquinoléine et de la 4-bromoisquinoléine avec le 1-méthylpyrazole :	44
II.3.3.4. Réactivité des 1-phénylpyrazoles avec des bromures d'aryle :	46
II.4. Mécanisme proposé pour la diarylation pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole :	47
II.5. Conclusion :	48
II.6. Partie expérimentale :	48
II.6.1. Techniques et appareillages utilisés :	48
II.6.1.1. Mode opératoire :	48
II.6.1.1.1 Procédure générale :	48
II.6.1.1.2 Préparation du catalyseur PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) :	49
II.6.1.2. Chromatographies :	49
II.6.1.3. Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :	49
II.6.2. Caractérisations spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C :	50

Chapitre III : Diarylations directes d'Imidazole en présence de catalyseurs du palladium

III.1. Introduction :	66
III.2. Rappels bibliographiques sur la réactivité des imidazoles dans les réactions d'activation C-H :	66
III.3. Résultats et discussion:	68
III.3.1. Étude de la réactivité du 1-méthylimidazole :	68
III.3.2. Optimisation des conditions de la réaction :	69
III.3.3. Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1- méthylimidazole :	70
III.3.3.1. Couplage entre différents bromures d'aryle <i>para</i> -, <i>mé</i> ta-, <i>ortho</i> -substitués avec le 1- méthylimidazole :	70
III.3.3.2. La réactivité du 1- <i>n</i> -butylimidazole avec des bromures d'aryle :	73
III.3.3.2. Comparaison de réactivité du 1- <i>n</i> -butylimidazole et le 1-méthylimidazole : ..	74
III.3.3.3. Influence d'un groupement aryle en position 1 sur la réactivité d'imidazole : ..	74
III.3.3.4. Réactivité du 1-benzylimidazole avec des bromures d'aryle :	75
III.4. Conclusion :	76
III.5. Partie expérimentale :	76

III.5.1. Mode opératoire général:.....	76
III.5.2. Caractérisations spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C, et analyse élémentaire :.....	76
Chapitre IV : Arylation directes de poly-fluoroanilines en présence de catalyseurs du palladium	
IV.1. Introduction et rappels bibliographiques sur la réactivité des poly-fluoroanilines dans les réactions d'activation de liaisons C-H :	96
IV.2. Résultats et discussion:	97
IV.2.1. Étude de la réactivité de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :	97
IV.2.2. Optimisation des conditions de la réaction :	97
IV.2.3. Couplage entre les différents bromures d'aryle et la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline : .	100
IV.2.3.1. Couplage entre les différents bromures d'aryle <i>para</i> -substitués avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :	100
IV.2.3.2. Couplage entre les différents bromures d'aryle <i>mé</i> ta-, <i>ortho</i> -substitués et les bromures d'hétérocycles azotés avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :.....	101
IV.2.3.3. Couplage entre des poly-bromobenzène avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline : ..	103
IV.2.3.4. Étude de la réactivité de certaines di- et tri-fluoroanilines avec des bromures d'aryles :	104
IV.2.3.5. Étude de la réactivité de 3,5-difluoroaniline avec des bromures d'aryles :..	105
IV.2.3.6. Étude de la réactivité de la 2,4,6-trifluoroaniline avec des bromures d'aryles :	106
IV.2.3.7. Étude de la réactivité de polyfluorobenzène avec des halogénures d'aryle NH ₂ -substitués :.....	108
IV.2.3.8. Synthèse de fluorobenzidines :	109
IV.2.3.9. Amination de poly-fluoroanilines :.....	110
IV.2.3.10. La réaction de couplage et d'amination simultanées :.....	111
IV.3. Mécanisme proposé pour l'arylation de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :.....	112
IV.4. Conclusion :	113
IV.5. Partie expérimentale :.....	114
IV.5.1. Mode opératoire :	114
IV.5.2. Procédure générale A : Mode opératoire général pour la synthèse du produit 57a :	114

IV.5.3. Procédure générale B : Mode opératoire général pour la synthèse du produit 57b :	114
IV.5.4. Caractérisations spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C , et analyse élémentaire :.....	114
Chapitre V : Étude catalytique de la réaction d'oxydation biomimétique du catéchol en présence des complexes préparés <i>in-situ</i> à base de ligands pyrazoliques et des métaux de transition	
V.1. Introduction :	148
V.2. Définitions et rappels bibliographiques :	148
V.2.1. Définitions :	148
V.2.1.1. Propriétés des enzymes :	148
V.2.1.2. Métallo-enzymes contenant de cuivre :	149
V.2.1.2.1. Site actif de type-1 :	150
V.2.1.2.2. Site actif de type-2 :	150
V.2.1.2.3. Site actif de type-3 :	151
V.2.1.3. Fonction de la catéchol oxydase :	151
V.2.1.4. Activité catalytique :	152
V.2.1.4.1. Vitesse de la réaction (V):	152
V.2.1.4.2. Concentration d'activité catalytique (b):	153
V.2.1.4.3. Activité catalytique spécifique (a):	153
V.2.1.5. Cinétique enzymatique Michaelienne :	153
V.2.1.5.1. La vitesse initiale d'une réaction catalytique :	153
V.2.1.5.2. Détermination de V_{max} et K_M :	154
V.2.1.5.3. Signification de K_M :	155
V.2.2. Rappels bibliographiques :	156
V.3. Résultats et discussion:	159
V.3.1. Étude catalytique de la réaction d'oxydation du catéchol en présence des complexes formés <i>in situ</i> à base de ligands dérivés de Het-NH-pyrazole et des métaux de transition :	159
V.3.1.1. Techniques et appareillages utilisés :	160
V.3.1.2. Oxydation du catéchol en présence des combinaisons à base de ligands L_1 - L_7 et différents sels métalliques (L/M : 1/1) dans le méthanol :	161
V.3.1.3. Vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands L_1 - L_7 et différents sels métalliques dans MeOH :	166

V.3.1.4. Effet de la concentration du ligand pour les combinaisons (L/M : 2/1 ; 1/2) à base de ligands L ₁ -L ₇ et différents sels métalliques dans le MeOH sur l'activité catécholase :	167
V.3.1.4.1 Étude catalytique des combinaisons (L/M : 2/1) :	167
V.3.1.4.2 Étude catalytique des combinaisons (L/M : 1/2) :	169
V.3.1.5. Effet du solvant :	171
V.3.1.6. Étude cinétique :	175
V.3.2. Étude catalytique de la réaction d'oxydation du catéchol en présence des complexes formés <i>in situ</i> à base de ligand bipyrazole et des sels de cuivre :	177
V.3.2.1. Oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands L ₈ -L ₁₃ et différents sels de cuivre dans le MeOH :	177
V.3.2.2. Vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands L ₈ -L ₁₃ et différents sels de cuivre dans le méthanol :	180
V.3.2.3. Effet de la concentration du ligand pour les combinaisons (L/M : 2/1 ; 1/2) à base de ligands L ₈ -L ₁₃ et différents sels de cuivre dans le MeOH sur l'activité catécholase :	181
V.3.2.3.1. Étude catalytique des combinaisons (L/M : 2/1) :	181
V.3.2.3.2. Étude catalytique des combinaisons (L/M : 1/2) :	182
V.3.2.4. Effet du solvant :	184
V.3.2.4.1. Les combinaisons (L/M : 1/1) :	184
V.3.2.4.2. Les combinaisons (L/M : 2/1) :	186
V.3.2.4.3. Les combinaisons (L/M : 1/2) :	187
V.3.2.5. Étude cinétique :	189
V.3.2.6. Mécanisme proposé pour l'oxydation du catéchol :	191
V.4. Conclusion :	192
Conclusion générale :	193
Références:	194

Introduction générale

La catalyse permet de résoudre beaucoup de problèmes dans le déroulement des réactions en chimie, surtout pour une chimie verte, économique et moins polluante. Il y a chaque jour, une augmentation de l'utilisation des catalyseurs et des réactions catalytiques dans le domaine de la recherche ou dans l'industrie.

Depuis le début de la chimie, l'utilisation des catalyseurs existe, malgré cela, la compréhension approfondie des mécanismes mis en jeu lors des réactions chimiques est beaucoup plus récente. L'utilisation de métaux en chimie organique a connu un développement considérable ces dernières années. De nouveaux systèmes catalytiques ont permis d'accéder à des voies de synthèses plus propres et souvent plus directes.

L'activation de liaisons C-H pallado-catalysée a connu une révolution pour la synthèse directe moléculaires durant ces dernières années. Malgré beaucoup de succès avec le catalyseur du palladium, il y a encore de nombreux défis à relever, tels que le contrôle de régiosélectivité pour les multi sites C-H. Dans ce travail, nous nous intéresserons à l'arylation directe pallado-catalysée des hétéroarènes tels que le pyrazole, l'imidazole et les poly-fluoroanilines.

Le défi et l'objectif primordial fixés actuellement par les différentes équipes de recherche dans ce domaine résident dans l'obtention des rendements élevés avec une excellente sélectivité et une bonne application aux conditions expérimentales douces illustrant les concepts de la chimie verte.

Dans le premier chapitre, nous nous intéresserons à l'étude bibliographique. Nous décrirons l'historique de la réaction. Nous nous sommes concentrés particulièrement à l'arylation directe d'hétéroaromatiques à l'aide d'halogénures d'aryle. Nous citerons aussi quelques mécanismes qui décrivent l'arylation des hétéroaromatiques.

Dans le deuxième chapitre, nous réalisons la diarylation de pyrazoles en position C4 et C5 et nous examinons la réactivité du 1-méthylpyrazole pour la réaction de couplage pallado-catalysée avec différents bromures d'aryle.

Dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons à la recherche des conditions efficaces pour le couplage direct d'halogénures d'aryle à deux positions C2 et C5 des dérivés d'imidazole dans une seule étape.

Dans le quatrième chapitre, nous nous intéresserons à la réactivité de NH₂ libre di-, tri- et tétra-fluoroaniline vis à vis l'arylation directe pallado-catalysée à l'aide d'un ensemble de bromures d'aryle.

Dans le dernier chapitre, nous envisageons de rechercher de nouveaux catalyseurs pour reproduire l'activité catalytique de l'enzyme (CO) afin de mettre en évidence les paramètres structuraux essentiels à la réactivité de l'enzyme et de comprendre le mécanisme. Nous examinons les potentialités des complexes formés *in-situ*, en tant que catalyseurs de la réaction d'oxydation de la catéchol en *o*-quinone, en mélangeant des ligands pyrazoliques avec les sels métalliques.

Chapitre I :

Fonctionnalisation directe

pallado-catalysée de la liaison C-H

d'hétéroaromatiques: étude bibliographique

I.1. Introduction :

La fonctionnalisation directe des liaisons aromatiques C-H offre une stratégie intéressante pour construire de nouvelles liaisons aromatiques en utilisant des substrats arène. Cette stratégie ne sera pas seulement pour l'amélioration de l'économie d'atome en éliminant l'étape de pré-fonctionnalisation sur substrats arène, mais aussi d'accroître l'efficacité globale de la séquence synthétique en plusieurs étapes. Un autre avantage possible est d'utiliser cette stratégie pour améliorer la sélectivité complémentaire comparée aux méthodes traditionnelles telles que la réaction de Friedel-Crafts. Pendant les deux dernières décennies, diverses méthodes ont été mises au point pour diriger la conversion des liaisons C-H aromatiques en liaisons C-C, C-O, C-N, C-X (X = halogène).

Ces dernières années, l'arylation directe pallado-catalysée des hétéroaromatiques par l'activation de la liaison C-H est devenu une méthode populaire pour générer des liaisons C-C. Dans la plupart des cas, les halogénures d'aryle comme les bromures d'aryle, les iodures d'aryle et les chlorures d'aryle ont été utilisés comme partenaire de couplage.

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'histoire de l'arylation directe pallado-catalysée et quelques méthodes décrites, et nous citerons les principaux mécanismes décrits dans la bibliographie.

I.2. Arylation directe d'hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryles :

I.2.1. Historique de la réaction :

L'arylation directe des composés hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryle en utilisant des catalyseurs à base de palladium a considérablement été développé comme une méthode efficace pour la formation de liaisons aryl-hétéroaryle. Ce motif est fréquemment trouvé dans des composés biologiquement actifs et des matériaux fonctionnels.

La majorité des méthodes développées pour l'arylation directe sont réalisées avec le catalyseur du palladium. Les premiers exemples de l'arylation directe Pd-catalysée ont été rapportés en 1982 par Nakamura et al. [1] (**Schéma 1**). Il s'agit d'un couplage oxydant entre un oxazole et du benzène. Les conditions de réaction est d'utiliser le solvant DMSO à 90°C en présence d'acétate de palladium, d'acétate de cuivre et d'oxygène. Mais le couplage oxydant nécessitant une quantité importante de catalyseur, une autre voie de synthèse a été envisagée : l'utilisation d'iodobenzène à la place du benzène (**Schéma 1**). Les conditions de

réaction ont été également modifiées, l'hexaméthyl phosphorotriamide (HMPT) est utilisé comme solvant, en présence de 10% molaire Pd/C et de carbonate de sodium.

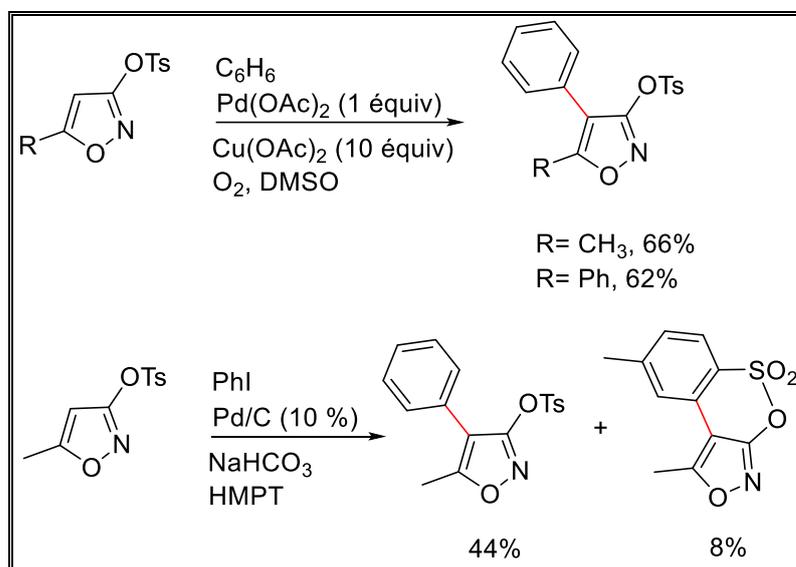


Schéma 1 : Exemple 1 de l'arylation directe Pd-catalysée

Le deuxième exemple d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle date de 1985. Ohta et al. [2] ont fait réagir des chloropyrazines avec un indole. La réaction utilise le complexe de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur (5 mol%), dans le DMAc à reflux (Schéma 2).

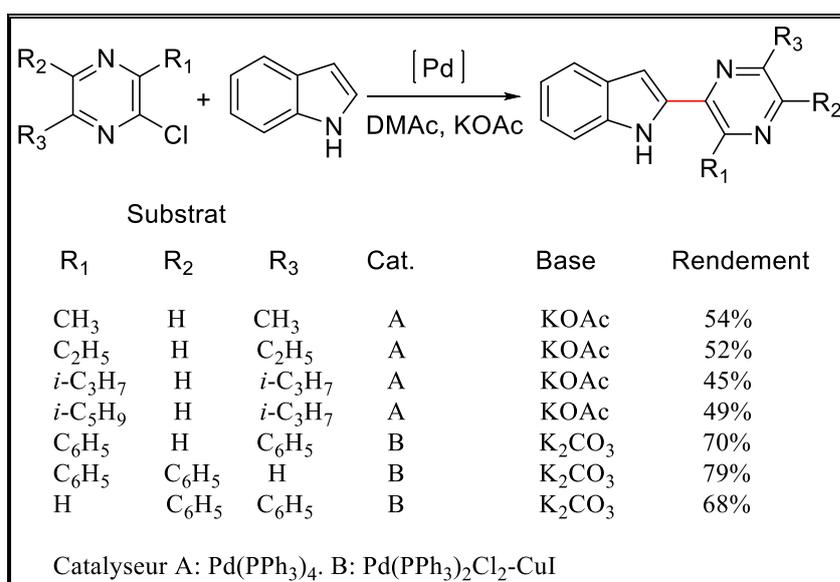


Schéma 2 : Exemple 2 de l'arylation directe Pd-catalysée

En 1990 [3], Ils ont développé l'arylation directe de thiophènes, de furanes, de benzothiophènes et de benzofuranes catalysée par des complexes du palladium (Schéma 3).

Ils ont montré que l'arylation de ces hétéroaromatiques par des bromures d'aryle via l'activation de liaisons C-H conduit aux produits de 2-arylation avec des rendements moyens à bons en utilisant 5% de Pd(PPh₃)₄. La réaction tolère des groupements donneurs mais également attracteurs sur le bromure d'aryle, mais nécessite l'utilisation d'un large excès d'hétéroaryle. De plus, la réactivité des thiophènes s'est avérée plus grande que celle des benzothiophènes.

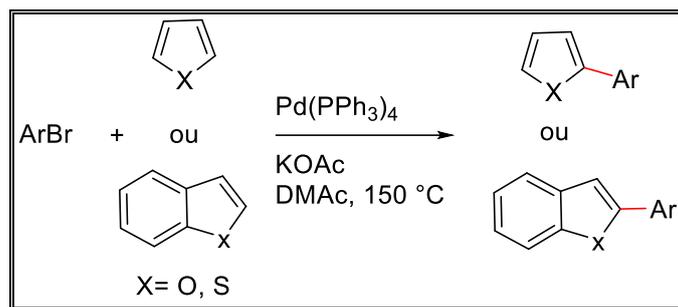


Schéma 3 : Exemple 3 de l'arylation directe Pd-catalysée

I.2.2. Arylation directe de pyrazoles et d'imidazoles avec des halogénures d'aryles :

En 2013, Bellaina et al. [4] ont développé l'arylation directe du 1-méthylpyrazole, de l'oxazole et du thiazole, par l'acétate de tétrabutylammonium (BU₄NOAc). Les bromures d'aryle pauvres ou riches en électrons réagissent à 70 °C dans le DMAc, ce qui permet d'isoler le 5-arylé d'azoles avec de bons rendements (Schéma 4).

En 2014, Kumpulainen et Pohjakallio [5] ont rapporté une bonne régiosélectivité de l'arylation en position C5 de pyrazoles protégés par le *N*-diméthylaminosulfamoyl. Grâce à l'utilisation de 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 20 mol% de PPh₃, et comme base K₂CO₃ et d'un additif d'acide carboxylique dans le xylène; une sélectivité de 45:1 (C5 : C4) a été obtenue (Schéma 5). En outre, le groupe diméthylaminosulfamoyl peut être éliminé dans des conditions acides. Ce procédé constitue dans une voie adéquate pour les pyrazoles arylés en position 3.

Bellina, Rossi et al. [6] ont rapporté la sélectivité d'une variété de 1-arylimidazoles 2-arylé (Schéma 6). Ces composés ont été synthétisés avec une bonne régiosélectivité et avec des rendements élevés par couplage direct entre le 1-arylimidazoles et des iodures d'aryle ou des bromures d'aryle, dans le DMF en présence de CsF, CuI (2 équiv.), avec une quantité de 5 mol% de Pd(OAc)₂.

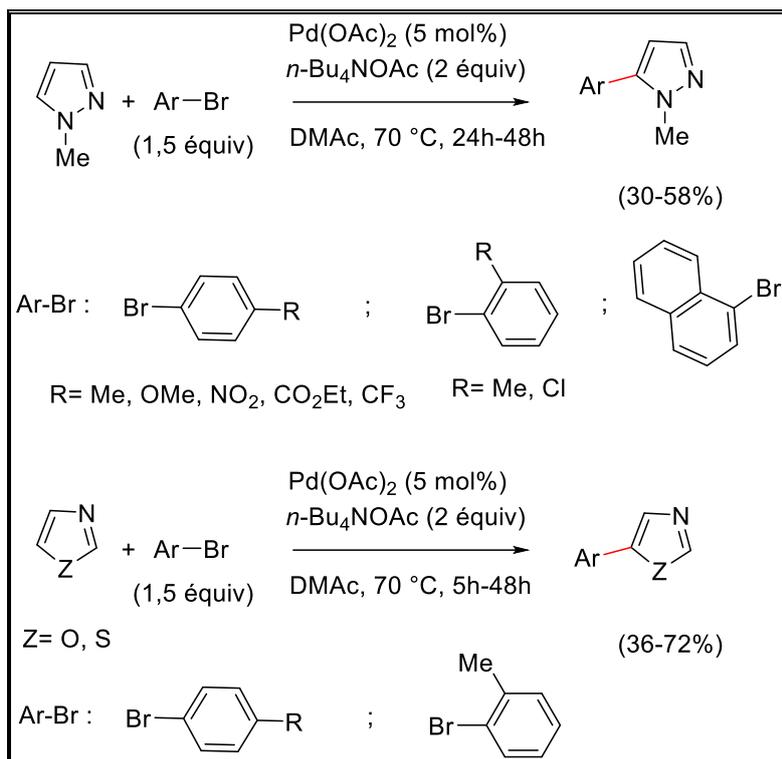


Schéma 4 : Exemple 4 de l'arylation directe Pd-catalysée

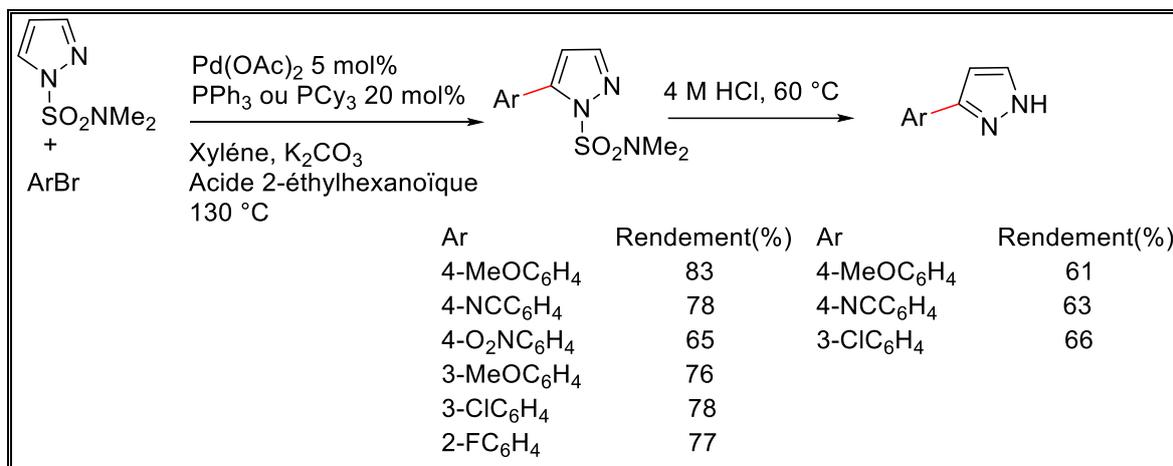


Schéma 5 : Exemple 5 de l'arylation directe Pd-catalysée

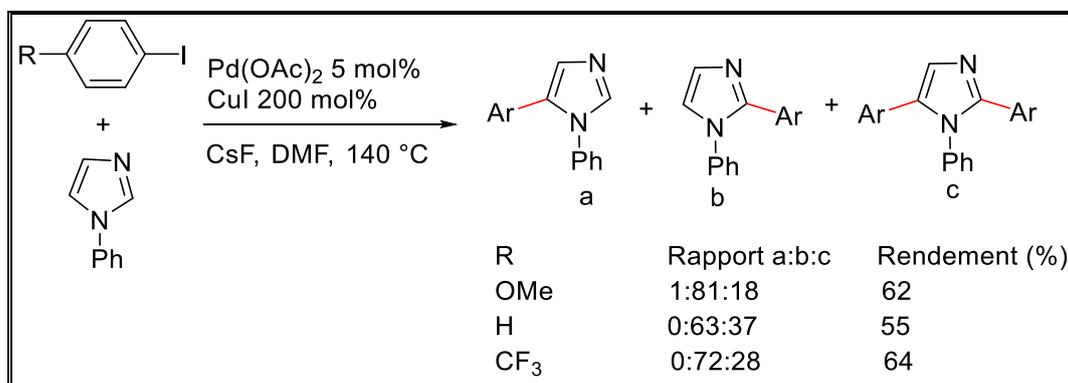


Schéma 6 : Exemple 6 de l'arylation direct Pd-catalysée

Le complexe Pd-NHC (B) riche en électrons a été trouvé efficace pour l'arylation régiosélective en C5 de l'imidazole avec des chlorures d'aryle (**Schéma 7**) [7]. En 2011, Kumar et al. ont constaté que l'irradiation de micro-ondes augmente efficacement le couplage, avec l'obtention de bons rendements après seulement 2 heures. Quand ils ont utilisé le 1-méthyl-1H-imidazole comme partenaire de couplage, ils ont obtenu le 2-aryle avec de faibles quantités (moins de 10%), et également l'imidazole 2,5-diarylé a été isolé. Les auteurs, en tenant compte de la réactivité du nucléophile le plus élevé du 1,2-diméthylimidazole en comparaison avec le 1-méthylimidazole, ont suggéré que la vitesse de clivage de la liaison C-H devrait se produire par une voie de substitution aromatique électrophile.

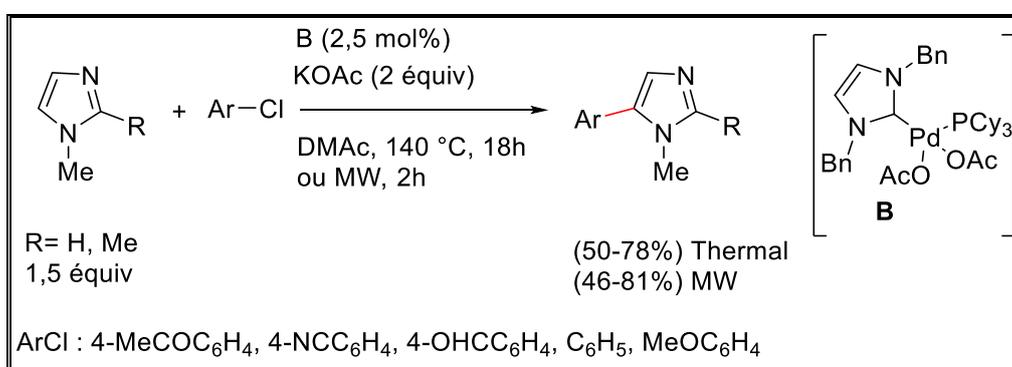


Schéma 7 : Exemple 6 de l'arylation directe Pd-catalysée

I.2.3. Arylation directe des fluorobenzènes avec des halogénures d'aryles :

Les fluoro(hétéro)aryles se trouvent dans plusieurs composés bioactifs, les chercheurs se sont intéressés à la découverte d'une méthode facile pour l'accès à ces composés. En 2006, Fagnou et al. [8] ont rapporté l'arylation directe pallado-catalysée de polyfluorobenzènes, avec des halogénures d'aryle (**Schéma 8**). Depuis l'obtention de ces résultats, l'arylation directe pallado-catalysée de tri-, tétra- et plus particulièrement penta-fluorobenzène avec des halogénures d'aryle s'est avérée être une méthode puissante pour la synthèse d'une variété de polyfluoro contenant les biarylés.

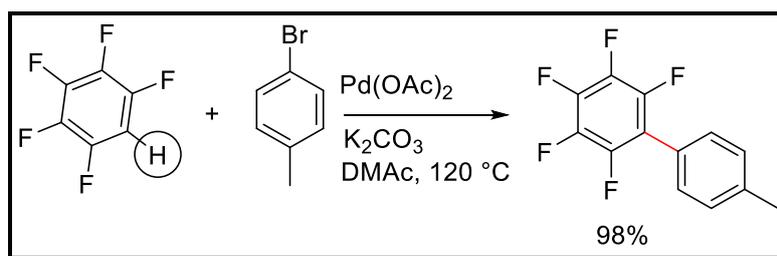


Schéma 8 : Arylation des polyfluorobenzènes

En 2010, René et Fagnou [9] ont optimisé les conditions de réaction et ont constaté que la réaction peut être effectuée à la température ambiante, dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (EtOAc / H₂O, 5: 2). La clé de ce système était d'utiliser les iodures d'aryle qui sont plus réactifs, en présence d'un additif d'argent et MebiphPCy₂ (Me-Phos) comme ligand (**Schéma 9**). Ces conditions douces ont été appliquées avec succès à une large gamme d'iodures d'aryle.

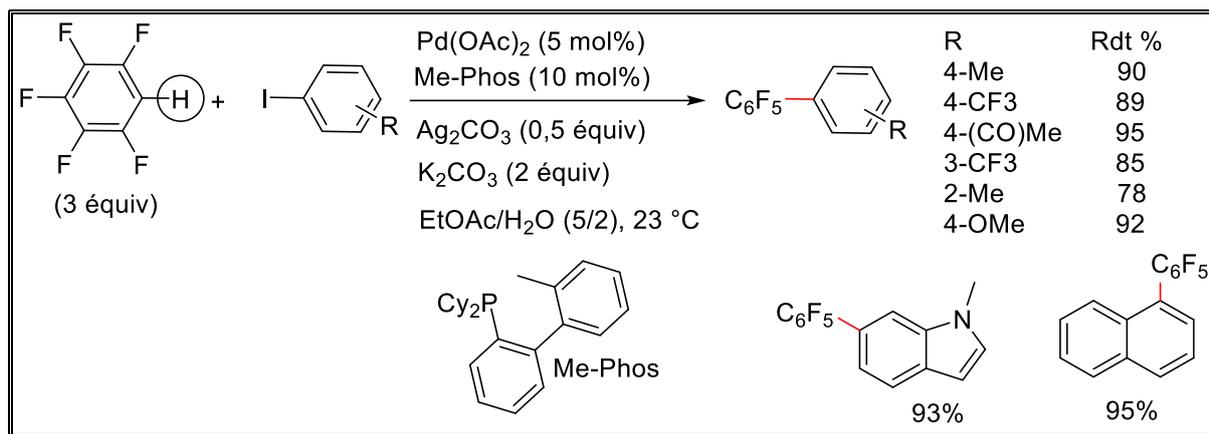


Schéma 9 : Arylation des polyfluorobenzènes

En 2014, Doucet et al. [10] ont décrit l'arylation directe pallado-catalysée du 1-chloro-3-fluorobenzène. Ils ont arylé des composées fluoro(hétéro)aryles en utilisant comme partenaire de couplage des halogénures d'aryle comme le 4-bromobenzonitrile, 4-bromobenzaldéhyde et 4-bromonitrobenzène, ce qui a donné des rendements de l'ordre de 48-51% (**Schéma 10**).

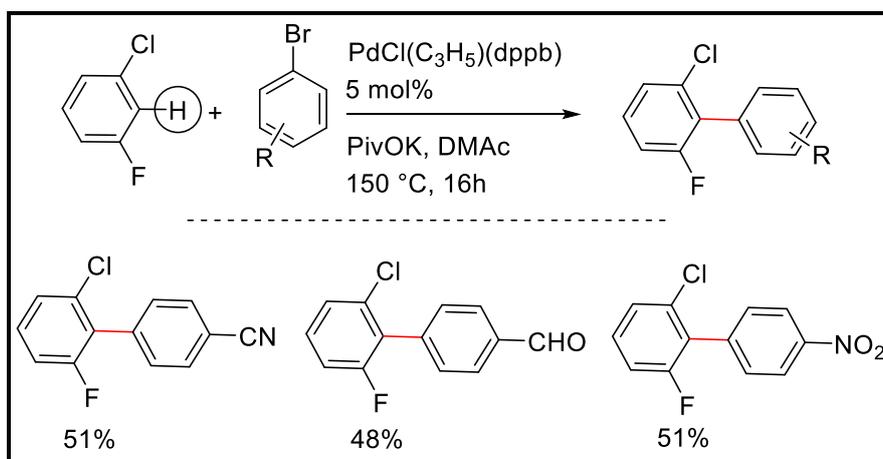


Schéma 10 : Arylation des polyfluorobenzènes

Ces résultats décrits depuis longtemps, sont le prélude à une recherche scientifique plus intense dans ce domaine, et permettent aux chercheurs de comprendre et d'expliquer les mécanismes.

I.3. Principaux mécanismes proposés pour l'activation de liaisons C-H pallado-catalysée :

De nombreux travaux ont été publiés pour ce type de réaction, dont plusieurs ont tenté d'apporter des indices quant aux mécanismes plausibles ou supposés. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle. Le cycle catalytique est en fait le même que celui généralement décrit pour les couplages croisés plus classiques de type Suzuki-Miaura, Stille ou Negishi. Le cycle débute par l'addition oxydante d'halogénure et se termine par l'élimination réductrice permettant d'obtenir le produit final désiré (**Schéma 11**).

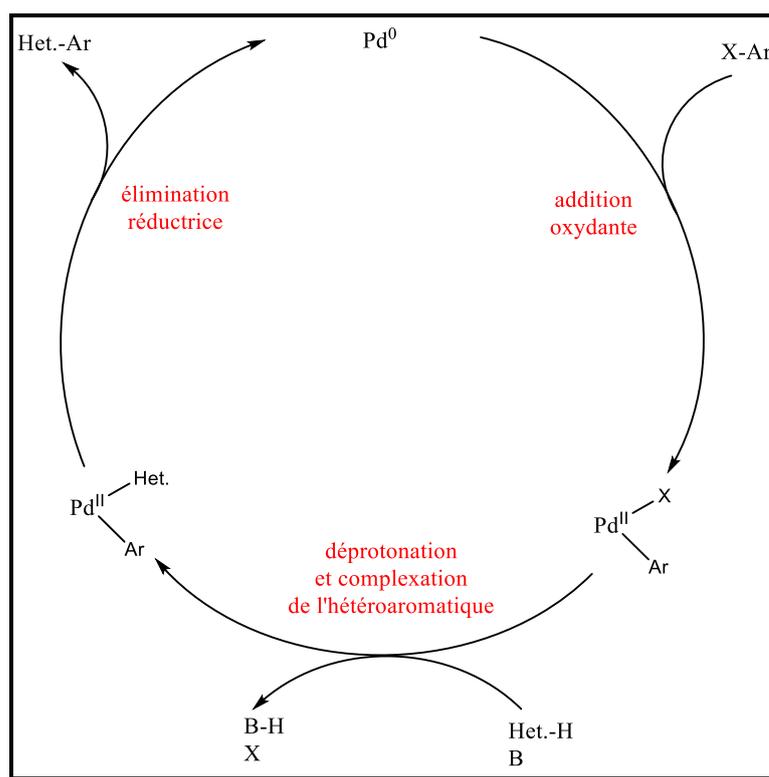


Schéma 11 : Cycle catalytique général

Jusqu'à aujourd'hui, il existe quatre types de mécanismes pour les arylations directes pallado-catalysées :

I.3.1. Mécanisme de type Heck ou carbométallation :

La relation peut être faite entre l'hétéroaromatique et les diènes, le mécanisme de Heck a parfois été suggéré pour le couplage d'hétéroaromatiques [11], si l'on considère les doubles liaisons indépendamment les unes des autres. On a alors une double liaison capable de réagir de la même façon qu'une autre qui ne serait pas comprise dans un système aromatique. Le mécanisme de type Heck a été proposé aussi pour la réaction d'arylation directe pour ces similarités. L'insertion de l'alcène s'effectue donc par une *syn*-addition afin de donner l'espèce carbométallique, l'intermédiaire *syn*-palladiumaryle. La différence avec le mécanisme de Heck s'effectue à ce moment, puisqu'aucun proton n'est présent en *syn* pour l'élimination du palladium et la restauration de l'aromaticité et que la rotation s'avère impossible du fait que le cycle est fermé. Grigg a supposé une isomérisation par stéréopermutation du palladium sur le cycle aromatique, afin que celui-ci se retrouve en *syn* d'un proton et que l'élimination soit possible (**Schéma 12**).

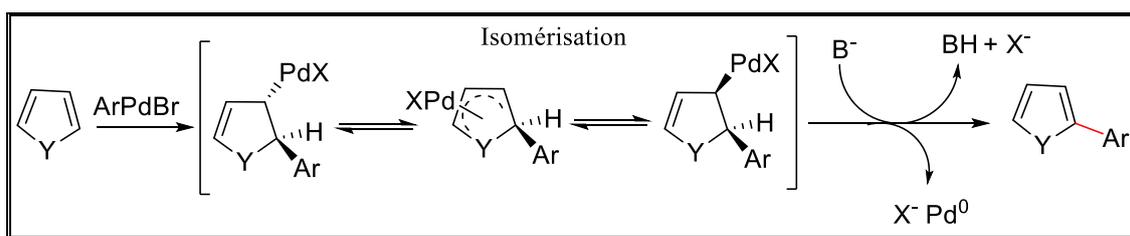


Schéma 12 : Mécanisme de type Heck

I.3.2. Mécanisme de type S_EAr (Substitution Electrophile Aromatique) :

En général, l'arylation directe pallado-catalysée des azoles, de furanes et de thiophènes, qui sont susceptibles d'être électrophiles, peut être considérée comme se réalisant par un mécanisme électrophilique (**Schéma 13**) [12]. Ainsi, l'attaque d'un intermédiaire $\text{ArPd}^{\text{II}}\text{X}$, qui est généré par addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur l'espèce de Pd^0 , sur le dérivé oxazole ou thiazole forme l'intermédiaire **A**. Celui-ci subit une déprotonation et donne l'intermédiaire aryl(hétéroaryl)palladium(II) **B**. L'élimination réductrice du composé **B** donne le biaryle correspondant.

L'arylation d'un aromatique nucléophile riche en électron peut être expliqué par ce mécanisme, mais pas lorsque celui-ci est déficitaire en électrons, puisque l'attaque nucléophile est favorisée lorsque celui-ci est enrichi en électrons. C'est pourquoi un autre mécanisme a été envisagé : la Métallation-Déprotonation Concertée (CMD).

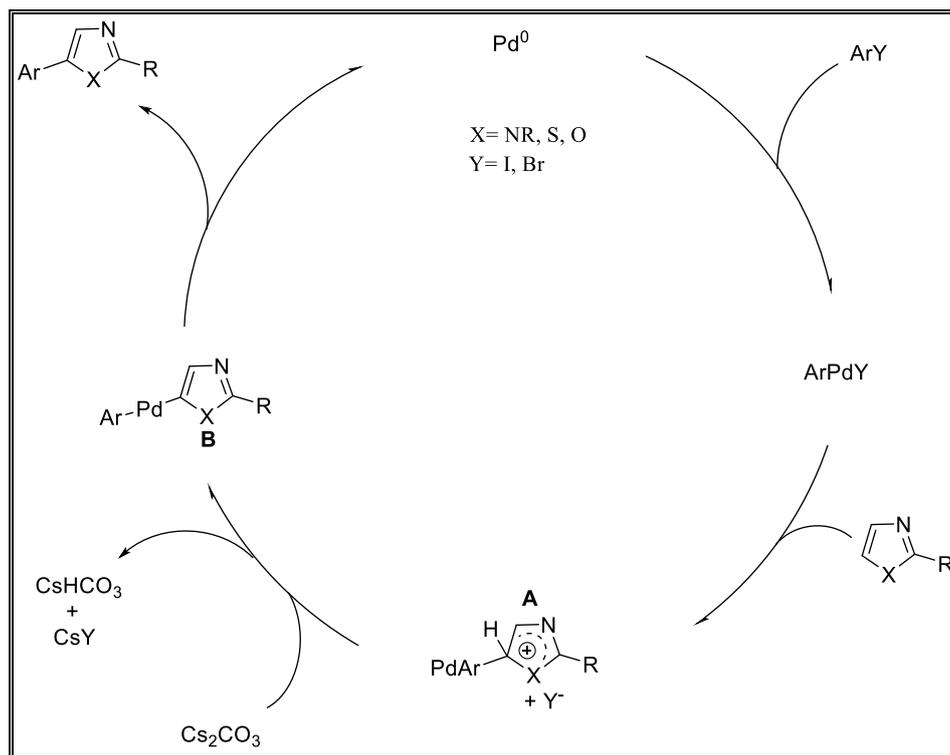


Schéma 13 : Mécanisme de type S_EAr

I.3.3. Mécanisme de CMD (Métallation-Déprotonation Concertée) :

Ce mécanisme de Métallation-Déprotonation Concerté (CMD) a été proposé pour l'arylation directe intramoléculaire d'aromatiques par Echavarren et Maseras [13]. Ce mécanisme est celui qui est perçu le plus souvent comme plausible [14]. Ils ont imaginé trois possibilités pour l'abstraction du proton : intramoléculaire, intermoléculaire, et non assisté par la base (Schéma 14) [15]. Si le chemin intramoléculaire semble intéressant pour des réactions avec des ligands monodentés, une étude pour l'arylation directe intramoléculaire aryl-aryl permet de montrer qu'en présence de ligand bidenté le chemin d'abstraction intermoléculaire était plus probable et expliquait mieux les résultats expérimentaux obtenus.

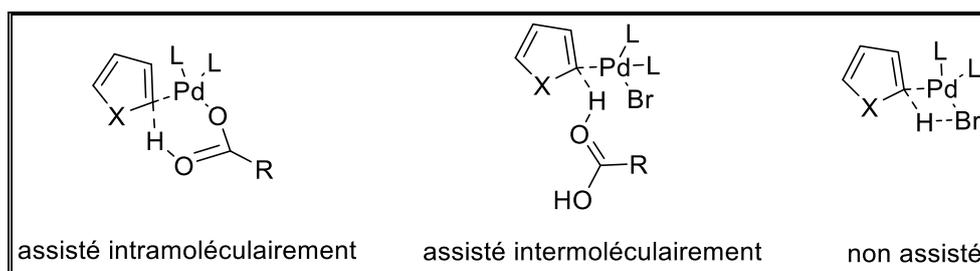


Schéma 14 : Les trois possibilités pour l'abstraction du proton

Fagnou et al. ont démontré, grâce à des calculs théoriques, que les énergies d'activation des différents protons par ce mécanisme variaient, mais que les énergies les plus basses étaient retrouvées sur les positions les plus réactives lors des tests catalytiques [16].

Le groupe de Marsais et de Hoarau s'est lui aussi penché sur les énergies d'activation des liaisons C-H des hétéroaromatiques [17]. Les énergies les plus basses obtenues se retrouvent sur les liaisons C-H les plus réactives, ces résultats recourent parfaitement la sélectivité observée lors des tests catalytiques.

I.3.4. Mécanisme de déprotonation directe :

Le dernier mécanisme plausible est la déprotonation directe. Récemment Strostman et al. lors de l'arylation régiosélective de l'oxazole, évoquent le mécanisme CMD mais également un autre mécanisme : la déprotonation directe par la base pour expliquer la différence de régiosélectivité [18]. En présence de Pd(OAc)₂, d'un ligand dans un solvant polaire, l'arylation a lieu en position C5 et le mécanisme CMD est repris. Mais pour l'arylation en C2, obtenu dans un solvant apolaire et en présence d'une base forte, un autre mécanisme est avancé (**Schéma 15**). Après l'étape d'addition oxydante, un échange de ligand a lieu entre le ligand X et l'oxazole qui a subi au préalable une déprotonation à l'aide d'une base forte. Il est à noter qu'il existe alors une forme ouverte de l'oxazole qui favorise l'arylation en C2 de l'hétéroaromatique. La dernière étape du cycle catalytique est l'élimination réductrice.

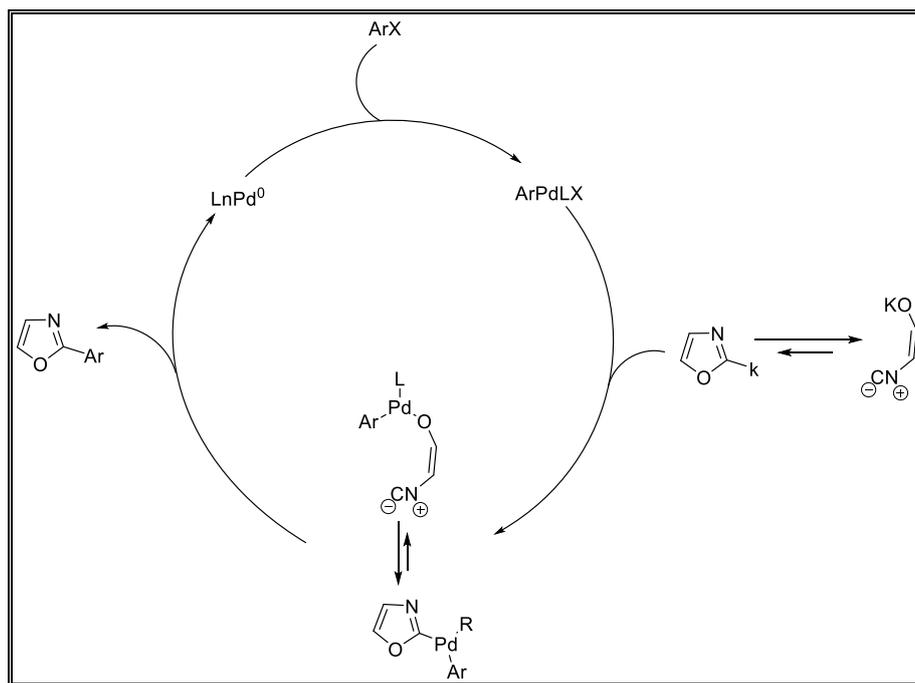


Schéma 15 : Mécanisme de déprotonation directe

En général, la première étape du cycle catalytique est certainement l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène d'halogénure d'aryle. Ensuite, la réaction peut procéder par plusieurs voies, les quatre types de mécanismes pour l'arylation directe pallado-catalysée sont schématisés dans le schéma suivant :

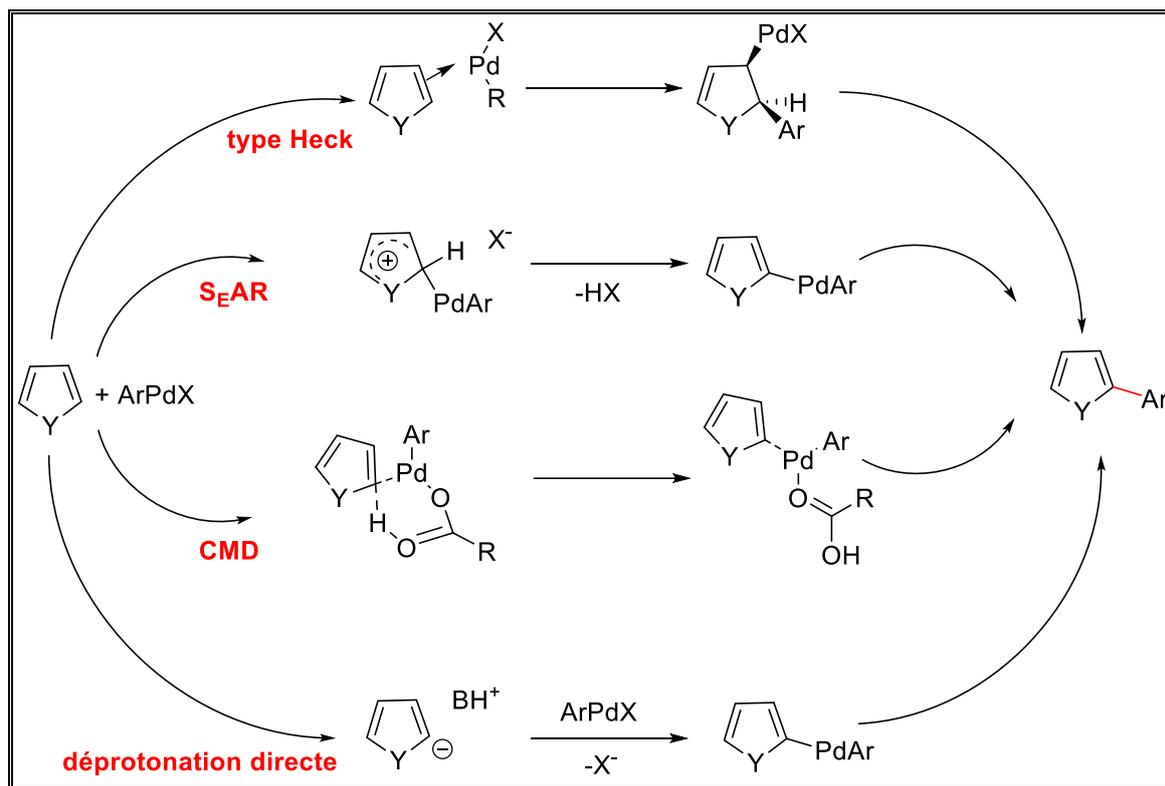


Schéma 16 : Principaux mécanismes proposés pour l'activation de liaisons C-H pallado-catalysée

I.4. Utilisation d'halogénures d'aryle :

En général, les halogénures d'aryle (C_6H_5-X avec $X = Br, I$) sont les substrats les plus réactifs et les plus utilisés pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques.

I.4.1. Bromures d'aryle :

Les bromures d'aryle sont les halogénures d'aryle les plus utilisés pour la réaction d'arylation directe et de nombreux articles ont décrit des recherches pour l'arylation en utilisant les bromures d'aryle.

Comme exemple de la diarylation, en 2004 Satoh et al. [19] ont synthétisé le 5,5'-diarylated,2,2'-bithiophenes en utilisant comme partenaire de couplage les bromures d'aryle en présence de $Pd(OAc)_2$ et CS_2CO_3 en tant que base. Ils ont constaté que les bromures d'aryle ayant un substituant donneur d'électrons donnent un rendement relativement élevé pour la formation de produit diarylé (Schéma 17).

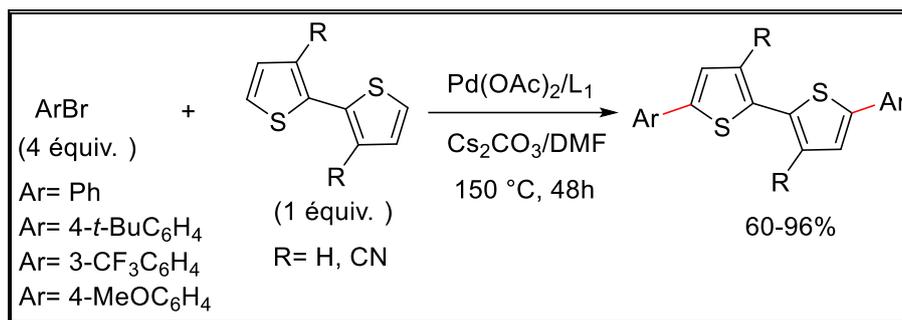


Schéma 17 : Utilisation des bromures d'aryle dans l'arylation directe

En 2013, Doucet et al. [20] ont démontré que la diarylation directe pallado-catalysée en C2 et C5 du 1-méthylpyrrole en utilisant le PdCl(C₃H₅)(dppb) 1 mol% comme catalyseur et du KOAc comme base. Des variétés de bromures d'aryle riches en électrons et déficitaires en électrons ont été testées. Ils ont constaté que les bromures d'aryle déficitaires en électrons favorisent l'arylation en C2 suivie par l'arylation en C5 (Schéma 18).

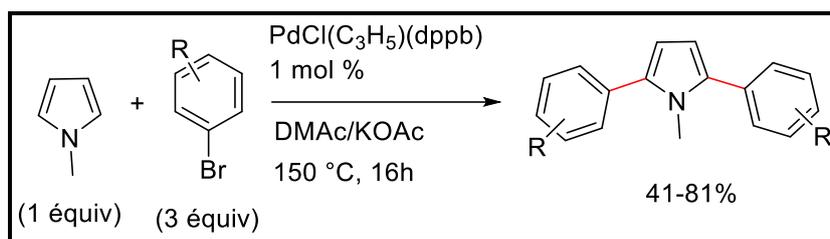


Schéma 18 : Utilisation des bromures d'aryle dans l'arylation directe

I.4.2. Iodures d'aryle :

Les iodures d'aryle sont déjà décrits pour les réactions de couplage croisé, ce sont des substrats particulièrement réactifs. Pareillement à l'arylation directe d'hétéroaromatiques, les iodures d'aryle font preuve d'une grande réactivité et de nombreuses études ont montré qu'ils pouvaient réagir avec une gamme importante d'hétéroaromatiques.

Récemment, Kuang et al. [21] ont utilisé des iodures d'aryle riches et déficitaires en électrons pour l'arylation directe du 2-phényl-2H-1,2,3-triazole (Schéma 19). Ils ont constaté qu'avec les conditions de réaction optimisées les iodures d'aryle donateurs d'électrons donnent des rendements inférieurs par rapport à ceux comportant des substituants accepteurs d'électrons. Ils ont montré qu'avec les iodures d'aryle riches en électrons, la réaction est plus rapide et plus sensible aux réactions secondaires.

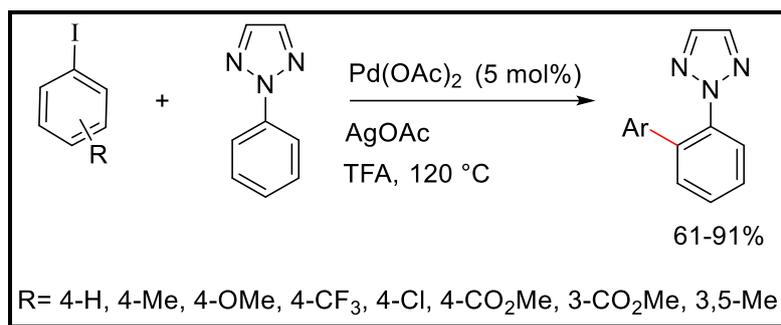


Schéma 19 : Utilisation des iodures d'aryle dans l'arylation directe

I.5. Conclusion :

Les procédés d'arylation directe impliquant la formation d'un aryle-hétéroaryle ont rencontré beaucoup de succès, car la réaction est généralement plus facile à réaliser par rapport aux méthodes traditionnelles. Des groupes fonctionnels ont montré l'efficacité de l'activation directe de liaisons C-H, sous forme de molécules contenant des liaisons multiples C-H, les activations successives de plusieurs de ces liaisons C-H rester un défi. Les catalyseurs métalliques ont montré leur efficacité pour activer les liaisons C-H, le complexe de palladium peut être un catalyseur efficace pour l'arylation d'hétérocycles avec des halogénures d'aryle, la réactivité et la régiosélectivité peut être contrôlée par le catalyseur, un ligand, une base ou un solvant, et le substrat.

Ces dernières années, des tentatives ont été menées afin de trouver des conditions de réactions plus douces et durables en diminuant la quantité de catalyseur utilisé, en diminuant la température de réaction ou en utilisant des solvants moins toxiques.

Chapitre II :
Diarylations directes de pyrazole
en présence de catalyseurs du palladium

II.1. Introduction :

Les pyrazoles substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatiques possèdent de nombreuses activités biologiques [22-24], dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de bromures d'aryle pour la diarylation directe en position C4 et C5 des composés pyrazoliques.

Les pyrazoles diarylés présentent des propriétés biologiques importantes, comme antibiotiques, anticancéreux, antiinflammatoires, ou comme fongicides. Ils permettent d'étudier les mécanismes fonctionnels du vivant. Par exemple le Célecoxib est un médicament anti-inflammatoire, le Ruxolitinib est utilisé pour le traitement de myélofibrose, l'Ipazilide a des propriétés anti-arythmiques et le Fezolamine est un agent antidépresseur [25] (Schéma 20).

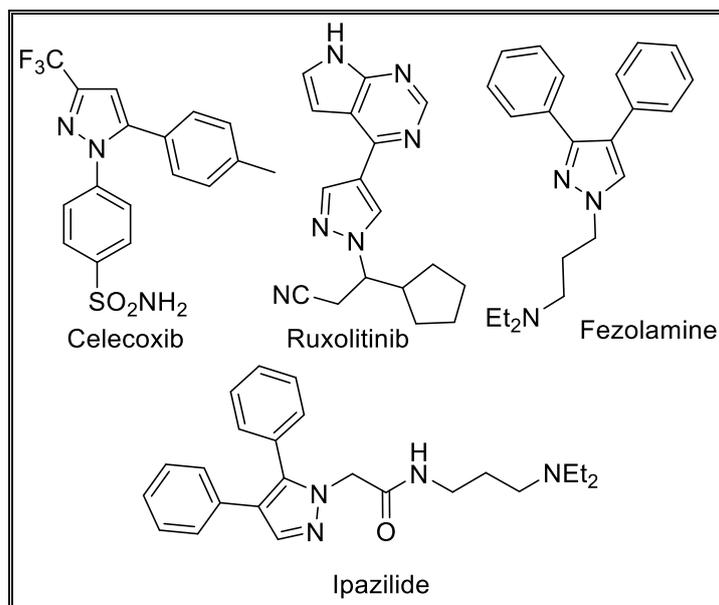


Schéma 20 : Exemples de pyrazoles bioactifs

II.2. Rappels bibliographiques sur la réactivité des pyrazoles dans les réactions d'activation C-H :

La synthèse de tels arylpyrazoles peut être réalisée en utilisant des réactions de couplage croisées catalysées aux palladiums tels que les réactions de couplages de Suzuki, Negishi ou Stille [26-41]. Ces méthodes permettent d'obtenir des rendements élevés avec une excellente sélectivité et une bonne tolérance aux différents groupements fonctionnels grâce à des conditions de réaction généralement douces. Malgré ces bons résultats et leurs possibles adaptations pour l'industrie, ces méthodes traditionnelles souffrent des

inconvenients majeurs. Tout d'abord, elles nécessitent la préparation puis l'élimination ultérieure d'une quantité stœchiométrique d'un dérivé organométallique à base de bore, d'étain, de zinc, de silicium ou de magnésium.

Au cours de ces dernières années, l'arylation directe catalysée au palladium de plusieurs hétéroaromatiques par une activation de la liaison C-H en utilisant des halogénures d'aryle a permis une avancée majeure pour la formation de liaison C-C dans le respect de l'environnement [3, 20, 42-52]. Ces couplages sont très attractifs par rapport au couplage classique catalysé au palladium tel que Suzuki, Negishi ou des couplages de Stille car elles évitent la synthèse préliminaire des dérivés organométalliques. Malgré un grand nombre de conditions décrites dans la littérature, peu de travaux se sont concentrés sur l'arylation des pyrazoles [53-61].

En 2011 Taukeer A. Khan et al. ont décrit l'arylation de 1,3-diphényl-5-(méthylthio) pyrazoles avec des dérivés d'acides boroniques ($\text{RB(OH)}_2/\text{aq}$). Cette méthode de synthèse nécessite l'utilisation de 10% de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ comme catalyseur, la présence de 3 équivalents de carbonate de sodium comme base, dans un mélange toluène/ethanol à une température variant entre 90 et 120°C pendant 10 à 12 h (**Schéma 21**) [62].

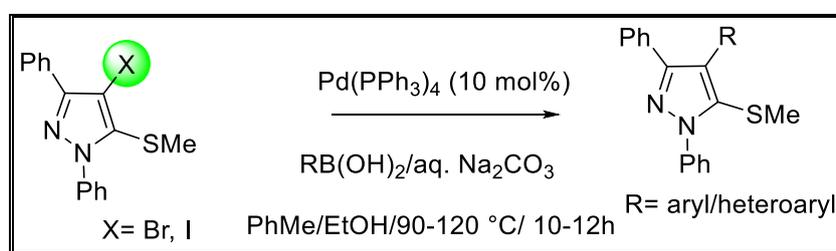


Schéma 21 : Exemple d'arylation pallado-catalysée directe de pyrazoles

Doucet et al. ont réalisé le couplage entre le 1,3-diméthyl-pyrazol-5-amine et le 4-trifluorométhylbromobenzène pour former le produit **A** avec un rendement de l'ordre de 70%. Avec le 3-bromopyridine, le produit **B** a été obtenu avec un rendement de 52%. L'utilisation de 2 mol% de $\text{PdCl(C}_3\text{H}_5)$ (dppb) comme catalyseur et en présence d'acétate de potassium comme base et le DMAc comme solvant, pendant 16 h a permis l'obtention des pyrazoles arylés en C4 avec un bon rendement [63] (**Schéma 22**).

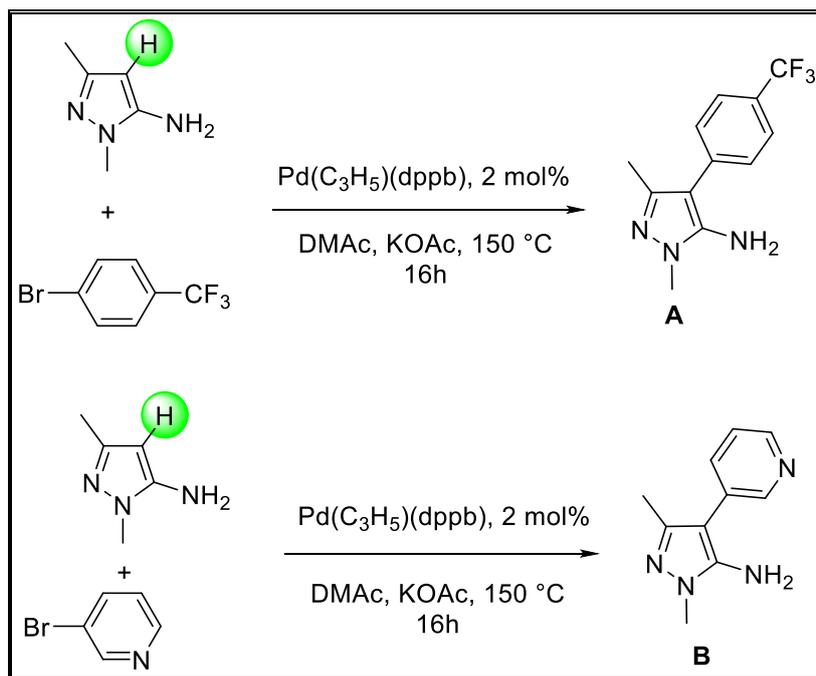


Schéma 22 : Exemples d'arylation pallado-catalysée directe de pyrazoles

En 2009, Sames et al. ont examiné la régiosélectivité de l'arylation des pyrazoles par activation de liaisons C-H. Un pyrazole protégé par un groupement SEM (2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl) a réagi avec le bromobenzène en présence de 5 mol% Pd(OAc)₂ et 7,5 mol% d'une phosphine riche en électrons, la réaction a conduit à un mélange de trois produits **C**, **D** et **E** avec un rendement 40%, 10% et 30% respectivement [54] (Schéma 23).

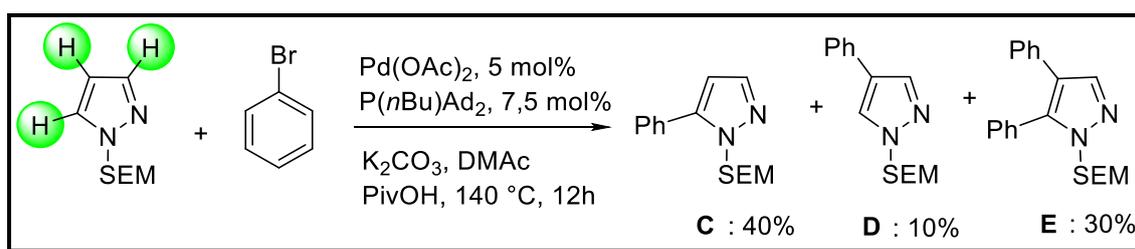


Schéma 23 : Exemple de la régiosélectivité d'arylation directe pallado-catalysée de pyrazoles

Dans le but d'améliorer les résultats précédents, en 2011, Beladhria et al. ont testé le couplage des bromures d'aryle avec le méthylpyrazole catalysé uniquement par 1 mol% de Pd(OAc)₂. Après 20 h de chauffage, la réaction a donné lieu à un mélange de deux produits **F** et **G**, issue de l'arylation en positions C5 et C4 dans un rapport de 82:18 en faveur du produit **F**. Cependant les rendements ne dépassent pas 65% [55] (Schéma 24).

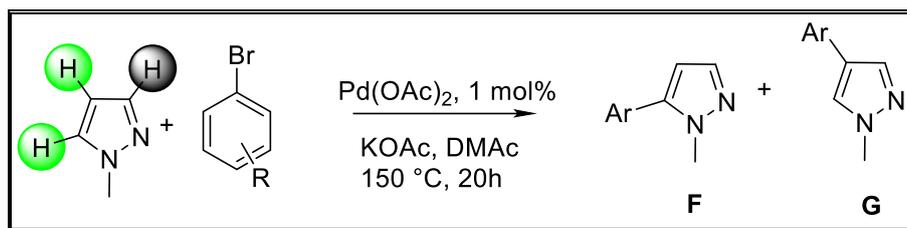


Schéma 24 : Arylation pallado-catalysée de 1-méthylpyrazole par des bromures d'aryle

Ces résultats confirment bien que la position C3 est peu réactive vis à vis de l'arylation directe, alors que les positions C4 et C5 sont très réactives et conduisent donc souvent à des mélanges de régioisomères.

II.3. Résultats et discussion:

II.3.1. Étude de la réactivité du 1-méthylpyrazole :

Notre premier but a été de déterminer les meilleures conditions pour la diarylation des pyrazoles. Au début, nous avons examiné la réactivité du 1-méthylpyrazole pour la réaction de couplage pallado-catalysée avec le 4-bromobenzonitrile. Cette réaction nous a permis d'obtenir le produit désiré, à savoir le pyrazole diarylé **1c**. Cependant le produit est obtenu sous la forme d'un mélange avec le pyrazole monoarylé **1a** et **1b** ainsi que du pyrazole triarylé **1d** (Schéma 25) [64].

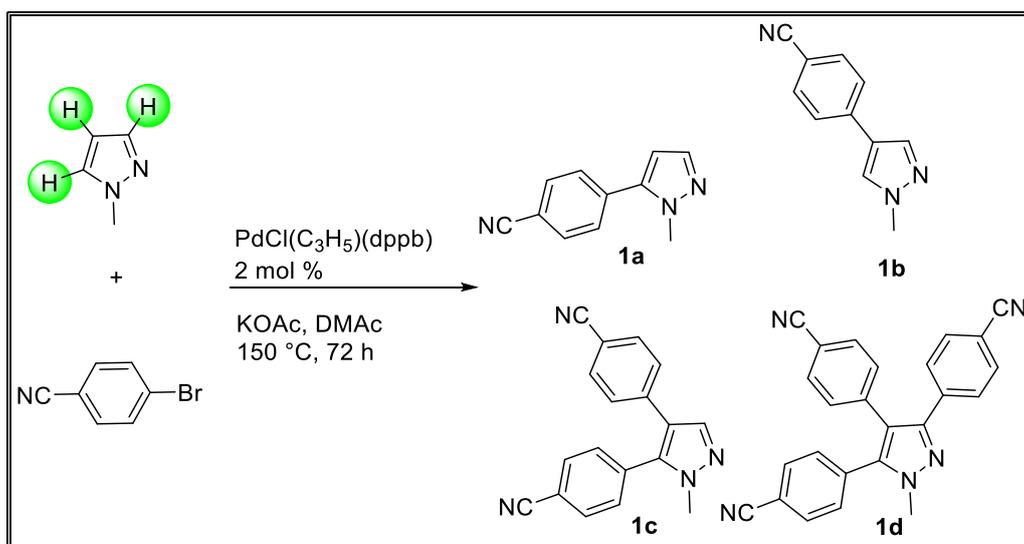


Schéma 25 : Arylation du 1-méthylpyrazole avec le 4-bromobenzonitrile

Selon les calculs DFT réalisés par Gorelsky, pour un mécanisme métallation/déprotonation concertée (CMD), le carbone C5 du 1-méthylpyrazole devrait être légèrement plus réactif que le carbone C4 (énergies d'activation: 27,3 / 28,5 Kcal.mol⁻¹); alors que le carbone C3 a une énergie d'activation élevée de 31,3 Kcal.mol⁻¹ (**Schéma 26**) [65]. Cette différence mineure de l'énergie d'activation entre les positions C4 et C5 explique le problème de régiosélectivité observé pour l'arylation de pyrazoles pallado-catalysée.

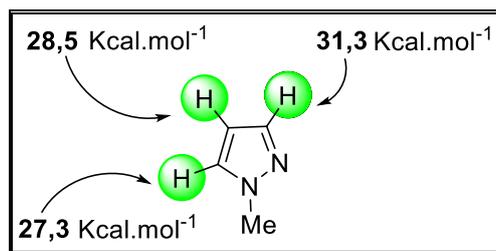


Schéma 26 : Énergie libre de Gibbs d'activation du 1-Méthylpyrazole pour le processus CMD

II.3.2. Optimisation des conditions de la réaction pour la diarylation directe pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole :

La diarylation directe pallado-catalysée des dérivés pyrazoliques pour la synthèse en une seule étape de 4,5-diarylpyrazoles n'a pas encore été étudiée, pourtant elle permettrait un accès en une seule étape, à des composés utiles. Nous présentons ici, une méthode efficace pour la synthèse de 4,5-diarylpyrazoles, en utilisant une grande variété de bromures d'aryle.

Nous avons précédemment observé que l'utilisation du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb), en présence de KOAc comme base dans le DMAc est un système efficace pour l'arylation directe de plusieurs hétéroaromatiques avec des bromures d'aryle [20, 55].

Dans cette étude, nous avons d'abord eu recours à 1 mol% du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb), 4 équiv de base KOAc, dans le DMAc à 150°C, avec agitation pendant 20 h pour le couplage du 1-méthylpyrazole avec 3 équivalents de 4-bromobenzonitrile (**Schéma 25, Tableau 1**).

Ces conditions ont donné lieu à la formation d'un mélange des deux pyrazoles mono arylés **1a** et **1b**, alors que le produit attendu de diarylation **1c** est obtenu avec une sélectivité de 42% seulement. Le produit de triarylation **1d** n'a pas été détecté (**Tableau 1, entrée 1**). Une sélectivité inférieure a été observée en présence de K₂CO₃ ou NaOAc comme base (**Tableau 1, entrées 2 et 3**). Le CsOAc comme base a permis d'augmenter la sélectivité en

favorisant de **1c** jusqu'à 52%; Cependant, la formation de plusieurs produits secondaires non identifiés a également été observée (**Tableau 1, entrée 4**). Cela peut être dû à la dégradation partielle de la fonction nitrile en présence d'une base forte. L'utilisation de 2 mol % de PdCl(C₃H₅)(dppb) en présence de 6 équivalents de KOAc en tant que base a aussi permis d'augmenter la sélectivité de **1c** à 47% (**Tableau 1, entrée 5**).

Puis nous avons eu recours à des plus longues durées de réaction. On a observé qu'après 48 h, **1c** est formé avec une sélectivité de 58% (**Tableau 1, entrée 6**). La meilleure sélectivité a été obtenue avec un temps de réaction de 72 h. **1c** est isolé avec un rendement de 60% (**Tableau 1, entrée 7**). L'utilisation du catalyseur Pd(OAc)₂ sans ligand a également été très efficace pour cette réaction, donnent le produit désiré **1c** avec une sélectivité de 73% et un rendement isolé de 59% après seulement 20 h (**Tableau 1, entrée 8**).

Tableau 1 : Influence des conditions de réaction pallado-catalysée pour arylation directe de 4-bromobenzonitrile avec 1-méthylpyrazole.

Entrée	Catalyseur (mol %)	Base (équiv)	Temps (h)	Rapport	
				mono- aryle 1a+1b	di-aryle 1c Rendement (%)
1	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	KOAc (4)	20	58	42
2	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (2)	KOAc (4)	20	75	25
3	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	NaOAc (4)	20	70	30
4	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	CsOAc (4)	20	42	52
5	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (2)	KOAc (6)	20	53	47
6	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (2)	KOAc (6)	48	42	58
7	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (2)	KOAc (6)	72	33	67 (60%)
8	Pd(OAc) ₂ (2)	KOAc (6)	20	27	73 (59%)

Conditions: 4-bromobenzonitrile (3 equiv), 1-méthylpyrazole (1 equiv), DMA, sous argon, 150 °C.

II.3.3. Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1- méthylpyrazole :

II.3.3.1. Couplage entre différents bromures d'aryle *para*-, *mé*ta-, *ortho*-substitués avec le 1- méthylpyrazole :

Afin d'avoir une application plus large de cette procédure, nous avons réalisé le couplage du 1-méthylpyrazole avec une variété de bromures d'aryle à l'aide de 2% molaire du catalyseur $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, 6 équiv de KOAc comme base dans le DMAc comme solvant pendant 72 h (**Schéma 27**, **les Tableaux 2 et 3**). Avec le 4-bromonitrobenzène, le 4-bromobenzaldéhyde et 4-bromobenzoate d'éthyle, les produits de diarylation **2** à **4** ont été obtenus de manière sélective avec des rendements de 38 à 41% (**Tableau 2**, **les entrées 1-3**).

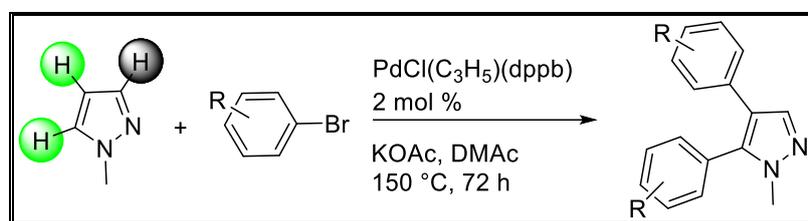


Schéma 27 : Diarylation pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole avec des bromures d'aryle

Des meilleurs résultats ont été obtenus en présence de 4-bromopropiophénone, 4-bromochlorobenzène et 4-bromofluorobenzène, 4-bromo-1,1'-biphényl, avec lesquels les produits **5-7** et **9** ont été isolés avec des rendements de 52-64% (**Tableau 2**, **entrées 4-6, 8**). En présence de 4-bromotoluène riche en électrons, le produit de couplage désiré **8** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 34%, en raison de la formation d'une quantité importante de produits de mono-arylation (**Tableau 2**, **entrée 7**).

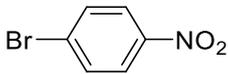
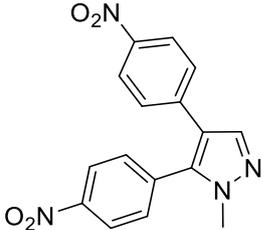
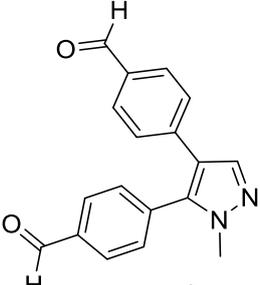
Quelques réactions ont également été réalisées en utilisant 2% en mole de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur. Les rendements sont similaires ou inférieurs à ceux obtenus en présence du catalyseur $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (**Tableau 2**, **entrées 1a-4a**).

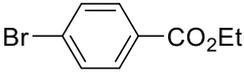
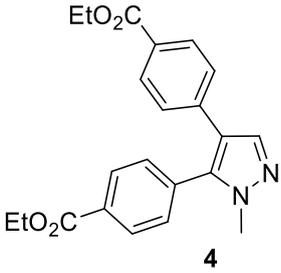
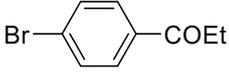
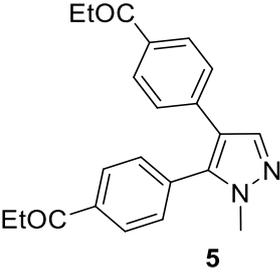
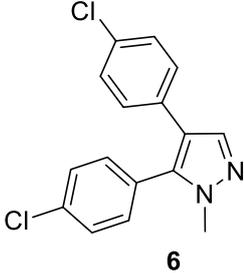
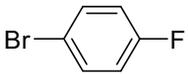
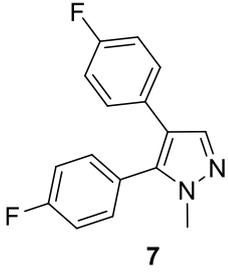
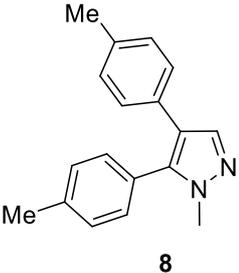
Ensuite, nous avons étudié la réactivité des bromures d'aryle substitués en *mé*ta et *ortho* en présence du 1-méthylpyrazole. Des résultats assez similaires à ceux obtenus avec des bromures d'aryle *para*-substitués ont été obtenus. Le produit majoritaire est issu de la diarylation en position C4 et C5, cependant, on note la présence de produit intermédiaire mono-arylés **1a** et **1b**. En présence de 3-bromobenzonitrile, 3-(trifluorométhyl)bromobenzène

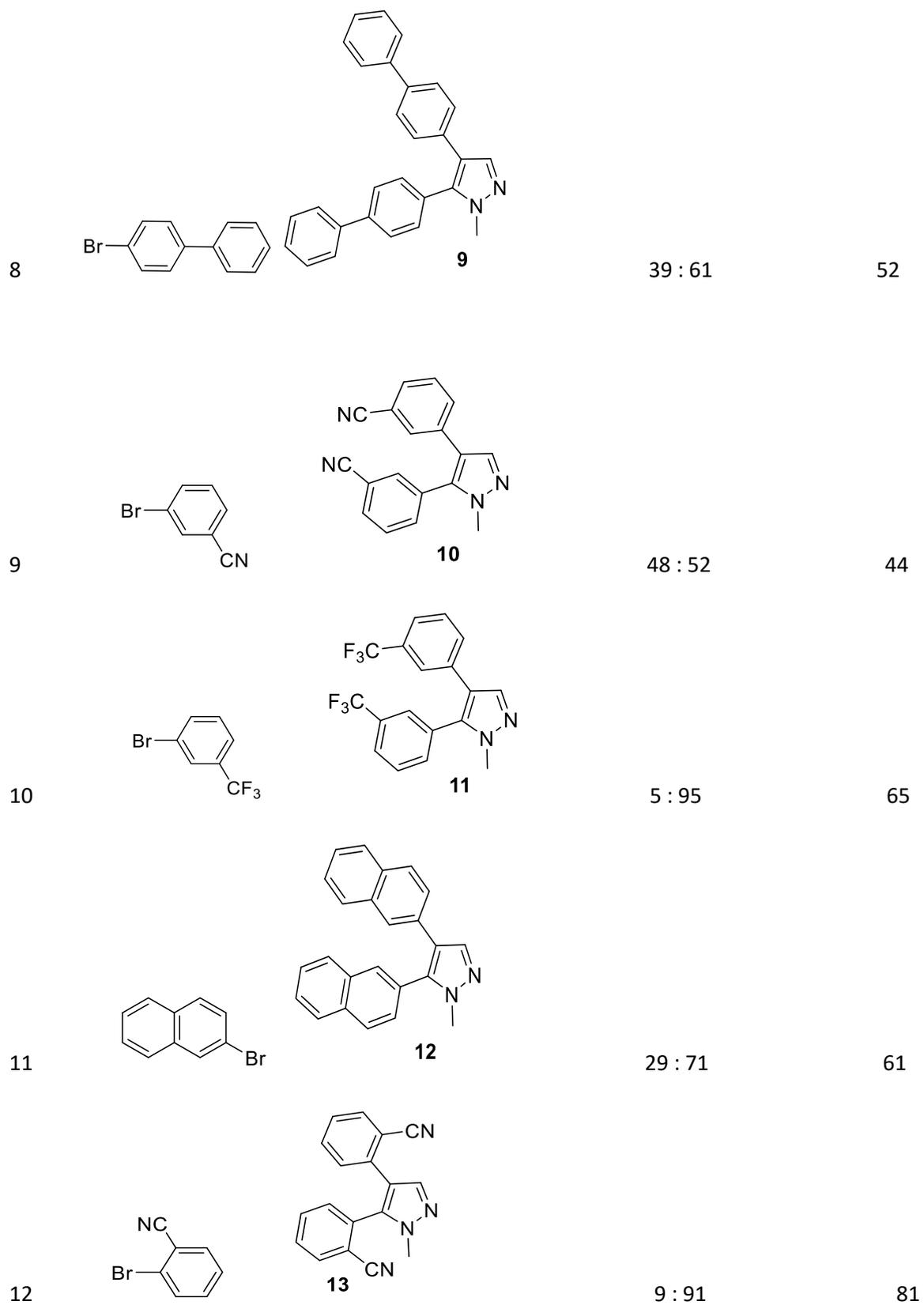
ou le 2-bromonaphtalène, les produits de diarylation **10**, **11** et **12** ont été isolés avec un rendement respectif de 44%, 65% et 61%, (**Tableau 2**, les entrées **9-11**).

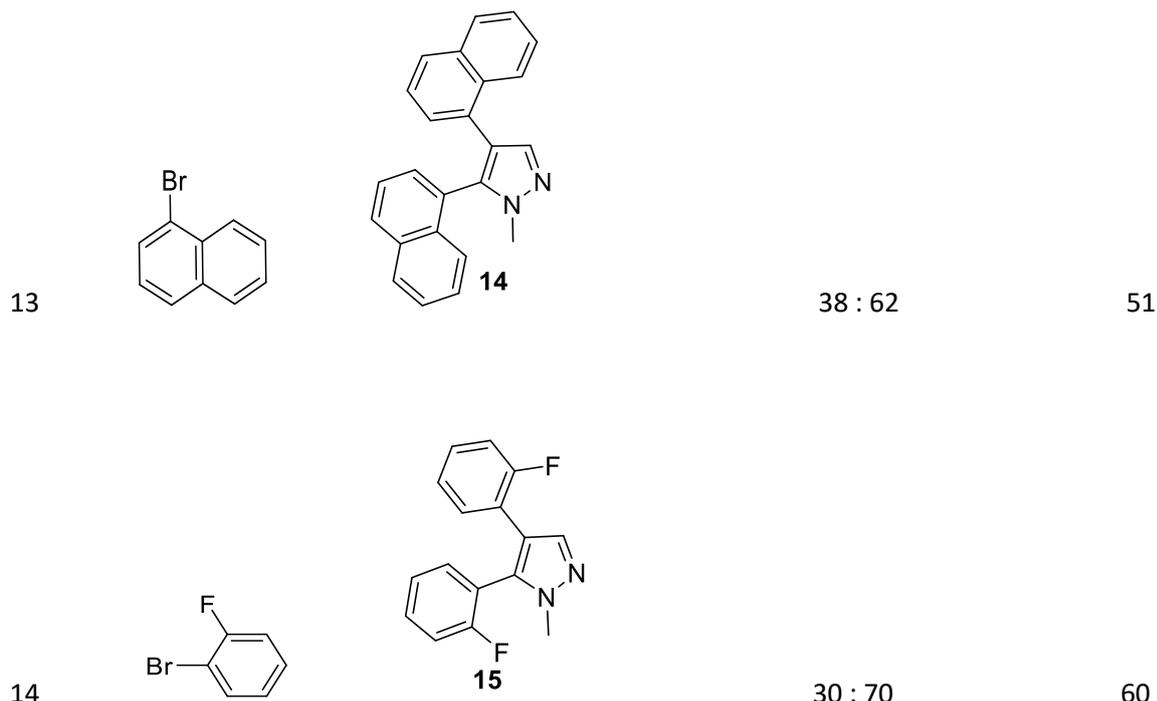
Même avec des bromures aryle plus encombrés, tels que le 2-bromobenzonitrile et le 1-bromonaphtalène les produits de couplage **13** et **14** sont obtenus avec un rendement respectif de 81% et 51% (**Tableau 2**, entrées **12** et **13**). Avec le 2-fluorobromobenzène le produit de couplage **15** a également été isolé avec un bon rendement de 60% (**Tableau 2**, entrée **14**).

Tableau 2 : La diarylation pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole avec des bromures d'aryle substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produit	Rapport	Rendement isolé
			a+b : c	de c (%)
1			33 : 67	41
1a			33 : 67	42
1b			38 : 62	30
2			39 : 61	38
2a			40 : 60	37
2b			38 : 62	28

3			38 : 62	40
3a			59 : 41	34
4			29 : 71	64
4a			59 : 41	34
5			30 : 70	60
6			40 : 60	54
7			61 : 39	34





Conditions : PdCl(C₃H₅)(dppb) (0,02 mmol), bromure d'aryle (3 mmoles), 1-méthylpyrazole (1 mmol), KOAc (6 mmol), DMAc (4 ml), 72 h, 150°C.

II.3.3.2. Réactivité du 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène avec le 1-méthylpyrazole :

La réactivité du 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène est très différente des autres bromures d'aryle. En effet, en présence de 3 équivalents de ce réactif, la formation d'une grande quantité du pyrazole **17** triarylé en positions 3,4 et 5, est observée avec un rapport **16**:**17** de 33:67 (**Schéma 28**). Afin d'obtenir des sélectivités plus élevées, nous avons évalué le nombre d'équivalents du bromure d'aryle. En présence de 2,1 équivalents du bromure d'aryle ; le pyrazole diarylé **16** a été obtenu avec un rendement de 46%, tandis qu'avec 4 équivalents de bromure d'aryle, **17** a été isolé en un rendement de 67%.

II.3.3.3. Réactivité de la 3-bromopyridine, de la 3-bromoquinoléine et de la 4-bromoisoquinoléine avec le 1-méthylpyrazole :

Nous avons également étudié la réactivité avec les bromures d'hétéroaryle (**Tableau 3**, entrées **15-17**). La 3-bromopyridine, la 3-bromoquinoléine et la 4-bromoisoquinoléine, donnent des produits de diarylation **18-20** avec des rendements modérés.

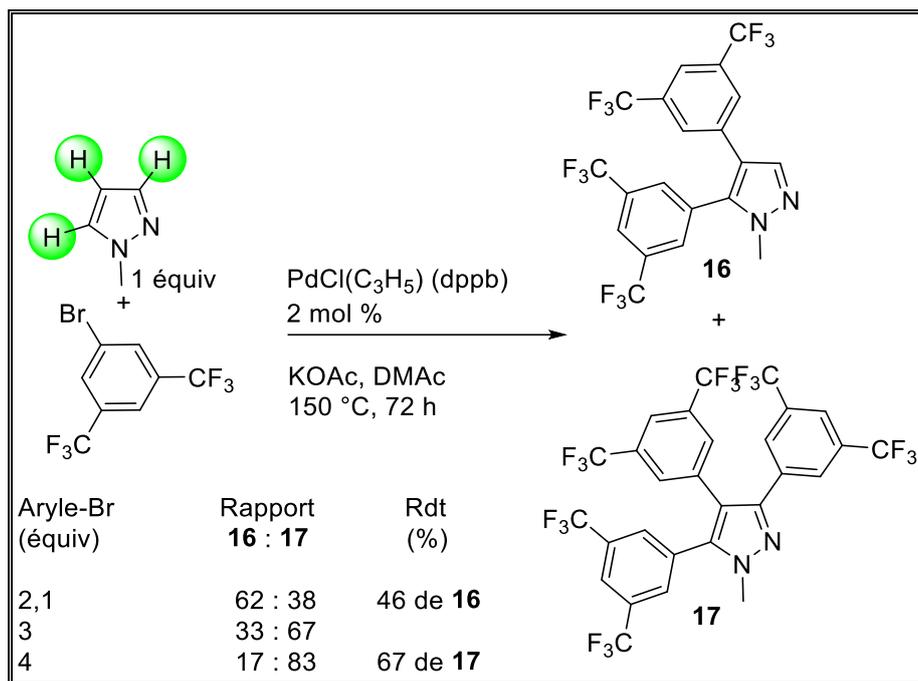


Schéma 28 : Di- et tri-arylation du 1-méthylpyrazole avec

3,5-bis (trifluorométhyl) bromobenzène pallado-catalysée

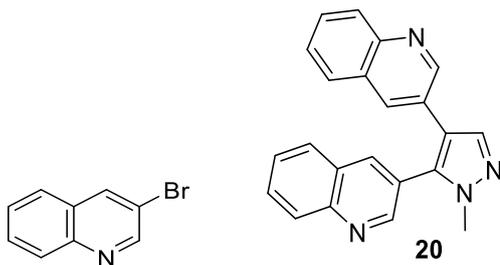
Tableau 3 : La diarylation pallado-catalysée de 1-méthylpyrazole avec des bromures d'hétéroaryle

Entrée	Bromure d'aryle	Produit	Rapport a+b : c	Rendement isolé de c (%)
--------	-----------------	---------	------------------------	---------------------------------

15			37 : 63	48
----	--	--	---------	----

16			40 : 60	42
----	--	--	---------	----

17



34 : 66

53

Conditions : PdCl(C₃H₅)(dppb) (0,02 mmol), bromure d'aryle (3 mmoles), 1-méthylpyrazole (1 mmol), KOAc (6 mmol), DMAc (4 ml), 72 h, 150°C.

II.3.3.4. Réactivité des 1-phénylpyrazoles avec des bromures d'aryle :

Enfin, nous avons évalué la réactivité du 1-phénylpyrazole (**Schéma 29**). La présence du substituant phényle sur l'atome d'azote ou un substituant méthyle en position C3 ne modifie pas significativement la réactivité des pyrazoles. Lorsqu'on utilise 1 équivalent de 1-phénylpyrazole **21** ou 1-phényl-3-méthylpyrazole **23**, avec 3 équivalents de 4-bromobenzonitrile, les produits de diarylation **22** et **24** ont été obtenus avec des rendements similaires de 40% et 43%, respectivement. Un rendement élevé de 78% (produit **25**) a été obtenu en présence de 3,5-bis(trifluorométhyle)bromobenzène avec le partenaire de couplage 1-phényl-3-méthylpyrazole.

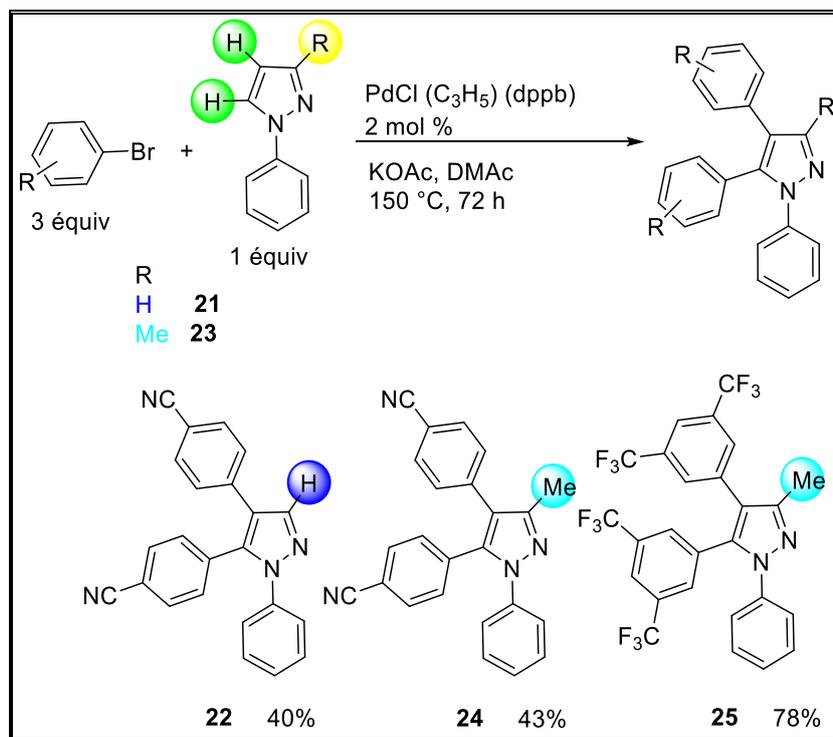


Schéma 29 : La diarylation catalysée au palladium des 1-phénylpyrazoles **21** et **23** avec des bromures d'aryle

II.4. Mécanisme proposé pour la diarylation pallado-catalysée du 1-méthylpyrazole :

Nous avons proposé un mécanisme pour la diarylation du 1-méthylpyrazole par la voie CMD impliquant un ligand acétate (**Schéma 30**). La première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle, et la base peut se coordiner au métal par échange de ligand avec le bromure. Comme l'énergie d'activation de la liaison C-H en position C5 est plus faible donc il est plus facile d'activer cette liaison par rapport à la position C4 [65]. Ensuite, l'activation se produit par l'intermédiaire de coordination de l'hétéroaromatique au complexe de Pd, et la dernière étape est l'élimination réductrice pour donner le produit mono-arylé. La même procédure se répète pour la formation de produit de diarylation à partir de produit mono-arylé.

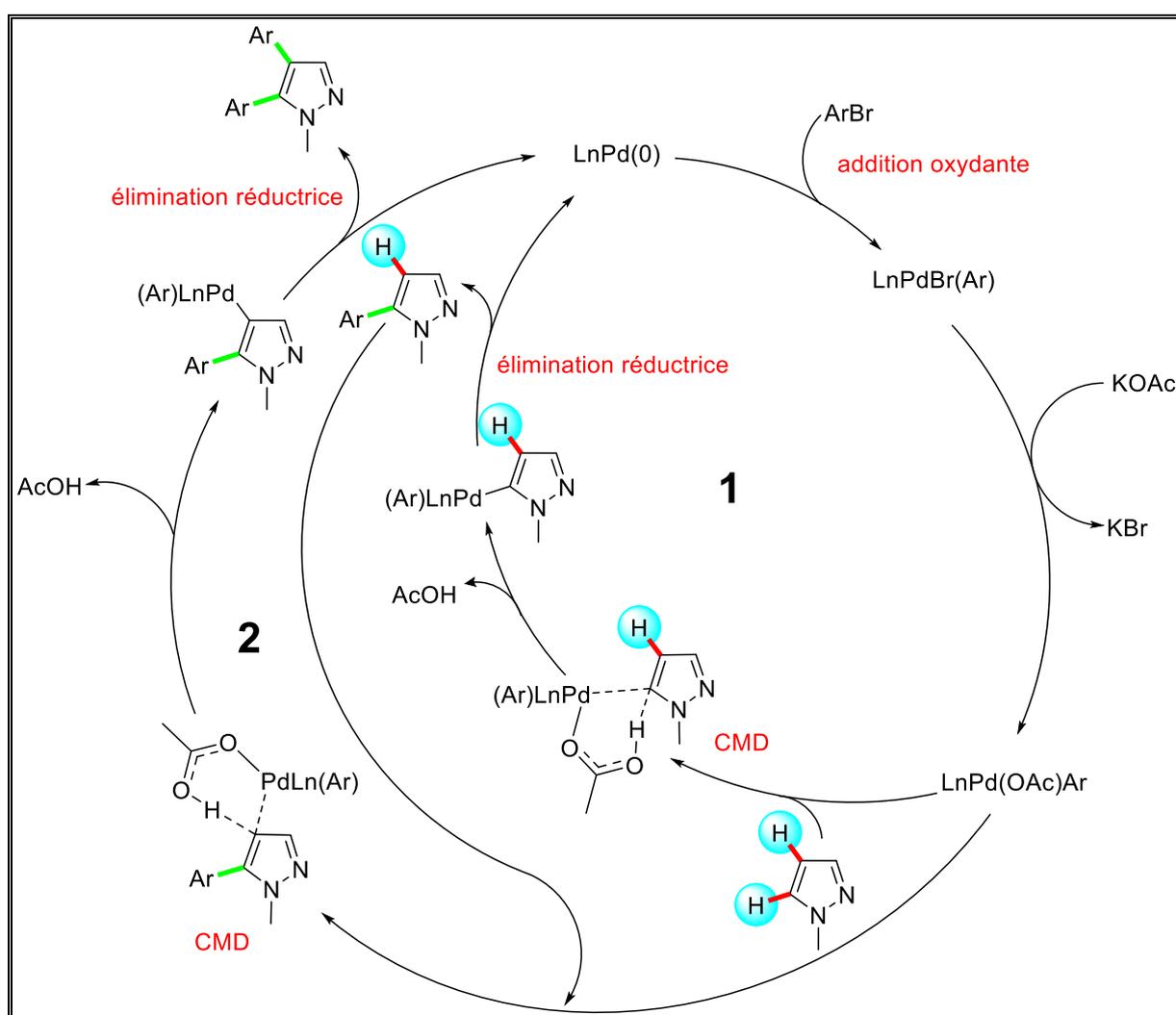


Schéma 30 : Mécanisme proposé pour la diarylation du 1-méthylpyrazole

II.5. Conclusion :

En conclusion, nous avons élaboré une méthode efficace pour la diarylation directe des pyrazoles en C4 et C5. La réaction est plus efficace lorsqu'on utilise le complexe $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2 mol %) comme catalyseur avec KOAc (6 equiv) comme base dans le solvant DMAc (4 ml) à une température de 150 °C durant 72h.

En profitant des énergies d'activation relativement similaires des positions C4 et C5 de pyrazoles par rapport à C3 pour l'activation de liaison C-H catalysée au Pd, nous avons montré dans ce chapitre que toute une gamme de bromures d'(hétéro)aryles réagissent de manière similaire à des positions à la fois C4 et C5 de pyrazoles, mais sans arylation en position C3, l'utilisation du 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène permet d'obtenir en une étape le dérivé trisubstitué **17**. Il convient de noter que ce protocole qui emploie une charge modérée d'un catalyseur stable à l'air et d'une base peu coûteuse, est compatible avec une gamme de fonctions, y compris les réactifs électro-attracteurs tels que : le chloro, le groupe formyle, propionyle, ester, nitrile ou nitro sur le bromure d'aryle.

Les principaux sous-produits de ces couplages sont KBr / AcOH au lieu des sels métalliques avec des modes opératoires de couplage plus classique. Pour cette raison, ce processus donne accès plus simple et plus écologique à ces diarylpyrazoles.

Ce travail constitue une bonne contribution à la fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'hétérocycles par la catalyse au palladium et à la synthèse sélective d'une variété de dérivés fonctionnels 4,5-diaryl pyrazoles.

II.6. Partie expérimentale :

II.6.1. Techniques et appareillages utilisés :

II.6.1.1. Mode opératoire :

II.6.1.1.1 Procédure générale :

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, les bromures d'aryle (1,5 mmol), KOAc (3 mmol), $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, (0,02 mmol), 1-méthylpyrazole (0,5 mmol) et le DMAc (4 ml). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 72 h. Le solvant

est évaporé sous vide puis le produit est chromatografié sur colonne de silice avec l'éluant Pentane / Ether.

II.6.1.1.2 Préparation du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) :

Dans un tube de Schlenk de 40 ml séché au four équipé d'un barreau aimanté sous agitation magnétique et sous argon, on introduit le [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (182 mg, 0,5 mmol) et le dppb (1,4-Bis(diphénylphosphino)butane) (426 mg, 1 mmol) et 10 ml de dichlorométhane anhydre a été ajouté, puis la solution est agitée à la température ambiante pendant vingt minutes. Après l'élimination du solvant sous vide, on analyse le produit par la ³¹P NMR (81 MHz, CDCl₃) il a un pic caractéristique à $\delta = 19,3$ (s).

II.6.1.2. Chromatographies :

Les réactions sont suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et sont révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014 : colonne Supelco EquityTM -5 Fused Silica capillary column 30M x 0,25 mm épaisseur du film : 0,25 μ M.

II.6.1.3. Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Bruker 300 et AM 400. Les spectres ont été effectués à 20°C et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm, $\delta = 10^{-6}$). La référence interne prise pour le CDCl₃ est de 7,28 ppm pour le ¹H et 77,20 ppm pour le ¹³C. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont comptés positivement par rapport au T.M.S. Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type :

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

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s (Singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplets), q (quadruplet), m (multiplet) et br s (singulier large : bonde). Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

II.6.2. Caractérisations spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C [64]:

Les spectres RMN du proton sont en accord avec les structures proposées. Ils présentent les signaux ou groupes de signaux caractéristiques des différents types de protons. Nous donnons à titre d'exemple les spectres RMN ^1H des composés **2** (Figure 1) et **4** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Aussi, les spectres RMN ^{13}C des mêmes composés **2** et **4** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

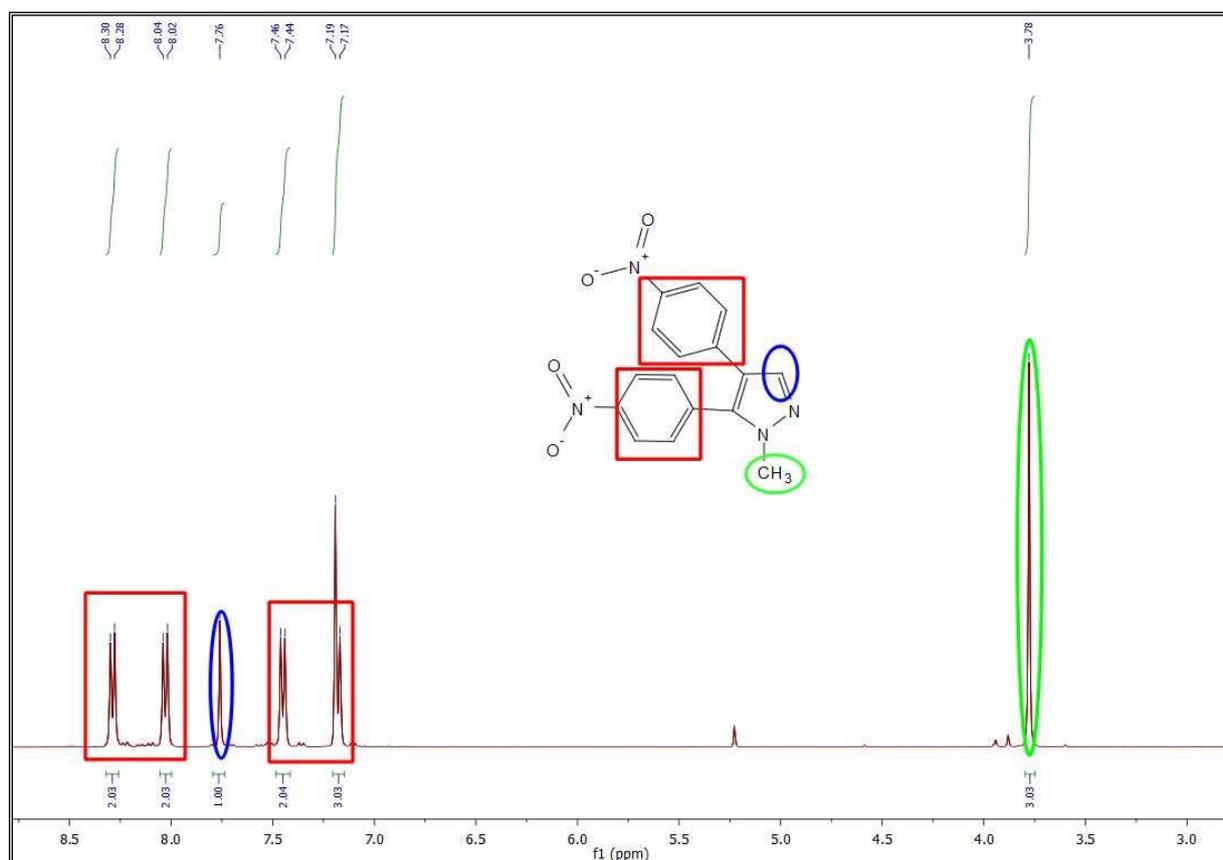


Figure 1 : Spectre RMN ^1H du composé **2** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H du composé **2** permet de repérer les signaux suivants :

- Un doublet d'intégration 2H situé à 8,29 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 8,03 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 7,76 ppm correspondant au proton pyrazolique.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,45 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,18 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 3,78 ppm correspondant aux protons (N- CH_3).

Les données relatives à la RMN du ^{13}C du composé **2** (Figure 2) confirment l'obtention de ce composé:

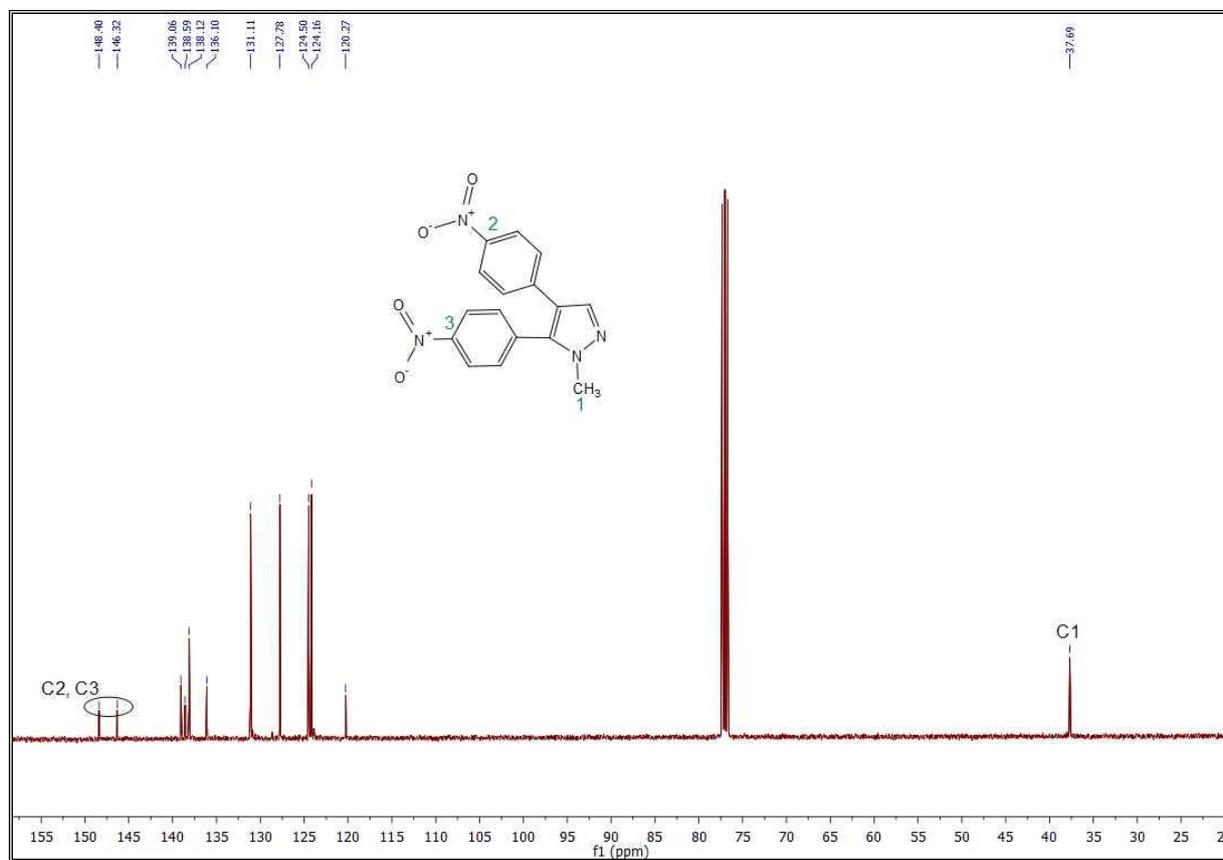


Figure 2 : Spectre RMN ^{13}C du composé **2** enregistré dans le CDCl_3 à 100 MHz

- Deux pics à 148,3 ppm et 146,3 ppm relatif au carbone C2 et C3.
- Un pic à 37,7 ppm relatif au carbone C1.

Le spectre RMN ^1H de composé **4** (Figure 3) :

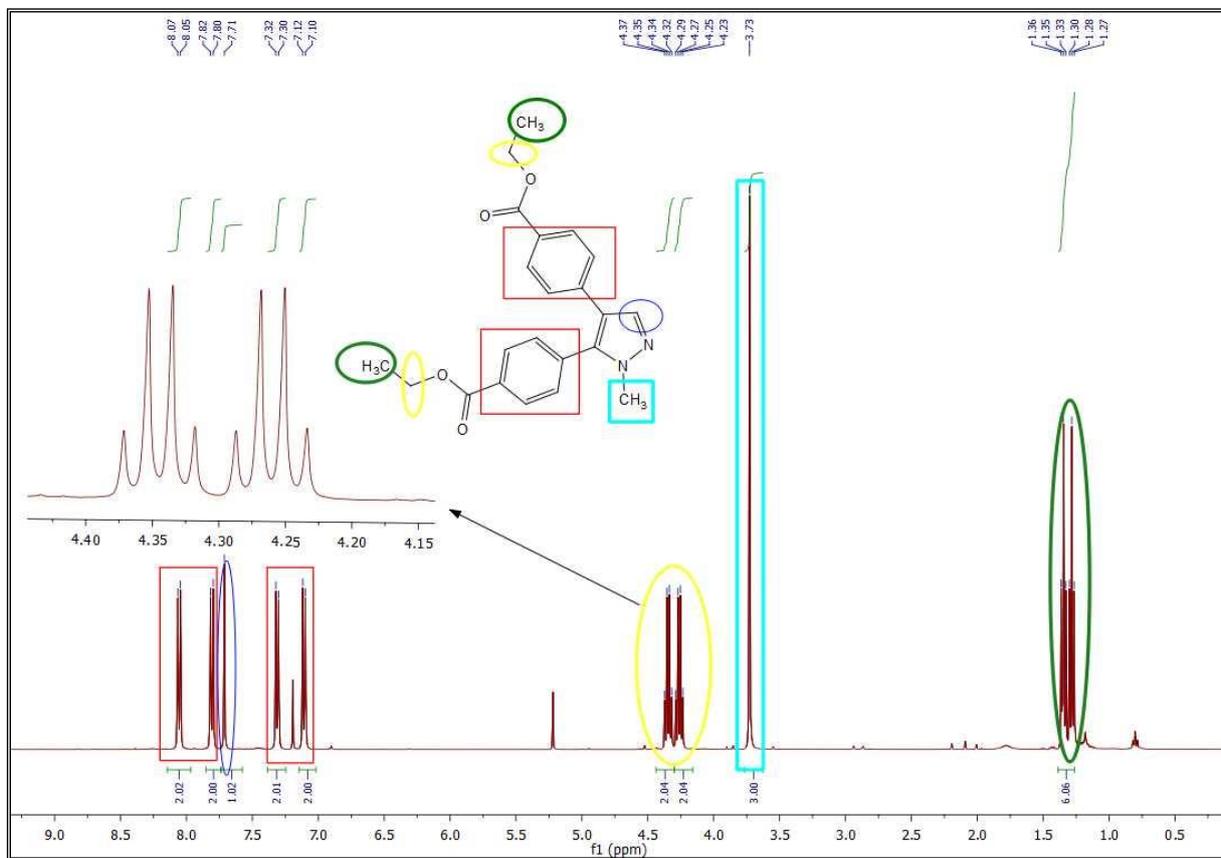


Figure 3 : Spectre RMN ^1H du composé **4** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H de composé **4** permet de repérer les signaux suivants :

- Un doublet d'intégration 2H situé à 8,06 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,81 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 7,71 ppm correspondant au proton pyrazolique.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,31 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,11 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un quadruplet d'intégration 2H situé à 4,35 ppm correspond aux 2 protons (-O-CH $_2$ -CH $_3$).
- Un quadruplet d'intégration 2H situé à 4,26 ppm correspond aux 2 protons (-O-CH $_2$ -CH $_3$).
- Un singulet d'intégration 3H situé à 3,73 ppm correspondant aux protons (N-CH $_3$).

- Un triplet d'intégration 3 protons situés à 1,35 ppm correspond aux 3 protons (CH₂-CH₃).
- Un triplet d'intégration 3 protons situés à 1,28 ppm correspond aux 3 protons (CH₂-CH₃).

Les données relatives à la RMN du ¹³C confirment l'obtention du composé **4** (Figure 4):

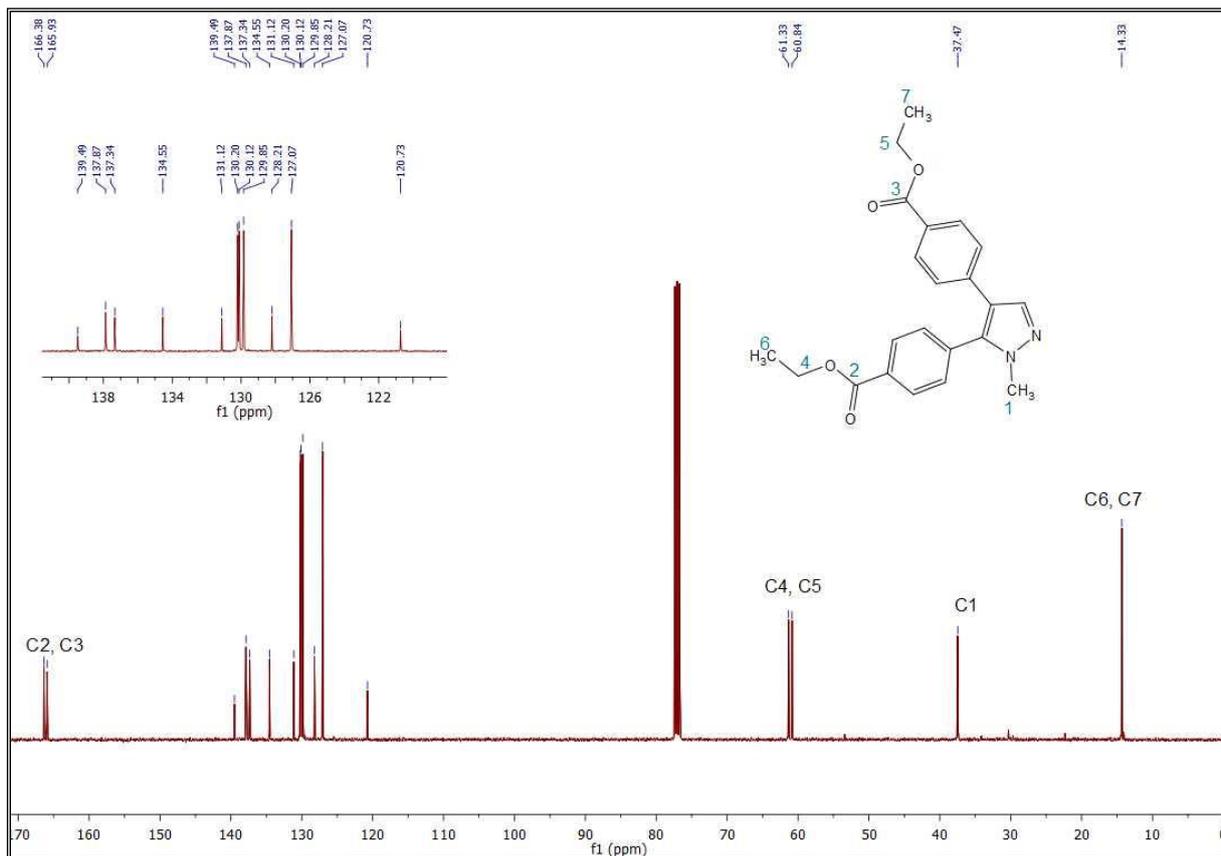
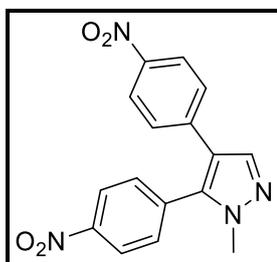


Figure 4 : Spectre RMN ¹³C du composé **4** enregistré dans CDCl₃ à 100 MHz

- Deux pics à 166,4 ppm et 165,9 ppm relatif au carbone C2 et C3.
- Deux pics à 61,3 ppm et 60,8 ppm relatif au carbone C4 et C5.
- Un pic à 37,5 ppm relatif au carbone C1.
- Un pic à 14,4 ppm relatif au carbone C6 et C7.

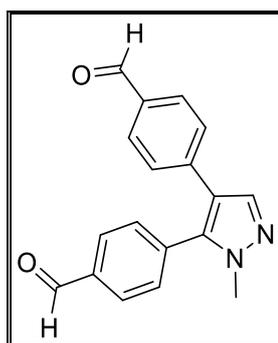
- 1-méthyl-4,5-bis[(4-nitrophényl)]-pyrazole (2) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,29 (d; J = 8,5 Hz; 2H) ; 8,03 (d; J = 8,5 Hz; 2H) ; 7,76 (s; 1H), 7,45 (d; J = 8,5 Hz; 2H) ; 7,18 (d; J = 8,5 Hz; 2H) ; 3,78 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 148,3; 146,3; 139,1; 138,6; 138,1; 136,1; 131,1; 127,8; 124,5; 124,2; 120,3; 37,7.

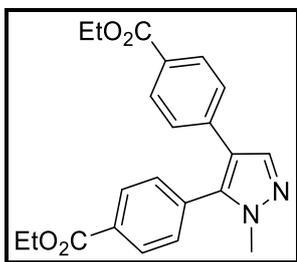
- 1-méthyl-4,5-bis[(4-formylphényl)]-pyrazole (3) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 10,03 (s; 1H); 9,85 (s; 1H); 7,93 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,75 (s; 1H); 7,66 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,43 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,20 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 3,78 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 191,5; 191,3; 138,9; 139,4; 138,1; 136,6; 135,9; 134,4; 130,8; 130,3; 130,1; 127,7; 120,7; 37,5.

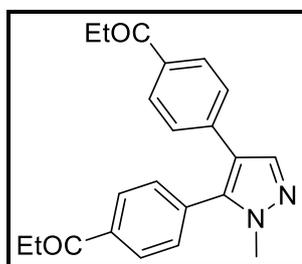
• 1-méthyl-4,5-bis[(4-benzoate d'éthyle)]-pyrazole (4) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,06 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,81 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,71 (s; 1H); 7,31 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,11 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,35 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 4,26 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 3,73 (s; 3H); 1,35 (t; J = 7,6 Hz; 3H); 1,28 (t; J = 7,6 Hz; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 166,4; 165,9; 139,5; 137,9; 137,3; 134,5; 131,1; 130,2; 130,1; 129,8; 128,2; 127,1; 120,7; 61,3; 60,8; 37,5; 14,4; 14,3.

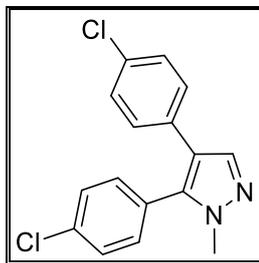
• 1-méthyl-4,5-bis[(4-propionyl-phényl)]-pyrazole (5) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,98 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,76 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,75 (s; 1H); 7,35 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,14 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 3,74 (s; 3H); 2,98 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 2,87 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 1,20 (t; J = 7,6 Hz; 3H); 1,12 (t; J = 7,6 Hz; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 200,2; 200,1; 137,4; 137,2; 134,7; 134,6; 130,4; 128,6; 128,4; 127,2; 37,5; 31,9; 31,6; 8,3; 8,1.

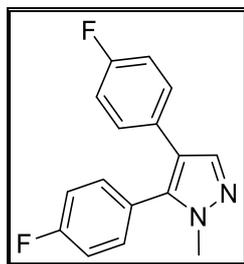
- 1-méthyl-4,5-bis[(4-chlorophényl)]-pyrazole (6) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,75 (s; 1H); 7,34 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,15 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,12 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,99 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 3,74 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 137,5; 135,2; 132,1; 131,4; 131,2; 129,4; 128,7; 128,6; 128,5; 120,3; 37,4.

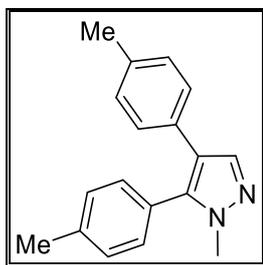
- 1-méthyl-4,5-bis[(4-fluorophényl)]-pyrazole (7) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,65 (s; 1H); 7,19 (m; 2H); 7,07 (t; J = 8,0 Hz; 2H); 7,01 (dd; J = 8,0; 5,0 Hz; 2H); 6,84 (t; J = 8,0 Hz; 2H); 3,70 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 163,1 (d; J = 249,5 Hz); 161,5 (d; J = 249,5 Hz); 138,8; 137,3; 132,0 (d; J = 8,7 Hz); 128,9 (d; J = 8,7 Hz); 126,1 (d; J = 3,2 Hz); 120,4; 116,2 (d; J = 22,2 Hz); 115,4 (d; J = 22,2 Hz); 37,2.

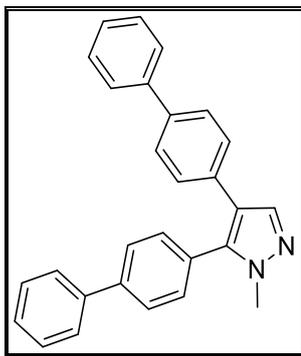
- 1-méthyl-4,5-bis[(4-méthylphényl)]-pyrazole (8) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,63 (s; 1H); 7,14 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,08 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,00 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,95 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 3,70 (s; 3H); 2,34 (s; 3H); 2,21 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 139,9; 138,7; 137,3; 135,7; 130,2; 130,0; 129,6; 129,1; 127,4; 127,2; 121,0; 37,2; 21,4; 21,1.

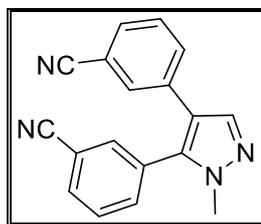
- 4,5-bisbiphenyl-4-yl-1-méthylpyrazole (9) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,73 (s; 1H); 7,63 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,59 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,49 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,45-7,28 (m; 9H); 7,27-7,20 (m; 3H); 3,78 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 141,6; 140,7; 140,2; 139,7; 138,8; 137,6; 132,1; 130,6; 129,3; 128,9; 128,7; 127,8; 127,7; 127,6; 127,2; 127,1; 127,0; 126,8; 120,8; 37,4.

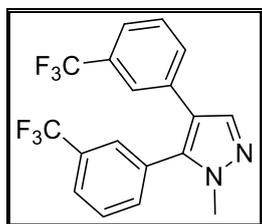
• 3-(2-méthylpyrazole-3-yl)-benzonitrile (10) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,77 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,73 (s; 1H); 7,61 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,58 (s; 1H); 7,52 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,47 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,37 (s; 1H); 7,33 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,28 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 3,79 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 137,8; 134,3; 133,8; 133,3; 132,9; 131,6; 131,2; 130,7; 130,2; 130,1; 129,5; 119,9; 118,9; 117,7; 113,8; 112,9; 37,5.

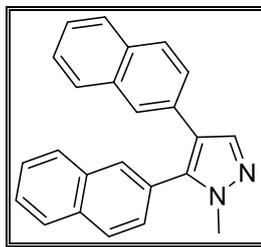
• 1-méthyl-4,5-bis[(3-trifluorométhylphényl)]-pyrazole (11) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,79 (s; 1H); 7,66 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,55-7,48 (m; 2H); 7,42 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,34 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,29 (s; 1H); 7,23 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,19 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 3,74 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 138,7; 137,1; 133,4; 133,3; 131,7 (q; J = 32,8 Hz); 131,0 (q; J = 32,8 Hz); 130,8; 130,5; 129,7; 129,0; 126,8 (q; J = 3,8 Hz); 125,9 (q; J = 3,8 Hz); 124,0 (q; J = 3,8 Hz); 123,9 (q; J = 272,3 Hz); 123,7 (q; J = 272,3 Hz); 123,0 (q; J = 3,8 Hz); 120,4; 37,4.

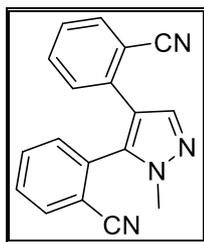
• 1-méthyl-4,5-dinaphtalène-2-ylpyrazole (12) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,85-7,70 (m; 5H); 7,64 (m; 1H); 7,63 (s; 1H); 7,55-7,42 (m; 4H); 7,33-7,25 (m; 3H); 7,18-7,15 (m; 1H); 3,80 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 137,8; 133,6; 133,3; 133,2; 131,9; 130,6; 129,7; 128,7; 128,2; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6; 127,5; 126,9; 126,8; 126,2; 126,0; 125,6; 125,4; 37,5.

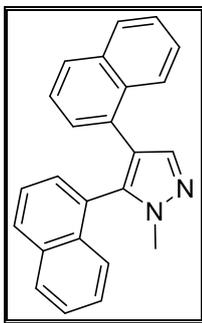
• 2,2'-(1-méthyl-1H-pyrazole-4,5-diyl)dibenzonitrile (13) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,75 (s; 1H); 7,67 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,60 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,53 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,50 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,42-7,33 (m; 2H); 7,24 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,10 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 3,77 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 138,8; 137,6; 136,2; 133,6; 133,5; 133,1; 133,0; 132,7; 132,2; 130,9; 129,9; 127,4; 119,8; 118,4; 116,9; 114,0; 112,2; 37,6.

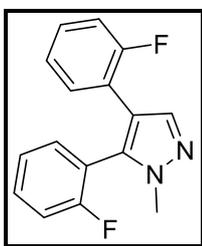
• 1-méthyl-4,5-di naphthalène-1-yl pyrazole (14) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,07 (d; J= 8,0 Hz; 1H); 7,80-7,73 (m; 3H); 7,69 (d; J= 8,0 Hz; 1H); 7,55 (d; J= 8,0 Hz; 2H); 7,43-7,22 (m; 6H); 7,08 (t; J= 7,8 Hz; 1H); 7,00 (d; J= 8,0 Hz; 1H); 3,62 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 140,2; 139,8; 133,6; 133,5; 132,5; 132,4; 130,7; 129,4; 129,1; 128,5; 128,1; 127,7; 127,5; 127,1; 127,0; 126,2; 125,9; 125,8; 125,6; 125,3; 125,2; 125,1; 120,8; 37,4.

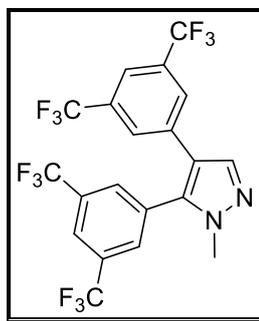
• 4,5-bis-(2-fluorophényl)-1-méthylpyrazole (15) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,72 (s; 1H); 7,40-7,33 (m; 1H); 7,16-7,05 (m; 4H); 6,97-6,85 (m; 3H); 3,72 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 161,2 (d; J= 249,0 Hz); 161,1 (d; J= 249,0 Hz); 139,1; 139,0; 135,1; 132,1 (d; J= 5,3 Hz); 131,3 (d; J= 8,1 Hz); 130,2 (d; J= 3,5 Hz); 128,1 (d; J= 8,2 Hz); 124,5 (d; J= 3,7 Hz); 123,9 (d; J= 3,6 Hz); 120,5 (d; J= 14,7 Hz); 118,1 (d; J= 15,8 Hz); 116,2 (d; J= 21,6 Hz); 115,8 (d; J= 22,3 Hz); 37,3.

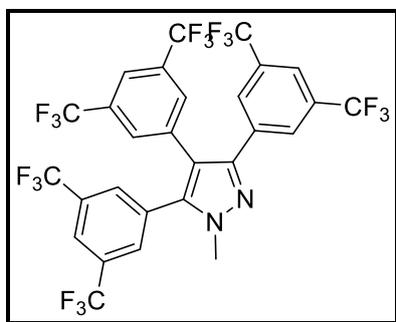
- 1-méthyl-4,5-bis-3,5-bis(trifluorométhyl)phényl-pyrazole (16) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,95 (s; 1H); 7,78 (s; 1H); 7,71 (s; 2H); 7,63 (s; 1H); 7,43 (s; 2H); 3,80 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 137,8; 137,5; 134,2; 133,1 (q; J= 32,8 Hz); 132,2 (q; J= 32,8 Hz); 131,6; 130,2 (m); 127,1 (m); 123,3 (m); 122,8 (q; J= 272,3 Hz); 122,6 (q; J= 272,3 Hz); 120,4 (m); 119,8; 37,6.

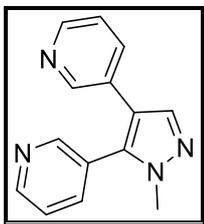
- 3,4,5-tris-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1-méthylpyrazole (17) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,91 (s; 1H); 7,81 (s; 2H); 7,75 (s; 1H); 7,72 (s; 1H); 7,65 (s; 2H); 7,39 (s; 2H); 3,90 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 146,0; 140,3; 133,9; 133,7; 133,1; 133,0 (q; J= 32,0 Hz); 132,5 (q; J= 32,0 Hz); 132,1 (q; J= 32,0 Hz); 130,7; 130,0 (m); 127,6 (m); 123,4 (m); 122,7 (q; J= 272,5 Hz); 122,5 (q; J= 272,5 Hz); 122,4 (q; J= 272,5 Hz); 121,8 (m); 121,4 (m); 118,0; 38,0.

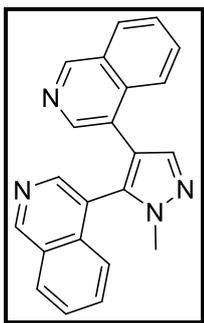
- 1-méthyl-4,5-di(pyridin-3-yl)pyrazole (18) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,65 (s; 1H); 8,53 (s; 1H); 8,36 (bs; 2H); 7,71 (s; 1H); 7,60-7,50 (m; 1H); 7,40-7,30 (m; 2H); 7,15-7,05 (m; 1H); 3,76 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 150,8; 150,3; 148,4; 147,5; 137,8; 137,4; 137,0; 134,7; 126,0; 123,8; 123,5; 118,7; 37,5.

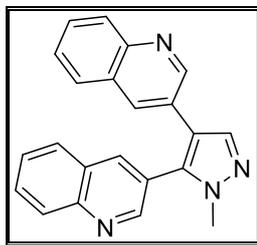
- 1-méthyl-4,5-di(isoquinoléine-4-yl)pyrazole (19) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 9,12 (s; 1H); 8,95 (s; 1H); 8,31 (s; 1H); 8,04 (s; 1H); 7,96 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,92 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,85-7,80 (m; 2H); 7,65-7,30 (m; 5H); 3,70 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 153,8; 151,4; 144,6; 143,1; 140,0; 137,2; 134,9; 134,8; 131,7; 130,6; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,8; 127,2; 124,4; 124,0; 123,8; 121,0; 118,0; 37,6.

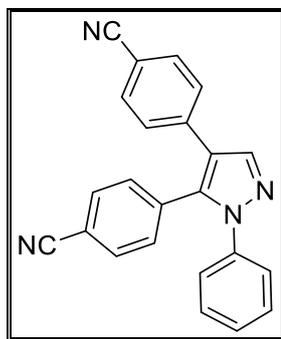
- 1-méthyl-4,5-di(quinol-3-yl)pyrazole (20) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,79 (s; 1H); 8,63 (s; 1H); 8,10 (s; 1H); 8,09 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,92 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,90-7,85 (m; 2H); 7,78-7,70 (m; 2H); 7,60-7,50 (m; 3H); 7,39 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 3,84 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 150,6; 150,0; 148,0; 146,6; 138,1; 137,4; 137,3; 133,2; 130,8; 129,6; 129,2; 129,1; 128,0; 127,9; 127,7; 127,6; 127,4; 126,9; 125,8; 123,1; 119,2; 37,7.

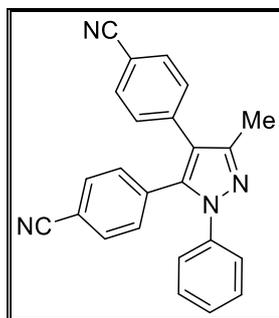
- 1-phényl-4,5-bis[(4-cyanophényl)]-pyrazole (22) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,90 (s; 1H); 7,53 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,50 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,30-7,26 (m; 3H); 7,22-7,10 (m; 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 147,9; 139,0; 138,7; 137,6; 134,2; 132,4; 132,3; 130,7; 130,3; 129,2; 128,0; 125,2; 120,6; 118,6; 118,1; 112,4; 110,7.

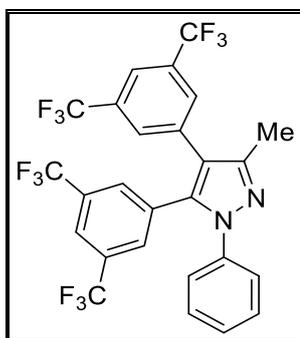
- 1-phényl-3-méthyl-4,5-bis[(4-cyanophényl)]-pyrazole (24) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,54 (d; J= 8,2 Hz; 2H); 7,45 (d; J= 8,2 Hz; 2H); 7,30-7,24 (m; 3H); 7,20-7,10 (m; 4H); 7,04 (d; J= 8,2 Hz; 2H); 2,33 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 147,9; 139,1; 138,7; 137,7; 134,2; 132,4; 132,3; 130,7; 130,3; 129,2; 128,0; 125,2; 120,6; 118,6; 118,1; 112,4; 110,7; 12,6.

- 4,5-bis-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-3-méthyl-1-phénylpyrazole (25) :



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,72 (d; J= 7,5 Hz; 2H); 7,51 (s; 2H); 7,32 (s; 2H); 7,31-7,27 (m; 3H); 7,20-7,13 (m; 2H); 2,38 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 147,9; 138,6; 137,8; 134,6; 131,1 (q; J= 33,3 Hz; 4C); 131,3; 130,0 (m); 129,7 (m); 129,4; 128,5; 125,4; 122,9 (q; J= 272,6 Hz); 122,6 (q; J= 273,4 Hz); 122,2 (quint.; J= 4,0 Hz); 120,8 (quint.; J= 4,0 Hz); 119,7; 12,5.

Chapitre III :
Diarylations directes d'Imidazole en présence
de catalyseurs du palladium

III.1. Introduction :

Les imidazoles 2,5-diarylés sont des composés importants en raison de leurs propriétés biologiques. Par exemple, Fenflumizol et Trifenagrel sont des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (**Schéma 31**).

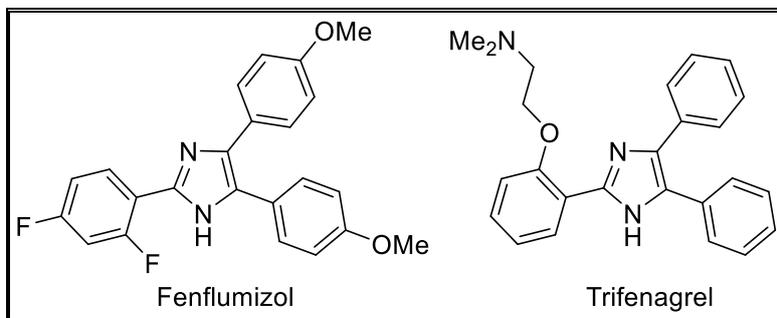


Schéma 31 : Des exemples de 2,5-diaryl bioactif d'imidazole

III.2. Rappels bibliographiques sur la réactivité des imidazoles dans les réactions d'activation C-H :

L'arylation régiosélective des dérivés d'imidazole en position C5 avec des halogénures d'aryle en utilisant un catalyseur au palladium a été largement décrite ces dernières années. D'autre part, la 2,5-diarylation d'imidazoles a attiré moins d'attention. Nous avons trouvé des conditions permettant l'accès à la diarylation d'imidazoles en C2 et C5 via une réaction en une seule étape.

Le choix de la base et du solvant a été jugé essentiel pour former ces produits avec des rendements élevés. L'utilisation de CsOAc comme base, le DMAc comme solvant et seulement 0,5% en moles de Pd(OAc)₂ comme catalyseur, permet d'obtenir les 2,5diaryl d'imidazoles avec des rendements modérés à bons à partir d'une grande variété de bromures d'aryle. Les substituants tels que les groupes fluoro, trifluorométhyle, formyle, acétyle, propionyle, ester ou nitrile sur le bromure d'aryle ont été tolérés. Les bromures d'aryle stériquement encombrés ou des bromures hétéroaryle peuvent également être utilisés. D'autre part, de façon surprenante la nature du substituant en position 1 sur le dérivé d'imidazole a une grande influence sur la réaction de couplage.

Les réactions de couplage croisées pallado-catalysées Suzuki, Stille ou de type Negishi sont parmi les méthodes les plus efficaces pour préparer des 2,5-diaryl-imidazole [66]; toutefois, ils exigent la préparation d'un dérivé organométallique. Dès 1990, Ohta et al. ont

décrit l'arylation directe d'hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryle via une procédure de type d'activation de la liaison C-H avec des rendements modérés à bons à l'aide de catalyseur Pd(PPh₃)₄ [3]. L'arylation directe pallado-catalysée des hétéroarènes utilisant des halogénures d'aryle en tant que partenaires de couplage est révélée être une méthode très puissante pour un accès plus simple et plus écologique à une grande variété d'hétérocycles connexes. En effet, les principaux sous-produits de cette réaction sont une base associée à HX, au lieu de sels métalliques produites dans les procédures de couplage les plus classiques [42, 44-46, 48-51, 67-71].

Toutefois, jusqu'à présent, l'arylation directe des imidazoles a attiré moins d'attention que l'arylation de thiophènes ou thiazoles, et dans la plupart des cas les mono-arylations ont été décrites [4, 72-88]. Le premier exemple de l'arylation directe en position C5 des imidazoles directe a été rapporté en 1992 par Ohta et al. en utilisant de chloropyrazine en tant que partenaire de couplage et 5% molaire de catalyseur Pd(PPh₃)₄ [72]. Plusieurs groupes ont décrit des conditions d'arylation intermoléculaires pallado-catalysée régiosélectives en position 2 ou 5 des imidazoles [4, 72-88].

Jusqu'à présent, à notre connaissance, seulement quelques exemples de diarylation pallado-catalysée sur les deux carbones d'imidazoles C2 et C5 en une seule étape ont été décrits [6, 7, 12, 61, 89-91]. En 1998, Miura et al. rapportent l'arylation du méthylimidazole en utilisant diverses conditions de réaction [12]. En présence de bromobenzène, ils ont observé la formation d'un mélange de produits d'arylation C5 et 2,5-diarylation dans un rapport 54:24 (**Schéma 32**).

Ils ont également rapporté que l'addition de 3 équivalents de Cul au mélange réactionnel, en utilisant comme partenaire de couplage l'iodobenzène, modifie considérablement la sélectivité de la réaction : un mélange de produits mono- et diarylation est obtenu dans un rapport 37:40. Il convient de noter que Cul favorise l'arylation d'imidazole en position C2. Bellina, Rossi et al. ont également étudié l'influence de plusieurs paramètres pour l'arylation d'imidazoles, et ont réussi dans quelques cas d'obtenir directement les imidazoles 2,5-diarylés bien que avec des rendements modérés [6].

Quelques imidazoles 2,5-diarylés ont également été préparés par Shibahara, Murai et al. en utilisant un catalyseur de Pd(II) associé à deux 1,10-phénanthroline en présence des iodures d'arylés en tant que partenaires de couplage [61, 91]. Cependant l'arylation directe

pallado-catalysée, jusqu'ici séquentielles reste la méthode la plus fiable pour la préparation d'imidazole 2,5-diaryle avec un bon rendement [92-94].

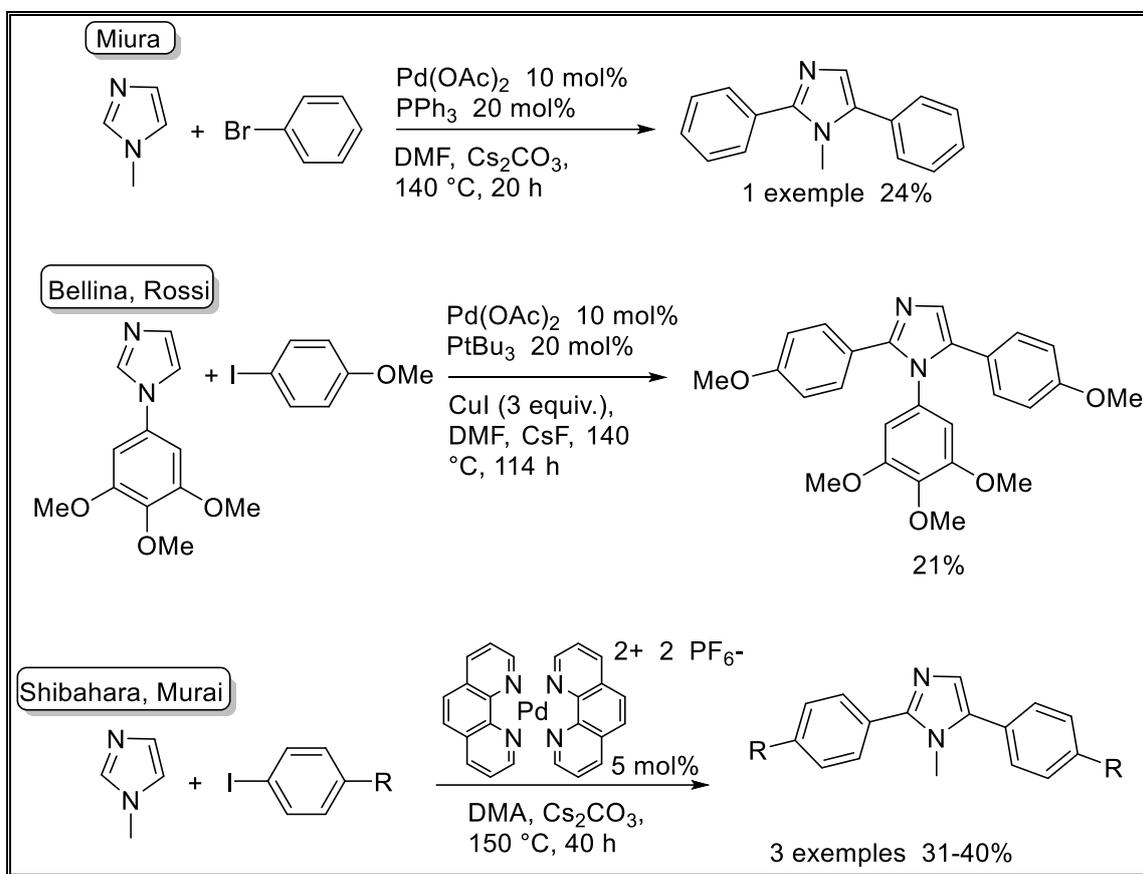


Schéma 32 : Exemples de diarylations d'imidazole Pd-catalysées en une seule étape

Par conséquent, la découverte de conditions efficaces pour le couplage direct d'halogénures d'aryle à deux positions C2 et C5 des dérivés d'imidazole en une seule étape constituerait un avantage considérable permettant un accès simplifié aux 2,5-diaryles imidazoles.

III.3. Résultats et discussion:

III.3.1. Étude de la réactivité du 1-méthylimidazole :

Dans ce chapitre, nous voulons montrer que le catalyseur Pd(OAc)₂ sans ligand supplémentaire favorise l'accès direct aux 2,5-diaryles imidazoles (1-méthylimidazole). Nous avons appliqué les conditions de la réaction en une seule étape sur un large éventail de

bromures d'aryle électroniquement diverses, finalement nous avons testé l'influence de substituants sur l'atome d'azote [95].

III.3.2. Optimisation des conditions de la réaction :

Le couplage de 3 équivalent de 4-bromochlorobenzène avec le 1-méthylimidazole en présence de 0.5 mol% de Pd(OAc)₂ associé à 3 équivalents de KOAc, a donné **26a:26b** dans un rapport de 73:27 et **26b** a été isolé avec un faible rendement (Tableau 4, entrée 1). Ensuite, nous avons examiné l'influence de la quantité du catalyseur et de la base pour cette réaction (Schéma 33, Tableau 4, entrées 1-5). Un plus large excès de base KOAc donne **26a:26b** avec un rapport de 68:32.

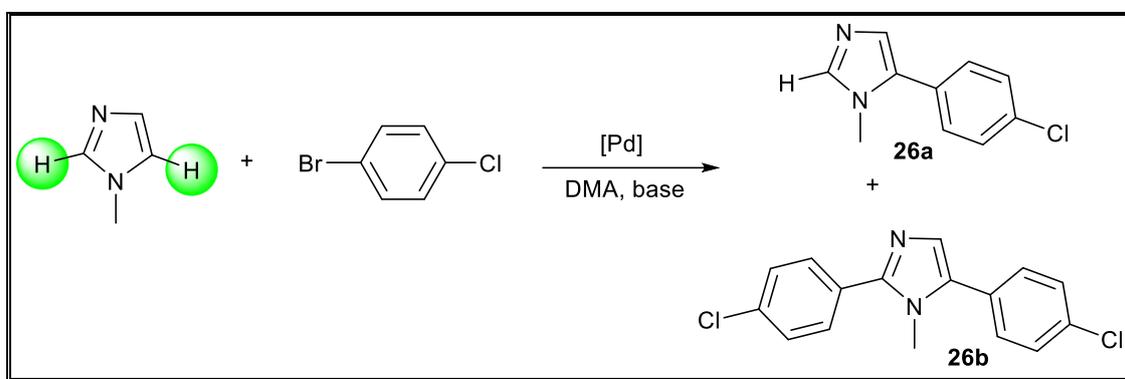


Schéma 33 : Arylation Pd-catalysée directe du 1-méthylimidazole avec le 4-bromochlorobenzène

En présence d'une ou deux mol % de Pd(OAc)₂ au lieu de 0,5% en mol, un mélange à peu près équimolaire de **26a:26b** a été obtenu. Une durée de réaction plus longue (48h) donne **26a:26b** avec un rapport de 23:77 et **26b** a été isolé avec un rendement de 62% (Tableau 4, entrée 5).

Un effet important de l'anion acétate est observé, l'utilisation de CsOAc au lieu de KOAc en présence de 2 mol% de Pd(OAc)₂ donne **26a:26b** avec un rapport de 12:88 et **26b** a été isolé avec un rendement de 70% (Tableau 4, entrée 8). Une température de 120 °C au lieu de 150 °C donne **26a:26b** avec un rapport de 92:8 (Tableau 4, entrée 9). L'utilisation de NaOAc (2 équiv) comme base conduit à la formation d'un mélange de produits **26a:26b** dans un rapport de 89:11 et un rendement de 64% pour le produit **26a** (Tableau 4, entrée 10).

Tableau 4 : Influence des conditions de réaction pallado-catalysée pour l'arylation directe du 1-méthylimidazole avec du 4-bromochlorobenzène (**Schéma 33**)

Entrée	Catalyseur (mol %)	Base (équiv)	Temps (h)	Rapport (Rendement %)
				26a:26b
1	0,5	KOAc (3)	20	73:27
2	0,5	KOAc (4)	20	68:32
3	1	KOAc (4)	20	52:48
4	2	KOAc (4)	20	52:48
5	1	KOAc (4)	48	23:77 (62%)
6	1	KOAc (3) Cs ₂ CO ₃ (3)	20	44:56
7	1	CsOAc (4)	48	15:85
8	2	CsOAc (4)	48	12:88 (70%)
9	2	CsOAc (4)	48	92:8 ^a
10	0,5	NaOAc (2)	20	89:11 ^b (64%)

Conditions: Pd(OAc)₂ 0,5-2% en mol, le 4-bromochlorobenzène (3 équivalent), le 1-méthylimidazole (1 équivalent), DMAc, 150 °C, 20 h.

^a : 120 °C.

^b : 4-bromochlorobenzène (1,2 équiv), 1-méthylimidazole (1 équiv), le rendement de 26a.

III.3.3. Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1- méthylimidazole :

III.3.3.1. Couplage entre différents bromures d'aryle *para*-, *mé*ta-, *ortho*-substitués avec le 1- méthylimidazole :

En utilisant les conditions les plus efficaces pour la réaction (DMAc, CsOAc, Pd(OAc)₂, 150 °C), nous avons réalisé le couplage du 1-méthylimidazole en utilisant des bromures d'aryle substitués en position *para*-, *mé*ta- et *ortho*- et aussi des bromures d'hétéroaryle.

Tout d'abord, nous avons étudié la réaction du 1-méthylimidazole avec des bromures d'aryle substitués en position *para* (**Schéma 34, Tableau 5**). Dans la plupart des cas, la réaction se déroule très facilement en présence de 2% en mole de catalyseur Pd(OAc)₂. A

partir des bromures d'aryle tels que le 4-bromoacétophénone, le 4-bromopropiophénone, le 4-bromopropionate d'éthyle, le 4-bromobenzaldéhyde ou le 4-bromobenzonitrile, les produits **27-31** ont été obtenus avec des rendements de 55 à 65% (**Tableau 5, entrées 1-5**). Nous avons également obtenu des résultats satisfaisants en utilisant le 4-fluorobromobenzène, le bromobenzène ou encore avec des bromures d'aryle riches en électrons tels que le 4-bromotoluène ou le 4-bromoanisole donnant accès aux produits **33-36** avec des rendements de 78 à 81% (**Tableau 5, entrées 7-10**). D'autre part, l'utilisation du 4-bromonitrobenzène donne **32** avec un rendement faible de seulement 32% en raison de la formation d'une grande quantité de mono-arylation du 1-méthylimidazole (**Tableau 5, entrée 6**). Le schéma général révélé par ces résultats montre que les substituant attracteur d'électrons est un peu moins favorable pour l'obtention d'imidazole 2,5-diarylé. La présence d'un groupe aryle déficient en électrons en position C5 d'imidazole semble défavoriser l'arylation du carbone en position C2, et inversement un aryle riche en position C5 favorisé l'arylation, comme dans le cas de **34-36**.

L'influence de la présence de substituants en position *méta* sur les bromures d'aryle a également été étudiée (**Tableau 5**). Comme attendu, des rendements relativement similaires en présence des substrats *para*-substitués sont obtenus pour les réactions effectuées avec le 3-bromobenzonitrile, 3-(trifluorométhyl)bromobenzène ou le 3-bromotoluène en utilisant de nouveau 2 mol% de catalyseur Pd(OAc)₂ (**Tableau 5, entrées 12-14**). Le 3-bromonitrobenzène donne **37** avec un rendement plus élevé que la réaction effectuée avec le 4-bromonitrobenzène (**Tableau 5, entrée 11**). De manière surprenante, avec le 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène, un mélange de produits di- et tri-arylés **41a** et **41b** a été obtenu dans un rapport de 57:43 (**Tableau 5, entrée 15**).

Ensuite, nous avons examiné la réactivité du 1-méthylimidazole avec des bromures d'aryle *ortho*-substitué. Les substituants en position *ortho* sur les bromures d'aryle ont généralement un effet important sur les rendements de réactions pallado-catalysée en raison de leurs propriétés stériques et électroniques. Le 2,5-diaryl-1-méthylimidazole attendu **42-44** ont été obtenus avec des rendements moyens à bons. Dans certains cas, des rendements similaires qu'avec les bromures d'aryle *para*-substitués sont obtenus. Par exemple, le couplage du 2-bromobenzonitrile ou du 2-fluorobromobenzène donne les produits de couplages **42** et **43** avec des rendements respectivement de 78% et 59% (**Tableau 5, entrées 16 et 17**). Les bromures hétéroarylé, 3-bromopyridine a également été trouvé pour être un réactif approprié, comme le produit **45** a été obtenu avec un rendement de 72% (**Tableau 5, entrée 19**).

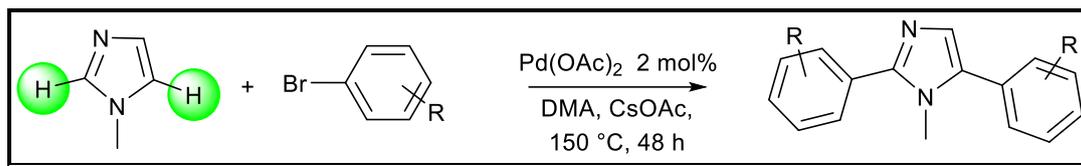
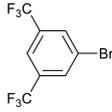
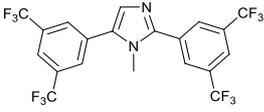
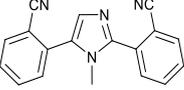
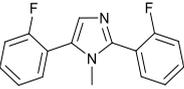
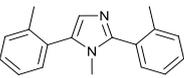
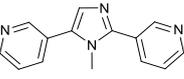


Schéma 34 : Arylation directe Pd-catalysée du 1-méthylimidazole

Tableau 5 : diarylation pallado-catalysée du 1-méthylimidazole avec différents bromures d'aryle

Entrée	Bromure d'aryle	Produit	Rendement (%)
1			59
2			65
3			55
4			62
5			60
6			32
7			78
8			80
9			81
10			78
11			62
12			60
13			59
14			79

15			48 ^a
16			78
17			59
18			54
19			72

^a : La formation d'une grande quantité de tri-arylation produit **41b** a été observée (Rapport **41a:41b** /57: 43)

III.3.3.2. La réactivité du 1-*n*-butylimidazole avec des bromures d'aryle :

D'autre part, à partir du 1-*n*-butylimidazole, en utilisant des conditions réactionnelles similaires, les produits de 2,5-diarylation **46b-48b** ont été obtenus avec des rendements plus faibles (**Schéma 35**). De manière surprenante, avec ce dérivé d'imidazole la formation de grandes quantités de produits de mono-arylation a été observée. Avec 4-bromochlorobenzène ou 4-bromotoluène, les produits de mono-arylation **46a** et **48a** et les produits de diarylation **46b** et **48b** ont été formés dans des rapports de 71:29 et 69:31. Ces résultats montrent que, de façon inattendue la présence d'un substituant *n*-butyle plus encombrant à la place d'un substituant méthyle en position 1 d'imidazole diminue considérablement sa réactivité pour l'arylation en position C2.

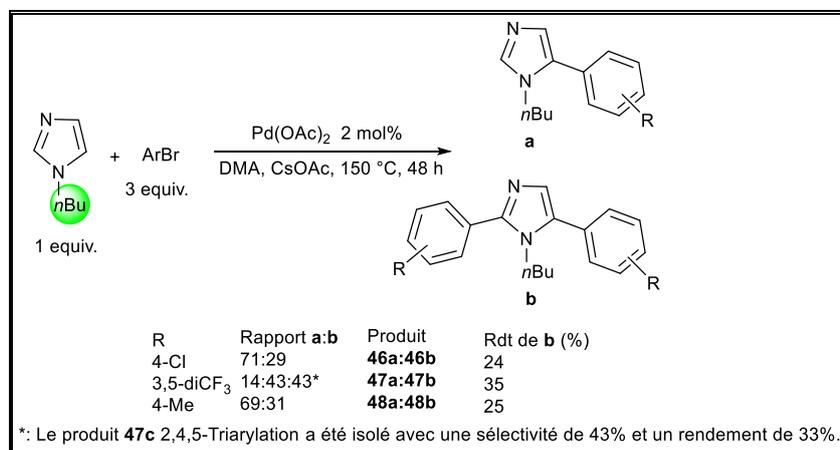


Schéma 35 : Arylation directe pallado-catalysée du 1-*n*-butylimidazole

III.3.3.2. Comparaison de réactivité du 1-*n*-butylimidazole et le 1-méthylimidazole :

Afin d'obtenir plus d'informations sur la réactivité inférieure du 1-*n*-butylimidazole par rapport au 1-méthylimidazole, une réaction compétitive a été réalisée pour évaluer la préférence de substituant de ce système pallado-catalysée (**Schéma 36**). A partir d'un mélange équimolaire du 1-méthylimidazole et le 1-*n*-butylimidazole en utilisant 6 équivalents de 4-bromochlorobenzène comme partenaire de couplage, en présence de 2 mol% de catalyseur Pd(OAc)₂, la formation d'un mélange de **26a:26b** ; **46a:46b** a été observée avec un rapport de 27:27 ; 43:3 respectivement. Ce résultat confirme qu'un substituant *n*-butyle en position 1 de l'imidazole inhibe fortement l'arylation en position C2 et abouti ainsi au produit **46a** majoritaire.

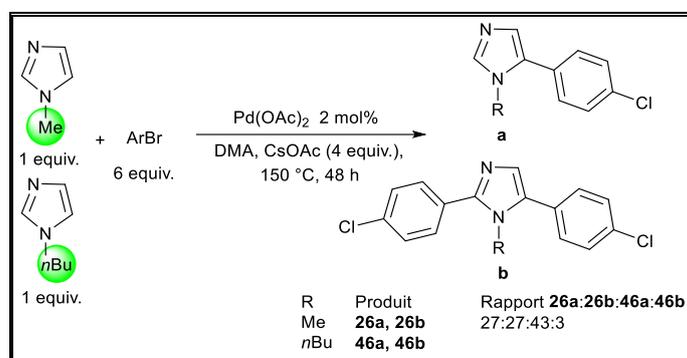


Schéma 36 : Réaction de compétition pallado-catalysée directe en utilisant un mélange du 1-méthylimidazole et du 1-*n*-butylimidazole

III.3.3.3. Influence d'un groupement aryle en position 1 sur la réactivité d'imidazole :

L'influence d'un groupement aryle en position 1 sur l'imidazole a également été étudiée (**Schéma 37**). Cette procédure donne dans tous les cas sélectivement la mono-arylation C2-arylés **49a-52a**. La présence d'un *para*-méthoxy ou un substituant *para*-formyl sur l'aryle en position 1 a une influence mineure sur la sélectivité et le rendement de la réaction. Encore une fois, la présence de substituants trifluorométhyle sur le bromobenzène conduit à la formation des produits 2,5-diarylés **50b** et **52b** avec de très faibles rendements.

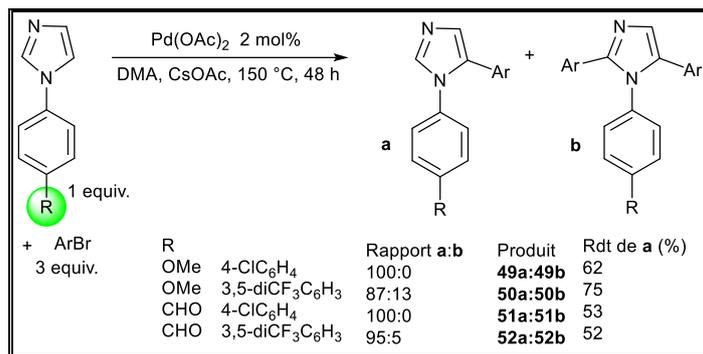


Schéma 37 : Arylation directe pallado-catalysée du 1-arylimidazole

III.3.3.4. Réactivité du 1-benzylimidazole avec des bromures d'aryle :

Ensuite, nous avons porté notre attention sur la réactivité du 1-benzylimidazole pour les 2,5-diarylations pallado-catalysée. La déprotection des imidazoles portant des substituants benzyle est plus facile que le 1-méthylimidazole (Schéma 38) correspondant. Nous avons choisi nos conditions réactionnelles précédentes, à savoir 2 mol% de catalyseur Pd(OAc)₂ en présence de 4 équivalents CsOAc comme base dans DMA à 150 °C. En présence de 4-bromobenzonitrile seule la formation du mono-imidazole 5-arylation **53a**, sans clivage du groupement benzyle est obtenue.

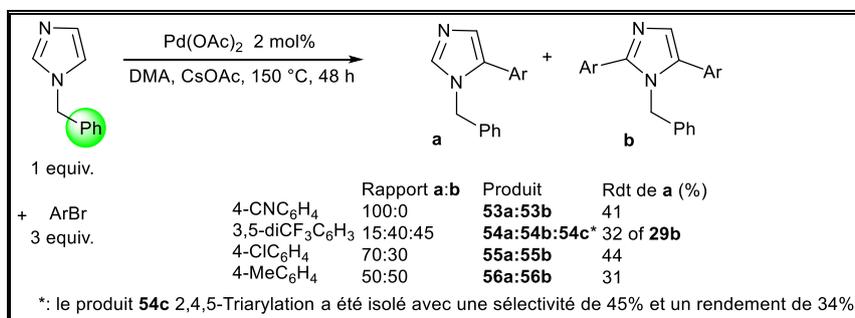


Schéma 38 : Arylation directe pallado-catalysée du 1-benzylimidazole

D'autre part, la réaction avec le 3,5-bis(trifluorométhyl)bromobenzène donne un mélange de produits mono-, di- et tri-arylés **54a: 54b:54c** avec un rapport de 15:40:45.

Le 4-chlorobromobenzène et le 4-bromotoluène, donnent des mélanges de produits de mono- et di-arylation. Ces sélectivités sont très semblables à celles observées au cours de couplage avec le 1-*n*-butylimidazole (Schéma 35). Par conséquent, pour l'accès aux N-benzyl-2,5 substitué diarylimidazoles, la procédure d'arylation séquentielle décrite par Bellina, Rossi et al. en utilisant 5 mol% de Pd(OAc)₂ associé à deux équivalents de Cul pour la deuxième arylation en C2 doit être préférée [92-94].

III.4. Conclusion :

En conclusion, nous rapportons ici pour la première fois une procédure catalytique en une seule étape, conduisant à la synthèse directe des imidazoles 2,5-diaryliques avec un bon rendement. Nous avons montré que l'utilisation d'un système pallado-catalysée à base de Pd(OAc)₂, et CsOAc comme base en présence des bromures d'aryle en tant que partenaires de couplage favorise la 2,5-diarylation du 1-méthylimidazole. Une large gamme de fonction telle que fluor, un groupe acétyle, formyle, propionyle, carboxylate, nitrile ou nitro sur le bromure d'aryle a été étudiée.

Les bromures d'aryle à fort encombrement stérique et le substrat hétéroaromatique 3-bromopyridine ont également été utilisés avec succès. Les substituants en position 1 sur l'imidazole ont une influence très importante sur la distribution des produits, un groupement encombrant en position 1 de l'imidazole semble être réactif vis-à-vis de l'arylation en position C2. Il convient de noter que, la plupart des produits préparés par ce procédé sont nouveaux, ce qui indique un accès relativement limité à ces composés en utilisant des procédures de couplage croisées classiques.

Ce procédé utilise une source de palladium disponible commercialement. En outre, une très grande variété des bromures d'aryle sont disponibles commercialement, ce sont des avantages pratiques de cette réaction.

III.5. Partie expérimentale :

III.5.1. Mode opératoire général:

Toutes les réactions ont été réalisées sous argon dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté, les bromures d'aryle (3 mmol), les dérivés d'imidazole (1 mmol), la base CsOAc (1,303g; 4 mmol), le catalyseur Pd(OAc)₂ (0,02 mmol), et le DMA (4 ml) sont successivement introduit. Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 48 h. Le solvant est évaporé sous vide et après la filtration le produit est chromatografié sur colonne de silice avec l'éluant (Pentane / Ether).

III.5.2. Caractérisations spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C, et analyse élémentaire [95]:

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

Nous donnons à titre d'exemple les spectres RMN ^1H des composés **28** et **44** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Aussi les spectres RMN ^{13}C des mêmes composés **28** et **44** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

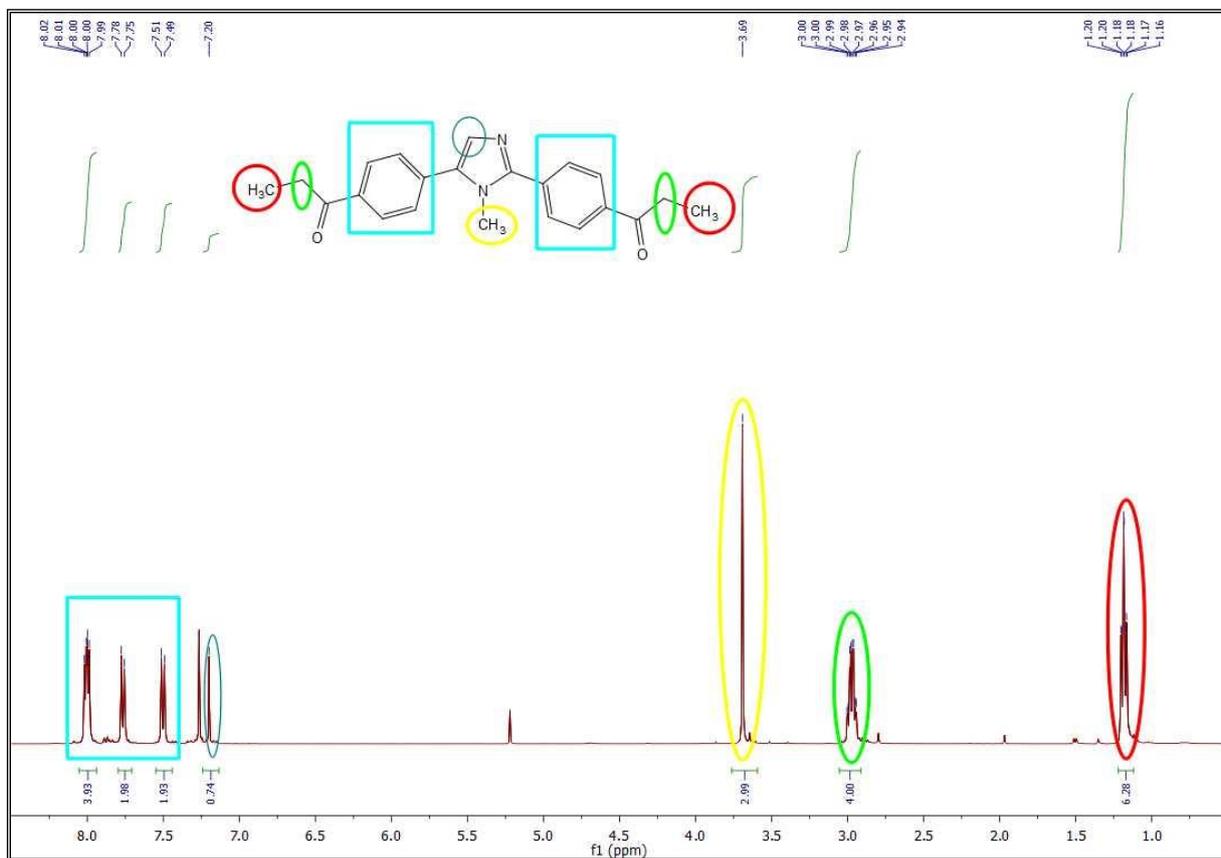


Figure 5 : Spectre RMN ^1H du composé **28** enregistré dans CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H du composé **28** (Figure 5) permet de repérer les signaux suivants :

- Un doublet d'intégration 2H situé à 8,01 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,99 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,76 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,50 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 7,20 ppm correspondant au proton pyrazolique.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 3,69 ppm correspondant aux protons (N-CH_3).
- Un quadruplet d'intégration 4H situé à 2,95 ppm correspond aux 2 protons ($-\text{CO-CH}_2-\text{CH}_3$).
- Un triplet d'intégration 6 protons situés à 1,15 ppm correspond aux 3 protons (CH_2-CH_3).

Les données relatives à la RMN du ^{13}C du composé **28** (Figure 6) confirment l'obtention de ce composé:

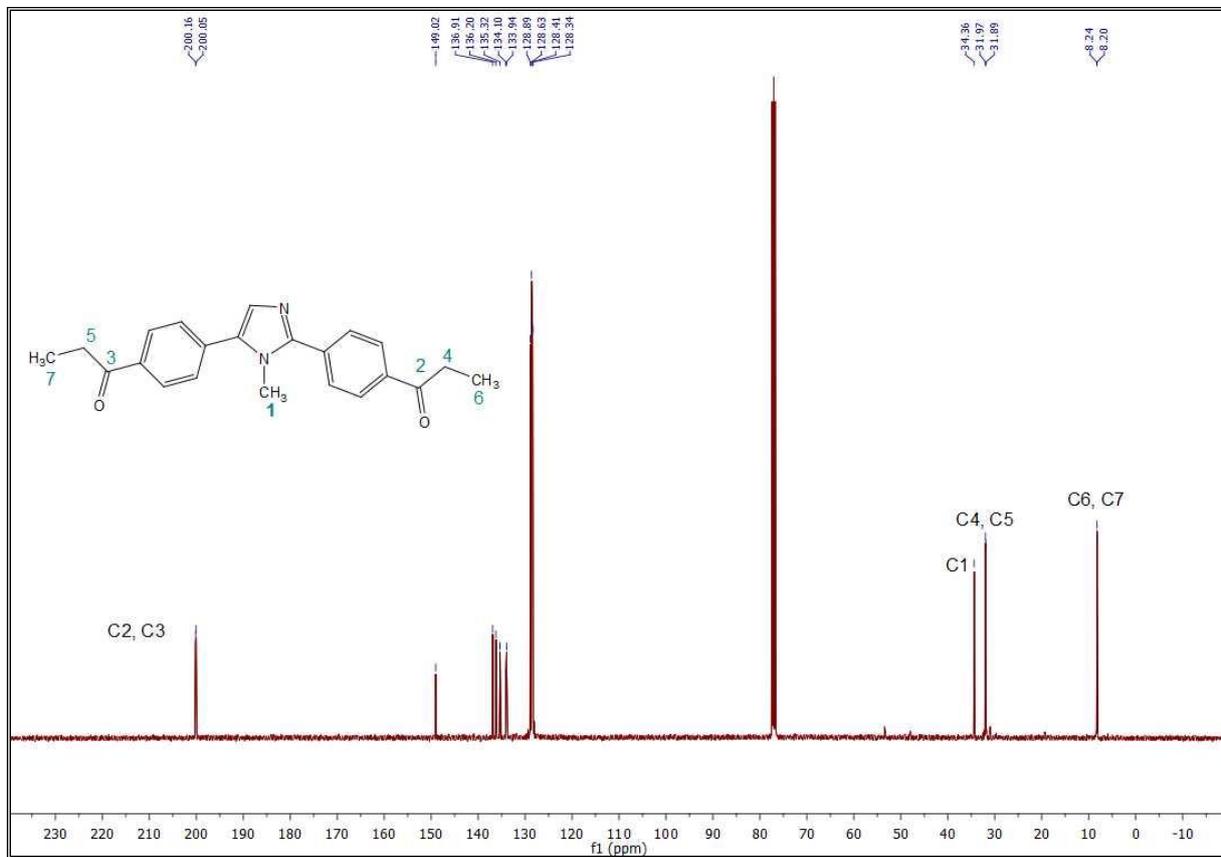


Figure 6 : Spectre RMN ^{13}C du composé **28** enregistré dans CDCl_3 à 100 MHz

- Deux pics à 200,1 ppm et 200,0 ppm relatifs aux carbones C2 et C3.
- Un pic à 34,3 ppm relatif au carbone C1.
- Deux pics à 31,9 ppm et 31,8 ppm relatifs aux carbones C4 et C5.
- Deux pics à 8,2 ppm et 8,3 ppm relatifs aux carbones C6 et C7.

Le spectre RMN ^1H du composé **44** (Figure 7) :

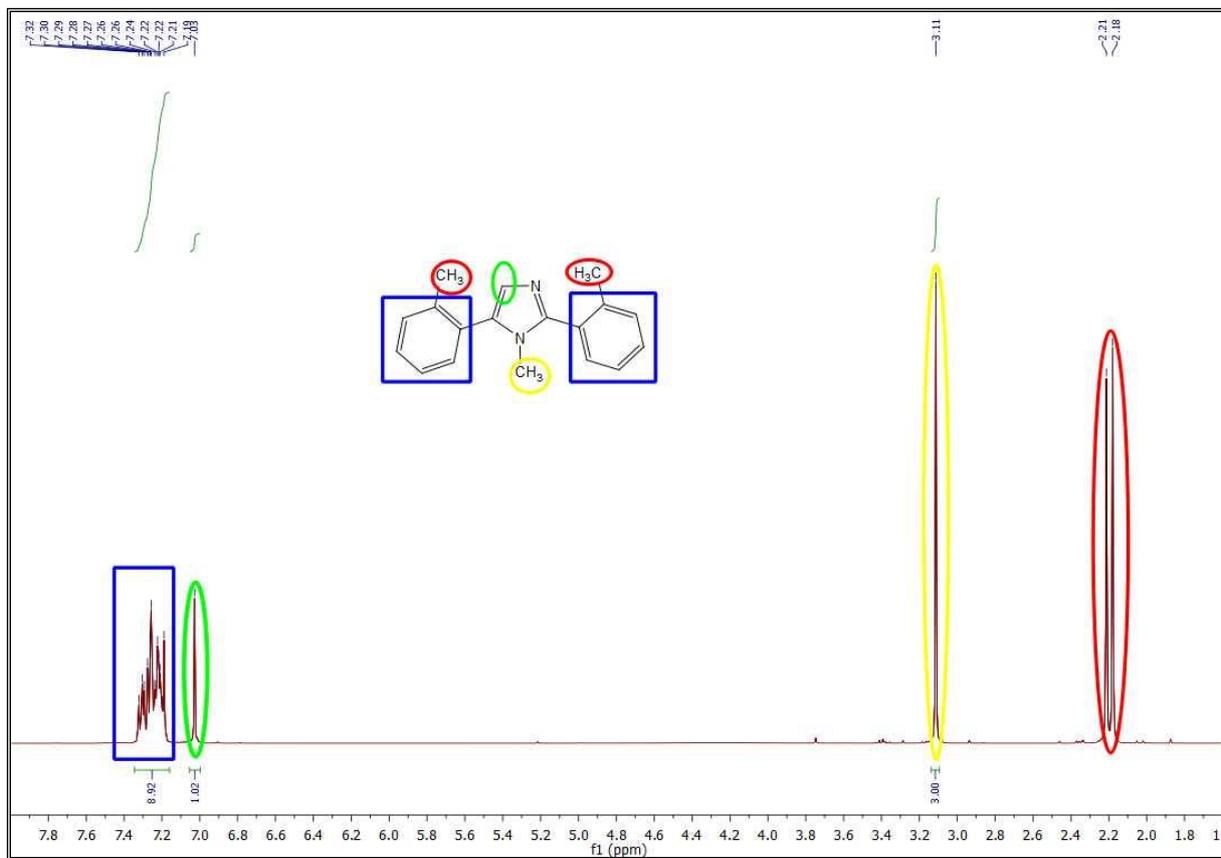


Figure 7 : Spectre RMN ^1H du composé **44** enregistré dans CDCl_3 à 400 MHz

- Un multiplet d'intégration 8H situé entre 7,19 ppm et 7,32 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un singlet d'intégration 1H situé à 7,03 ppm correspondant au proton pyrazolique.
- Un singlet d'intégration 3H situé à 3,11 ppm correspondant aux protons (N- CH_3).
- Un singlet d'intégration 3H situé à 2,21 ppm correspondant aux protons (C- CH_3).
- Un singlet d'intégration 3H situé à 2,18 ppm correspondant aux protons (C- CH_3).

Les données relatives à la RMN du ^{13}C du composé **44** (Figure 8) confirment l'obtention de ce composé :

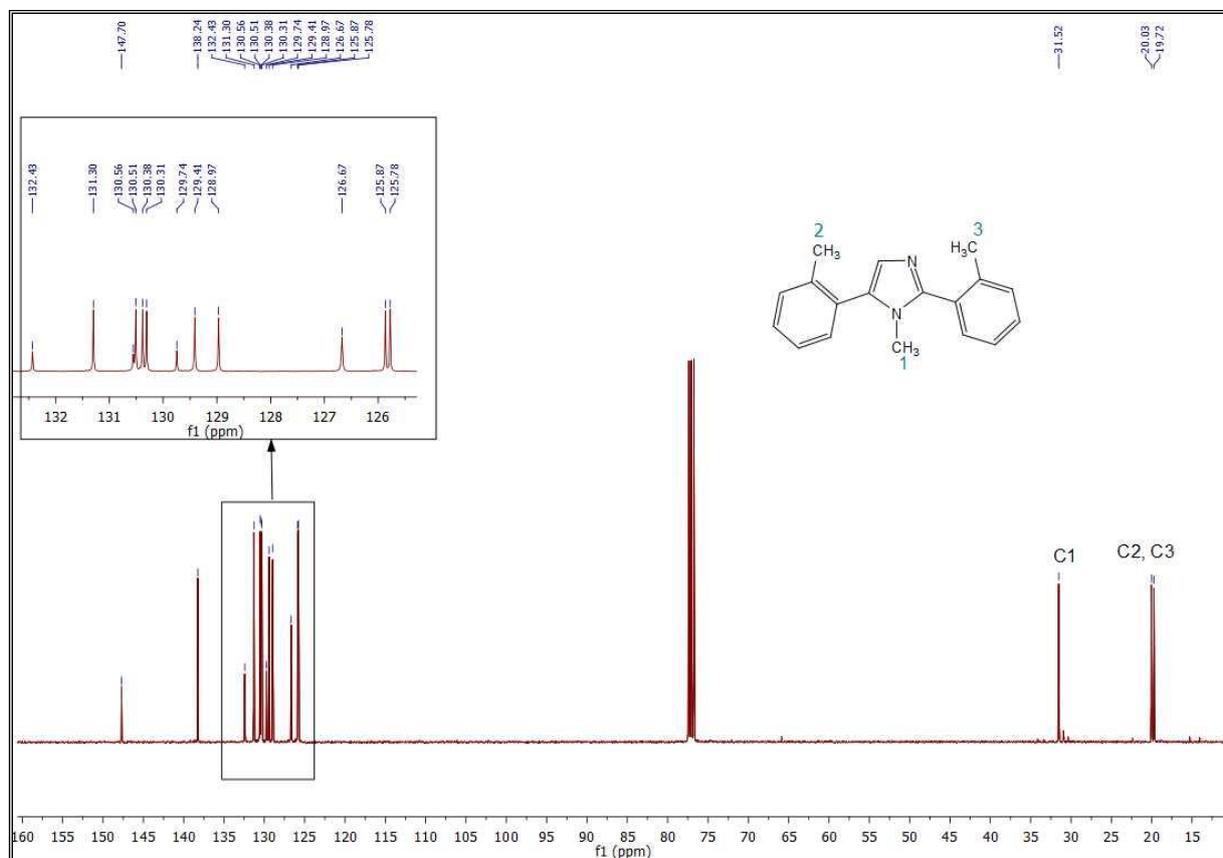
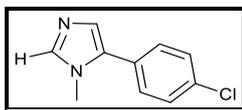


Figure 8 : Spectre RMN ^{13}C du composé **44** enregistré dans CDCl_3 à 100 MHz

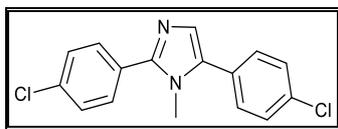
- Un pic à 31,5 ppm relatif au carbone C1.
- Deux pics à 20,0 ppm et 19,7 ppm relatifs aux carbones C2 et C3.
- **5-(4-chlorophényl)-1-méthyl-1H-imidazole (26a)** [90] :



Rdt = 64%.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,44 (s; 1H); 7,32 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,22 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,01 (s; 1H); 3,57 (s; 3H).

- **2,5-bis(4-chlorophényl)-1-méthyl-1H-imidazole (26b) :**



Rdt = 70%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,56 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,39 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,37 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,30 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,12 (s; 1H); 3,58 (s; 3H).

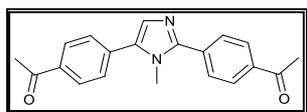
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 148,2; 135,3; 134,6; 134,4; 130,1; 129,9; 129,2; 129,0; 128,5; 128,2; 127,1; 33,9.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (303,19):

Calculée : C 63,38; H 3,99.

Trouvée: C 63,55; H 4,09.

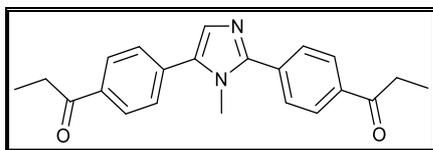
- **1,1'-((1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyl)bis(4,1-phénylène))bis(éthane-1-one) (27) [7]:**



Rdt = 59%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,02 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,99 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,77 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,51 (d; J = 8,4 Hz).

- **1,1'-((1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyl)bis(4,1-phénylène))bis(propane-1-one) (28) :**



Rdt = 65%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,02 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,98 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,75 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,50 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,27 (s; 1H); 3,71 (s; 3H); 2,95 (q; J = 7,5 Hz; 4H); 1,15 (t; J = 7,5 Hz; 6H).

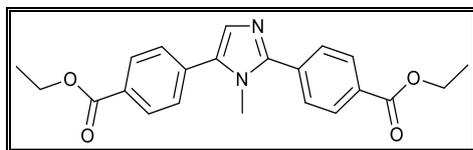
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 200,1; 200,0; 149,0; 136,9; 136,2; 135,3; 134,1; 133,9; 128,9; 128,6; 128,4; 128,3; 34,4; 32,0; 31,9; 8,3; 8,2.

Analyse élémentaire $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (346,42):

Calculée : C 76,28; H 6,40.

Trouvée: C 76,08; H 6,21.

• **Diéthyl 4,4'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyl)dibenzoate (29) :**



Rdt = 55%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ = 8,10 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 8,07 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,92 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,73 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,39 (s; 1H); 4,36 (q; J = 7,5 Hz; 4H); 3,77 (s; 3H); 1,35 (t; J = 7,5 Hz; 6H).

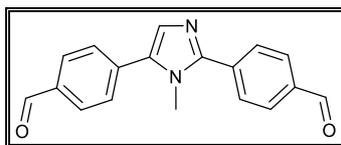
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; DMSO-d_6) δ = 165,9; 165,8; 149,0; 135,3; 135,2; 134,6; 130,1; 130,0; 129,8; 129,5; 129,2; 129,1; 128,5; 61,4; 61,3; 34,8; 14,6,

Analyse élémentaire $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (378,42).

Calculée : C 69,83; H 5,86.

Trouvée: C 69,71; H 5,70.

• **4,4'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyle)dibenzaldéhyde (30) :**



Rdt = 62%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 10,03 (s; 1H); 10,01 (s; 1H); 7,96 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,93 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,85 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,59 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,33 (s; 1H); 3,73 (s; 3H).

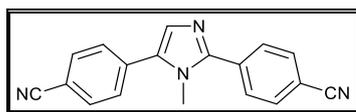
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 191,6; 191,4; 149,3; 136,2; 135,9; 135,6; 131,5; 130,3; 130,0; 129,8; 129,2; 128,7; 127,5; 34,4.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (290,32):

Calculée : C 74,47; H 4,86.

Trouvée: C 74,55; H 4,99.

• **4,4'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyle)benzonitrile (31) :**



Rdt = 60%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,83 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,73 (d; J = 8,4 Hz; 4H); 7,55 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,28 (s; 1H); 3,70 (s; 3H).

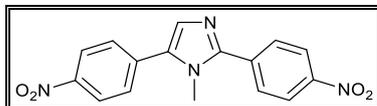
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 148,6; 134,9; 134,1; 133,9; 132,8; 132,6; 129,5; 129,3; 128,8; 118,4; 118,3; 112,9; 112,0; 34,4.

Analyse élémentaire C₁₈H₁₂N₄ (284,31):

Calculée : C 76,04; H 4,25.

Trouvée: C 76,18; H 4,08.

- **1-méthyl-2,5-bis(4-nitrophényl)-1H-imidazole (32) :**



Rdt = 32%.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ = 8,39 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 8,36 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 8,07 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,89 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,55 (s; 1H); 3,83 (s; 3H).

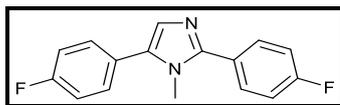
¹³C NMR (100 MHz; DMSO-d₆) δ = 148,7; 147,6; 147,0; 136,8; 136,4; 135,1; 130,9; 130,0; 129,3; 124,6; 124,3; 35,0.

Analyse élémentaire C₁₆H₁₂N₄O₄ (324,29):

Calculée : C 59,26; H 3,73.

Trouvée: C 59,04; H 3,49.

- **2,5-bis(4-fluorophényl)-1-méthyl-1H-imidazole (33) :**



Rdt = 78%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7,65-7,55 (m; 2H); 7,40-7,30 (m; 2H); 7,15-7,00 (m; 5H); 3,57 (s; 3H).

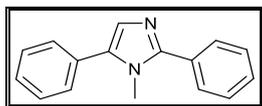
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 163,1 (d; J = 249,0 Hz); 162,7 (d; J = 249,0 Hz); 148,4; 134,4; 130,7 (d; J = 8,3 Hz); 130,5 (d; J = 8,3 Hz); 127,4; 126,9 (d; J = 3,3 Hz); 126,2 (d; J = 3,3 Hz); 115,9 (d; J = 17,3 Hz); 115,7 (d; J = 17,3 Hz); 33,6.

Analyse élémentaire C₁₆H₁₂F₂N₂ (270,28):

Calculée : C 71,10; H 4,48.

Trouvée: C 71,02; H 4,34.

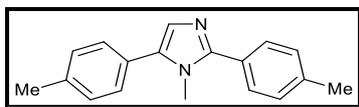
- **1-méthyl-2,5-diphényl-1H-imidazole (34) [61]:**



Rdt = 80%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7,63 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,45-7,25 (m; 8H); 7,14 (s; 1H); 3,62 (s; 3H).

- **1-méthyl-2,5-di-p-tolyl-1H-imidazole (35):**



Rdt = 81%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,52 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,27 (d; J = 8,4 Hz; 4H); 7,23-7,17 (m; 4H); 7,10 (s; 1H); 3,58 (s; 3H); 2,34 (s; 6H).

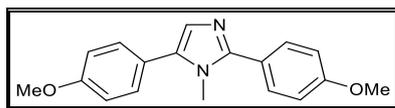
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 148,9 ; 139,0 ; 138,0 ; 135,3 ; 129,5 ; 129,3 ; 128,8 ; 128,7 ; 127,4 ; 127,1 ; 126,2 ; 33,8 ; 21,4 ; 21,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (262,35):

Calculée : C 82,41 ; H 6,92.

Trouvée: C 82,50 ; H 6,98.

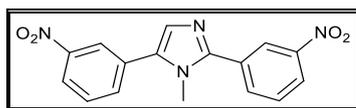
- **2,5-bis(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1H-imidazole (36) [90] :**



Rdt = 78%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,55 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,30 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,04 (s; 1H); 6,93 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,92 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 3,80 (s; 3H); 3,79 (s; 3H); 3,55 (s; 3H).

- **1-méthyl-2,5-bis(3-nitrophényl)-1H-imidazole (37) :**



Rdt = 62%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 8,52 (s; 1H); 8,35-8,15 (m; 3H); 8,05 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,74 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,65 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,62 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,25 (s; 1H); 3,72 (s; 3H).

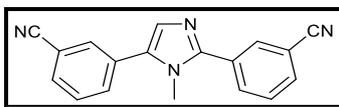
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 148,6; 148,4; 147,9; 134,7; 134,3; 134,0; 131,9; 131,3; 130,1; 130,0; 129,4; 123,8; 123,4; 123,1; 123,0; 34,0.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (324,29):

Calculée : C 59,26; H 3,73.

Trouvée: C 59,40; H 3,61.

- **3,3'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyle)benzonitrile (38) :**



Rdt = 60%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,99 (s; 1H); 7,98 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,75-7,65 (m; 4H); 7,61 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,57 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,23 (s; 1H); 3,68 (s; 3H).

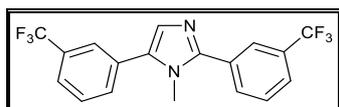
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 146,8; 134,1; 133,4; 133,2; 133,1; 132,4; 132,3; 132,1; 130,2; 130,1; 130,0; 118,0; 117,9; 113,6; 113,3; 34,2.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (284,31):

Calculée : C 76,04; H 4,25.

Trouvée: C 76,29; H 4,22.

- **1-méthyl-2,5-bis(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazole (39) :**



Rdt = 59%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,92 (s; 1H); 7,83 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,65-7,50 (m; 6H); 7,21 (s; 1H); 3,63 (s; 3H).

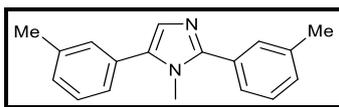
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 148,5; 134,5; 131,9; 131,8; 131,5 (q; J = 20,4 Hz); 131,4; 131,1 (q; J = 20,4 Hz); 130,7; 129,4; 129,2; 128,6; 125,7; (q; J = 3,7 Hz); 125,6 (q; J = 3,7 Hz); 125,3 (q; J = 3,7 Hz); 124,8 (q; J = 3,7 Hz); 122,5; 33,8.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2$ (370,29):

Calculée : C 58,38; H 3,27.

Trouvée: C 58,47; H 3,45.

- **1-méthyl-2,5-di-m-tolyl-1H-imidazole (40) :**



Rdt = 79%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,50 (s; 1H); 7,39 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,30 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,26 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,22-7,10 (m; 5H); 3,59 (s; 3H); 2,35 (s; 3H); 2,34 (s; 3H).

^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 174,1; 149,1; 138,5; 138,4; 135,5; 130,3; 130,0; 129,7; 129,5; 128,8; 128,7; 128,4; 126,7; 125,8; 125,7; 33,8; 21,5; 21,4.$

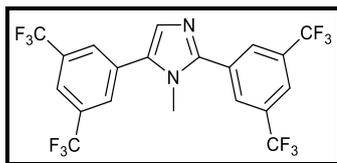
Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (262,35):

Calculée : C 82,41; H 6,92.

Trouvée: C 82,27; H 6,90.

- **2,5-bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-méthyl-1H-imidazole**

(41a):



Rdt = 48%.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta = 8,13$ (s; 2H); 7,89 (s; 1H); 7,85 (s; 3H); 7,31 (s; 1H); 3,70 (s; 3H).

^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 147,6; 133,8; 132,7$ (q; $J = 26,2$ Hz); 132,1 (q; $J = 26,2$ Hz); 131,5; 129,6; 128,5; 128,4; 124,3; 122,8 (quint.; $J = 3,6$ Hz); 122,1 (quint.; $J = 3,6$ Hz); 121,6; 118,9; 33,9.

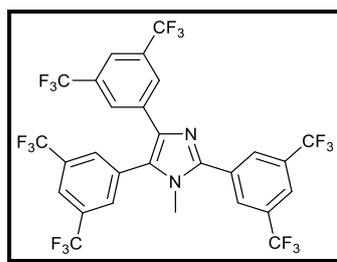
Analyse élémentaire $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_{12}\text{N}_2$ (506,29):

Calculée : C 47,45; H 1,99.

Trouvée: C 47,40; H 2,09.

- **2,4,5-tris(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-méthyl-1H-imidazole**

(41b):



Rdt = 30%.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta = 8,18$ (s; 2H); 8,00 (s; 1H); 7,96 (s; 1H); 7,84 (s; 4H); 7,66 (s; 1H); 3,59 (s; 3H).

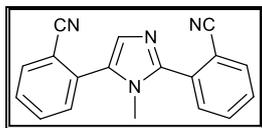
^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 145,7; 136,4; 134,0; 132,3$ (q; $J = 34,8$ Hz); 131,5 (q; $J = 34,8$ Hz); 130,9 (q; $J = 34,8$ Hz); 130,7; 130,6; 129,6 (m); 128,6; 128,0 (m); 122,4 (m); 122,2 (m); 120,0 (m); 121,7 (q; $J = 270,0$ Hz); 121,6 (q; $J = 270,0$ Hz); 121,5 (q; $J = 270,0$ Hz); 32,6.

Analyse élémentaire $\text{C}_{28}\text{H}_{12}\text{F}_{18}\text{N}_2$ (718,38):

Calculée : C 46,81; H 1,68.

Trouvée: C 46,99; H 1,88.

- **2,2'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyle)benzonnitrile (42):**



Rdt = 78%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,76 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,70-7,65 (m; 3H); 7,58-7,45 (m; 3H); 7,38 (s; 1H); 3,53 (s; 3H).

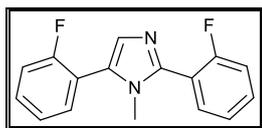
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 146,7; 134,1; 133,7; 133,6; 133,2; 133,0; 132,9; 131,7; 131,6; 131,3; 130,5; 129,7; 129,0; 117,9; 117,8; 113,1; 33,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (284,31):

Calculée : C 76,04; H 4,25.

Trouvée: C 76,09; H 4,31.

- **2,5-bis(2-fluorophényl)-1-méthyl-1H-imidazole (43):**



Rdt = 59%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,56 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,42-7,30 (m; 3H); 7,25-7,08 (m; 5H); 3,42 (s; 3H).

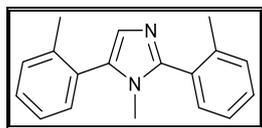
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 160,0 (dd; J = 249,2; 7,4 Hz); 144,7; 132,4 (d; J = 2,7 Hz); 131,9 (d; J = 2,7 Hz); 131,2 (d; J = 8,1 Hz); 130,4 (d; J = 8,1 Hz); 129,3; 124,6 (d; J = 3,4 Hz); 124,4 (d; J = 3,4 Hz); 119,1 (d; J = 14,9 Hz); 118,1 (d; J = 14,9 Hz); 116,1 (d; J = 13,2 Hz); 115,9 (d; J = 13,2 Hz); 32,4.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2$ (270,28):

Calculée : C 71,10; H 4,48.

Trouvée: C 71,27; H 4,55.

- **1-méthyl-2,5-di-o-tolyl-1H-imidazole (44):**



Rdt = 54%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,38-7,15 (m; 8H); 7,03 (s; 1H); 3,11 (s; 3H); 2,21 (s; 3H); 2,18 (s; 3H).

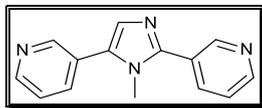
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 147,7; 138,2; 132,4; 131,3; 130,6; 130,5; 130,4; 130,3; 129,7; 129,4; 129,0; 126,7; 125,9; 125,8; 31,5; 20,0; 19,7.

Analyse élémentaire C₁₈H₁₈N₂ (262,35):

Calculée : C 82,41; H 6,92.

Trouvée: C 82,50; H 6,98.

- **3,3'-(1-méthyl-1H-imidazole-2,5-diyl)dipyridine (45):**



Rdt = 72%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 8,89 (s; 1H); 8,68 (s; 1H); 8,62 (d; J = 4,6 Hz; 1H); 8,58 (d; J = 4,6 Hz; 1H); 8,00 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,73 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,40-7,34 (m; 2H); 7,34 (s; 1H); 3,66 (s; 3H).

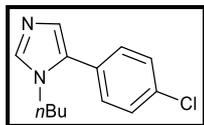
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 149,9; 149,4; 149,3; 149,2; 147,1; 136,3; 135,9; 132,6; 128,9; 126,6; 125,9; 123,7; 123,6; 33,7.

Analyse élémentaire C₁₄H₁₂N₄ (236,27):

Calculée : C 71,17; H 5,12.

Trouvée: C 71,08; H 5,20.

- **1-butyl-5-(4-chlorophényl)-1H-imidazole (46a):**

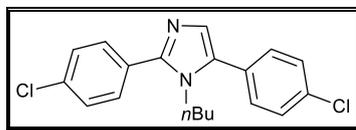


Rdt = 45%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7,50 (s; 1H); 7,34 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,23 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,98 (s; 1H); 3,87 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 1,53 (quint.; J = 7,5 Hz; 2H); 1,16 (sext.; J = 7,5 Hz; 2H); 0,77 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 138,3; 134,0; 131,7; 130,0; 129,0; 128,7; 128,3; 45,1; 32,9; 19,6; 13,4.

- **1-butyl-2,5-bis(4-chlorophényl)-1H-imidazole (46b):**



Rdt = 24%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7,48 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,39 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,38 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,31 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,06 (s; 1H); 3,99 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 1,26-1,15 (m; 2H); 0,90-0,83 (m; 2H); 0,57 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

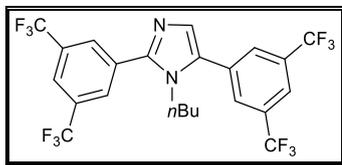
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 148,3; 135,0; 134,2; 133,6; 130,2; 130,1; 129,9; 129,1; 128,9; 128,5; 44,9; 32,4; 19,3; 13,3.

Analyse élémentaire C₁₉H₁₈Cl₂N₂ (345,27):

Calculée : C 66,09; H 5,25.

Trouvée: C 66,14; H 5,08.

• **2,5-bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-butyl-1H-imidazole (47b):**



Rdt = 35%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 8,05 (s; 2H); 7,91 (s; 1H); 7,88 (s; 1H); 7,84 (s; 2H); 7,26 (s; 1H); 4,04 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 1,40-1,25 (m; 2H); 1,05-0,90 (m; 2H); 0,60 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

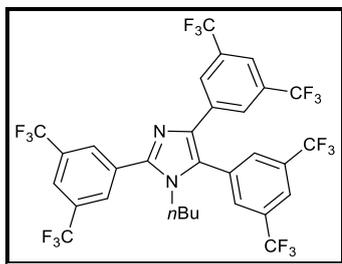
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 147,3; 133,0-131,5 (m); 130,4; 128,8; 128,6; 127,1; 124,4; 122,8 (q; J = J = 3,7 Hz); 122,1 (q; J = 3,7 Hz); 121,6; 118,9; 45,4; 32,6; 19,2; 13,0.

Analyse élémentaire C₂₃H₁₆F₁₂N₂ (548,37):

Calculée : C 50,38; H 2,94.

Trouvée: C 50,19; H 2,78.

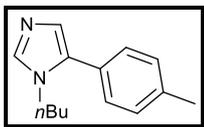
• **2,4,5-tris(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-butyl-1H-imidazole (47c):**



Rdt = 33%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 8,11 (s; 2H); 8,02 (s; 1H); 7,97 (s; 1H); 7,85 (s; 2H); 7,78 (s; 2H); 7,64 (s; 1H); 3,89 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 1,40-1,25 (m; 2H); 1,05-0,90 (m; 2H); 0,60 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

• **1-butyl-5-(p-tolyl)-1H-imidazole (48a):**

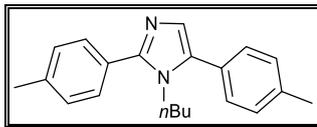


Rdt = 31%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7,46 (s; 1H); 7,20-7,16 (m; 4H); 6,95 (s; 1H); 3,87 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,34 (s; 3H); 1,60-1,40 (m; 2H); 1,20-1,05 (m; 2H); 0,77 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ = 137,8; 132,9; 129,4; 128,7; 127,9; 127,3; 45,0; 32,9; 21,2; 19,7; 13,5.

- **1-butyl-2,5-di-p-tolyl-1H-imidazole (48b):**



Rdt = 25%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,46 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,25 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,23-7,17 (m; 4H); 7,02 (s; 1H); 3,99 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,34 (s; 6H); 1,26-1,15 (m; 2H); 0,90-0,83 (m; 2H); 0,54 (t; J = 7,5 Hz; 3H).

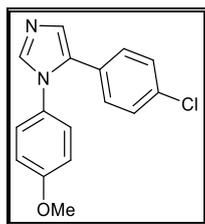
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 149,1; 138,5; 137,8; 134,3; 129,4; 129,2; 128,8; 128,7; 128,0; 127,7; 44,7; 32,3; 21,4; 21,3; 19,3; 13,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (304,43):

Calculée : C 82,85; H 7,95.

Trouvée: C 82,67; H 8,14.

- **5-(4-chlorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole (49a):**



Rdt = 62%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,57 (s; 1H); 7,16 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,13 (s; 1H); 7,02 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,99 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,83 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 3,76 (s; 3H).

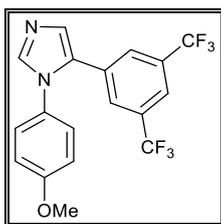
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 159,4; 139,4; 133,4; 132,1; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,0; 127,0; 114,7; 55,5.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (284,74):

Calculée : C 67,49; H 4,60.

Trouvée: C 67,28; H 4,37.

- **5-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole (50a):**



Rdt = 75%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,62 (s; 1H); 7,62 (s; 1H); 7,46 (s; 2H); 7,35 (s; 1H); 7,05 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,88 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 3,76 (s; 3H).

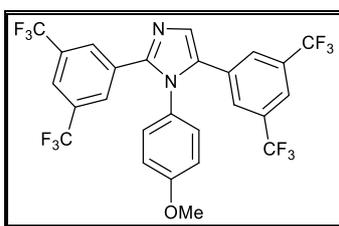
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 160,0; 140,4; 131,7 (q; J = 34,0 Hz); 130,4; 130,1; 128,4; 127,3 (m); 127,1; 123,0 (q; J = 272,7 Hz); 120,6 (m); 115,0; 55,6.

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ (386,29):

Calculée : C 55,97; H 3,13.

Trouvée: C 55,79; H 3,20.

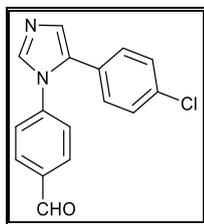
- **2,5-bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1-(4-méthoxyphényl)-1H-imidazole (50b):**



Le produit **50b** a été obtenu avec un faible rendement.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,79 (s; 2H); 7,70 (s; 1H); 7,66 (s; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,47 (s; 2H); 7,03 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,92 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 3,78 (s; 3H).

- **4-(5-(4-chlorophényl)-1H-imidazol-1-yl)benzaldéhyde (51a):**



Rdt = 53%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 9,97 (s; 1H); 7,87 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,70 (s; 1H); 7,27 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,22 (s; 1H); 7,20 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,99 (d; J = 8,4 Hz; 2H).

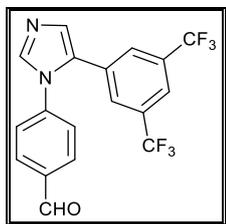
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 190,7; 141,1; 135,6; 134,0; 131,0; 130,0; 129,4; 129,0; 127,4; 125,7.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (282,72):

Calculée : C 67,97; H 3,92.

Trouvée: C 67,75; H 3,97.

- **4-(5-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazol-1-yl)benzaldéhyde (52a):**



Rdt = 52%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 10,00 (s; 1H); 7,92 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,77 (s; 1H); 7,70 (s; 1H); 7,47 (s; 2H); 7,40 (s; 1H); 7,30 (d; J = 8,4 Hz; 2H).

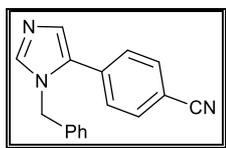
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 190,4; 140,4; 139,9; 136,1; 132,2 (q; J = 34,0 Hz); 131,4; 131,2; 131,1; 127,7 (m); 126,0; 122,4 (q; J = 272,7 Hz); 121,3 (m).

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ (384,28):

Calculée : C 56,26; H 2,62.

Trouvée: C 56,41; H 2,47.

- **4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl) benzonitrile (53a):**



Rdt = 41%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,57 (s; 1H); 7,55 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,31 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,26-7,20 (m; 3H); 7,17 (s; 1H); 6,93 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 5,13 (s; 2H).

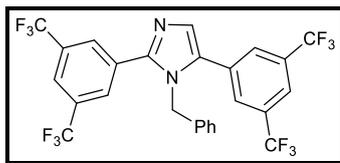
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 140,2; 136,1; 134,3; 132,5; 131,7; 130,0; 129,1; 128,8; 128,3; 126,4; 118,5; 111,5; 49,1.

Analyse élémentaire $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (259,31):

Calculée : C 78,74; H 5,05.

Trouvée: C 78,40; H 4,99.

- **1-benzyl-2,5-bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazole (54b):**



Rdt = 32%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) $\delta = 8,01$ (s; 2H); 7,81 (s; 1H); 7,76 (s; 1H); 7,67 (s; 2H); 7,38 (s; 1H); 7,28-7,20 (m; 3H); 6,81 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 5,19 (s; 2H).

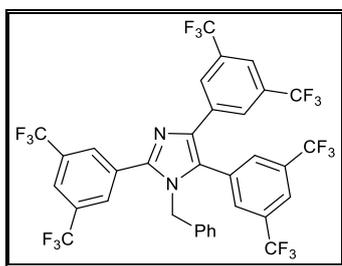
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 147,7$; 135,8; 133,5; 132,4 (q; $J = 34,0$ Hz); 132,3 (q; $J = 34,0$ Hz); 132,2; 131,6; 130,4; 129,4; 128,7 (m); 128,5; 125,4; 122,9 (q; $J = 272,7$ Hz); 122,8 (m); 122,7 (q; $J = 272,7$ Hz); 122,0 (m); 49,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_{12}\text{N}_2$ (582,38):

Calculée : C 53,62; H 2,42.

Trouvée: C 53,60; H 2,54.

- **1-benzyl-2,4,5-tris(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazole (54c):**

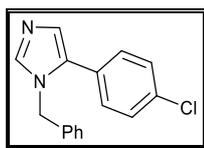


Rdt = 34%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) $\delta = 8,00$ (s; 2H); 7,89 (s; 1H); 7,87 (s; 1H); 7,84 (s; 2H); 7,64 (s; 1H); 7,59 (s; 2H); 7,25-7,20 (m; 3H); 6,73 6,81 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 5,08 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 146,9$; 137,7; 135,2; 134,9; 133,1 (q; $J = 34,0$ Hz); 132,5 (q; $J = 34,0$ Hz); 131,1; 131,7; 131,6; 130,8 (m); 129,4; 129,0 (m); 128,7; 126,5 (m); 125,6; 123,3 (m); 122,9 (q; $J = 272,7$ Hz); 122,7 (q; $J = 272,7$ Hz); 122,5 (q; $J = 272,7$ Hz); 120,9 (m); 49,4.

- **1-benzyl-5-(4-chlorophényl)-1H-imidazole (55a) [92]:**

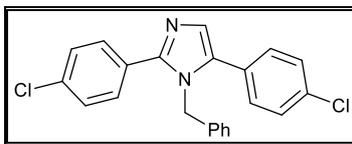


Rdt = 44%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) $\delta = 7,51$ (s; 1H); 7,28-7,15 (m; 5H); 7,12 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,06 (s; 1H); 6,92 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 5,06 (s; 2H).

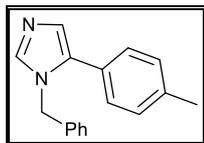
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) $\delta = 139,0$; 136,5; 134,2; 132,3; 130,1; 129,0; 128,9; 128,6; 128,2; 128,1; 126,5; 48,8.

- **1-benzyl-2,5-bis(4-chlorophényl)-1H-imidazole (55b) [92] :**



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,43 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,27 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,21-7,16 (m; 6H); 7,13 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,77 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 5,15 (s; 2H).

- **1-benzyl-5-(p-tolyl)-1H-imidazole (56a):**

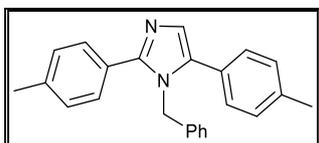


Rdt = 31% .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,48 (s; 1H); 7,30-7,15 (m; 3H); 7,10 (s; 4H); 7,04 (s; 1H); 6,95 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 5,06 (s; 2H); 2,29 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 138,4; 138,0; 136,9; 133,5; 129,4; 128,9; 128,8; 128,0; 127,9; 126,8; 126,7; 48,7; 21,2.

- **1-benzyl-2,5-di-p-tolyl-1H-imidazole (56b):**



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ = 7,37 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,20-7,00 (m; 10H); 6,77 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 5,17 (s; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,25 (s; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3) δ = 138,7; 138,0; 137,9; 134,9; 129,3; 129,2; 128,9; 128,7; 128,6; 128,2; 127,9; 127,3; 125,8; 48,4; 21,3; 21,2.

Chapitre IV :

Arylation directe de poly-fluoroanilines
en présence de catalyseurs du palladium

IV.1. Introduction et rappels bibliographiques sur la réactivité des poly-fluoroanilines dans les réactions d'activation de liaisons C-H :

Les (Poly) dérivés de l'aniline fluorés présentent des propriétés biologiques importantes et leurs préparations représentent un domaine important de la recherche en chimie organique [96-99], par exemple, le Robenacoxib est un médicament non-stéroïdiens anti-inflammatoire utilisé en médecine vétérinaire (**Schéma 39**).

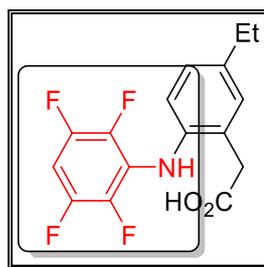


Schéma 39 : Robenacoxib, un dérivé bioactif poly-fluoroaniline.

Les poly-fluoroanilines arylées peuvent être préparés par des réactions pallado-catalysées classiques comme le couplage de Stille, Suzuki ou Negishi, mais ils exigent la synthèse préliminaire des dérivés organométalliques [36, 46, 96-100]. En 2006, Fagnou et al. rapportent le premier exemple d'arylation directe pallado-catalysée de (poly) fluorobenzènes en utilisant des halogénures d'aryle [8, 56, 101]. L'arylation directe pallado-catalysée des poly-fluoroarènes [68, 102] a été démontré pour être un outil très puissant pour la préparation de poly-fluoro biphényle [42-46, 48-50, 67, 71, 103-123]. La fonctionnalisation directe de liaison C-H d'anilines non protégés en évitant la séquence de protection/déprotection, offre un accès plus écologiquement et économiquement attrayant pour les dérivés d'aniline. L'arylation directe pallado-catalysée des hétérocycles cycliques à 5 chaînons portant une fonction NH₂ libre, tels que les purines, pyrazoles ou des thiophènes en utilisant des halogénures d'aryle en tant que partenaires de couplage, sans formation d'une liaison C-N a été décrit [86, 124-133]. D'autre part, l'utilisation de poly-fluoroaniline non protégée pour l'accès à l'arylation directe pallado-catalysée des poly-fluoroanilines a attiré moins d'attention [134]. Par conséquent, la réactivité de ces anilines pour l'arylation directe pallado-catalysée par un groupe d'aryle halogénures, doit être étudiées. L'équipe du Dr. Doucet a rapporté récemment des résultats préliminaires sur l'arylation directe de difluoroaniline spécifique portant un substituent NH₂ libre [134]. Au cours de ce chapitre, nous tenons à décrire la réactivité de NH₂ libre di-, tri- et

tétra-fluoroaniline dans l'arylation directe pallado-catalysée à l'aide d'un ensemble de bromures d'aryle électroniquement et stériquement variés.

IV.2. Résultats et discussion:

IV.2.1. Étude de la réactivité de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

Nous avons d'abord exploré la réactivité de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline, qui à notre connaissance n'a jamais été employée dans l'arylation directe pallado-catalysée. Pour notre étude le 4-bromobenzaldéhyde a été choisi comme substrat de modèle pour la formation de **57a** préférentiellement à **57b** (Schéma 40) [135].

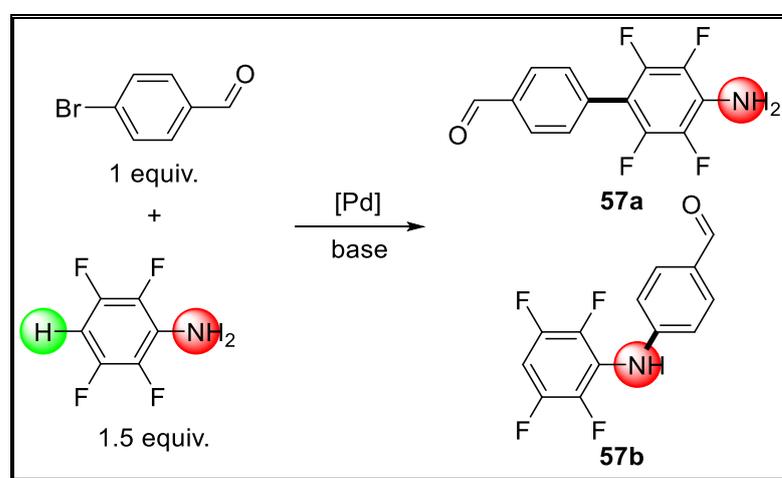


Schéma 40 : Couplage de 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec le 4-bromobenzaldéhyde

IV.2.2. Optimisation des conditions de la réaction :

Nous avons d'abord examiné l'influence de la base sur la sélectivité de la réaction en utilisant le DMA comme solvant et PdCl(C₃H₅)(dppb) en tant que catalyseur. Ce système catalytique a déjà été connu efficace pour l'arylation directe de (hétéro) aromatiques [130].

Les deux bases K₂CO₃ et Cs₂CO₃ conduisent à la conversion totale du 4-bromobenzaldéhyde. Cependant, le composé cible **57a** a été obtenu qu'avec seulement 18% de sélectivité avec K₂CO₃. Par contre avec Cs₂CO₃ conduit exclusivement à la formation du produit d'amination **57b** (Tableau 6, entrées 1 et 2).

Une conversion modérée du 4-bromobenzaldéhyde et une mauvaise sélectivité est observée avec la base Na₂CO₃ (Tableau 6, entrée 3). L'utilisation d'acétates a conduit à un changement radical de la sélectivité et le composé **57a** a été obtenu avec une sélectivité de 91-100%, et une conversion complète du 4-bromobenzaldéhyde (Tableau 6, entrées 4-6).

Tableau 6 : Influence des conditions de réaction sur la sélectivité pour le couplage de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec le 4-bromobenzaldéhyde (Schéma 39).

Entrée	Solvant	Base	Catalyseur (mol %)	Temp (°C)	Conv. (%)	Rapport 57a :57b
1	DMA	K ₂ CO ₃	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100	18:82
2	DMA	CsCO ₃	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100 (90 de 57b)	0:100
3	DMA	Na ₂ CO ₃	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	71	67:33
4	DMA	CsOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100	91:9
5	DMA	NaOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100	100:0
6	DMA	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100 (84 de 57a)	100:0
7	NMP	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100 (78 de 57a)	100:0
8	DMF	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100 (69 de 57a)	100:0
9	Xylène	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	140	28	100:0
10	<i>n</i> -Bu ₂ O ^a	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	120	19	100:0
11	CPME ^a	KOAc	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	120	27	100:0
12	DMA	KOAc	Pd(OAc) ₂	150	100 (88 de 57a)	100:0
13	DMA	KOAc	Pd(OAc) ₂ / (dppb)	150	79	100:0
14	DMA	KOAc	½[PdCl(C ₃ H ₅)] ₂	150	81	100:0
15	Xylène	Cs ₂ CO ₃	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	150	100 (91 de 57b)	0:100

Conditions: [Pd] (0,02 éq), le 4-bromobenzaldéhyde (1 équivalent), le 2,3,5,6-trifluoroaniline (1,5 équivalents), la base (2 équivalents), 20 h, la conversion du 4-bromobenzaldéhyde, les rendements isolés en parenthèse.

a : CPME: Cyclopentyl Éther Méthylique. *n*-Bu₂O: Di-*n*-butyl éther.

Les deux bases KOAc et NaOAc semblent être totalement inefficace pour promouvoir la réaction d'amination, car aucune trace du produit **57b** n'a été détectée. La bonne performance des acétates comme base/ligand pour l'arylation directe lors de l'activation de la liaison C-H de la 2,3,5,6-tetrafluoroaniline est compatible avec un mécanisme de type métallation/déprotonation concertée (CMD) (**Schéma 41**) [15, 65, 136].

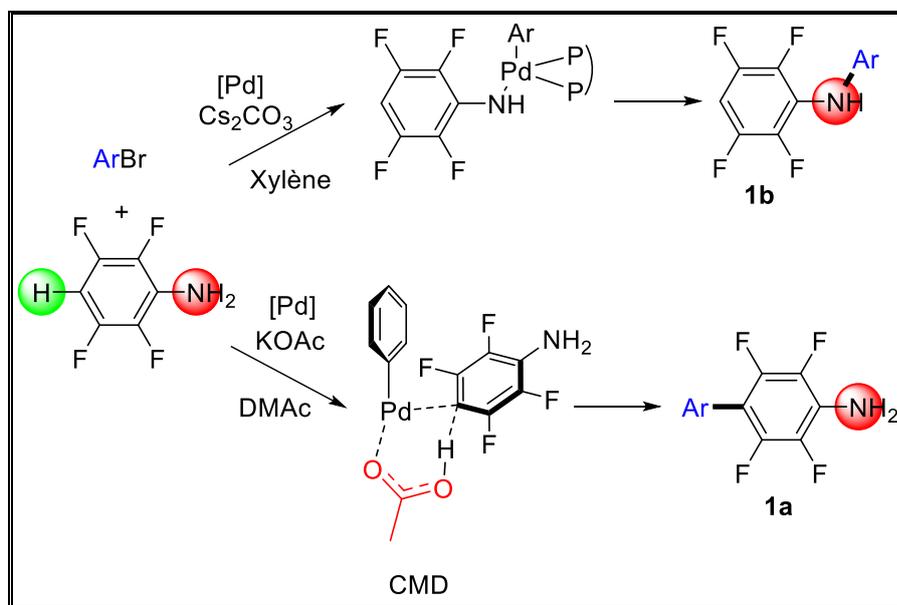


Schéma 41 : Influence de la base sur la régiosélectivité

De plus, les réactions d'amination pallado-catalysée nécessitent l'utilisation des bases plus fortes telles que KOH ou Cs₂CO₃ pour déprotoner l'aniline [132, 133].

Sous ces conditions de base et de catalyseur, **57a** a pu être obtenu aussi dans le DMF (Diméthylformamide) et la NMP (N-Méthyl-2-pyrrolidone) mais avec de plus faibles rendements (**Tableau 6, entrées 7 et 8**). D'autre part, l'utilisation de xylène ou les éthers comme solvants tels que le cyclopentyl éther méthylique (CPME) ou di-*n*-butyl éther (*n*-Bu₂O) conduit sélectivement à **57a**, mais avec une faible conversion de 4-bromobenzaldéhyde (**Tableau 6, entrées 9-11**). D'autres sources de palladium ont été étudiées comme Pd(OAc)₂, nous avons constaté que 2 mol% de ce catalyseur a donné de manière sélective le produit **57a** avec un rendement de 88% (**Tableau 6, entrée 12**).

Des conversions inférieures de 4-bromobenzaldéhyde ont été obtenus en utilisant un mélange de 1,4-bis(diphénylphosphino)butane(dppb) en tant que ligand avec le Pd(OAc)₂, ou en utilisant le [PdCl(C₃H₅)₂]₂ en tant que catalyseur (**Tableau 6, entrées 13 et 14**).

En outre, pour les réactions effectuées dans le xylène à 150 °C en utilisant comme catalyseur le PdCl(C₃H₅)(dppb), l'utilisation de Cs₂CO₃ en tant que base conduit exclusivement au produit d'amination **57b** avec un excellent rendement de 91% (**Tableau 6, entrées 15**). Ces résultats montrent que la nature de la base détermine la chimiosélectivité du couplage.

IV.2.3. Couplage entre les différents bromures d'aryle et la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

IV.2.3.1. Couplage entre les différents bromures d'aryle *para*-substitués avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

Le couplage de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec un ensemble de bromures d'aryle substitués en position *para*-, *mé*ta-, *ortho*- et également avec des bromures d'hétéroaryle a été étudié. Dans tous les cas, les réactions effectuées avec des bromures d'aryle substitués en position *para* déficients en électrons et 2 mol% du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) donne des rendements élevés (**Schéma 42**).

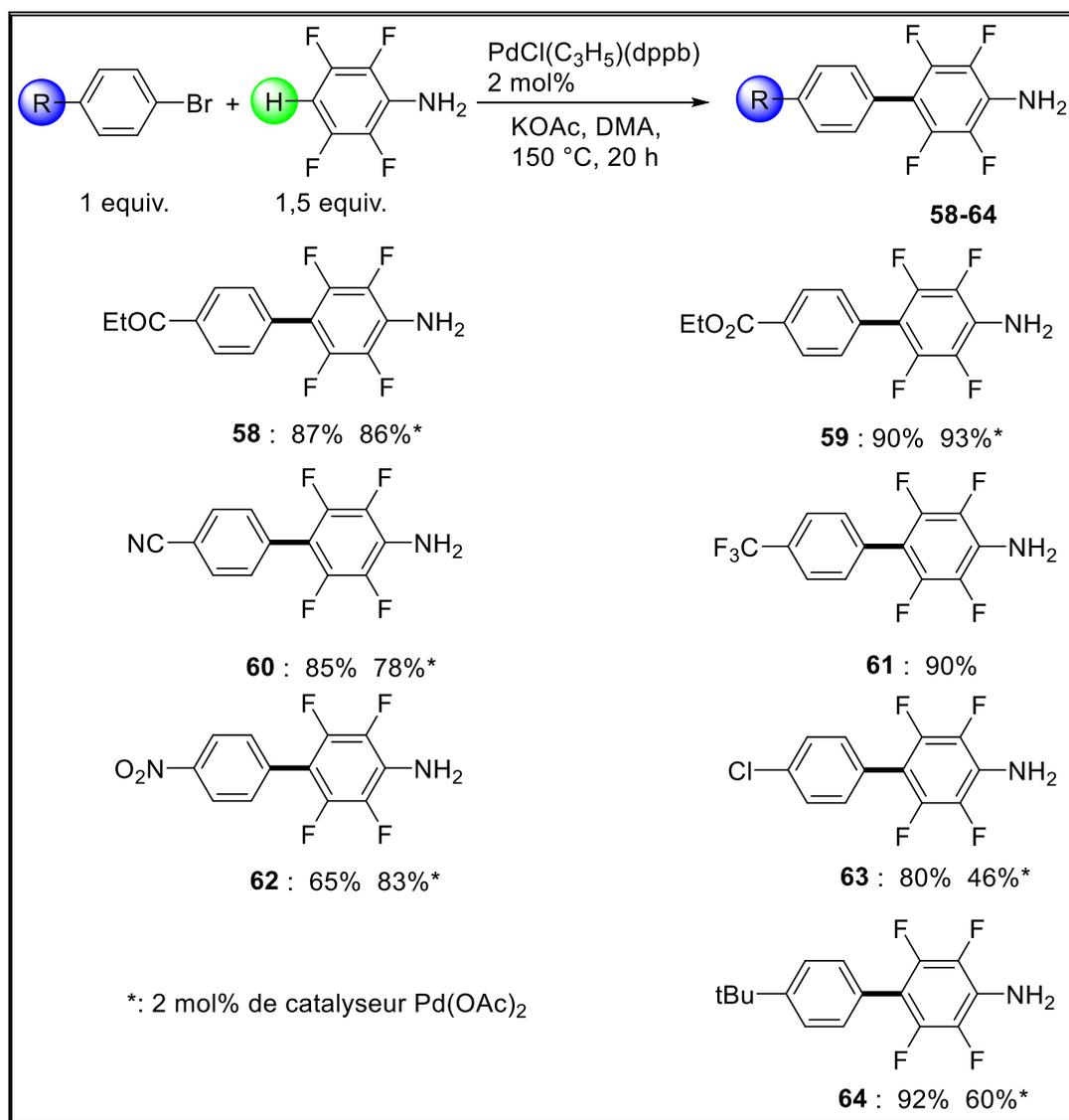


Schéma 42 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec des bromures d'aryles *para*-substitués

A partir du 4-bromobenzonitrile, 4-bromopropiophénone, le 4-bromobenzoate, ou 4-(trifluorométhyl)bromobenzène, les produits **58-62** ont été obtenus avec des rendements de 75-90% et une complète chimiosélectivité. Il convient de noter que même le 4-chlorobromobenzène a été utilisé pour donner **63** avec un rendement de 80% sans la rupture de la liaison C-Cl. Le 4-tert-butylbromobenzène, riche en électrons a aussi donné le produit **64** avec un bon rendement de 92% (**Schéma 42**).

IV.2.3.2. Couplage entre les différents bromures d'aryle *mé*ta-, *ortho*-substitués et les bromures d'hétérocycles azotés avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

La réactivité des bromures d'aryle substitués en position *mé*ta- est similaire à ceux *para*-substitués. L'utilisation de bromures d'aryle déficient en électrons tel que le 3-

bromobenzonitrile ou 3-bromoacétophénone a donné **65** et **66** avec des bons rendements de l'ordre de 89% et 90%, respectivement. Le 2-bromofluorène et le 2-bromobenzonitrile plus encombrés ont également bien réagi pour donner **67** et **68** avec un rendement de 89% et 91% respectivement. Des hétérocycles azotés ont également donné les 2,3,5,6-tétrafluoroanilines arylés en position 4, **69-72** avec un rendement de 77% à 86% (**Schéma 43**).

L'utilisation de 2% molaire de catalyseur Pd(OAc)₂ a été trouvée efficace pour l'arylation directe de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec le 4-bromobenzaldéhyde (**Tableau 6, entrée 12**), ce catalyseur stable et commercial a été également évalué avec quelques autres bromures d'aryles. De bons rendements pour les produits **58-60**, **62**, **67**, **69** et **72** ont été obtenus en utilisant 2% molaire de Pd(OAc)₂. De plus, des conversions partielles de 4-bromochlorobenzène et du 4-tert-butylbromobenzène ont été obtenues avec des rendements modérés 46% de **63** et 60% de **64**, tandis qu'avec le 4-bromonitrobenzène le produit **62** a été obtenu avec un meilleur rendement en raison de la diminution de formation du produit secondaire d'homocouplage.

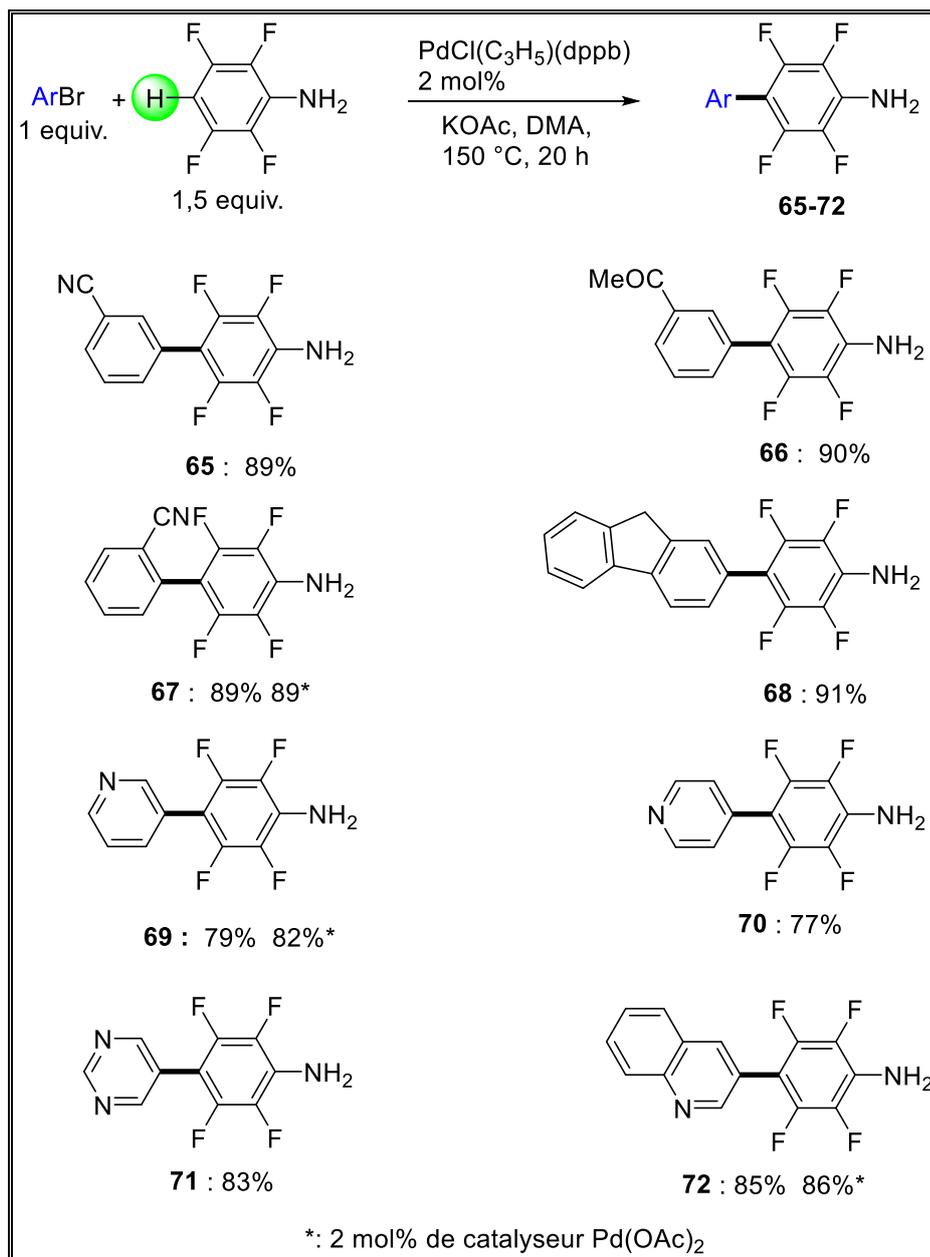


Schéma 43 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec des bromures d'aryles

IV.2.3.3. Couplage entre des poly-bromobenzène avec la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

Un dérivé de fluorène contenant deux unités de 2,3,5,6-tétrafluoroaniline en C2 et C7 présente des propriétés organiques électroluminescents [137]. Par conséquent, nous avons exploré la préparation de tels motifs à partir de dérivés poly-bromobenzène (Schéma 44). 1 équivalent de 1,4-dibromobenzène et 3 équivalent de 2,3,5,6-tétrafluoroaniline, conduit à la formation du terphényle attendu **73** avec un rendement de 62%. De bons rendements de **74** et **75** ont été obtenus également à partir du 1,4-dibromonaphtalène et 2,7-dibromofluorène. 1

équivalent de 1,3,5-tribromobenzène et 4 équivalent de 2,3,5,6-tétrafluoroaniline en présence de 2 mol% de catalyseur $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ conduit à la formation du produit cible **76** avec un rendement de 61%.

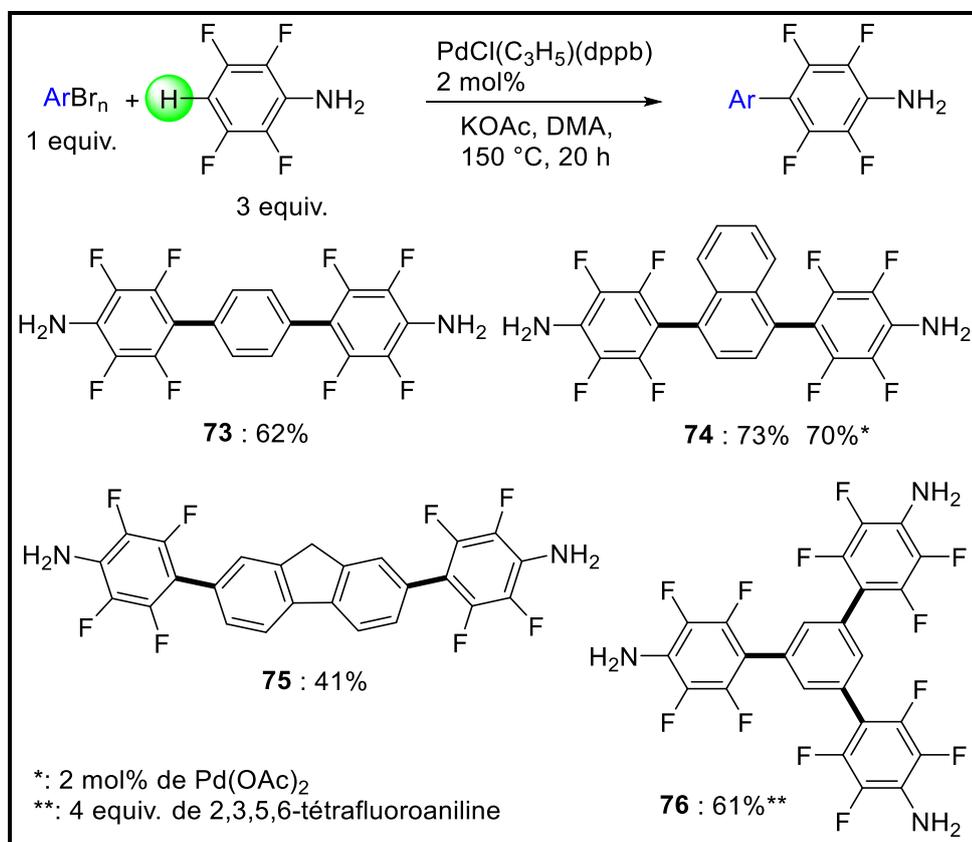


Schéma 44 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec des polybromobenzènes

IV.2.3.4. Étude de la réactivité de certaines di- et tri-fluoroanilines avec des bromures d'aryles :

La réactivité de certaines di- et tri-fluoroanilines a été étudiée (Schémas 45-47). La mono-arylation de la 2,4,5-trifluoroaniline a été difficile car les deux positions C3 et C6 présentent une réactivité similaire (Schéma 45). Son couplage avec le 3-bromoquinoléine conduit à un mélange de **77a**:**77b** avec un rapport de 1:1 et avec un faible rendement 16%. La 3,4,-trifluoroaniline conduit au produit **78** avec un rendement de 41%. Avec cette aniline la réaction d'arylation est régiosélective en position C2. Au cours de cette réaction, la formation d'un autre produit de mono-arylation a été détectée par analyse GC/MS du mélange brut; donne un rendement de moins de 5% ce qui ne pouvait pas être isolé. Dans les deux cas, aucun produit d'animation n'a été détecté. Ces résultats indiquent que l'amine libre présente un léger effet à diriger l'arylation en position *ortho*.

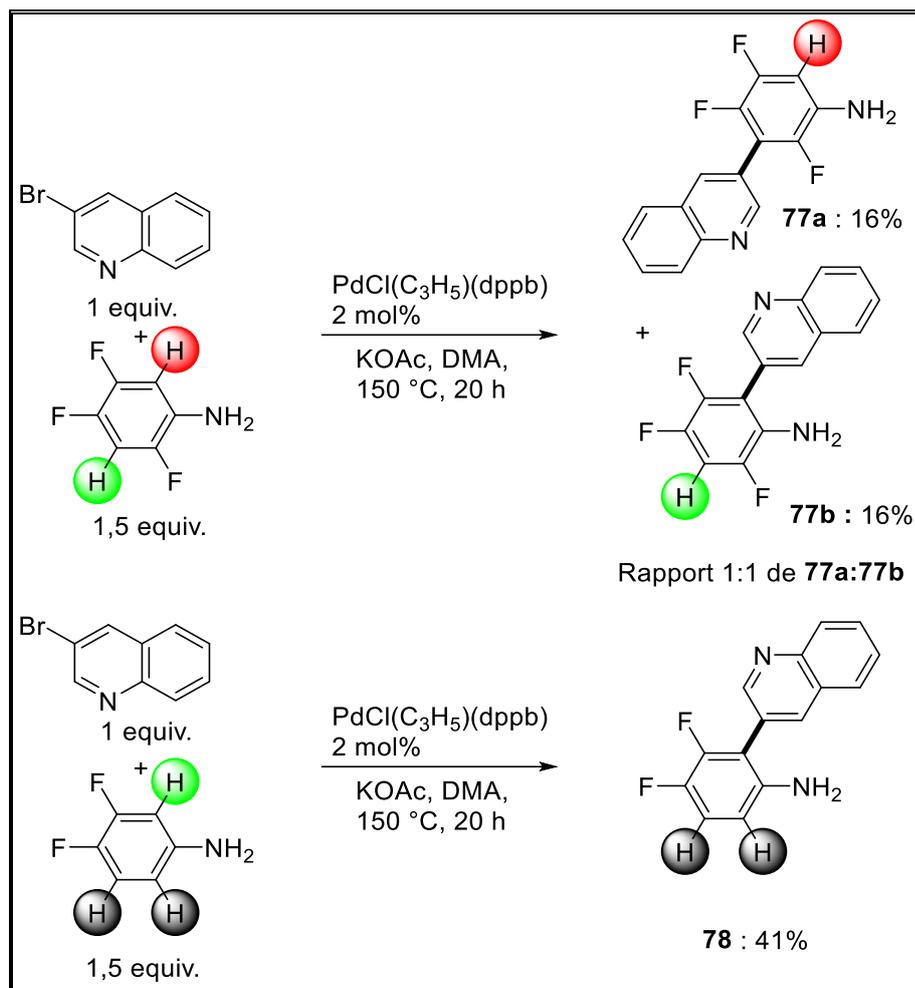


Schéma 45 : Arylation directe pallado-catalysée de la 3,4,6-trifluoroaniline et de la 3,4-difluoroaniline avec la 3-bromoquinoline.

IV.2.3.5. Étude de la réactivité de 3,5-difluoroaniline avec des bromures d'aryles :

La réactivité de la 3,5-difluoroaniline pour l'arylation directe avec des bromures d'aryle a été trouvée similaire à celle de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline (**Schéma 46**). Son couplage avec les 2, 3 ou 4-bromobenzonitriles et avec la 3-bromoacétophénone en utilisant 2 mol% de catalyseur $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, et KOAc comme base a donné les composés **79-82** avec un rendement de 61% à 77%.

Les deux 3-bromopyridine et de 3-bromoquinoléine ont été couplée de manière efficace avec la 3,5-difluoroaniline pour donner les produits **83** et **84** avec des bons rendements 75% et 74% respectivement. Dans tous les cas, la réaction est régiosélective, donnant accès aux produits arylés en position C4. L'utilisation de 2 mol% de catalyseur

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ était également assez efficace car il a donné le composé **79** avec un rendement de 61%.

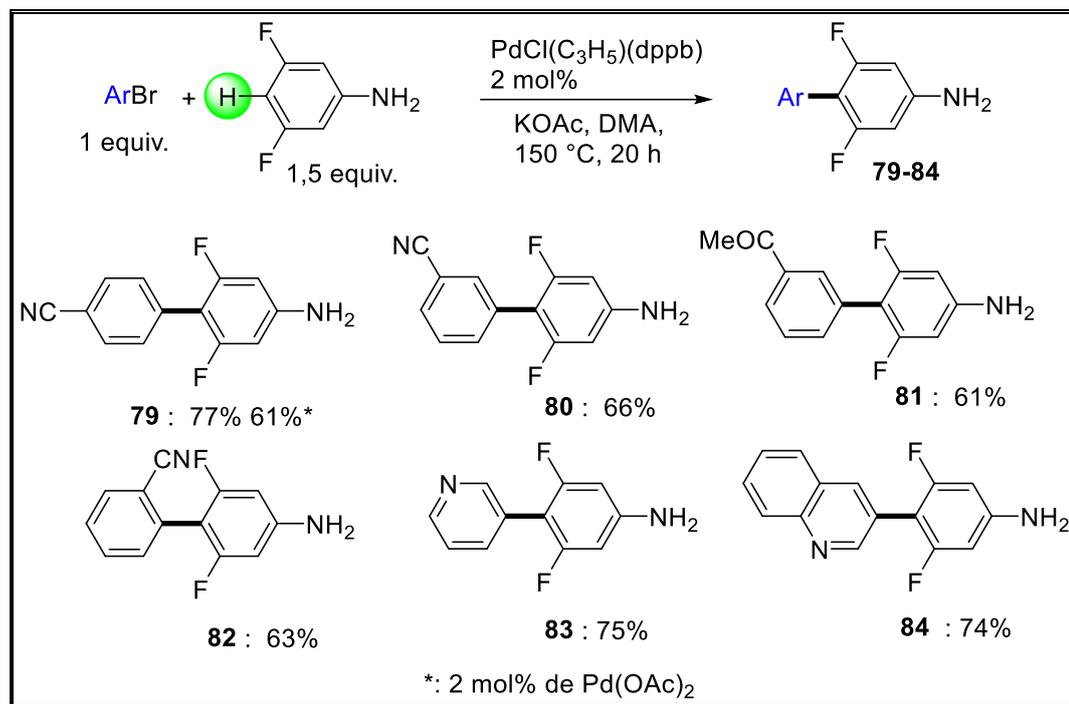


Schéma 46 : Arylation directe pallado-catalysée de la 3,5-difluoroaniline avec des bromures d'aryles

IV.2.3.6. Étude de la réactivité de la 2,4,6-trifluoroaniline avec des bromures d'aryles :

La réaction entre la 2,4,6-trifluoroaniline et les bromures d'aryles, peut amener à la formation d'un mélange de produits de mono arylation en C3 et diarylation en C3 et C5 (Schéma 47). En effet, la réaction entre 1 équivalent de 4-bromobenzonitrile avec 1,5 équivalents de la 2,4,6-trifluoroaniline conduit à un mélange des produits **85a** mono-arylation et di-arylation **85b** avec un rapport 73:27. Cependant, l'utilisation d'un plus grand excès de 2,4,6-trifluoroaniline (3 équiv) permet d'augmenter la formation de **85a** avec un rapport de 83:17 (**85a**:**85b**). Le composé **85a** a été isolé avec un rendement de 62%. Les réactions avec le 2,4,6-trifluoroaniline a été étendue à des bromures d'aryle substitués comme par exemple le 4-ester, 4-propionyl, le 4-chloro, 3-cyano et le 3-acétyl. Pour ces réactions les produits obtenus **86a-90a**, les sélectivités et les rendements ont été obtenus de manières tout à fait similaires.

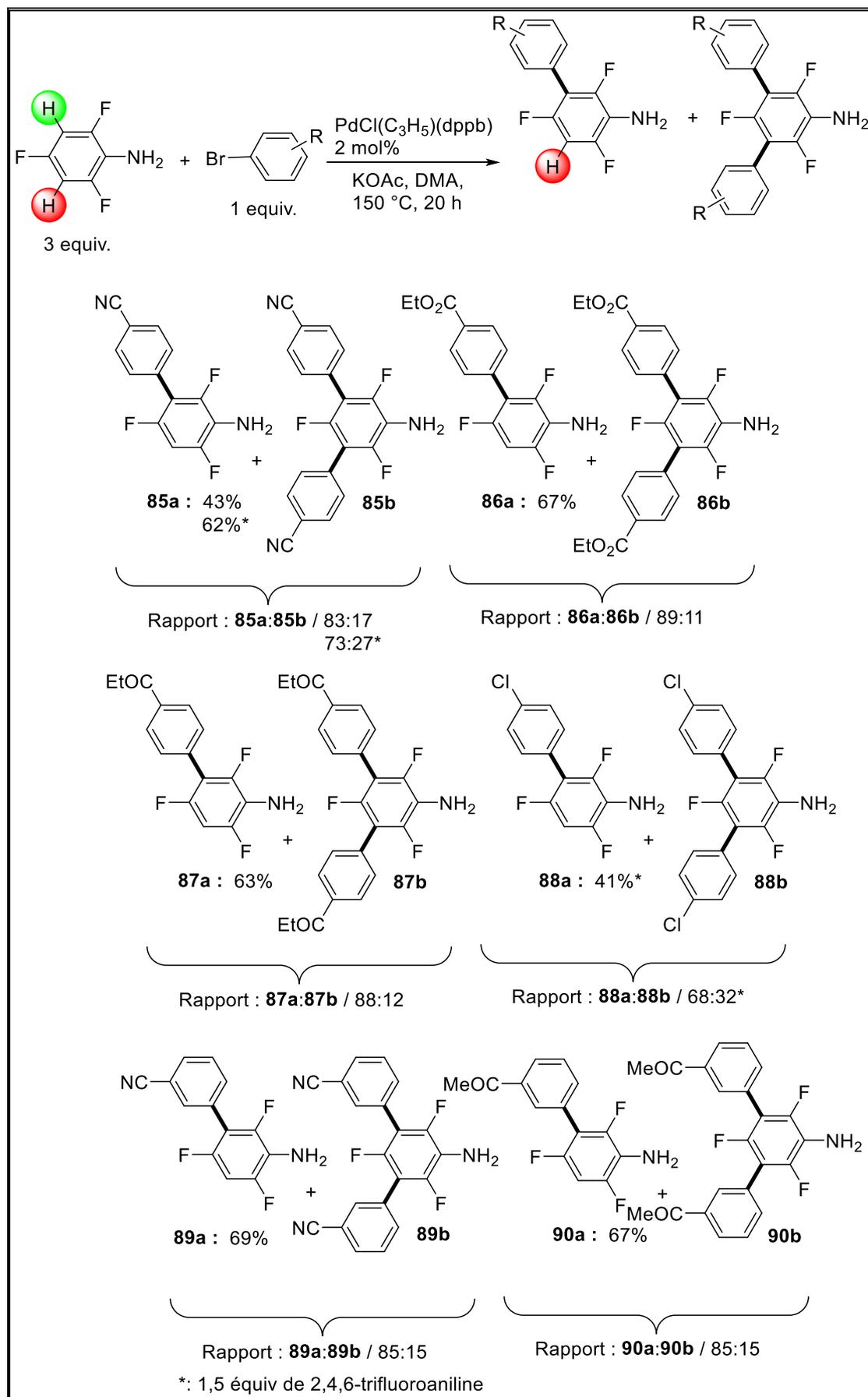


Schéma 47 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,4,6-trifluoroaniline avec des bromures d'aryles

La réactivité des bromures des hétérocycles contenant un atome d'azote comme la 3-bromopyridine et la 3-bromoquinoline a également été étudiée et donne **91a** et **92a** avec des bons rendements de 67% et 69% (**Schéma 48**).

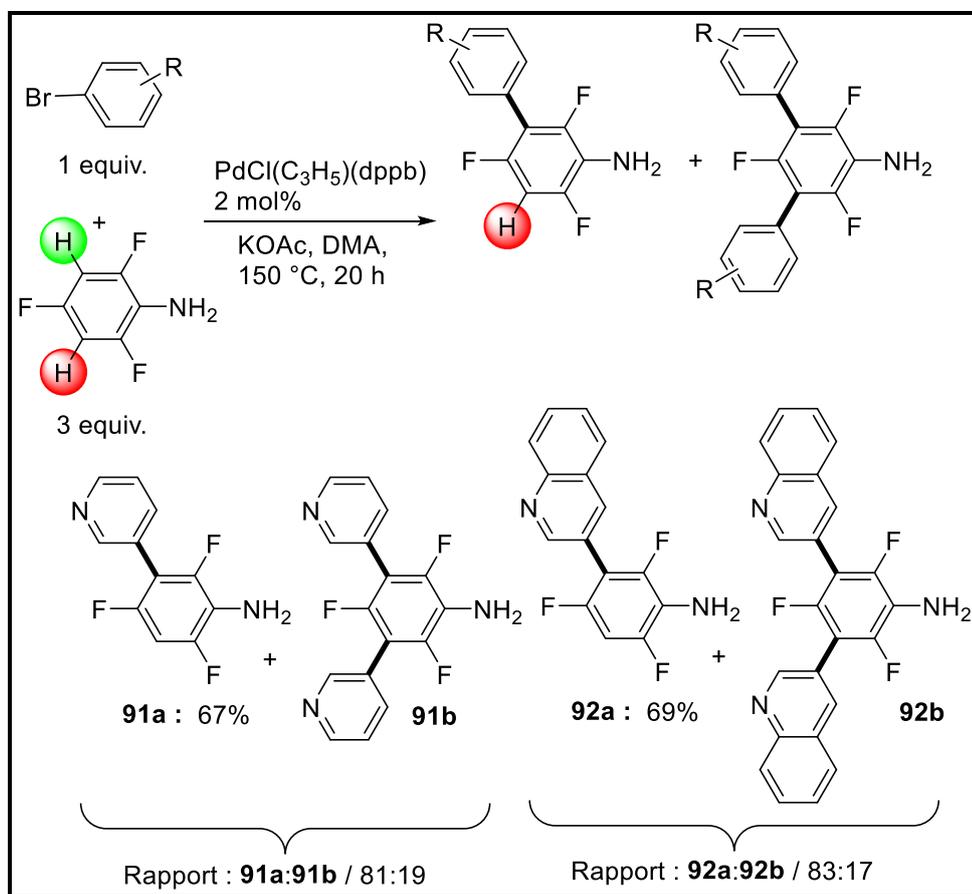


Schéma 48 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,4,6-trifluoroaniline avec des bromures d'aryles azotés

IV.2.3.7. Étude de la réactivité de polyfluorobenzène avec des halogénures d'aryle NH_2 -substitués :

Le groupe phényle-fluoré est largement utilisé dans la fabrication d'appareils électroniques [137, 138]. Donc le couplage de polyfluorobenzène avec les halogénures d'aryle NH_2 -substitués a été examiné (**Schéma 49**).

Comme le couplage avec la 4-bromoaniline n'a pas réussi, on a étudié la réactivité de la 4-iodoaniline. Les 4-iodoaniline et 3-fluoro-4-iodoaniline ont été couplés avec succès avec pentafluorobenzène en utilisant 2 mol% de catalyseur $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ avec KOAc en tant que base pour donner **93** et **94** avec un rendement 71% et 79%, respectivement. Aucune trace de produits de formation de liaison C-N de l'homo-couplage de l'iodoaniline n'a été détectée.

Un bon rendement de composé **95** avec 68% a également été obtenu pour le couplage entre la 1,2,4,5-tétrafluorobenzène et la 3-iodoaniline.

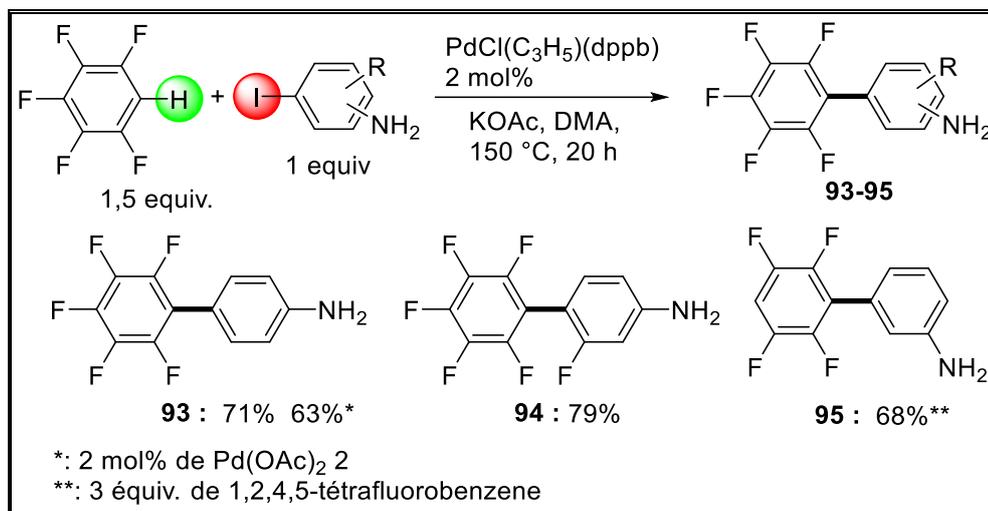


Schéma 49 : Arylation directe pallado-catalysée de polyfluorobenzènes avec des iodoanilines

IV.2.3.8. Synthèse de fluorobenzidines :

Les Benzidines sont des composés importants pour la préparation de polyamides. Leurs analogues fluorobenzidines ont été récemment introduits pour la préparation de polyamides fluorés, qui présentent une plus grande stabilité et d'autres propriétés [139]. Afin de préparer des fluorobenzidines avec des conditions respectueuses de l'environnement, le couplage de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec des halo-anilines a été testé (Schéma 50). Le produit **96** a été obtenu avec un bon rendement de 78% en utilisant le 4-iodoaniline et la 2,3,5,6-trifluoroaniline en tant que partenaires de couplage. Les diaminobiphényles **97** à **100** ont également été obtenus avec des bons rendements de 77% à 88% à partir de 2-fluoro-4-iodoaniline et 3-iodoaniline, 2-iodoaniline portant des substituants trifluorométhyles ou chlorure.

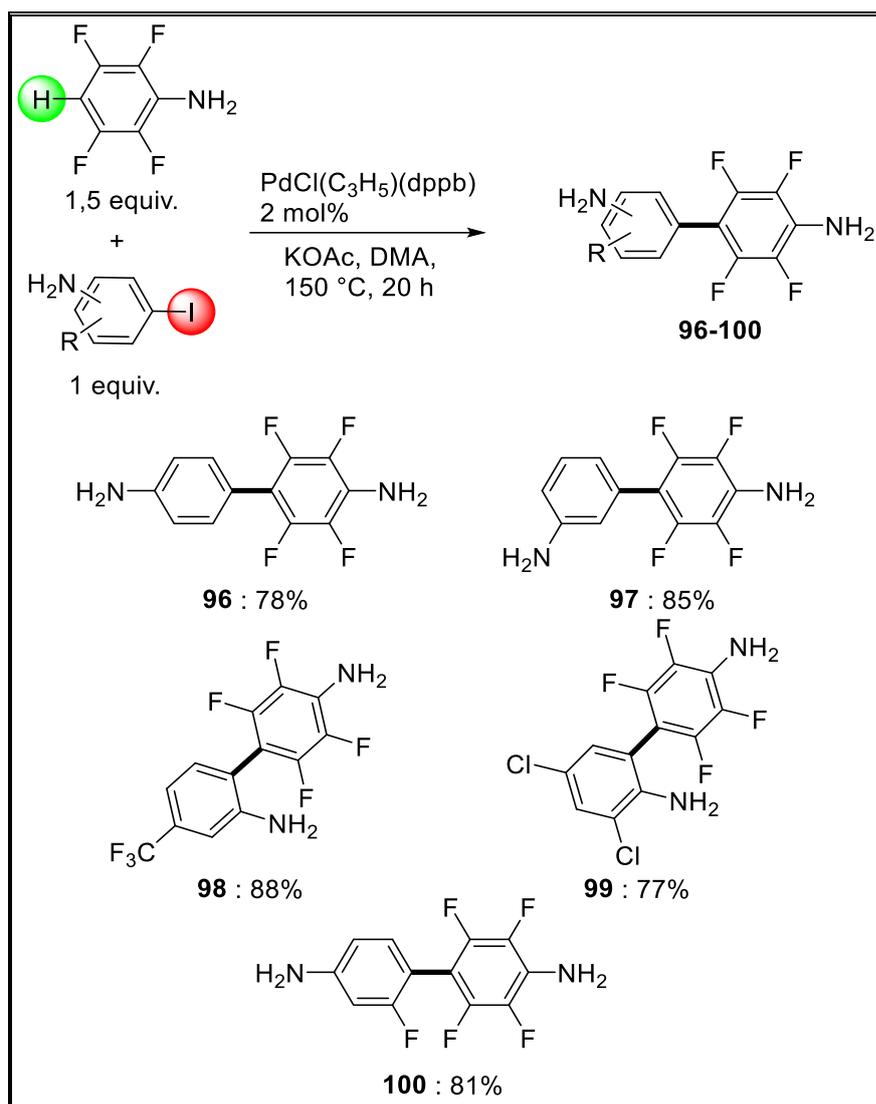


Schéma 50 : Arylation directe pallado-catalysée de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec des iodoanilines

IV.2.3.9. Amination de poly-fluoroanilines :

Notre procédure d'amination (2 mol% de $\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)(dppb)}$, Cs_2CO_3 dans le xylène) (Tableau 6, entrée 15) a également été testé avec d'autres bromures d'aryle et la 3,5-difluoroaniline (Schéma 51). Dans tous les cas, les produits d'amination **101-104** souhaités ont été obtenus avec des rendements élevés et une chimiosélectivité complète, à l'exception du méthyl 2-bromobenzoate qui donne **103** avec un rendement seulement de 41% en raison d'une conversion partielle de ce bromure d'aryle à cause de l'encombrement stérique. Il convient de mentionner que l'utilisation de 2 mol% de Pd(OAc)_2 pour la réaction de 2,3,5,6-tétrafluoroaniline avec 4-bromobenzonitrile était totalement inefficace et on a récupéré les produits de départ.

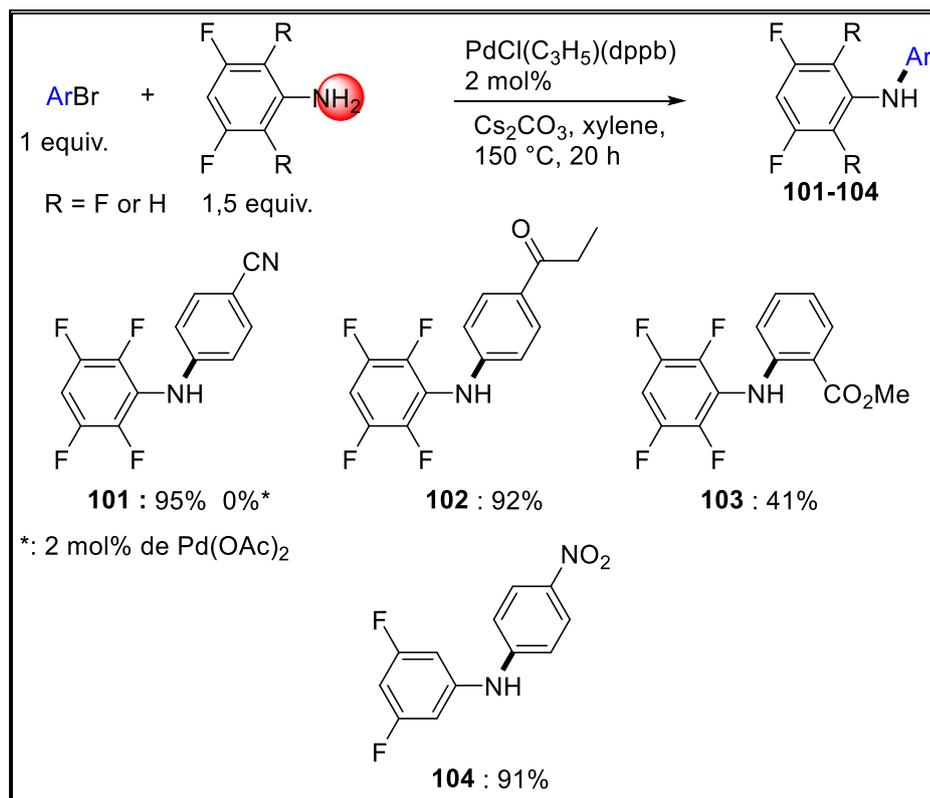


Schéma 51 : Amination de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline ou de la 3,5-difluoroaniline avec des bromures d'aryle

IV.2.3.10. La réaction de couplage et d'amination simultanées :

Enfin, la réactivité du **58** et **102** et également de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline pour la préparation de **105** a été étudiée (Schéma 52). A partir de la 4-bromopropiophénone et **102** en utilisant comme base KOAc avec le catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) dans le DMA, le produit désiré **105** a été obtenu avec un rendement de 92%. Avec un rendement très similaire on obtient le produit de couplage avec la 4-bromopropiophénone et **58** à l'aide de base Cs₂CO₃ et le catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) dans le xylène, **105** a été obtenu avec un rendement de 90%. Cependant, il convient de mentionner que l'accès au produit **105** en une seule étape a été réalisé en utilisant un mélange de bases de KOAc et Cs₂CO₃ avec un faible rendement de 28%.

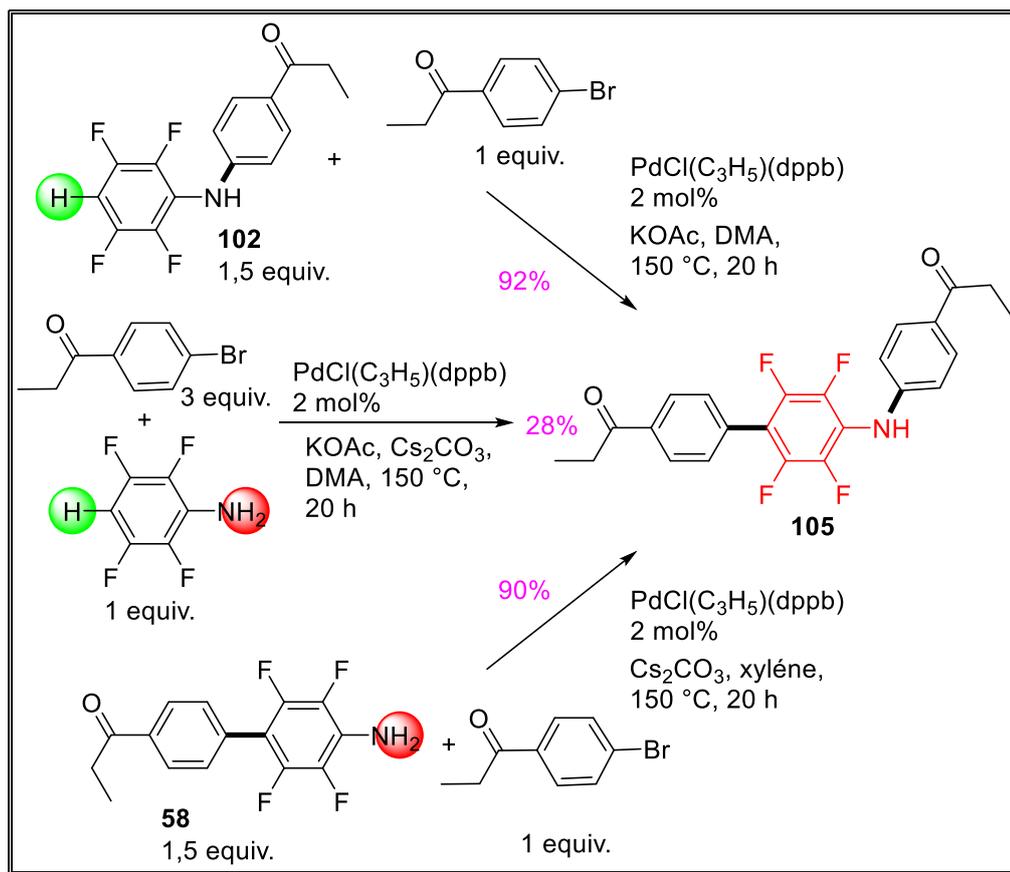


Schéma 52 : Synthèse d'un dérivé de la 2,3,5,6-tétrafluoro-N-arylbiaryl-4-amine

IV.3. Mécanisme proposé pour l'arylation de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline :

La possibilité d'une voie CMD à l'aide de l'acétate a également été envisagée pour l'arylation directe pallado-catalysée de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline (Schéma 53). La première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante du palladium, et la base peut se coordiner au métal par échange de ligand avec le bromure. Ensuite, l'activation de liaison C-H de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline se produit par l'intermédiaire de coordination de l'hétéroaromatique au complexe du palladium, et la dernière étape est l'élimination réductrice aboutissant à la libération du biaryle.

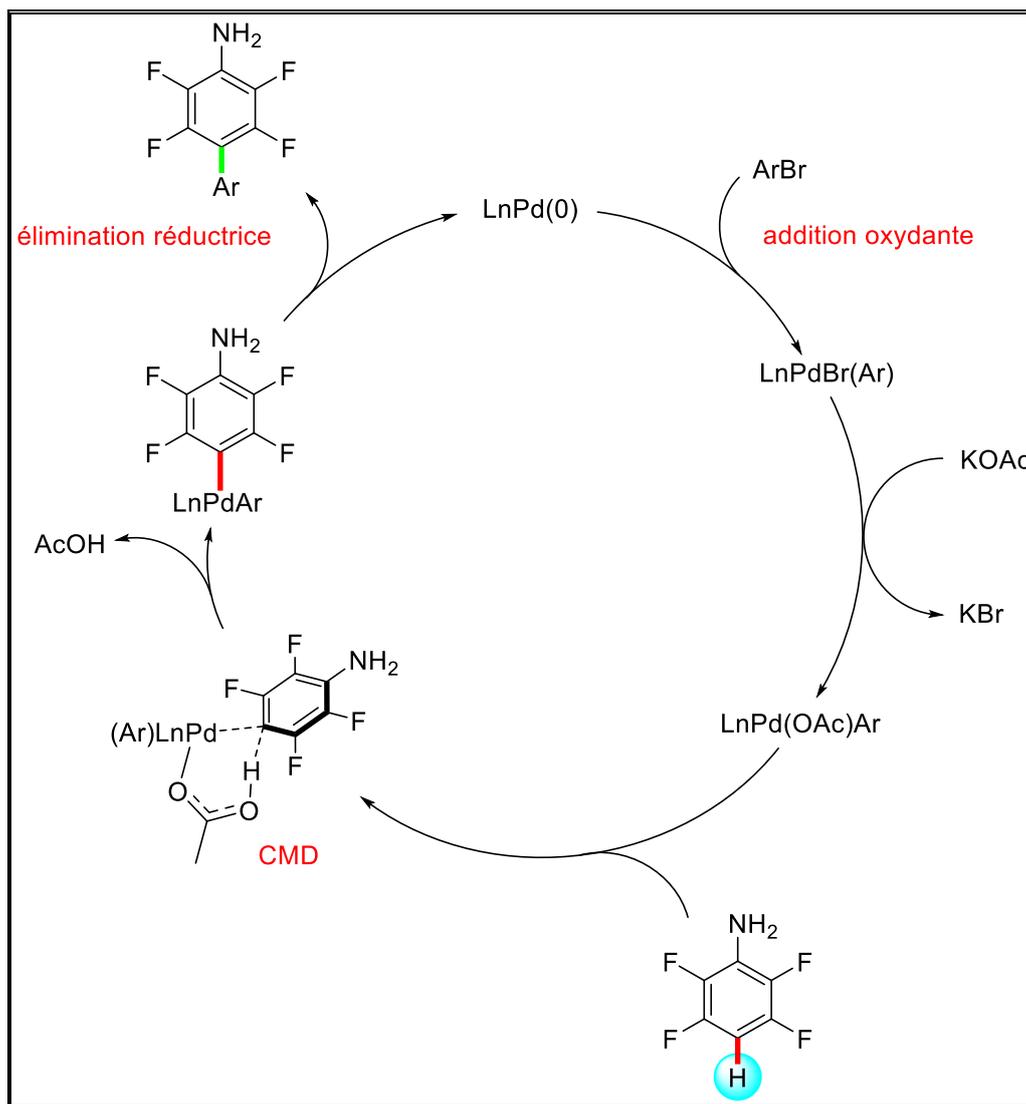


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour l'arylation de la 2,3,5,6-tétrafluoroaniline

IV.4. Conclusion :

En résumé, nous avons démontré que l'arylation directe pallado-catalysée de certains NH_2 -polyfluoroanilines avec des halogénures d'aryle procède de manière sélective lorsque des conditions appropriées sont employées. Le choix de KOAc comme base favorise l'arylation directe via une activation de liaison C-H et inhibe la formation de liaisons C-N.

Ces résultats sont en accord avec le mécanisme métallation/déprotonation concertée (CMD), une grande variété de substituants tels que propionyle, acétyle, formyle, ester, nitrile, nitro, trifluorométhyle, fluoro, chloro ou même NH_2 sur l'halogénure d'aryle a été étudiée.

Cette procédure est intéressante car elle permet la préparation des biphényles fluorés portant des substituants de NH₂ sans séquence de protection/déprotection et devrait donc offrir un accès plus écologique et plus économique à des composés utiles, tels que les fluorobenzidines qui ont des applications dans la chimie des polymères ou les dérivés fluorènes contenant deux unités 2,3,5,6-tétrafluoroaniline qui pourrait présenter des propriétés de fluorescence.

IV.5. Partie expérimentale :

IV.5.1. Mode opératoire :

IV.5.2. Procédure générale A : Mode opératoire général pour la synthèse du produit **57a** (2-39, 43-47) :

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et sous argon, la réaction de l'halogénure d'aryle et du polyfluoré aniline avec KOAc (0,196 g, 2 mmol) à 150 °C pendant 20 h dans le solvant DMA (3 ml) en présence de catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) (12,2 mg, 0,02 mmol) ou Pd(OAc)₂ (4,5 mg, 0,02 mmol), on obtient le produit de couplage après évaporation de solvant sous vide puis le produit est chromatografié sur colonne de silice avec l'éluant Pentane / Ether.

IV.5.3. Procédure générale B : Mode opératoire général pour la synthèse du produit **57b** (40-42, 48) :

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et sous argon, la réaction de l'halogénure d'aryle et du polyfluoré aniline avec Cs₂CO₃ (0,651 g, 2 mmol) à 150 °C pendant 20h dans le xylène (3 mL) en présence de PdCl(C₃H₅)(dppb) (12,2 mg, 0,02 mmol), on obtient le produit de couplage après évaporation de solvant sous vide puis le produit est chromatografié sur colonne de silice avec l'éluant Pentane / Ether.

IV.5.4. Caractérisations spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C, et analyse élémentaire [135]:

Nous donnons à titre d'exemple les spectres RMN ¹H des composés **57a**, **57b** et **105** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Aussi les spectres RMN ¹³C des mêmes composés **57a**, **57b** et **105** enregistrés dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

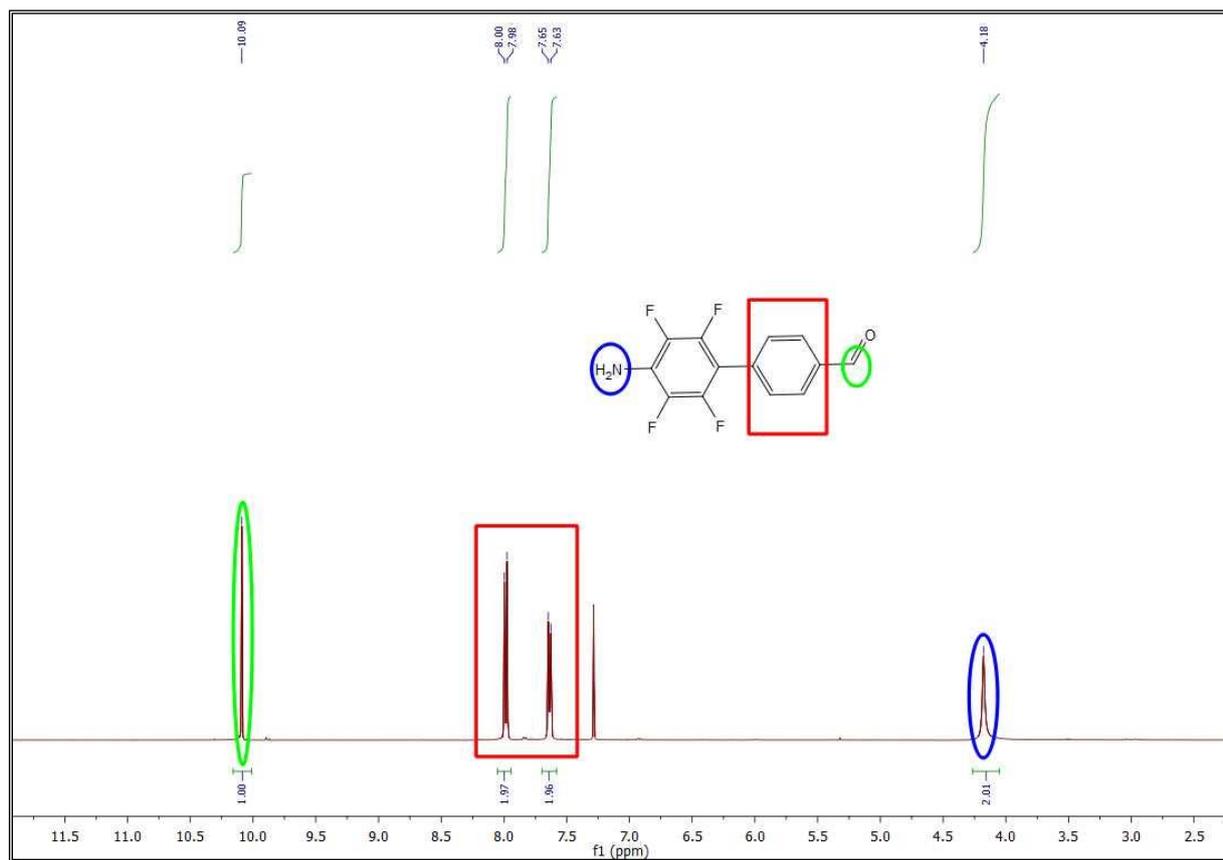


Figure 9 : Spectre RMN ^1H du composé **57a** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H de composé **57a** permet de repérer les signaux suivants :

- Un singlet d'intégration 1H situé à 10,01 ppm correspond au proton aldéhydrique.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,99 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,64 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un singlet d'intégration 2H situé à 4,18 ppm correspond aux protons ($-\text{NH}_2$).

Les données relatives à la RMN du ^{13}C de composé **57a** (Figure 10) confirment l'obtention de ce composé:

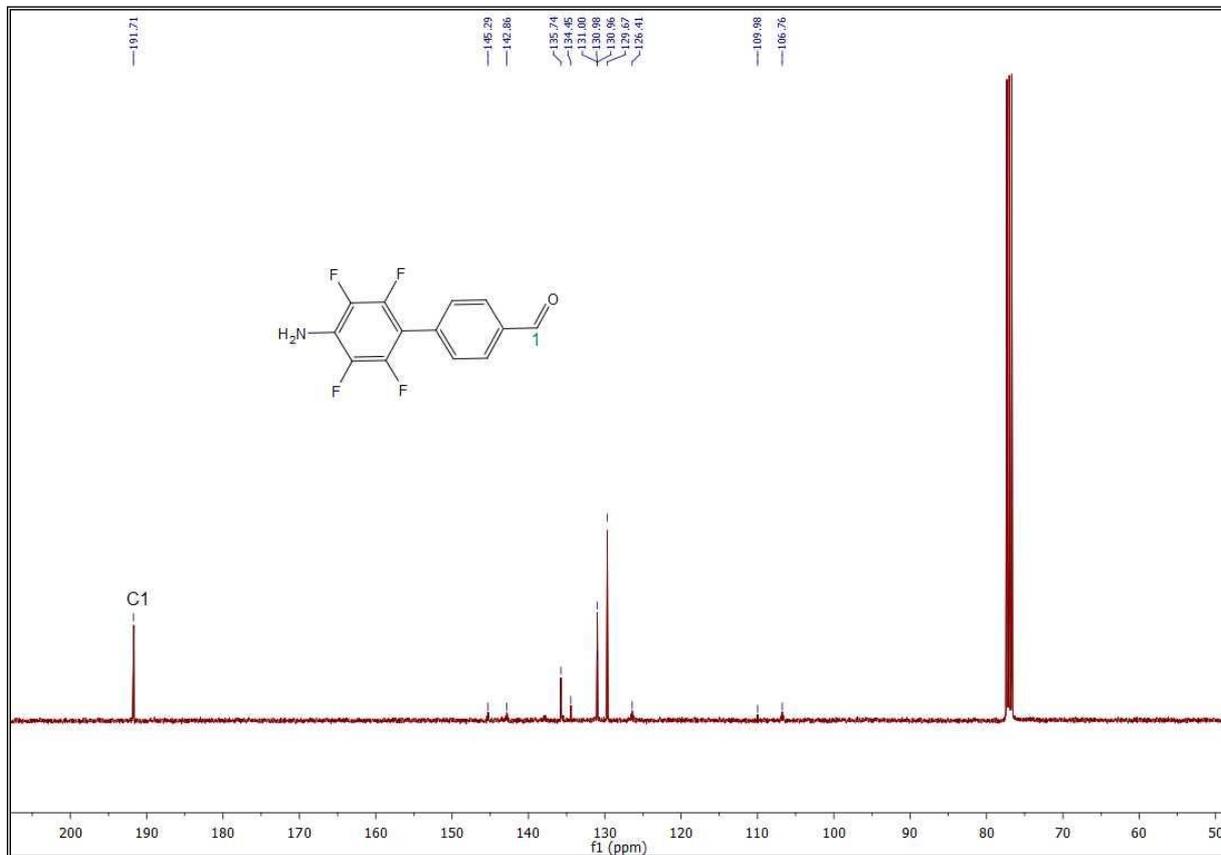


Figure 10 : Spectre RMN ^{13}C du composé **57a** enregistré dans le CDCl_3 à 100 MHz

- Un pic à 191,7 correspond au carbone C1.

Le spectre RMN ^1H de composé **57b** (Figure 11):

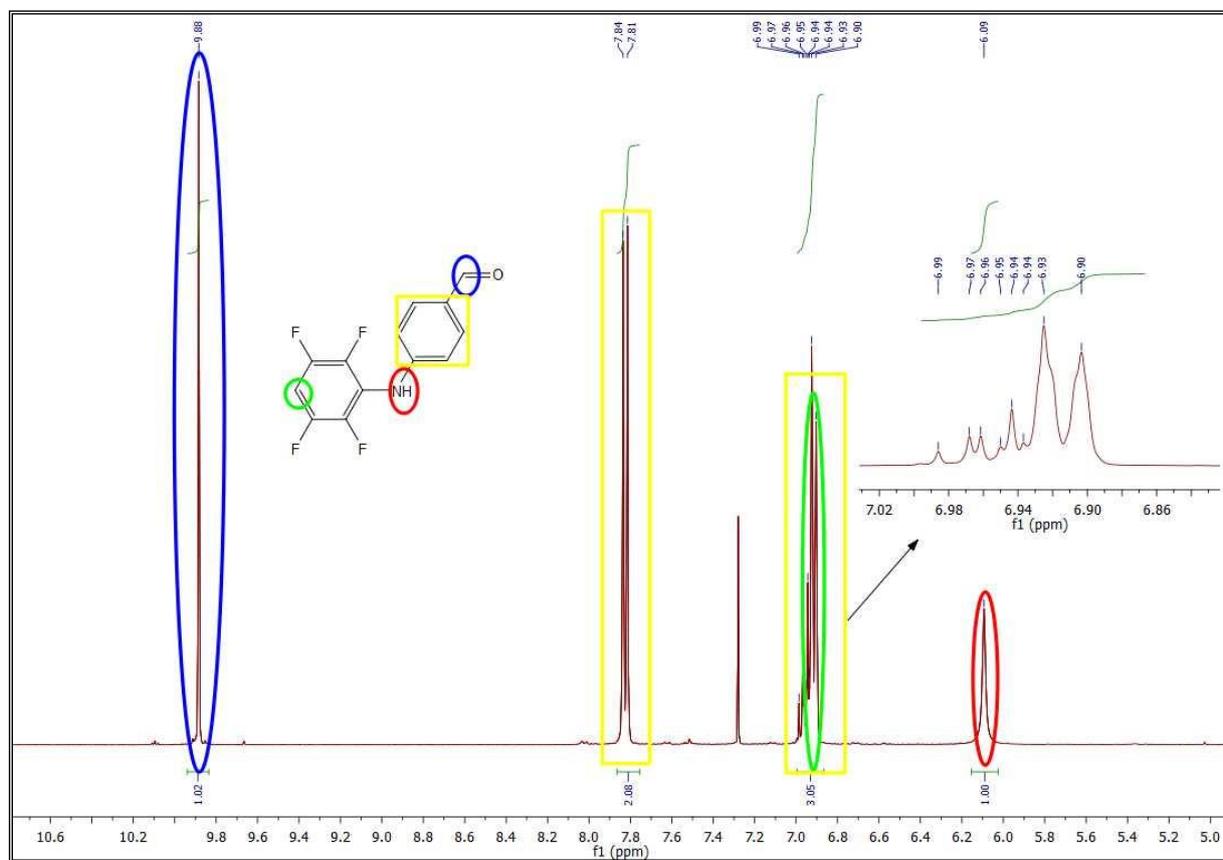


Figure 11 : Spectre RMN ^1H du composé **57b** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H de composé **57b** permet de repérer les signaux suivants :

- Un singlet d'intégration 1H situé à 9,88 ppm correspond au proton aldéhydique.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,82 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un multiplet d'intégration 1H situé à 6,95 ppm correspond aux protons (F-C-C-H).
- Un doublet d'intégration 2H situé à 6,90 ppm correspond aux protons aux protons aromatiques.
- Un singlet d'intégration 1H situé à 6,09 ppm correspond aux protons (-NH).

Les données relatives à la RMN du ^{13}C de composé **57b** confirment l'obtention de ce composé:

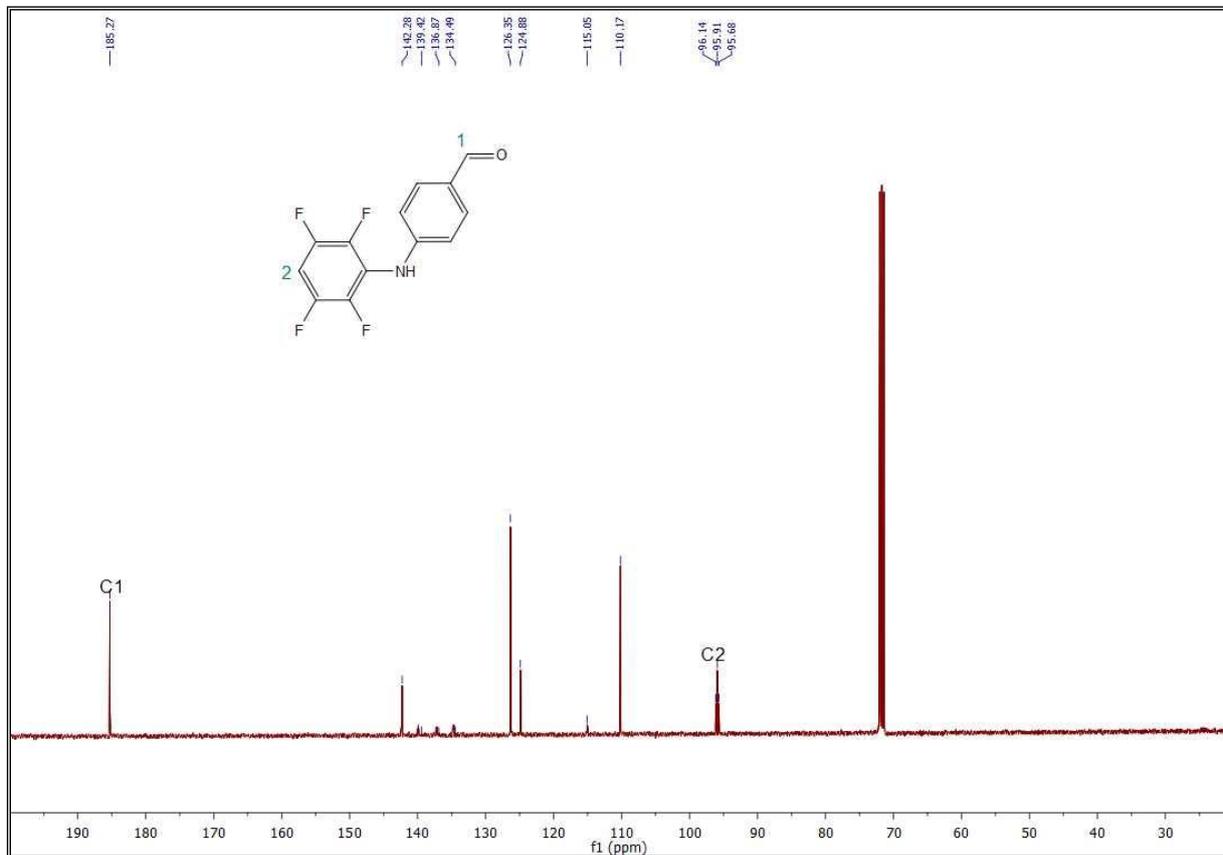


Figure 12 : Spectre RMN ^{13}C du composé **57b** enregistré dans le CDCl_3 à 100 MHz

- Un pic à 185,2 ppm correspond au carbone C1.
- Un triplet à 96,1-95,6 ppm correspond au carbone C2.

Le spectre RMN ^1H de composé **105** (Figure 13):

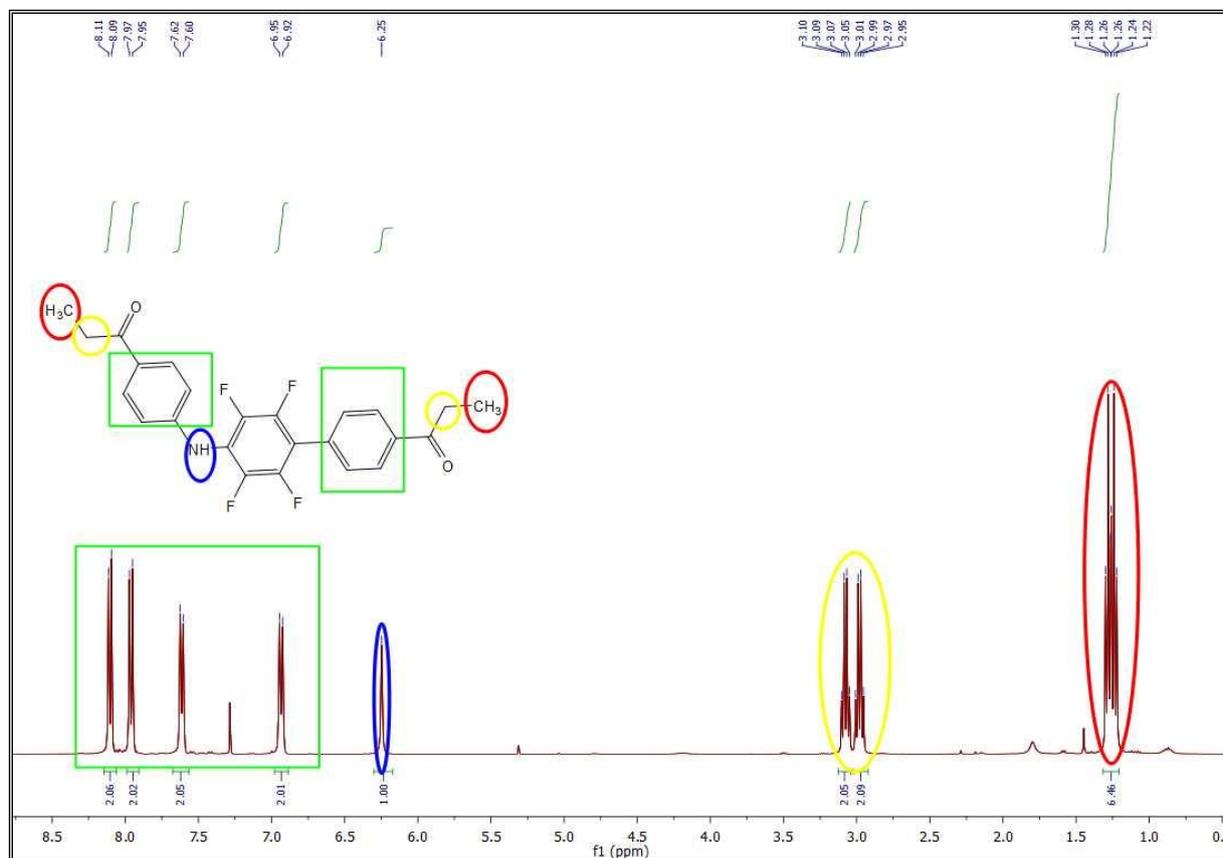


Figure 13 : Spectre RMN ^1H du composé **105** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

Le spectre RMN ^1H de composé **105** permet de repérer les signaux suivants :

- Un doublet d'intégration 2H situé à 8,10 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,96 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 7,61 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 6,93 ppm correspond aux protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 6,25 ppm correspond aux protons ($-\text{NH}$).
- Un quadruplet d'intégration 2H situé à 3,08 ppm correspond aux 2 protons ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).
- Un quadruplet d'intégration 2H situé à 2,98 ppm correspond aux 2 protons ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

- Un triplet d'intégration 3 protons situés à 1,28 ppm correspond aux 3 protons (-CH₂-CH₃).
- Un triplet d'intégration 3 protons situés à 1,24 ppm correspond aux 3 protons (-CH₂-CH₃).

Les données relatives à la RMN du ¹³C de composé **105** (Figure 14) confirment l'obtention de ce composé:

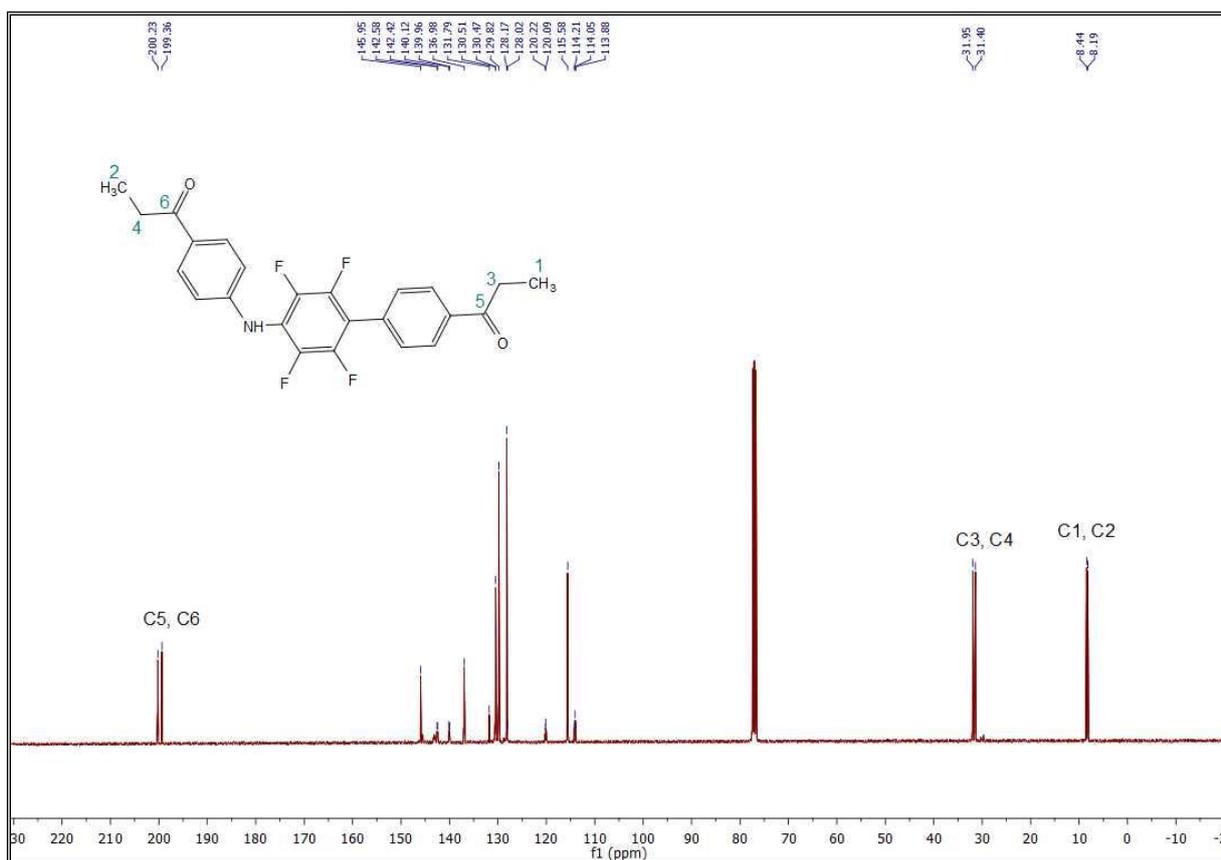
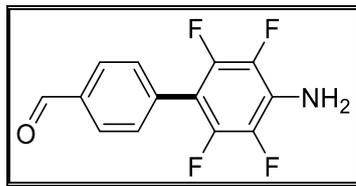


Figure 14 : Spectre RMN ¹³C du composé **105** enregistré dans CDCl₃ à 100 MHz

- Deux pics à 200,2 ppm et 199,3 ppm relatif au carbone C5 et C6.
- Deux pics à 31,9 ppm et 31,4 ppm relatif au carbone C3 et C4.
- Deux pics à 8,4 ppm et 8,1 ppm relatif au carbone C1 et C2.

• 4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-carbaldéhyde (57a) :



Rdt = 84%.

Le produit est un solide jaune.

Tf = 191 à 193 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 10,09 (s; 1H); 7,99 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,64 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,18 (s; 2H).

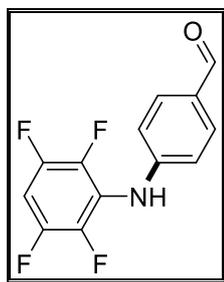
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 191,7; 144,0 (dm; J = 243,5 Hz); 136,7 (dm; J = 245,0 Hz); 135,7; 134,4; 131,0; 129,7; 126,5 (t; J = 14,1 Hz); 106,7 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}$ (269,19):

Calculée : C 58,00; H 2,62.

Trouvée: C 57,89; H 2,77.

• 4-((2,3,5,6-tétrafluorophényl)amino)benzaldéhyde (57b) :



Rdt = 91%.

Le produit est un solide gris.

Tf : 117-119 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9,88 (s; 1H); 7,82 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,95 (tt; J = 9,7; 7,2 Hz; 1H); 7,43 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,61 (s; 1H).

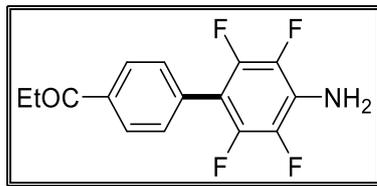
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 185,3; 142,2; 141,1 (dm; J = 244,0 Hz); 135,9 1 (dm; J = 244,0 Hz); 126,3; 124,9; 115,1 (t; J = 13,2 Hz); 110,2; 95,9 (t; J = 22,9 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}$ (269,19):

Calculée : C 58,00; H 2,62.

Trouvée: C 57,87; H 2,80.

- 1-(4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-yl) propan-1-one (58) :



Rdt = 87%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 143-145 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,06 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,55 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,00 (s; 2H); 3,06 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 1,27 (q; J = 7,6 Hz; 3H).

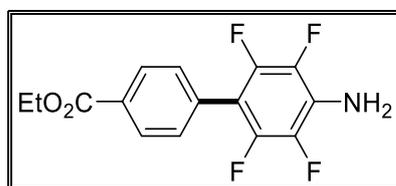
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 200,2; 144,2 (dm; J = 243,5 Hz); 136,7 (dm; J = 245,0 Hz); 136,4; 132,8; 130,5; 128,0; 126,2 (t; J = 14,1 Hz); 107,0 (t; J = 16,5 Hz); 31,8; 8,2.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}$ (297,25)

Calculée : C 60,61; H 3,73.

Trouvée: C 60,45; H 3,87.

- Ethyl4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate (59) :



Rdt = 90%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 101-103 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,14 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,53 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,43 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 4,05 (s; 2H); 1,43 (q; J = 7,6 Hz; 3H).

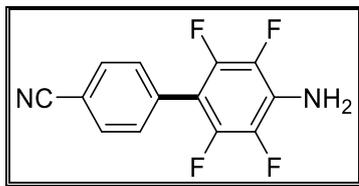
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 166,2; 144,0 (dm; J = 243,5 Hz); 136,8 (dm; J = 245,0 Hz); 132,7; 130,3 (t; J = 2,5 Hz); 130,1; 129,6; 126,2 (t; J = 14,1 Hz); 107,1 (t; J = 16,5 Hz); 61,1; 14,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_2$ (313,25) :

Calculée : C 57,51; H 3,54.

Trouvée: C 57,37; H 3,39.

- 4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-carbonitrile (60) :



Rdt = 85%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 201-203 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,76$ (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); $7,57$ (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); $3,92$ (s; 2H).

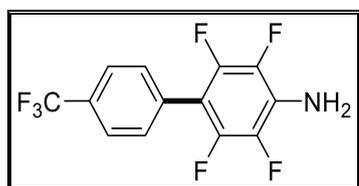
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 144,2$ (dm; $J = 243,5$ Hz); $136,8$ (dm; $J = 245,0$ Hz); $133,1$; $132,2$; $131,0$ (t; $J = 2,5$ Hz); $126,7$ (t; $J = 14,1$ Hz); $118,5$; $111,9$; $106,0$ (t; $J = 16,5$ Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (266,19) :

Calculée : C 58,66; H 2,27.

Trouvée: C 58,90; H 2,08.

- 2,3,5,6-tétrafluoro-4'-(trifluorométhyl)-[1,1'-biphényl]-4-amine (61) [140] :



Rdt = 90%.

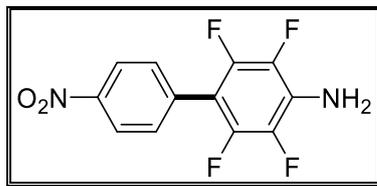
Le produit est un solide blanc.

Tf : 171-173 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,73$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); $7,58$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); $4,14$ (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 143,8$ (dm; $J = 243,5$ Hz); $136,5$ (dm; $J = 245,0$ Hz); $131,9$; $130,8$; $130,2$ (q; $J = 32,6$ Hz); $126,0$ (m); $125,4$ (q; $J = 3,8$ Hz); $124,0$ (q; $J = 272,9$ Hz); $106,6$ (t; $J = 16,5$ Hz).

- **2,3,5,6-tétrafluoro-4'-nitro-[1,1'-biphényl]-4-amine (62) [141] :**



Rdt = 65%.

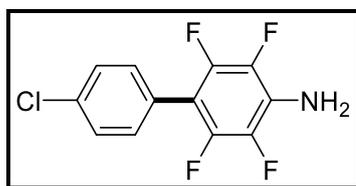
Le produit est un solide blanc.

Tf : 193-195 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,33 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,64 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,23 (s; 2H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 147,4; 144,0 (dm; J = 245,9 Hz); 136,8 (dm; J = 245,5 Hz); 135,0; 131,2 (t; J = 2,5 Hz); 126,8 (t; J = 14,1 Hz); 123,5; 105,7 (t; J = 16,5 Hz).

- **4'-chloro-2,3,5,6-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-amine (63) :**



Rdt = 80%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 181-183 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,45 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,38 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 3,83 (s; 2H).

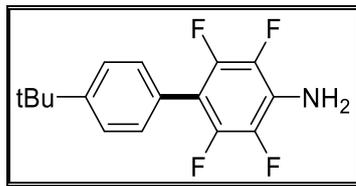
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 144,1 (dm; J = 243,5 Hz); 136,7 (dm; J = 245,0 Hz); 134,4; 131,6; 128,7; 126,5; 125,7 (t; J = 14,1 Hz); 107,0 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire C₁₂H₆ClF₄N (275,63):

Calculée : C 52,29; H 2,19.

Trouvée: C 52,08; H 1,99.

- 4'-(*t*-butyl)-2,3,5,6-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-4-amine (64) :



Rdt = 92%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 67-69 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,52 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,41 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 4,04 (s; 2H); 1,41 (s; 9H).

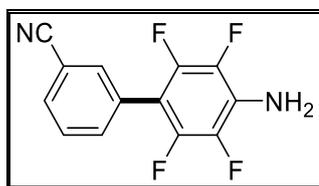
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 151,3; 144,3 (dm; J = 243,5 Hz); 137,0 (dm; J = 245,0 Hz); 129,9; 125,4 (m); 125,1 (t; J = 14,1 Hz); 108,2 (t; J = 16,5 Hz); 34,9; 31,3.

Analyse élémentaire $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}$ (297,29):

Calculée : C 64,64; H 5,09.

Trouvée: C 64,79; H 5,27.

- 4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-3-carbonitrile (65) :



Rdt = 89%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 195-197 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,75 (s; 1H); 7,72-7,65 (m; 2H); 7,59 (t; J = 8,2 Hz; 1H); 4,18 (s; 2H).

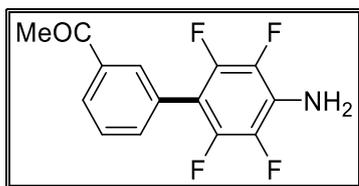
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 144,0 (dm; J = 243,9 Hz); 136,8 (dm; J = 245,0 Hz); 134,7; 133,8; 131,7; 129,6; 129,4; 126,6 (t; J = 14,1 Hz); 118,4; 112,9; 105,7 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (266,19) :

Calculée : C 58,66; H 2,27.

Trouvée: C 58,69; H 2,30.

- 1-(4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-3-yl)éthan-1-one (66) :



Rdt = 90%.

Le produit est un solide blanc.

Tf: 131-133 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,03 (s; 1H); 8,00 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,64 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,57 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 4,00 (s; 2H); 2,65 (s; 3H).

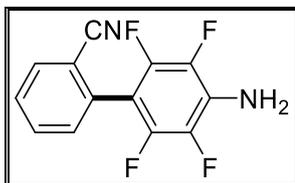
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ = 197,5; 144,0 (dm; J = 243,9 Hz); 137,3; 136,5 (dm; J = 245,0 Hz); 134,8 (t; J = 2,5 Hz); 130,3; 128,8; 128,7; 128,0; 126,0 (t; J = 14,1 Hz); 107,0 (t; J = 16,5 Hz); 26,5.

Analyse élémentaire $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}$ (283,22) :

Calculée : C 59,37; H 3,20.

Trouvée: C 59,30; H 3,17.

- 4'-amino-2',3',5',6'-tétrafluoro-[1,1'-biphényl]-2-carbonitrile (67) :



Rdt = 89%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 123-125 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,82 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,70 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,55 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,48 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 4,22 (s; 2H).

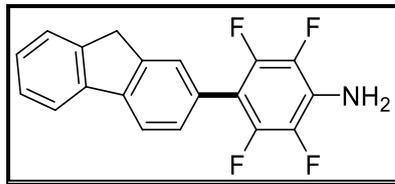
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 143,8 (dm; J = 243,9 Hz); 136,0 (dm; J = 245,0 Hz); 133,1; 132,6; 132,0; 131,9; 129,0; 127,8 (t; J = 14,1 Hz); 117,4; 114,4; 104,3 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (266,19):

Calculée : C 58,66; H 2,2.

Trouvée: C 58,49; H 2,34.

• 4-(9H-fluoren-2-yl)-2,3,5,6-tétrafluoroaniline (68) :



Rdt = 91%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 191-193 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,88 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,85 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,65-7,55 (m; 2H); 7,50-7,30 (m; 3H); 4,07 (s; 2H); 3,98 (s; 2H).

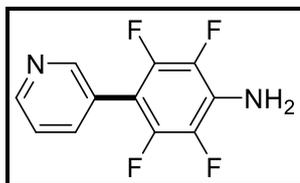
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 144,1 (dm; J = 243,9 Hz); 143,5; 143,3; 141,8; 141,2; 136,8 (dm; J = 245,0 Hz); 129,0; 127,1; 126,9; 126,8; 126,2; 125,3 (t; J = 14,1 Hz); 125,1; 120,1; 119,8; 108,7 (t; J = 16,5 Hz); 37,0.

Analyse élémentaire $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}$ (329,29):

Calculée : C 69,30; H 3,37.

Trouvée: C 69,17; H 3,41.

• 2,3,5,6-tétrafluoro-4-(pyridin-3-yl)aniline (69) :



Rdt = 79%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 197-199 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,72 (s; 1H); 8,65 (d; J = 4,2 Hz; 1H); 7,80 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,43 (d; J = 7,9; 4,2 Hz; 1H); 4,20 (s; 2H).

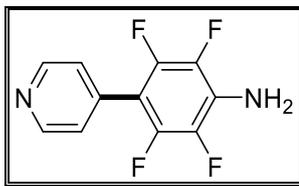
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 150,4; 148,9; 144,1 (dm; J = 243,9 Hz); 137,8; 136,3 (dm; J = 245,0 Hz); 126,5 (t; J = 14,1 Hz); 124,8; 123,5; 104,3 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (242,17):

Calculée : C 54,56; H 2,50.

Trouvée: C 54,66; H 2,28.

- **2,3,5,6-tétrafluoro-4-(pyridin-4-yl)aniline (70) :**



Rdt = 77%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 217-219 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ = 8,68 (d; J = 6,0 Hz; 2H); 7,50 (d; J = 6,0 Hz; 2H); 6,38 (s; 2H).

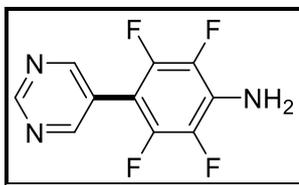
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; DMSO- d_6): δ = 149,8; 144,2 (dm; J = 243,9 Hz); 137,1; 136,1 (dm; J = 245,0 Hz); 129,7 (t; J = 14,1 Hz); 125,3; 101,7 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (242,17):

Calculée : C 54,56; H 2,50.

Trouvée: C 54,47; H 2,38.

- **2,3,5,6-tétrafluoro-4-(pyrimidin-5-yl)aniline (71) :**



Rdt = 83%.

Le produit est un solide jaune.

Tf: 257-259 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ = 9,27 (s; 1H); 8,94 (s; 2H); 6,40 (s; 2H).

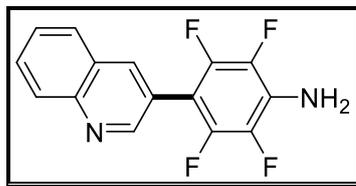
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; DMSO- d_6): δ = 158,0; 157,8; 144,0 (dm; J = 243,9 Hz); 135,9 (dm; J = 245,0 Hz); 129,8 (t; J = 14,1 Hz); 123,6; 97,9 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_4\text{N}_3$ (243,16):

Calculée : C 49,39; H 2,07.

Trouvée: C 49,65; H 1,97.

• 2,3,5,6-tétrafluoro-4-(quinolin-3-yl)aniline (72) :



Rdt = 85%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 201-203 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,99 (s; 1H); 8,29 (s; 1H); 8,20 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,89 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,82 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 6,63 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 4,26 (s; 2H).

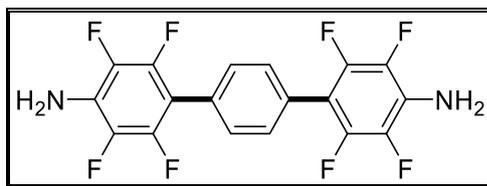
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ = 150,8; 146,9; 144,3 (dm; J = 243,9 Hz); 137,6; 136,9 (dm; J = 245,0 Hz); 130,3; 130,0; 128,0; 127,7; 127,3; 126,6 (t; J = 14,1 Hz); 121,8; 104,4 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2$ (292,23):

Calculée : C 61,65; H 2,76.

Trouvée: C 61,45; H 2,67.

• 4,4'-(Phen-1,4-diyl)bis(2,3,5,6-tétrafluoroaniline) (73) :



Rdt = 62%.

Le produit est une huile jaune.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,53 (s; 4H); 6,17 (s; 4H).

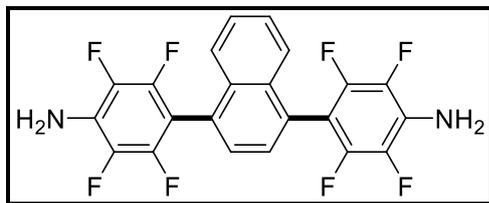
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 144,3 (dm; J = 243,9 Hz); 136,4 (dm; J = 245,0 Hz); 130,8; 128,5 (t; J = 14,1 Hz); 128,1; 104,2 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_8\text{N}_2$ (404,26):

Calculée : C 53,48; H 1,99.

Trouvée: C 53,64; H 2,07.

• 4,4'-(Naphthalene-1,4-diyl)bis(2,3,5,6-tétrafluoroaniline) (74) :



Rdt = 73%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 221-223 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,72-7,65 (m; 2H); 7,55-7,50 (m; 4H); 4,15 (s; 4H).

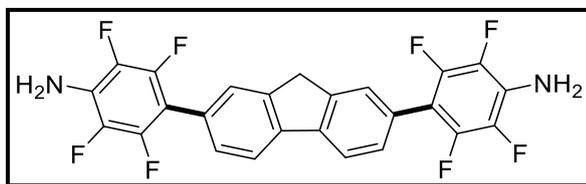
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 144,5 (dm; J = 243,9 Hz); 136,6 (dm; J = 245,0 Hz); 132,6; 128,4; 128,1 (t; J = 14,1 Hz); 126,9; 126,4; 125,3; 103,8 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{22}\text{H}_{10}\text{F}_8\text{N}_2$ (454,31):

Calculée : C 58,16; H 2,22.

Trouvée: C 58,04; H 2,38.

• 4,4'-(9H-Fluorène-2,7-diyl)bis(2,3,5,6-tétrafluoroaniline) (75) :



Rdt = 41%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : > 260 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8,03 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,65 (s; 2H); 7,46 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 6,13 (bs; 4H); 4,04 (s; 2H).

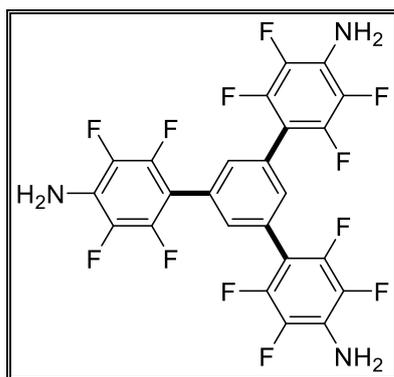
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ = 144,2 (dm; J = 243,9 Hz); 144,0; 140,9; 136,4 (dm; J = 245,0 Hz); 129,5; 128,1 (m); 127,4; 126,9; 120,8; 105,1 (t; J = 17,7 Hz); 36,9.

Analyse élémentaire $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{N}_2$ (492,36):

Calculée : C 60,98; H 2,46.

Trouvée: C 61,25; H 2,27.

- 4,4'-(Phen-1,3,5-triyl)tris(2,3,5,6-tétrafluoroaniline) (76) :



Rdt = 61%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : > 260 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ = 7,54 (s; 3H); 6,20 (s; 6H).

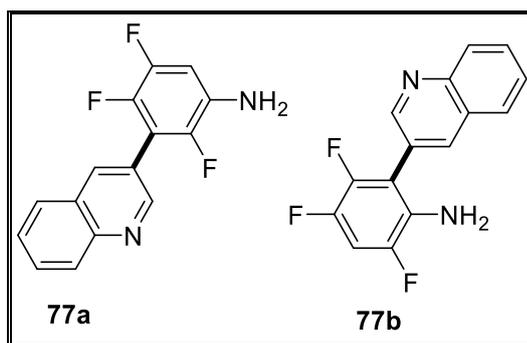
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; DMSO- d_6): δ = 144,2 (dm; J = 243,9 Hz); 136,3 (dm; J = 245,0 Hz); 132,0; 128,9; 128,7 (t; J = 14,1 Hz); 103,6 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{24}\text{H}_9\text{F}_{12}\text{N}_3$ (567,33):

Calculée : C 50,81; H 1,60.

Trouvée: C 51,04; H 1,74.

- 2,4,5-Trifluoro-3-(quinolin-3-yl)aniline (77a) et 3,4,6-trifluoro-2-(quinolin-3-yl)aniline (77b) :



Rdt = 32%.

77a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9,02 (s; 1H); 8,32 (s; 1H); 8,19 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,91 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,79 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,63 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,71 (ddd; J = 11,0; 8,2; 7,7 Hz; 1H); 3,84 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 151,0; 147,5; 137,4; 130,2; 129,3; 128,1; 127,1; 122,5; 103,9 (d; J = 25,1 Hz),

Le produit est un solide blanc.

Tf : 181-183 °C.

77b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,95$ (s; 1H); 8,28 (s; 1H); 8,20 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,91 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,81 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,66 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,02 (ddd; $J = 10,5; 9,8; 7,1$ Hz; 1H); 3,71 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 151,1; 147,8; 137,5; 130,4; 129,5; 128,0; 127,8; 127,3; 124,0; 104,7$ (t; $J = 23,3$ Hz).

Le produit est un solide jaune.

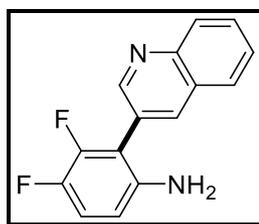
Tf : > 260 °C.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ (274,24) :

Calculée : C 65,69; H 3,31.

Trouvée: C 65,55; H 3,12.

• **3,4-Difluoro-2-(quinolin-3-yl)aniline (78) :**



Rdt = 41%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 147-149 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,95$ (s; 1H); 8,27 (s; 1H); 8,19 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,89 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,80 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,64 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,04 (q; $J = 9,0$ Hz; 1H); 6,53 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 3,67 (s; 2H).

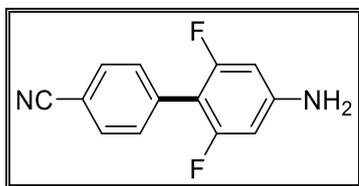
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 151,5; 148,4$ (dd; $J = 245,2; 13,6$ Hz); 147,6; 143,9 (dd; $J = 238,6; 13,8$ Hz); 141,3; 137,5; 130,2; 129,4; 127,9; 127,8; 127,2; 124,9; 117,3 (d; $J = 18,1$ Hz); 113,5 (d; $J = 15,5$ Hz); 110,1 (m).

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2$ (256,25):

Calculée : C 70,31; H 3,93.

Trouvée: C 70,24; H 3,99.

• **4'-Amino-2',6'-difluorobiphényl-4-carbonitrile (79) :**



Rdt = 77%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 161-163 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,71$ (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,56 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,32 (d; $J = 9,1$ Hz; 2H); 4,06 (s; 2H).

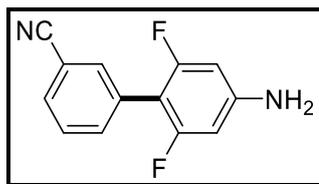
^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 160,5$ (dd; $J = 246,9; 9,8$ Hz); $148,5$ (t; $J = 14,2$ Hz); $135,0$; $131,8$; $130,9$; $118,9$; $111,2$; $106,2$ (t; $J = 18,7$ Hz); $98,1$ (d; $J = 20,9$ Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2$ (230,21):

Calculée : C 67,82; H 3,50.

Trouvée: C 67,99; H 3,64.

- **4'-Amino-2',6'-difluorobiphenyl-3-carbonitrile (80) :**



Rdt = 66%.

Le produit est un solide jaune.

Tf: 149-151 °C.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,74$ (s; 1H); $7,68$ (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); $7,63$ (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); $7,53$ (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); $6,32$ (d; $J = 9,9$ Hz; 2H); $4,05$ (s; 2H).

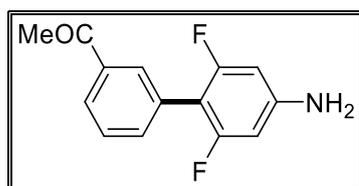
^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 160,6$ (dd; $J = 246,9; 9,8$ Hz); $148,4$ (t; $J = 14,2$ Hz); $134,7$; $133,9$; $131,4$; $130,7$; $128,9$; $118,7$; $112,4$; $105,8$ (t; $J = 18,7$ Hz); $98,1$ (d; $J = 20,9$ Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2$ (230,21):

Calculée : C 67,82; H 3,50.

Trouvée : C 67,69 H 3,47.

- **1-(4'-Amino-2',6'-difluorobiphenyl-3-yl)éthanone (81) :**



Rdt = 61%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 147-149 °C.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,03$ (s; 1H); $7,95$ (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); $7,64$ (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); $7,54$ (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); $6,32$ (d; $J = 9,5$ Hz; 2H); $3,99$ (s; 2H); $2,65$ (s; 3H).

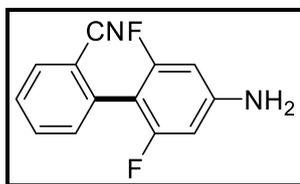
^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 197,9$; $160,6$ (dd; $J = 246,9; 9,8$ Hz); $147,9$ (t; $J = 14,2$ Hz); $137,2$; $134,9$; $130,5$; $130,4$; $128,4$; $127,1$; $107,1$ (t; $J = 18,7$ Hz); $98,1$ (d; $J = 20,9$ Hz); $26,7$.

Analyse élémentaire C₁₄H₁₁F₂NO (247,24):

Calculée : C 68,01; H 4,48.

Trouvée : C 68,20; H 4,33.

• **4'-Amino-2',6'-difluorobiphényl-2-carbonitrile (82) :**



Rdt = 63%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 155-157 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,78 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,65 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,50-7,45 (m; 2H); 6,34 (d; J = 9,5 Hz; 2H); 4,08 (s; 2H).

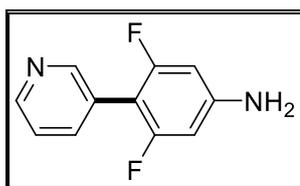
¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃): δ = 160,6 (dd; J = 246,9; 9,8 Hz); 149,2 (t; J = 14,2 Hz); 134,1; 132,9; 132,3; 132,1; 128,0; 118,0; 114,3; 104,5 (t; J = 18,7 Hz); 97,9 (d; J = 20,9 Hz).

Analyse élémentaire C₁₃H₈F₂N₂ (230,21) :

Calculée : C 67,82; H 3,50.

Trouvée : C 67,88; H 3,54.

• **3,5-Difluoro-4-(pyridin-3-yl)aniline (83) [142] :**



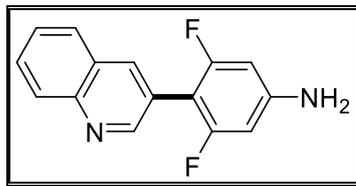
Rdt = 75%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 157-159 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,69 (s; 1H); 8,58 (d; J = 4,5 Hz; 1H); 7,76 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,36 (dd; J = 7,9; 4,5 Hz; 1H); 6,33 (d; J = 9,7 Hz; 2H); 4,05 (s; 2H).

• **3,5-Difluoro-4-(quinolin-3-yl)aniline (84) :**



Rdt = 74%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 165-167 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,99 (s; 1H); 8,24 (s; 1H); 8,15 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,86 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,76 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,58 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 6,37 (d; J = 9,7 Hz; 2H); 4,08 (s; 2H).

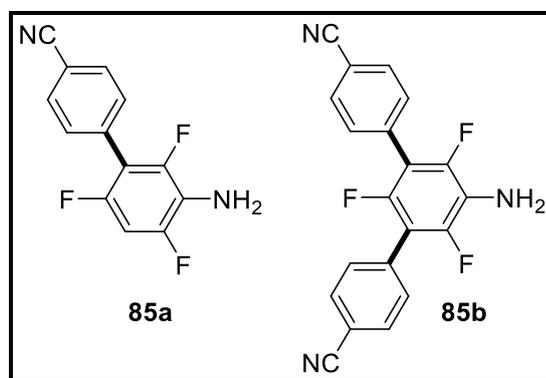
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161,5 (dd; J = 246,9; 9,8 Hz); 151,8; 148,3 (t; J = 14,2 Hz); 146,9; 136,8; 129,5; 129,2; 127,9; 127,8; 126,7; 123,5; 104,6 (t; J = 18,7 Hz); 98,1 (d; J = 28,9 Hz).

Analyse élémentaire C₁₅H₁₀F₂N₂ (256,25):

Calculée : C 70,31; H 3,93.

Trouvée: C 70,42; H 3,74.

• **3'-Amino-2',4',6'-trifluorobiphenyl-4-carbonitrile (85a) et (85b) :**



Rdt = 62%.

85a: ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,76 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,57 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,82 (td; J = 10,2; 2,1 Hz; 1H); 3,72 (s; 2H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 150,8 (dm; J = 250,0 Hz); 148,2 (dm; J = 250,0 Hz); 133,9; 132,0; 131,1; 121,2 (m); 118,6; 112,9 (m); 112,0; 100,2 (tm; J = 23,3 Hz).

Le produit est un solide brun.

Tf : 145-147 °C.

Analyse élémentaire C₁₃H₇F₃N₂ (248,20):

Calculée : C 62,91; H 2,84.

Trouvée : C 62,78; H 2,89.

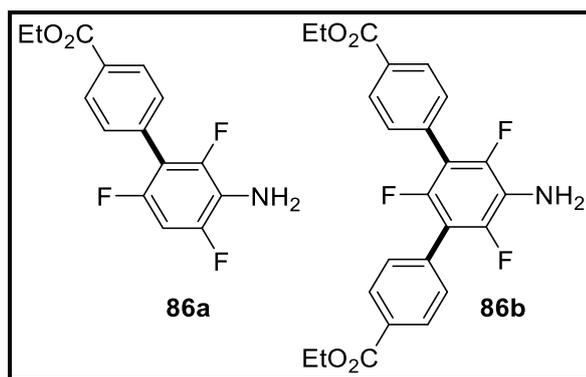
85b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,78$ (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 7,60 (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 2,98 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 147,9$ (dm; $J = 250,0$ Hz); 133,5; 132,1; 131,1; 121,8 (m); 118,5; 113,4 (m); 112,3.

Le produit est un solide brun.

Tf : 243-245 °C.

- Ethyl 3'-amino-2',4',6'-trifluorobiphenyl-4-carboxylate (**86a**) et (**86b**) :



Rdt = 67%.

86a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,14$ (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,53 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,79 (td; $J = 10,3$; 2,0 Hz; 1H); 4,43 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 3,80 (s; 2H); 1,43 (t; $J = 7,6$ Hz; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 166,3$; 150,8 (dm; $J = 250,0$ Hz); 148,3 (dm; $J = 250,0$ Hz); 133,6; 130,3; 130,2; 129,5; 120,9 (m); 113,6 (m); 100,0 (tm; $J = 27,4$ Hz); 61,1; 14,3.

Le produit est un solide brun.

Tf: 91-93 °C.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ (295,26):

Calculée : C 61,02; H 4,10.

Trouvée : C 61,18; H 3,89.

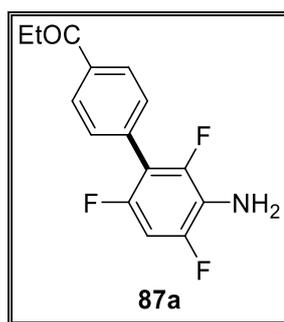
86b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,16$ (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 7,58 (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 4,43 (q; $J = 7,6$ Hz; 4H); 2,89 (s; 2H); 1,43 (t; $J = 7,6$ Hz; 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 166,2$; 147,5 (dm; $J = 250,0$ Hz); 133,4; 130,4; 129,7; 129,5; 121,3 (m); 114,2 (m); 61,1; 14,3.

Le produit est un solide brun.

Tf : 201-203 °C.

- 1-(3'-Amino-2',4',6'-trifluorobiphenyl-4-yl)propan-1-one (**87a**) :



Rdt = 63%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 123-125 °C.

87a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (td, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

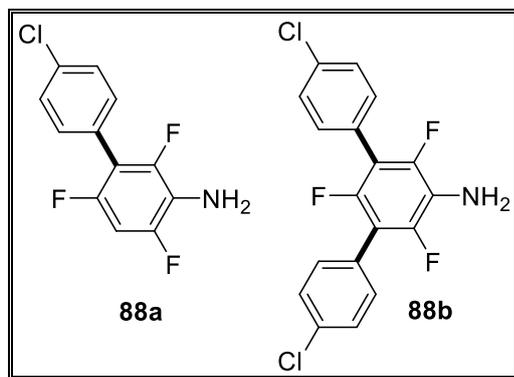
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.3, 150.8 (dm, J = 250.0 Hz), 148.3 (dm, J = 250.0 Hz), 136.4, 133.6, 130.5, 127.9, 120.8 (m), 113.6 (m), 100.0 (tm, J = 27.4 Hz), 31.9, 8.2.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ (279.26):

Calculée : C 64.51, H 4.33.

Trouvée : C 64.40, H 4.18.

- **4'-Chloro-2,4,6-trifluorobiphenyl-3-amine (88a) et (88b) :**



Rdt = 41%.

88a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,45 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,38 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,79 (td; J = 10,3; 2,0 Hz; 1H); 3,40 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 151,0 (dm; J = 250,0 Hz); 148,7 (dm; J = 250,0 Hz); 134,3; 131,6; 128,6; 127,3; 120,8 (m); 113,2 (m); 99,9 (tm; J = 23,3 Hz).

Le produit est un solide brun.

Tf : 109-111 °C.

Analyse élémentaire $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}$ (257,64):

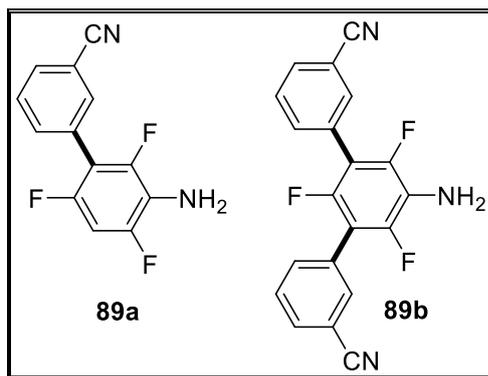
Calculée : C 55,94; H 2,74.
 Trouvée : C 55,79; H 2,59.

88b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,46$ (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 7,41 (d; $J = 8,5$ Hz; 4H); 3,03 (s; 2H).

Le produit est un solide brun.

Tf : > 260 °C.

- **3'-Amino-2',4',6'-trifluorobiphenyl-3-carbonitrile (89a) et (89b) :**



Rdt = 69%.

89a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,76$ (s; 1H); 7,73-7,67 (m; 2H); 7,60 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,81 (td; $J = 10,3$; 2,0 Hz; 1H); 3,69 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 151,0$ (dm; $J = 250,0$ Hz); 148,2 (dm; $J = 250,0$ Hz); 134,6; 133,8; 131,6; 130,4; 129,2; 121,2 (m); 118,4; 112,8; 112,4 (m); 100,1 (tm; $J = 23,3$ Hz).

Le produit est un solide blanc.

Tf : 135-137 °C.

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$ (248,20):

Calculée : C 62,91; H 2,84.
 Trouvée : C 62,69; H 2,99.

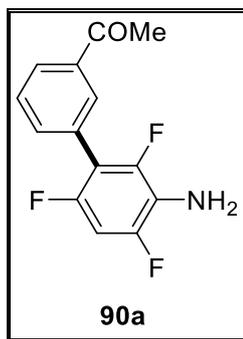
89b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,79$ (s; 2H); 7,75-7,69 (m; 4H); 7,61 (t; $J = 8,0$ Hz; 2H); 3,83 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): $\delta = 147,6$ (dm; $J = 250,0$ Hz); 134,7; 133,8; 131,9; 130,1; 129,3; 121,6 (m); 118,3; 112,9.

Le produit est un solide brun.

Tf : 221-223 °C.

• 1-(3'-Amino-2',4',6'-trifluorobiphenyl-3-yl)éthanone (90a) :



Rdt = 67%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 145-147 °C.

90a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,04 (s; 1H); 8,01 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,65 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,59 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 6,81 (td; J = 10,3; 2,0 Hz; 1H); 3,29 (s; 2H); 2,65 (s; 3H).

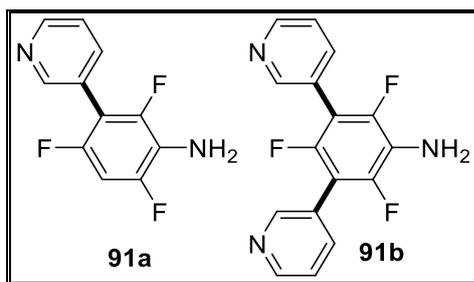
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 197,7; 150,9 (dm; J = 250,0 Hz); 148,4 (dm; J = 250,0 Hz); 137,3; 134,8; 130,3; 128,7; 128,0; 121,0 (m); 113,7 (m); 100,0 (tm; J = 27,4 Hz); 26,6.

Analyse élémentaire $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ (265,23):

Calculée : C 63,40; H 3,80.

Trouvée : C 63,49; H 3,99.

• 2,4,6-trifluoro-3-(pyridin-3-yl)aniline (91a) :



Rdt = 67%.

91a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 8,72 (s; 1H); 8,64 (d; J = 4,1 Hz; 1H); 7,83 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,45 (dd; J = 7,8; 4,1 Hz; 1H); 6,81 (td; J = 10,3; 2,0 Hz; 1H); 3,87 (s; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 151,5 (dm; J = 250,0 Hz); 149,7; 148,6 (dm; J = 250,0 Hz); 148,1; 138,6; 125,9; 123,7; 121,2 (m); 110,7 (m); 100,2 (tm; J = 27,4 Hz).

Le produit est un solide brun.

Tf : 113-115 °C.

Analyse élémentaire C₁₁H₇F₃N₂ (224,18):

Calculée : C 58,93; H 3,15.

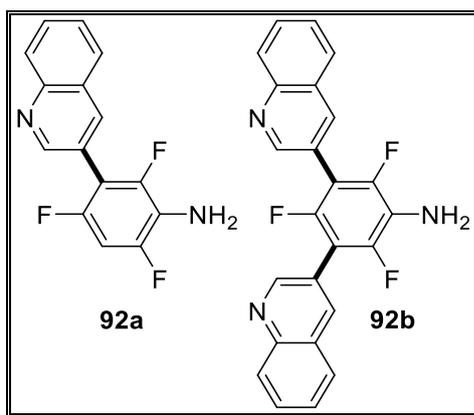
Trouvée : C 58,79; H 3,02.

91b: ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,77 (s; 2H); 8,69 (d; J = 4,9 Hz; 2H); 7,90 (d; J = 7,8 Hz; 2H); 7,50 (dd; J = 7,8; 4,9 Hz; 2H); 3,87 (s; 2H).

Le produit est un solide brun.

Tf : 179-181 °C.

- **2,4,6-trifluoro-3-(quinolin-3-yl)aniline (92a) et (92b) :**



Rdt = 69%.

92a: ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9,01 (s; 1H); 8,32 (s; 1H); 8,25 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,91 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,82 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 7,64 (t; J = 8,0 Hz; 1H); 6,86 (t; J = 10,0 Hz; 1H); 3,74 (s; 2H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 151,5 (dm; J = 250,0 Hz); 150,6; 148,9 (dm; J = 250,0 Hz); 146,3; 138,2; 130,6; 128,6; 128,1; 127,8; 127,4; 122,6; 121,5 (m); 110,9 (m); 100,2 (tm; J = 27,4 Hz).

Le produit est un solide jaune.

Tf: 217-219 °C.

Analyse élémentaire C₁₅H₉F₃N₂ (274,24):

Calculée : C 65,69; H 3,31.

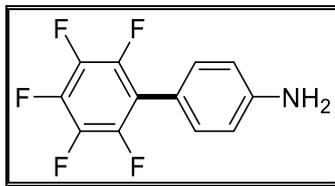
Trouvée : C 65,60; H 3,20.

92b: ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9,06 (s; 2H); 8,49 (s; 2H); 8,37 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,98 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,89 (t; J = 8,0 Hz; 2H); 7,71 (t; J = 8,0 Hz; 2H); 3,94 (s; 2H).

Le produit est un solide jaune.

Tf: 189-191 °C.

- **2',3',4',5',6'-Pentafluorobiphényl-4-amine (93) [143] :**



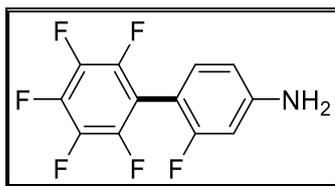
Rdt = 71%.

Le produit est un solide brun.

Tf: 135-137 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta=7,25$ (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 6,79 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 3,90 (s; 2H).

- **2,2',3',4',5',6'-Hexafluorobiphényl-4-amine (94) :**



Rdt = 79%.

Le produit est un solide brun.

Tf: 109-111 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,11$ (d; $J = 11,8$ Hz; 1H); 7,05 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 6,88 (t; $J = 8,1$ Hz; 1H); 3,97 (s; 2H).

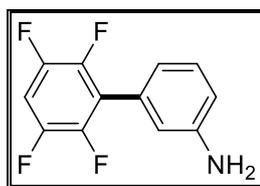
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 151,0$ (d; $J = 238,0$ Hz); 144,1 (dm; $J = 244,0$ Hz); 136,8 (dm; $J = 244,0$ Hz); 135,6 (d; $J = 12,7$ Hz); 126,6 (d; $J = 2,9$ Hz); 117,0 (d; $J = 20,3$ Hz); 116,4 (d; $J = 4,1$ Hz); 115,8 (m).

Analyse élémentaire $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}$ (277,16):

Calculée : C 52,00; H 1,82.

Trouvée : C 52,17; H 2,02.

- **2',3',5',6'-Tétrafluorobiphényl-3-amine (95) :**



Rdt = 68%.

Le produit est un solide brun.

Tf : 119-121 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,29 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 7,09 (tt; J = 9,7; 7,2 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,79 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,78 (s; 1H); 3,45 (s; 2H).

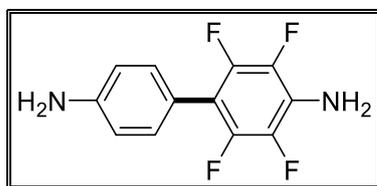
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 146,0 (dm; J = 243,5 Hz); 145,0; 143,8 (dm; J = 245,0 Hz); 129,5; 128,3; 121,7 (t; J = 16,8 Hz); 120,9; 116,5; 115,9; 104,6 (t; J = 22,8 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}$ (241,18):

Calculée : C 59,76; H 2,93.

Trouvée: C 59,89; H 3,09.

• **2,3,5,6-Tétrafluorobiphényl-4,4'-diamine (96) [138] :**



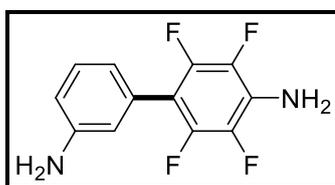
Rdt = 78%.

Le produit est un solide brun.

Tf: 137-139 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,24 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 6,77 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 4,00 (s; 2H); 3,82 (s; 2H).

• **2',3',5',6'-Tétrafluorobiphényl-3,4'-diamine (97) :**



Rdt = 85%.

Le produit est un solide jaune.

Tf: 145-147 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,25 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,83 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,75 (s; 1H); 6,74 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 4,04 (s; 2H); 3,74 (s; 2H).

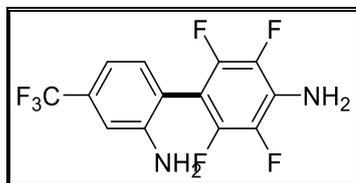
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 149,4; 144,0 (dm; J = 244,0 Hz); 136,5 (dm; J = 245,0 Hz); 129,3; 128,9; 125,2 (t; J = 14,1 Hz); 120,7; 116,9; 115,1; 108,5 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire C₁₂H₈F₄N₂ (256,20):

Calculée : C 56,26; H 3,15.

Trouvée: C 56,29; H 3,07.

- **2',3',5',6'-Tétrafluoro-4-(trifluorométhyl)biphényl-2,4'-diamine (98) :**



Rdt = 88%.

Le produit est un solide jaune.

Tf: 151-153 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,48 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,36 (s; 1H); 6,85 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 4,16 (s; 2H); 3,97 (s; 2H).

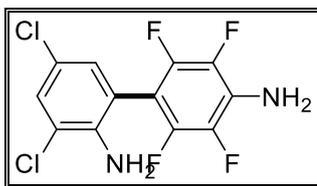
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 148,0; 144,2 (dm; J = 244,0 Hz); 137,0 (dm; J = 244,0 Hz); 129,4; 127,2 (m); 126,6 (m); 124,5 (d; J = 270,5 Hz); 120,3 (q; J = 33,0 Hz); 115,3; 112,3; 103,2 (t; J = 16,5 Hz).

Analyse élémentaire C₁₃H₇F₇N₂ (324,20):

Calculée : C 48,16; H 2,18.

Trouvée: : C 48,30; H 2,32.

- **3,5-Dichloro-2',3',5',6'-tétrafluorobiphényl-2,4'-diamine (99) :**



Rdt = 77%.

Le produit est un solide brun.

Tf: 159-161 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,37 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 7,02 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 4,18 (s; 2H); 4,03 (s; 2H).

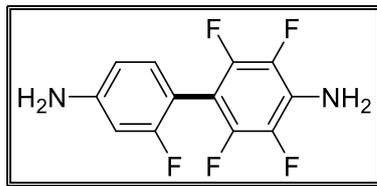
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 144,1 (dm; J = 244,0 Hz); 140,8; 136,9 (dm; J = 244,0 Hz); 130,2; 129,6; 126,9 (m); 122,1; 120,2; 114,8; 102,8 (t; J = 19,4 Hz).

Analyse élémentaire C₁₂H₆Cl₂F₄N₂ (325,09):

Calculée : C 44,34; H 1,86.

Trouvée: : C 44,20; H 1,71.

• 2,2',3,5,6-Pentafluorobiphényl-4,4'-diamine (100) :



Rdt = 81%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 169-171 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,12 (d; J = 12,1 Hz; 1H); 7,04 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 6,85 (t; J = 8,1 Hz; 1H); 4,03 (s; 2H); 3,88 (s; 2H).

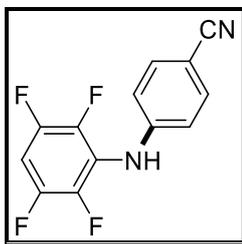
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 151,0 (d; J = 238,8 Hz); 144,1 (dm; J = 244,0 Hz); 136,9 (dm; J = 244,0 Hz); 134,6 (d; J = 12,8 Hz); 126,5 (d; J = 2,9 Hz); 124,9 (m); 117,8 (m); 117,1 (d; J = 17,8 Hz); 116,4 (d; J = 4,1 Hz); 107,5 (t; J = 15,0 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_2$ (274,19):

Calculée : C 52,57; H 2,57.

Trouvée : C 52,68; H 2,40.

• 4-(2,3,5,6-Tétrafluorophénylamino)benzonitrile (101) :



Rdt = 95%.

Le produit est un solide blanc.

Tf : 149-151 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,57 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,95 (tt; J = 9,7; 7,2 Hz; 1H); 6,87 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,03 (s; 1H).

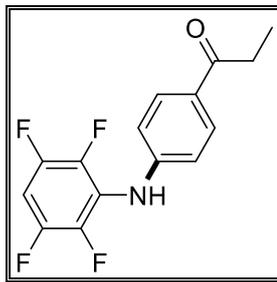
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 146,6 (dm; J = 243,5 Hz); 146,0; 141,3 (dm; J = 245,0 Hz); 133,5; 120,2 (t; J = 13,2 Hz); 119,3; 115,8; 103,9; 101,3 (t; J = 22,9 Hz).

Analyse élémentaire $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2$ (266,19):

Calculée : C 58,66; H 2,27.

Trouvée : C 58,47; H 2,17.

• 1-(4-(2,3,5,6-Tétrafluorophénylamino)phényl)propan-1-one (102) :



Rdt = 92%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 123-125 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7,93 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,95 (tt; J = 9,7; 7,2 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,12 (s; 1H); 2,97 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 1,23 (t; J = 7,6 Hz; 3H).

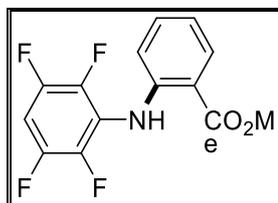
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 199,5; 146,5 (dm; J = 243,5 Hz); 146,2; 141,3 (dm; J = 245,0 Hz); 130,3; 129,8; 120,9 (t; J = 13,2 Hz); 115,3; 101,5 (t; J = 22,9 Hz); 31,4; 8,4.

Analyse élémentaire $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}$ (297,25):

Calculée : C 60,61; H 3,73.

Trouvée : C 60,41; H 3,66.

• Méthyl 2-((2,3,5,6-tétrafluorophénylamino)benzoate (103) :



Rdt = 41%.

Le produit est une huile incolore.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9,37 (s; 1H); 8,0 (dd; J = 8,1; 1,7 Hz; 1H); 7,39 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,97-6,84 (m; 2H); 6,69-6,63 (m; 1H); 3,84 (s; 3H).

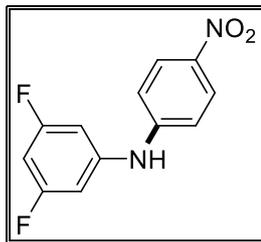
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 168,9; 146,4 (dm; J = 247,2 Hz); 145,9; 142,2 (dm; J = 247,2 Hz); 134,2; 131,3; 120,7 (t; J = 17,1 Hz); 118,9; 114,1; 113,0; 101,2 (t; J = 22,8 Hz); 52,8.

Analyse élémentaire $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_2$ (299,22):

Calculée : C 56,20; H 3,03.

Trouvée : C 56,36; H 2,87.

- **3,5-Difluoro-N-(4-nitrophényl)aniline (104) :**



Rdt = 91%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 193-195 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,21 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 7,09 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 6,72 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 6,58 (t; J = 9,2 Hz; 1H); 6,31 (s; 1H).

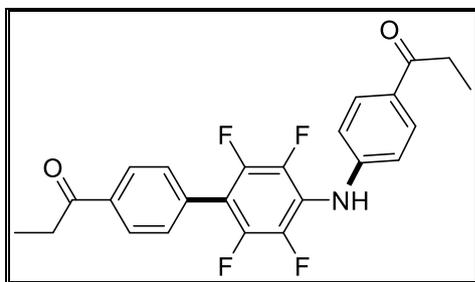
¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃): δ = 163,8 (dd; J = 249,7; 9,8 Hz); 147,9; 141,3; 128,5; 115,6; 102,9 (d; J = 28,1 Hz); 99,0 (t; J = 25,8 Hz).

Analyse élémentaire C₁₂H₈F₂N₂O₂ (250,20):

Calculée : C 57,61; H 3,22.

Trouvée: : C 57,40; H 3,02.

- **1-(2',3',5',6'-Tétrafluoro-4'-(4-propionylphénylamino)biphényl-4-yl)propan-1-one (105) :**



Rdt = 92%.

Le produit est un solide jaune.

Tf : 175-177 °C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,10 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,96 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,61 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,93 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 6,26 (s; 1H); 3,08 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 2,98 (q; J = 7,6 Hz; 2H); 1,28 (t; J = 7,6 Hz; 3H); 1,24 (t; J = 7,6 Hz; 3H).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 200,2; 199,3; 145,9; 144,4 (dm; J = 244,0 Hz); 140,0 (dm; J = 244,0 Hz); 137,0; 131,8; 130,5; 130,4; 129,8; 128,2; 120,1 (m); 115,6; 114,0 (t; J = 16,6 Hz); 31,9; 31,4; 8,4; 8,2.

Analyse élémentaire C₂₄H₁₉F₄NO₂ (429,41):

Calculée : C 67,13; H 4,46.

Trouvée: : C 67,00; H 4,31.

Chapitre V :

Étude catalytique de la réaction d'oxydation biomimétique du catéchol en présence des complexes préparés *in-situ* à base de ligands pyrazoliques et de métaux de transition

V.1. Introduction :

La chimie biomimétique est une méthode d'investigation scientifique qui consiste à imiter les lois de la nature pour créer de nouveaux composés synthétiques. A la frontière entre la chimie et la biologie, l'information peut circuler dans les deux sens. L'information chimique des systèmes biologiques nous aide à comprendre comment ces derniers fonctionnent et fournit également un grand nombre d'outils nécessaires pour explorer et comprendre la biologie en général. Cependant, la chimie biomimétique est un autre aspect, dans lequel l'information de la biologie rejoint la chimie, cela inspire une nouvelle chimie basée sur les principes utilisés par la nature.

La chimie biomimétique s'est développée pour mimer les processus bio-organiques chez les enzymes naturels et comprendre leurs mécanismes d'action. Le développement des catalyseurs biomimétiques demande une très bonne compréhension des systèmes biologiques, où la coordination est primordiale pour la sélectivité des réactions, et où la présence d'un co-substrat permet l'apport des électrons nécessaires à l'activation de l'oxygène. Cette chimie, transpose surtout des réactions enzymatiques à la chimie organique de synthèse ; elle consiste également à étudier les systèmes biologiques et à comprendre les processus mis en œuvre (structures / mécanismes) à l'échelle moléculaire ou atomique.

L'objectif de notre travail est la recherche et la découverte de nouveaux catalyseurs pour une réaction organique connue, comme l'oxydation des alcools et des phénols. Dans ce chapitre nous voulons examiner les propriétés catalytiques des complexes préparés *in-situ* à base de ligands pyrazoliques avec des sels métalliques dans la réaction d'oxydation du catéchol en *o*-quinone avec le dioxygène dans des conditions douces.

V.2. Définitions et rappels bibliographiques :

V.2.1. Définitions :

V.2.1.1. Propriétés des enzymes :

Les enzymes sont des macromolécules de nature protéique. Elles jouent le rôle de catalyseurs biologiques qui ont la capacité d'accélérer les réactions chimiques dans les cellules vivantes sans être transformées. Parmi les propriétés des enzymes [144] :

- **L'efficacité** : les enzymes accélèrent les réactions biochimiques en diminuant leur énergie d'activation et ne sont pas consommées au cours de la réaction, elles sont actives en faibles concentrations. Les réactions catalysées par des enzymes sont 10^6 à 10^{12} fois plus rapides que les réactions non catalysées.
- **Spécificité** : Les enzymes présentent une spécificité pour leur substrat et pour la réaction qu'elles catalysent.
- **Site actif** : le grand pouvoir catalytique des enzymes vient du fait que les substrats sont liés à une région spécifique de l'enzyme appelée site actif.

V.2.1.2. Métallo-enzymes contenant de cuivre :

Les métallo-enzymes sont des protéines contenant des ions métalliques (cofacteurs métalliques), qui sont directement liés à la protéine ou enzyme liée à des composants protéiques (groupes prothétiques). Environ un tiers de toutes les enzymes connues jusqu'à présent sont des métallo-enzymes [145].

Le fer et le cuivre sont les deux métaux redox les plus familiers au service des fonctions biologiques. A première vue, il semble qu'ils sont capables de catalyser des réactions similaires et joue un rôle très important dans les transporteurs d'oxygène, monooxygénases, di-oxygénases et oxydases [146].

Le cuivre peut être considéré comme un bioélément moderne, les complexes de cuivre ainsi que d'autres éléments de la première série de transition tels que le fer et le zinc, participent à de nombreux processus biochimiques et peuvent être utilisés en tant que catalyseurs dans de nombreuses réactions d'oxydation [147]. Le développement des catalyseurs d'oxydation biomimétiques, impliquant l'ion Cu(II) comme centre métallique actif, a connu une grande attention dans les dernières décennies [148, 149], et de nombreuses approches biomimétiques ont été consacrées à la synthèse de complexes d'ion Cu(II) avec divers ligands pour reproduire l'activité catalytique de systèmes biologiques contenant dans leurs sites actifs l'ion Cu(II) [150-156]. Le but des études est de comprendre les propriétés d'une enzyme pour activer le dioxygène moléculaire. Le cuivre est un cofacteur important pour plusieurs enzymes et l'activation du dioxygène est un processus très important dans beaucoup d'organismes vivants. Cette fonction est souvent assignée aux métalloprotéines contenant du cuivre, comme l'hémocyanine (HC) qui transporte du dioxygène dans des mollusques et des arthropodes [157, 158], la tyrosinase (TYR), ou phénol *o*-monooxygénase,

qui catalyse l'oxydation aérienne du phénol en *o*-diphénol, et ensuite la catalyse d'oxydation de l'*o*-diphénol en *o*-quinone par la catéchol oxydase (CO) (Schéma 54) [159-163].

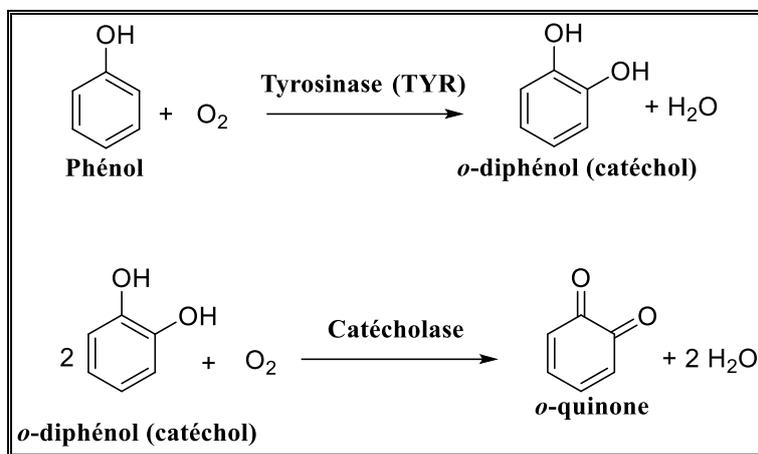


Schéma 54 : Oxydation par des enzymes de cuivre [164]

Les métallo-enzymes utilisent entre elles le dioxygène comme agent d'oxydation, en se basant sur leurs caractéristiques spectroscopiques, aux sites actifs. D'une grande diversité, les centres actifs à cuivre des métallo-enzyme ont été classés par type-1, type-2, et de type-3 [165]. Cependant, les développements récents de la cristallographie et des techniques spectroscopiques ont permis la découverte d'autres types de sites actifs contenant du cuivre, et une classification actuelle distingue sept types différents de sites actifs contenant du cuivre.

V.2.1.2.1. Site actif de type-1 :

Les ions de Cu^{2+} sont également présents dans certaines petites protéines avec un seul ion métallique, tel que l'azurine et plastocyanine [166]. Les enzymes contenant de cuivre de site actif de type-1 sont aussi appelées (protéines bleues). Ce nom vient de la bande de transfert de charge d'un soufre de cystéine à un ion de Cu (II) ($\text{S}^- \rightarrow \text{Cu}^{2+}$) située à 600 nm qui a une couleur bleue très intense, les protéines de type-1 (ou T1) ont, dans leur site actif une géométrie tétraédrique [167].

V.2.1.2.2. Site actif de type-2 :

Le type-2 Cu^{2+} ne réagit pas avec le substrat jusqu'à ce que le type-1 du cuivre a été réduit [168], les enzymes de ce type ont un atome de cuivre coordonné à quatre ligands de

types N-donneurs ou N/O-donneurs avec une géométrie plane carrée. Aucun atome de soufre ne coordonne l'atome de cuivre, les enzymes n'ont donc pas de couleur bleue. Ce type de centre actif se rencontre chez les monooxygénases comme la dopamine-hydroxylase, qui convertit la dopamine en norépinéphrine (ou noradrénaline) et chez les galactoses oxydases qui participent au métabolisme du galactose [169].

V.2.1.2.3. Site actif de type-3 :

Les ions de cuivre sont présents dans trois types de protéines : (HC), (TYR) et la (CO). Le site actif de type-3 contient deux ions de cuivre entourés par trois atomes donneurs d'azote d'histidine [169, 170] (Schéma 55). Une caractéristique spéciale des protéines avec ce site actif est leur capacité à réagir de façon réversible avec le dioxygène dans les conditions ambiantes.

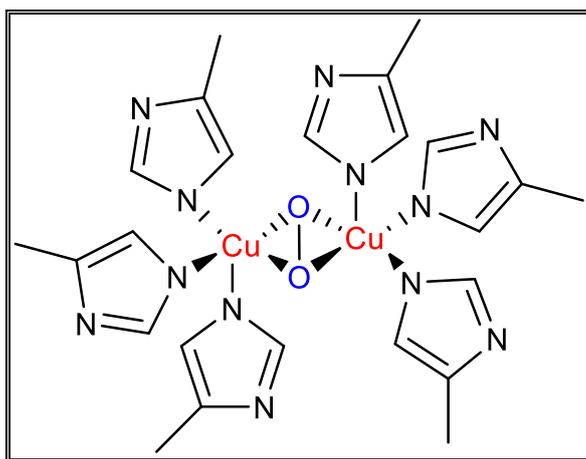


Schéma 55 : Exemple de site actif de type-3

V.2.1.3. Fonction de la catéchol oxydase :

La catéchol oxydase (CO) est une enzyme avec un site actif de type-3 qui catalyse l'oxydation d'une large gamme de diphénols (Catéchol), tels que l'acide caféique et ses dérivés, en *o*-quinones correspondantes dans un processus connu sous le nom d'activité catécholase [171]. L'activité enzymatique de tyrosinases et de COs présentes dans de nombreux fruits et légumes (en particulier les pommes de terre) communes, l'enzyme exposé à des conditions environnementales différentes pour observer la vitesse de réaction. Cette enzyme catalyse la réaction du catéchol avec l'oxygène. Dans ces réactions se produit une pigmentation brune connue sous le nom benzoquinone (*o*-quinone) [172].

La CO chez les plantes, est impliquée dans la protection contre les insectes et les pathogènes nocifs par la fabrication de l'*o*-quinone qui se polymérise pour donner une pigmentation brune. Par son activité hydroxylase, cette enzyme participe également dans la biosynthèse des composés phénoliques [173]. L'intensité de la couleur de pigment augmente à mesure que le taux de réaction augmente, en donnant un aperçu des facteurs environnementaux qui influent l'activité enzymatique [174].

V.2.1.4. Activité catalytique :

L'activité catalytique correspond à l'efficacité d'un catalyseur d'augmenter le rendement d'une réaction donnée. Elle peut être exprimée par la vitesse de la réaction (**V**), la concentration d'activité catalytique (**b**), l'activité catalytique spécifique (**a**).

V.2.1.4.1. Vitesse de la réaction (V):

La vitesse de la réaction exprime la variation de concentration C des produits par unité de temps :

$$V = \frac{dC}{dt}$$

La variation de l'absorbance est proportionnelle à la concentration en produit formé dans un milieu réactionnel, elle est définie par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon.L.C$$

Avec:

A = l'absorbance

ε = le coefficient d'extinction linéique molaire, s'exprime en L/mol/cm

L = le trajet optique de la cuve, en général égal à 1 cm.

C = la concentration du produit formé

La vitesse de la réaction est définie par l'équation suivante et s'exprime en **mol.L⁻¹.S⁻¹**

$$V = \frac{\Delta A}{\Delta t} \cdot \frac{1}{\epsilon.L}$$

V.2.1.4.2. Concentration d'activité catalytique (b):

La concentration d'activité catalytique (**b**) est définie par l'équation suivante :

$$V = b = \frac{\Delta A}{\Delta t} \cdot \frac{1}{\varepsilon \cdot L} \cdot \frac{V_{réa}}{V_{comp}} \cdot 10^6$$

Avec :

$V_{réa}$ = le volume du mélange réactionnel total

V_{comp} = le volume du milieu contenant le complexe

La concentration d'activité catalytique (**b**) s'exprime en $\mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$

V.2.1.4.3. Activité catalytique spécifique (a):

L'activité catalytique spécifique (**a**) est la concentration d'activité catalytique d'un complexe divisée par la concentration massique du complexe :

$$a = \frac{b}{m_c}$$

Avec m_c est la concentration massique du complexe : $m_c = M.C$

M = masse molaire du complexe (g.mol^{-1})

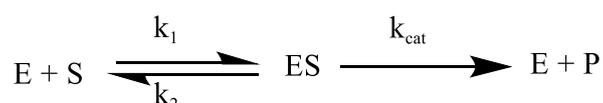
C = concentration molaire du complexe (mol.L^{-1})

V.2.1.5. Cinétique enzymatique Michaelienne :

La cinétique enzymatique Michaelienne concerne la vitesse des réactions enzymatiques qui donnent une information indirecte sur le mécanisme d'une réaction, et sur la spécificité de l'enzyme.

V.2.1.5.1. La vitesse initiale d'une réaction catalytique :

Lorsqu'une enzyme (E) est mise en présence de son substrat (S), la formation du complexe enzyme-substrat (ES) est très rapide selon le schéma cinétique suivant :



Cette étape initiale, appelée phase pré-stationnaire est généralement de l'ordre de la milliseconde. A la fin de cette étape commence la phase stationnaire durant laquelle l'enzyme

est saturée par son substrat et le complexe enzyme-substrat est à concentration maximale. La vitesse initiale V_0 de la formation du produit P est donnée par :

$$V_0 = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]}$$

Où V_{\max} est la vitesse maximale de la réaction qui ne dépend plus de la concentration et K_M est la constante de Michaelis-Menten qui est donnée par l'équation suivante :

$$K_M = \frac{K_2 + k_{\text{cat}}}{k_1}$$

V.2.1.5.2. Détermination de V_{\max} et K_M :

Pour déterminer les constantes K_M et V_{\max} , il faut faire une étude cinétique. Une première méthode consiste à tracer le graphique représentant les V_0 en fonction de la concentration en substrat utilisé. D'après l'équation de Michaelis-Menten, on détermine donc graphiquement V_{\max} , et connaissant V_{\max} , on détermine graphiquement K_M comme étant égal à la valeur de $[S]$ pour laquelle $V_0 = \frac{1}{2} V_{\max}$ (**Figure 15**).

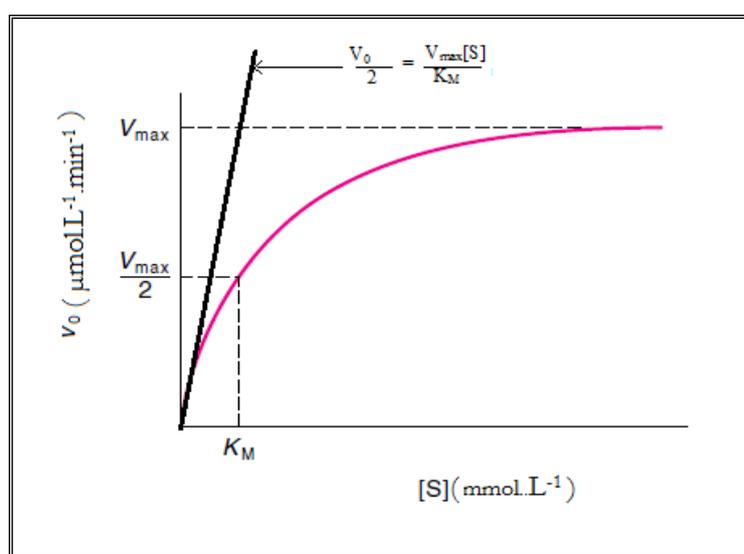


Figure 15 : La représentation de V_0 en fonction de la concentration de substrat $[S]$

La deuxième méthode c'est la représentation de Lineweaver-Burk (**Figure 16**), dans cette approche, on détermine les constantes de l'enzyme V_{\max} et K_M par la représentation des

inverses qui est une droite d'équation qui fournit un moyen plus précis pour déterminer V_{\max} et K_M :

$$\frac{1}{V_0} = \left(\frac{K_M}{V_{\max}} \times \frac{1}{[S]} \right) + \frac{1}{V_{\max}}$$

Pour un graphique de $\frac{1}{V_0}$ en fonction de $\frac{1}{[S]}$, la pente est $\frac{K_M}{V_{\max}}$ et l'ordonnée à l'origine est $\frac{1}{V_{\max}}$

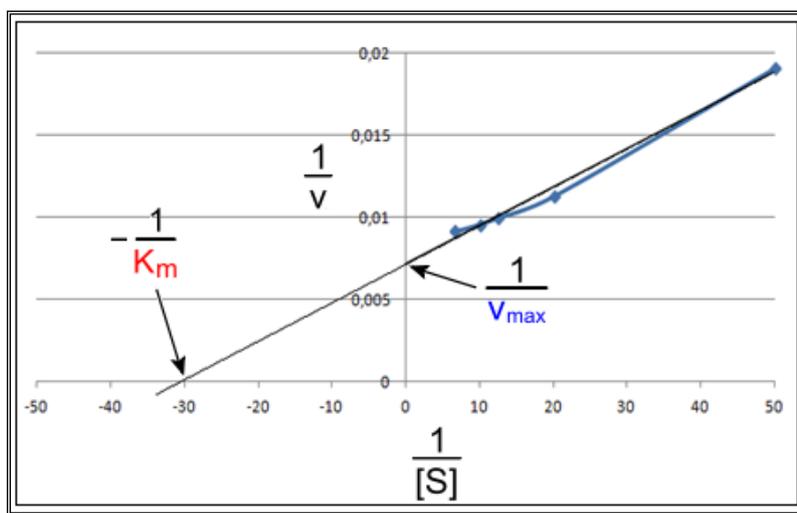


Figure 16 : La représentation de Lineweaver-Burk

V.2.1.5.3. Signification de K_M :

K_M ou constante de Michaelis correspond à la concentration en substrat qui donne la moitié de la vitesse maximale d'une enzyme, C'est la constante de dissociation du complexe ES et donc c'est l'inverse de l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

- Plus K_M est élevée, plus la concentration de substrat nécessaire à une activité importante de l'enzyme est élevée. Cela traduit en général une faible affinité de l'enzyme pour son substrat.
- Plus K_M est petite, plus l'activité enzymatique maximale est atteinte pour un faible niveau de concentration de substrat. L'affinité de l'enzyme pour le substrat est forte.

V.2.2. Rappels bibliographiques :

Dans la littérature, nous avons relevé des études concernant la synthèse des catalyseurs d'oxydation biomimétique pour reproduire l'activité catécholase [150-153, 175-178]. La plupart des résultats décrits utilisent des catalyseurs dans le but d'imiter l'environnement du site actif métallique de l'enzyme catécholase et aussi de comprendre les propriétés catalytiques pour activer le dioxygène moléculaire.

En 2002 Neves et al. [179] ont rapporté les descriptions structurales détaillées de trois nouveaux complexes de Cu(II) synthétisés à base des ligands **P1-P3** (Schéma 56), et ils ont montré que les complexes présentent des activités catalytiques différentes vis-à-vis de l'oxydation du 3,5-di-tert-butylcatéchol en *o*-quinone correspondant. Ils ont montré que ces complexes de cuivre (II) contenant un nombre différents de groupes phénols coordonnés à des centres métalliques, correspondent aux modèles structurels cuivre-enzymes de type-3 de la tyrosinase et la catéchol-oxydase. Ils ont proposé un mécanisme similaire à celui proposé par Eicken pour l'action de la tyrosinase et de la catéchol oxydase des enzymes [162].

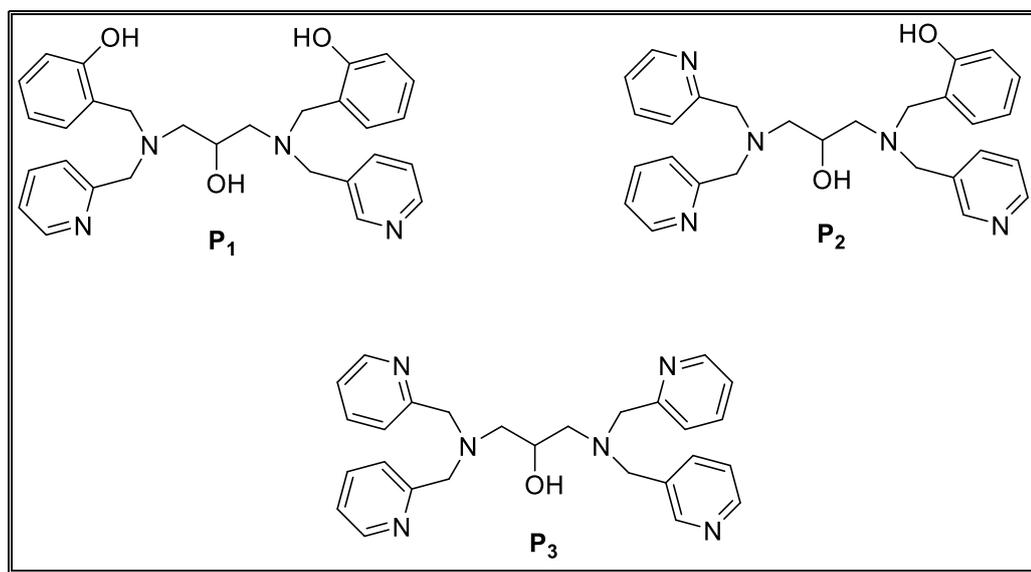


Schéma 56 : Structures des ligands **P1-P3**

En 2004 Granata et al. [180], ont suivi l'oxydation catalytique biomimétique du 3,5-di-tert-butyle par le complexe de cuivre (II) formé avec le ligand **P4** (Schéma 57) en présence de dioxygène en fonction de la température et du pH, et ils ont montré l'effet de la température et du pH sur l'activité catécholase, et que le cycle catalytique se produit en deux étapes, la première étape est plus rapide que la deuxième étape. Dans la première étape, une molécule

de catéchole est oxydée par le complexe de di-cuivre (II). Dans la deuxième étape, la deuxième molécule de catéchol est oxydée par le complexe formé (di-cuivre (I)-dioxygène).

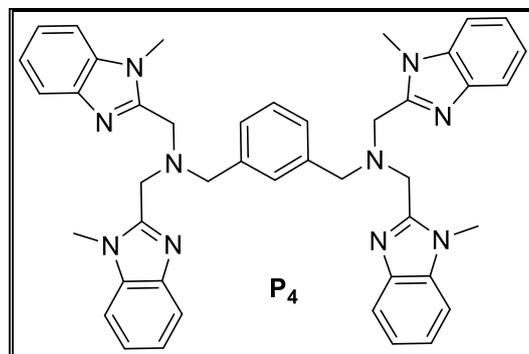


Schéma 57 : Structure du ligand P₄

En 2009 Kupán et al. [181], ont étudié l'activité catécholase d'un complexe de Cu(II) à base de ligand P₅ (Schéma 58), en utilisant le 3,5-di-tertbutylcatéchol comme substrat, et ils ont montré que ce complexe présente une activité catalytique importante pour la réaction d'oxydation de 3,5-di-tertbutylcatéchol en 3,5-di-tertbutylquinone, et que cette oxydation dépend de la concentration du catalyseur.

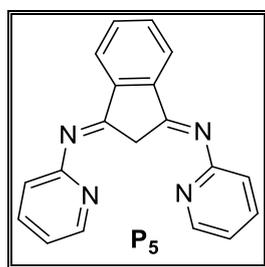


Schéma 58 : Structure du ligand P₅

En 2012 Guha et al. [182], ont synthétisé et caractérisé sept complexes de Zn(II) à base de sept ligands P₆-P₁₂ (Schéma 59), et ils ont étudié l'activité catalytique de ces complexes dans la réaction d'oxydation de 3,5-DTBC en 3,5-DTBQ dans le but d'évaluer la fiabilité d'une voie radicalaire dans ce processus catalytique. Par des méthodes électrochimiques Guha et al. ont montré clairement la génération d'un ligand radicalaire du complexe en présence de 3,5-DTBC et l'étude voltampérométrie cyclique renforce également les résultats obtenus, en indiquant la fiabilité de la voie radicalaire dans l'activité catécholase pour ces complexes de Zn(II).

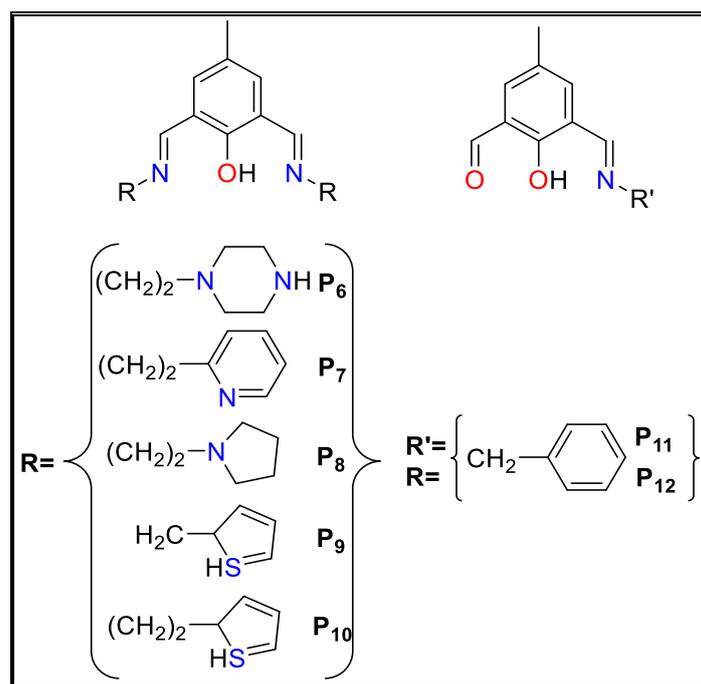


Schéma 59 : Structures des ligands **P6-P12**

Au sein de notre structure de recherche dans le département de chimie à la Faculté des Sciences d'Oujda, de nombreuses recherches ont été effectuées sur différents types de ligands pour étudier leurs propriétés catalytiques. En 2008, El Kodadi et al. [152], ont examiné les activités oxydantes de complexes de cuivre formés *in situ* avec de nouveaux ligands tripodes **P13-P15** (Schéma 60). Ils ont montré que ces combinaisons sont très efficaces pour l'activité catécholase, et que les paramètres influents sont les longueurs de la chaîne latérale portant le groupe hydroxyle et la nature de l'anion dans le sel métallique.

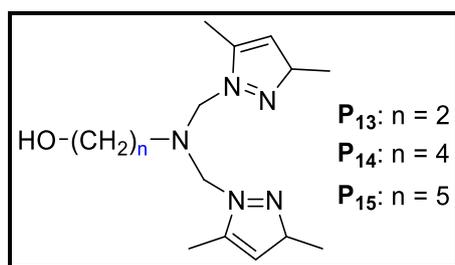


Schéma 60 : Structures des ligands **P13-P15**

En 2012 R. Saddik et al. [156], ont examiné l'activité catalytique d'une série de ligands hétérocycliques à base de pyridazinone et de thiopyridazinone **P16-P19** (Schéma 61), pour l'oxydation du catéchol en *o*-quinone. Les complexes formés *in situ* à base de ces ligands et des ions Cu(II), Fe(II) et Zn(II) ont été examinés pour l'activité catécholase. Ils ont

montré que la nature du ligand et de l'ion ont un effet sur l'activité catalytique de ces complexes.

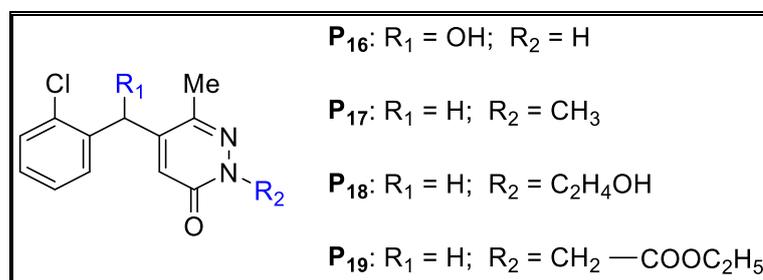


Schéma 61 : Structures des ligands P_{16} - P_{19}

En 2013 Mouadili et al. [183], ont effectué une étude catalytique sur la capacité des complexes de cuivre avec des ligands à base pyrazolique P_{20} - P_{25} (Schéma 62) dans l'oxydation de catéchol, ils ont constaté que l'activité catalytique des complexes étudiés est influencée par différents paramètres : la nature du contre anion, la concentration du ligand et la nature du solvant.

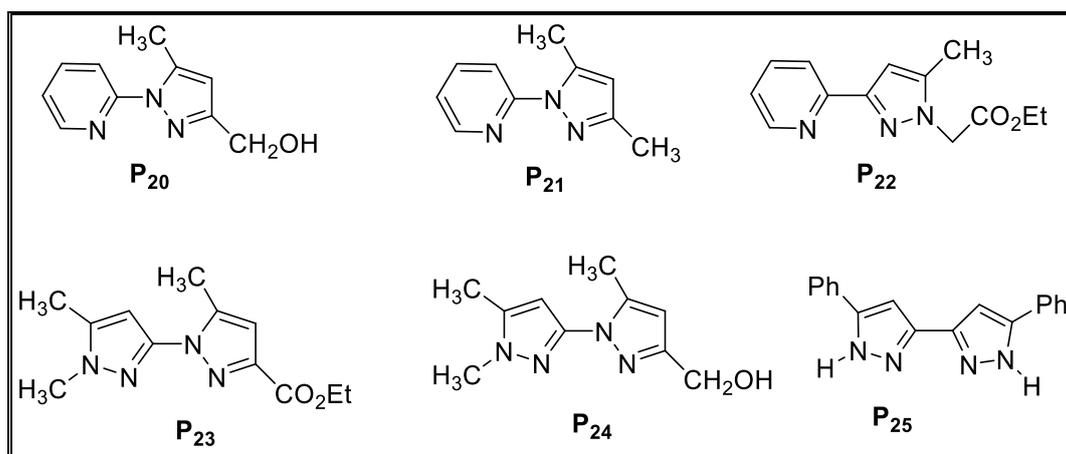


Schéma 62 : Structures des ligands P_{20} - P_{25}

V.3. Résultats et discussion:

V.3.1. Étude catalytique de la réaction d'oxydation du catéchol en présence des complexes formés *in situ* à base de ligands dérivés de Het-NH-pyrazole et des métaux de transition :

Nous avons examiné l'activité catécholase de sept ligands L_1 - L_7 (Schéma 63) [184]. avec différents sels métalliques, $(Cu(CH_3COO)_2)$, $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$, $NiCl_2$, $Co(NO_3)_2$, $ZnCl_2$, et on a examiné l'effet de la concentration du ligand et de la nature du solvant sur la production d'o-quinone en présence de dioxygène.

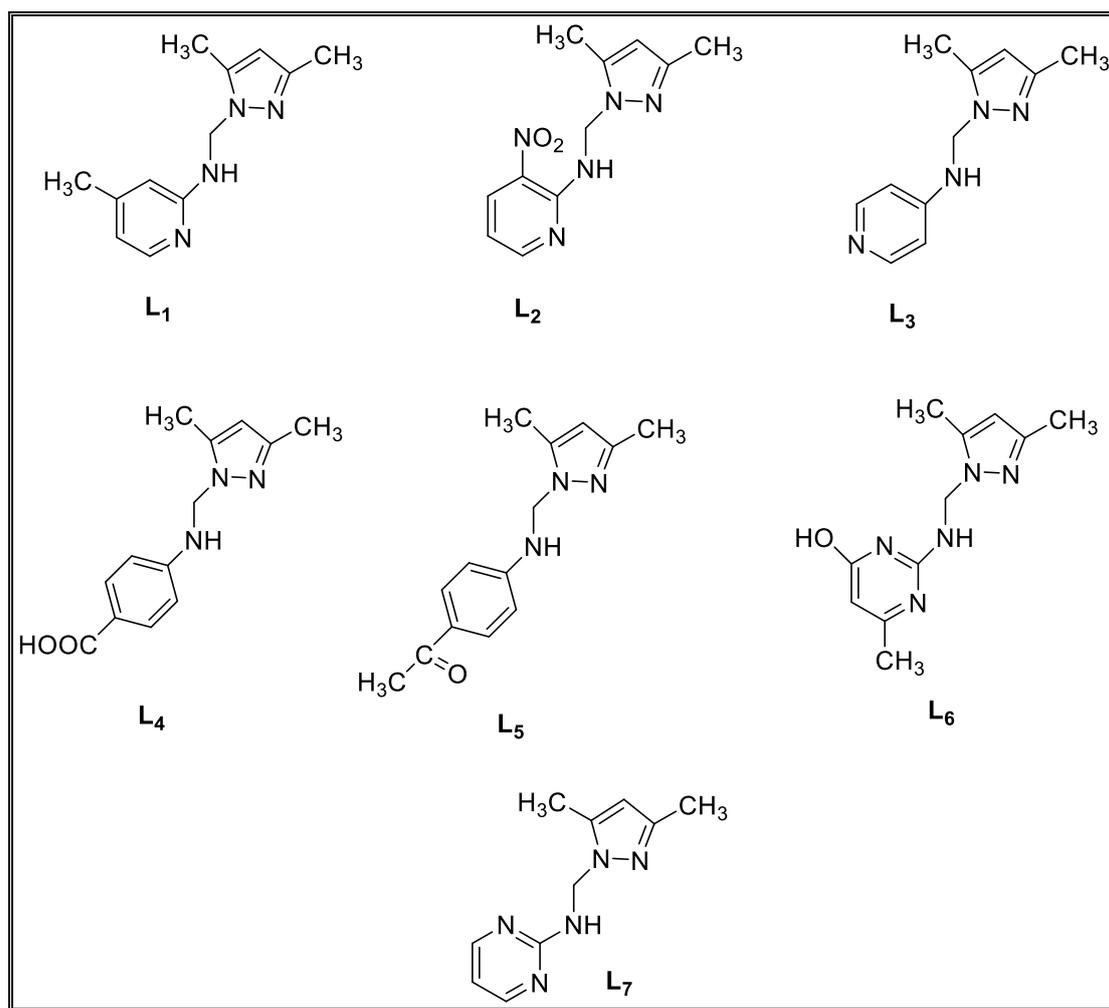


Schéma 63 : Structures des ligands L₁-L₇

V.3.1.1. Techniques et appareillages utilisés :

Les expériences ont été réalisées au Laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement (LCAE), et au laboratoire de Centre de l'Oriental des Sciences et Technologie de l'Eau (COSTE) de la Faculté des Sciences d'Oujda. Les expériences ont été conduites à température ambiante sur un spectromètre UV-Visible UV-1650 PC Shimadzu. Les solvants utilisés sont (Méthanol, Acétonitrile, THF), et les sels métalliques sont (Cu(CH₃COO)₂, CuSO₄, Cu(NO₃)₂, CuCl₂, CoCl₂, NiCl₂, ZnCl₂) avec le substrat catéchol (les sels métalliques et le catéchol sont des produits commerciaux), il convient de mentionner que tous les ligands utilisés dans cette étude catalytique ont été synthétisés et caractérisés par nos collaborateurs.

L'étude est basée sur une réaction modèle (oxydation du catéchol) (Schéma 64), cette méthode se base sur la formation des complexes *in-situ* en mélangeant le ligand avec le sel métallique suivi de l'addition du catéchol à température ambiante. L'activité de CO est

déterminée par la mesure directe de l'absorbance des *o*-quinones, à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis, la bande caractéristique de l'*o*-quinone est 390 nm.

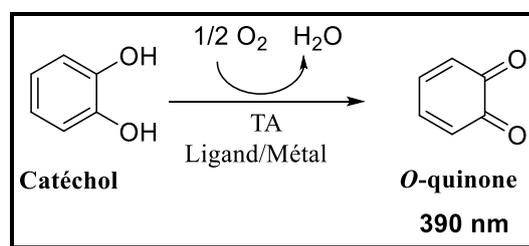


Schéma 64 : Réaction d'oxydation du catéchol

V.3.1.2. Oxydation du catéchol en présence des combinaisons à base de ligands L₁-L₇ et différents sels métalliques (L/M : 1/1) dans le méthanol :

Notre but est de déterminer l'activité catalytique des complexes préparés *in situ* à base de ligands L₁-L₇ avec différents sels métalliques (Cu(CH₃COO)₂, CuSO₄, Cu(NO₃)₂, NiCl₂, Co(NO₃)₂, ZnCl₂) pour l'oxydation du catéchol. Les combinaisons formées agissent comme des catalyseurs pour l'activité catécholase, à température ambiante. La solution d'un complexe dans le méthanol qui est formé *in-situ* par l'action des ligands L₁-L₇ avec différents sels métalliques ont été traités avec 100 équivalents de catéchol dans des conditions ambiantes.

Au début, nous avons vérifié que dans les conditions expérimentales choisies, le catéchol ne s'oxyde pas en absence du catalyseur. Le graphe de la (**Figure 17**) montre bien que l'absorbance d'*o*-quinone est pratiquement inactif en absence du catalyseur dans les conditions de l'expérience, ce qui montre que le catéchol ne s'oxyde pas en absence du catalyseur.

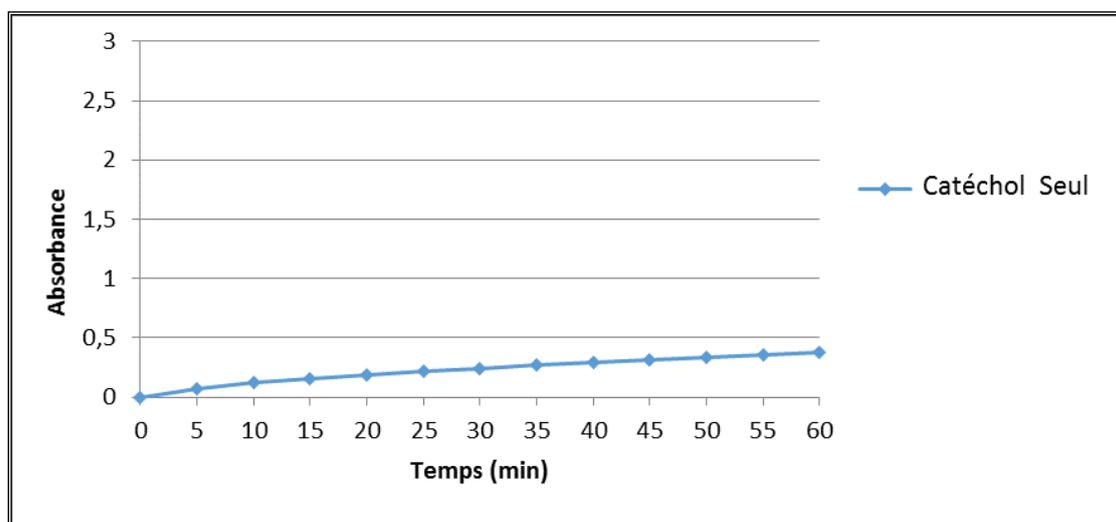


Figure 17 : Oxydation du catéchol ($10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$) sans catalyseur

L'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone, montre une absorption maximale vers 390 nm dans le méthanol, l'évolution d'absorbance a été suivie par la spectroscopie UV-Vis, et les spectres sont regroupés dans les **Figures 18- 24**.

L'étude de l'évolution de l'absorbance en fonction du temps pour l'oxydation du catéchol en présence du complexe formé par le ligand **L1** avec les six sels métalliques, est schématisée sur la **Figure 18**.

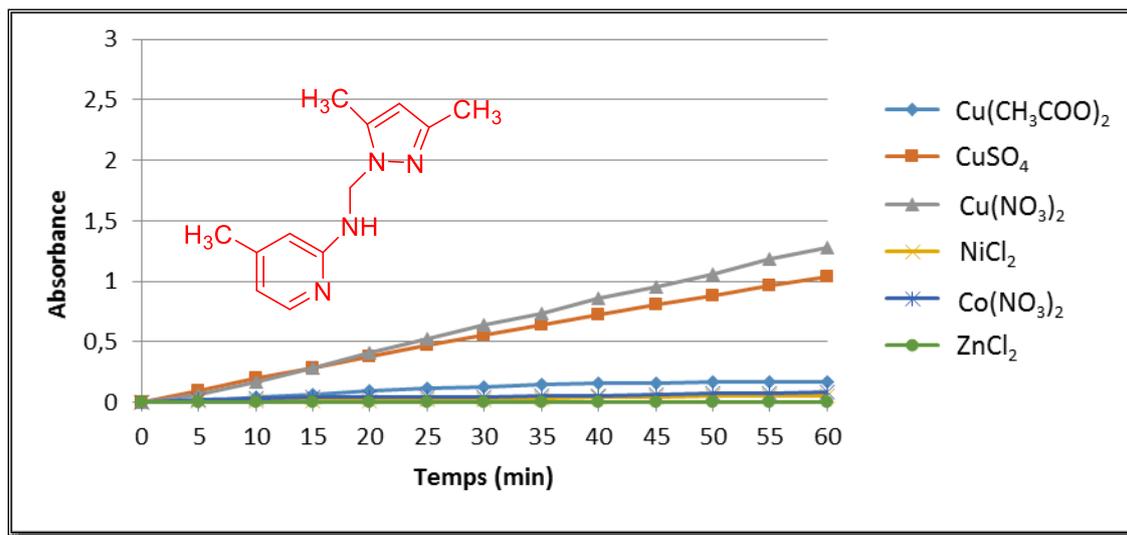


Figure 18 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L1

L'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est importante lorsqu'on utilise comme catalyseur la combinaison du ligand **L1** et les sels métalliques Cu(NO₃)₂, CuSO₄. En revanche, l'absorbance est faible lorsqu'on utilise comme catalyseur les autres sels métalliques avec le ligand **L1** (**Figure 18**).

La **Figure 19** montre que l'absorbance de l'*o*-quinone est plus importante lorsque la réaction d'oxydation du catéchol est catalysée par le complexe formé par le ligand **L2** et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂, alors que pour tous les autres sels métalliques l'absorbance est faible.

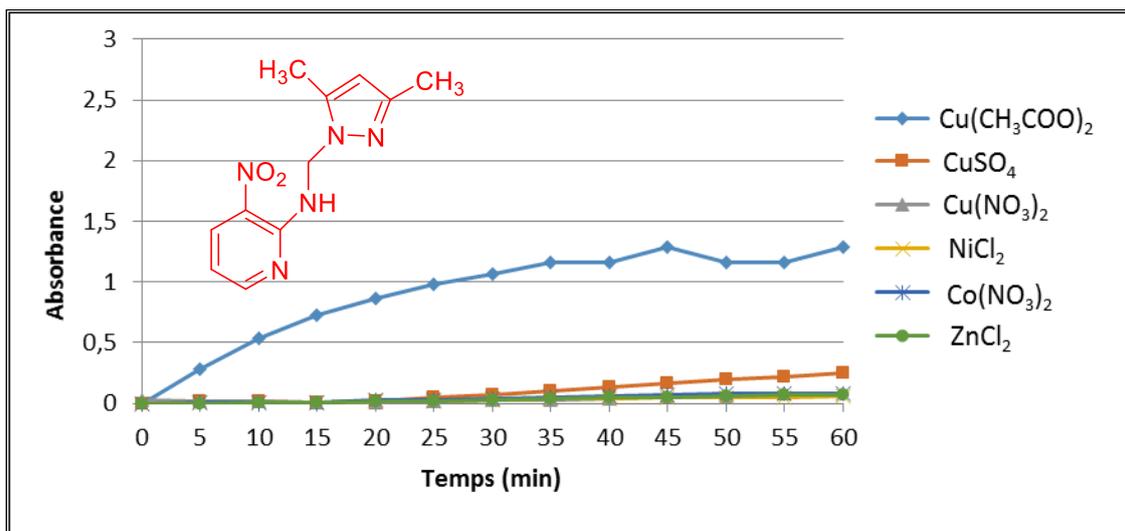


Figure 19 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₂

L'absorbance de l'*o*-quinone est plus importante lorsque la réaction d'oxydation du catéchol est catalysée par le complexe formé par le ligand L₃ et le sel métallique CuSO₄, et pour les autres sels métalliques l'absorbance est faible (Figure 20).

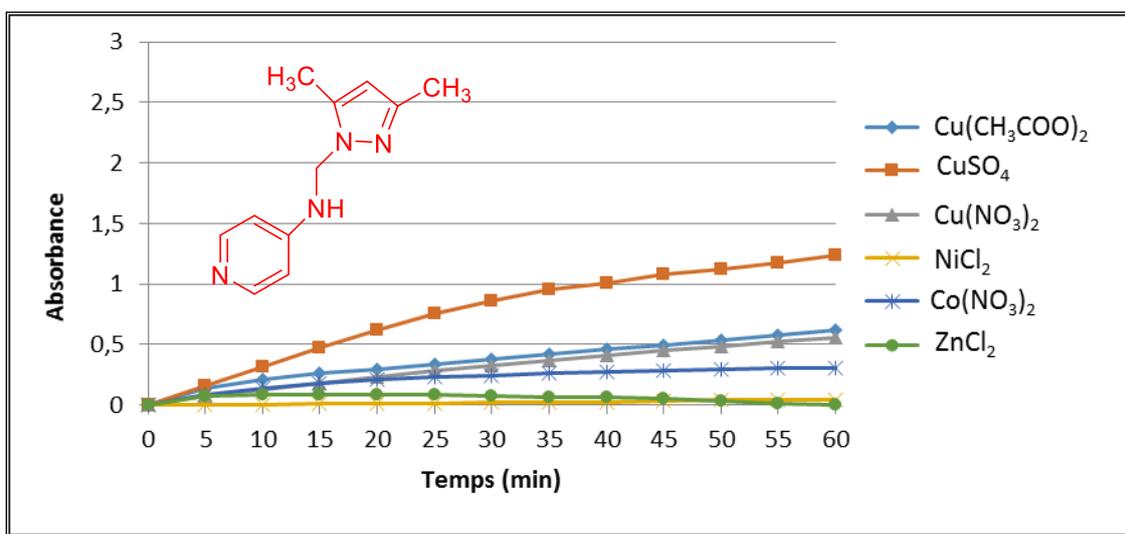


Figure 20 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₃

Selon les résultats présentés dans la Figure 21, on peut constater que l'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est importante pour le complexe formé avec le ligand L₄ et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂, mais les autres sels métalliques présentent de faibles propriétés catalytiques pour l'oxydation de la catéchol.

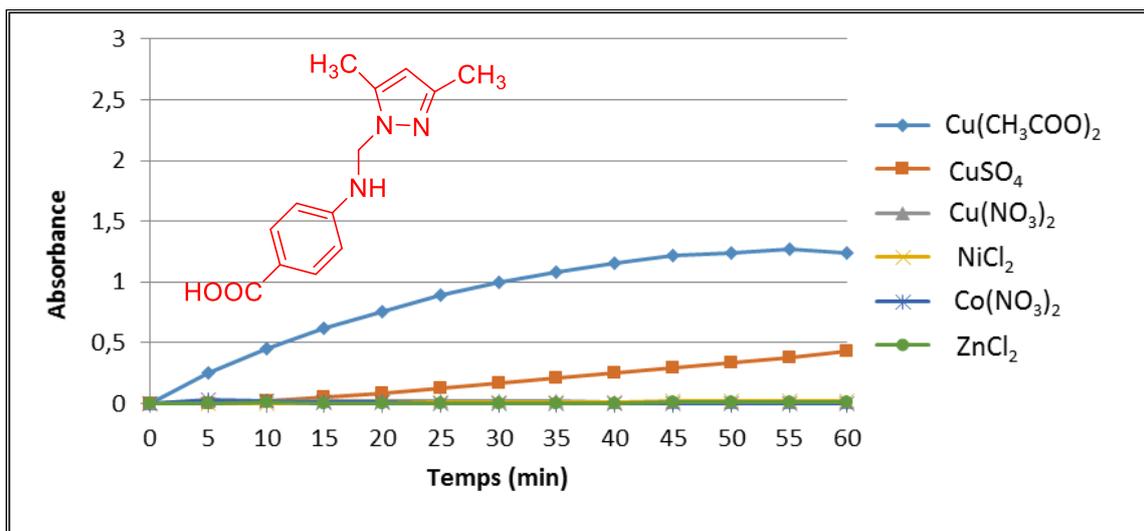


Figure 21 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₄

Les résultats de l'absorbance de l'*o*-quinone sont plus importante lorsque la réaction d'oxydation de catéchol est catalysée par le complexe formé par le ligand L₅ et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂, et pour les autres sels métalliques l'absorbance est faible (Figure 22).

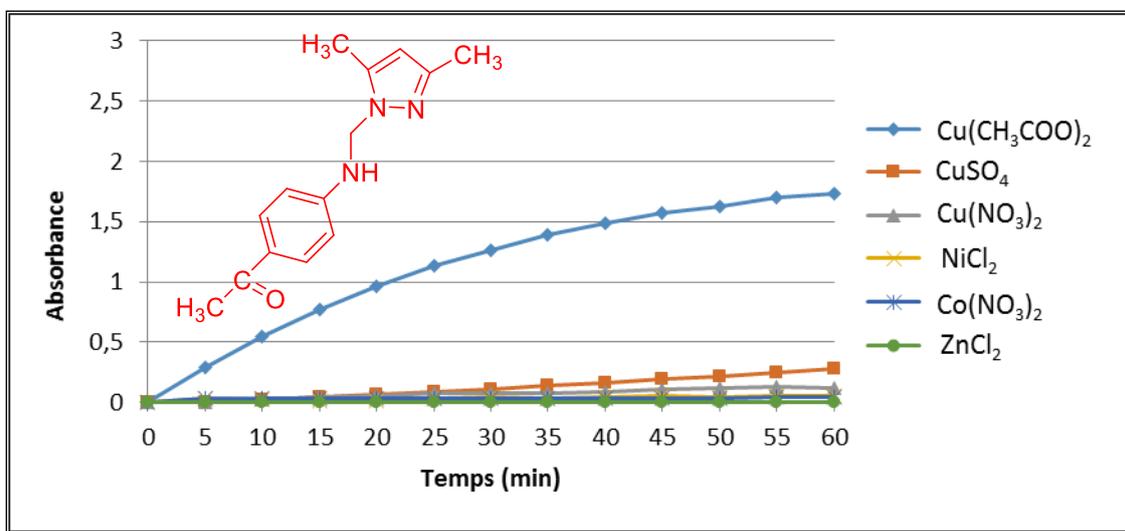


Figure 22 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₅

Selon la Figure 23, on peut remarquer que le complexe de cuivre formé par ce ligand avec le sel métallique Cu(CH₃COO)₂, a montré une activité catalytique très importante pour l'oxydation du catéchol.

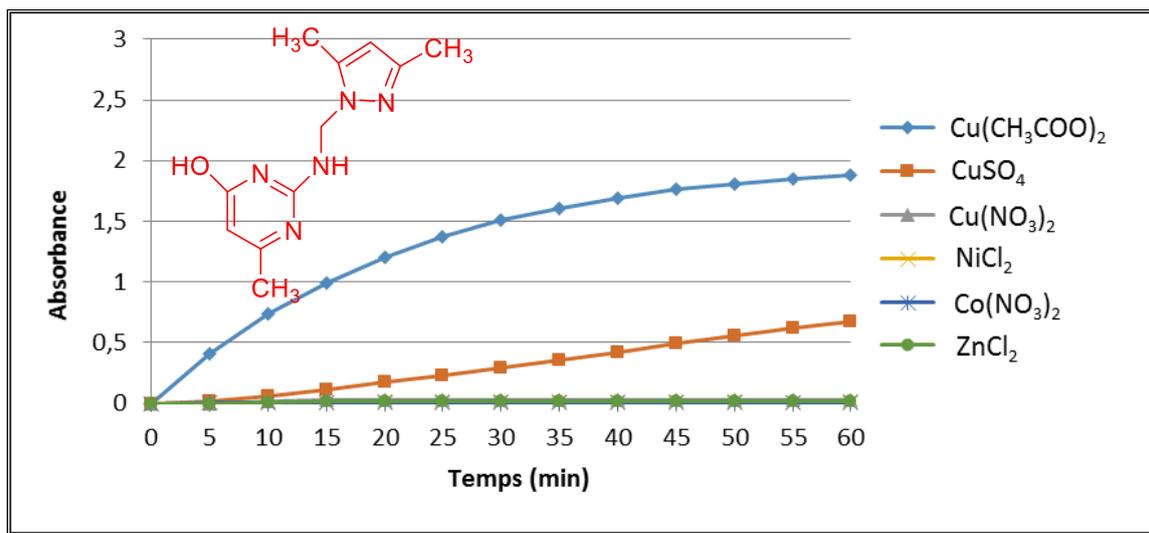


Figure 23 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₆

L'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est la plus importante dans ce cas lorsqu'on utilise comme catalyseur le complexe formé par le ligand L₇ et les sels métalliques Cu(CH₃COO)₂, CuSO₄, et la plus importante est lorsqu'on utilise le sel métallique Cu(CH₃COO)₂. Par contre l'absorbance est faible lorsqu'on utilise les autres sels métalliques avec le ligand L₇ (Figure 24).

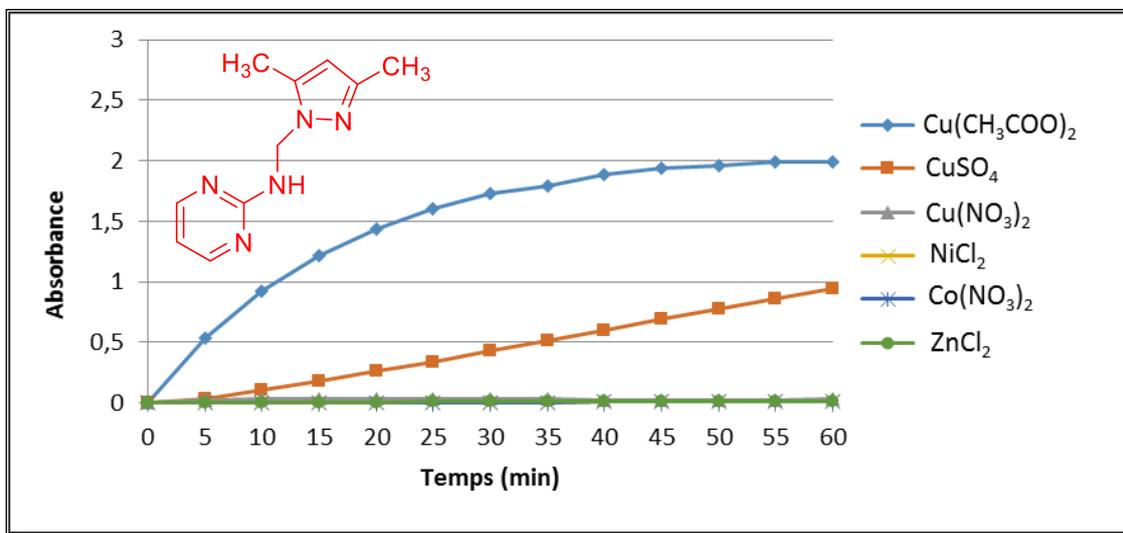


Figure 24 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₇

L'absorbance de l'*o*-quinone varie différemment pour les complexes formés par les ligands L₁-L₇ et les sels métalliques étudiés, et le meilleur résultat est obtenu avec le complexe formé par L₇ et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂ qui présente le bon catalyseur pour la réaction d'oxydation du catéchol.

Pour valider l'activité catalytique importante de la combinaison L₇/Cu(CH₃COO)₂, la cinétique de formation d'*o*-quinone et l'évolution de l'absorbance a été enregistrée toutes les 10 min. Les expériences cinétiques ont été réalisées à la température ambiante.

Les résultats de **Figure 25** montrent bien l'apparition d'une bande concentrée vers 390 nm, ce qui explique que la combinaison L₇/Cu(CH₃COO)₂ est un bon catalyseur pour l'oxydation du catéchol en *o*-quinone.

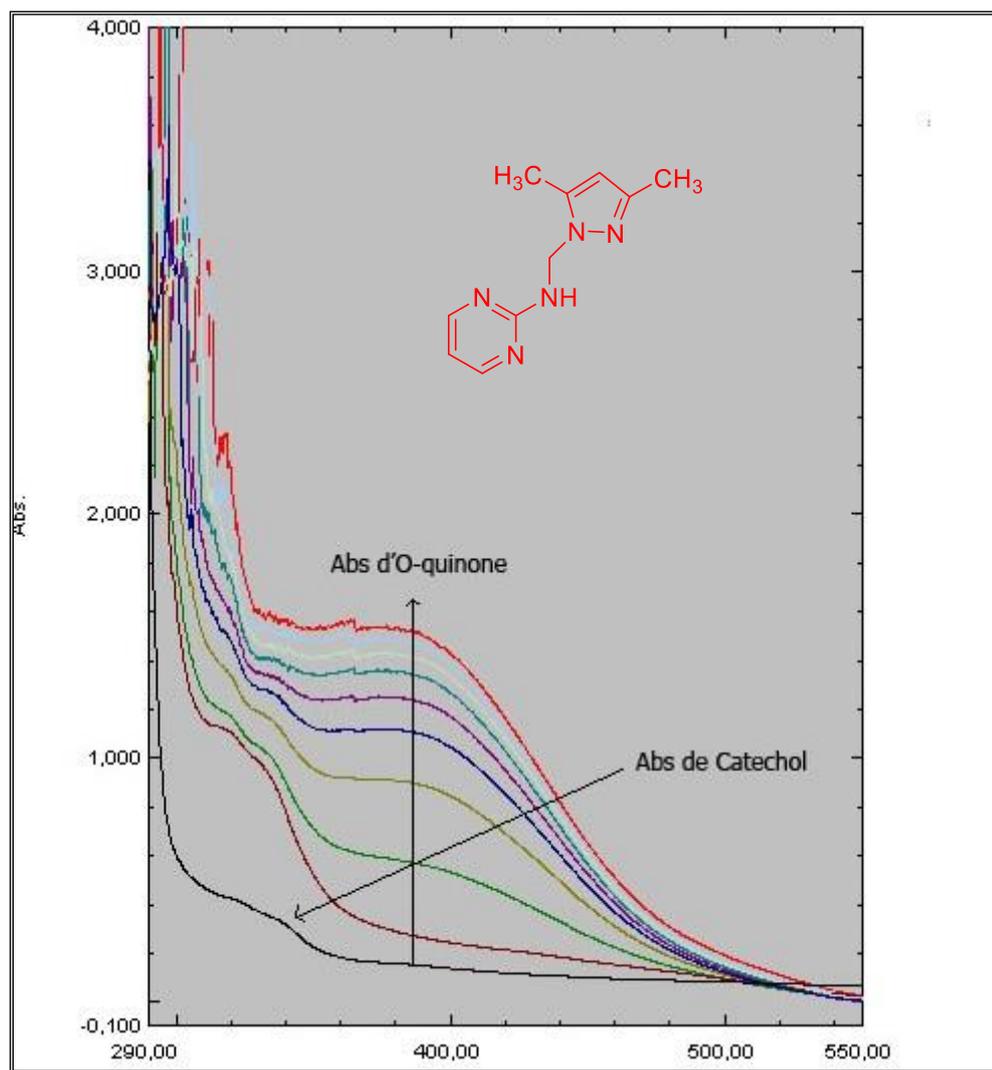


Figure 25 : Spectre d'absorbance d'*o*-quinone en fonction du temps pour la combinaison L₇/ Cu(CH₃COO)₂

V.3.1.3. Vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands L₁-L₇ et différents sels métalliques dans MeOH :

Le calcul des vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M) de différents métaux avec les ligands L₁-L₇, nous a conduit aux résultats rassemblés dans le **Tableau 7**.

Les résultats que nous avons obtenus montrent bien que tous les complexes, formés *in situ* à partir des combinaisons (L/M) de différents métaux avec les ligands **L₁-L₇**, présentent des activités catalytiques importantes pour l'oxydation du catéchol, mais avec différentes vitesses d'oxydation variant entre **5.10⁻² μmol. L⁻¹. min⁻¹** pour le complexe formé avec le ligand **L₃** et le sel métallique ZnCl₂ et **20,77 μmol.L⁻¹. min⁻¹** pour le meilleur catalyseur formé par le complexe de ligand **L₇** et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂. On peut expliquer ces résultats par la nature du ligand et du sel métallique. Les ligands sont différents dans la nature de l'hétéroatome liée à -NH-CH₂-pyrazole. Les ligands **L₆** et **L₇** montrent de bons résultats pour l'activité catécholase. Ces ligands contenant la pyrimidine qui participe à la coordination d'ion métallique, donc la pyrimidine peut faciliter la formation du complexe, il convient de noter que l'anion participe à l'environnement de coordination, et sa nature influence sur l'activité catalytique.

Tableau 7 : Vitesses d'oxydation du catéchol en (μmol.L⁻¹.min⁻¹).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂	NiCl ₂	Co(NO ₃) ₂	ZnCl ₂
L₁	1,72	10,82	13,28	0,57	0,87	0,06
L₂	13,40	2,57	0,82	0,23	0,87	0,77
L₃	6,41	12,92	5,78	0,47	3,21	0,00
L₄	12,95	4,46	0,07	0,24	0,03	0,11
L₅	18,04	2,87	1,27	0,59	0,42	0,05
L₆	19,57	7,05	0,29	0,12	0,05	0,19
L₇	20,77	9,78	0,28	0,08	0,12	0,08

V.3.1.4. Effet de la concentration du ligand pour les combinaisons (L/M : 2/1 ; 1/2) à base de ligands L₁-L₇ et différents sels métalliques dans le MeOH sur l'activité catécholase :

V.3.1.4.1 Étude catalytique des combinaisons (L/M : 2/1) :

L'étude catalytique des complexes formés *in situ* en mélangeant successivement un équivalent d'une solution (2.10⁻³ mol/L) de sels métalliques avec deux équivalents d'une solution (2.10⁻³ mol/L) de ligand. On ajoute 2 mL d'une solution de concentration 10⁻¹ mol/L de catéchol.

Les spectres de l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinones sont schématisés sur les **Figures 26-28** pour les ligands **L5-L7**, et les vitesses d'oxydation pour les ligands **L1-L7** sont rassemblées dans le **Tableau 8**.

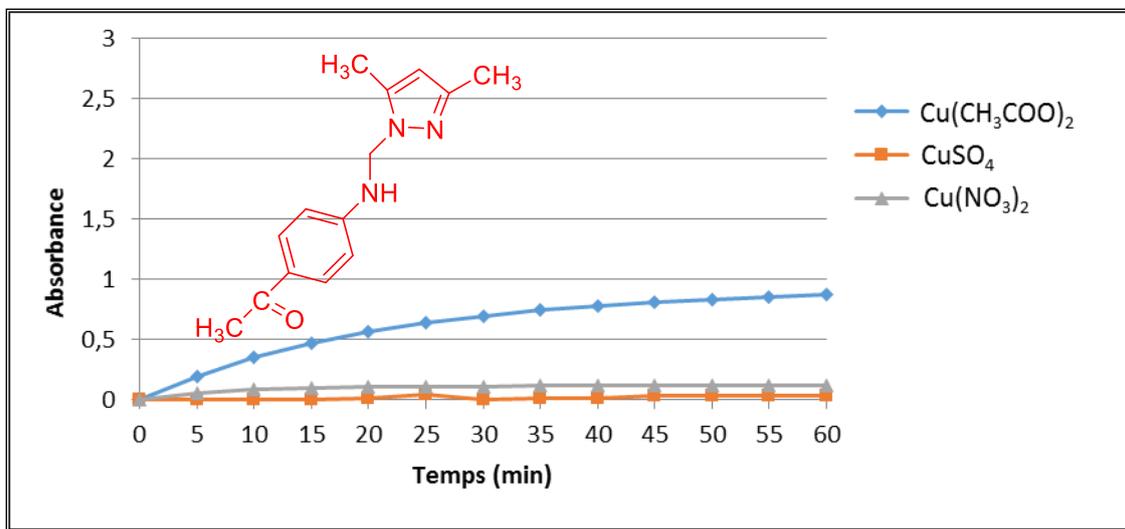


Figure 26 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L5** (L/M : 2/1)

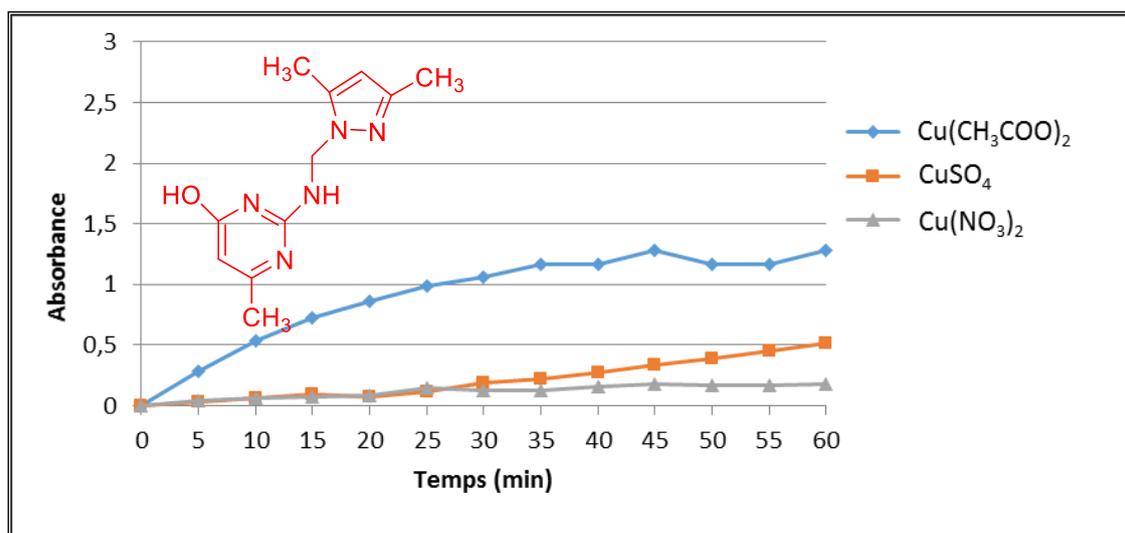


Figure 27 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L6** (L/M : 2/1)

Lorsqu'on utilise deux équivalents du ligand avec un équivalent de sel métallique l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est importante pour les complexes de cuivre formés par les ligands **L1-L7** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Par contre l'absorbance reste assez faible lorsqu'on utilise les complexes de cuivre des ligands **L1-L7** avec les autres sels métalliques, et selon les **Figures 26-28**. On peut constater que l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est plus importante pour le complexe de cuivre formé avec le ligand **L6** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$.

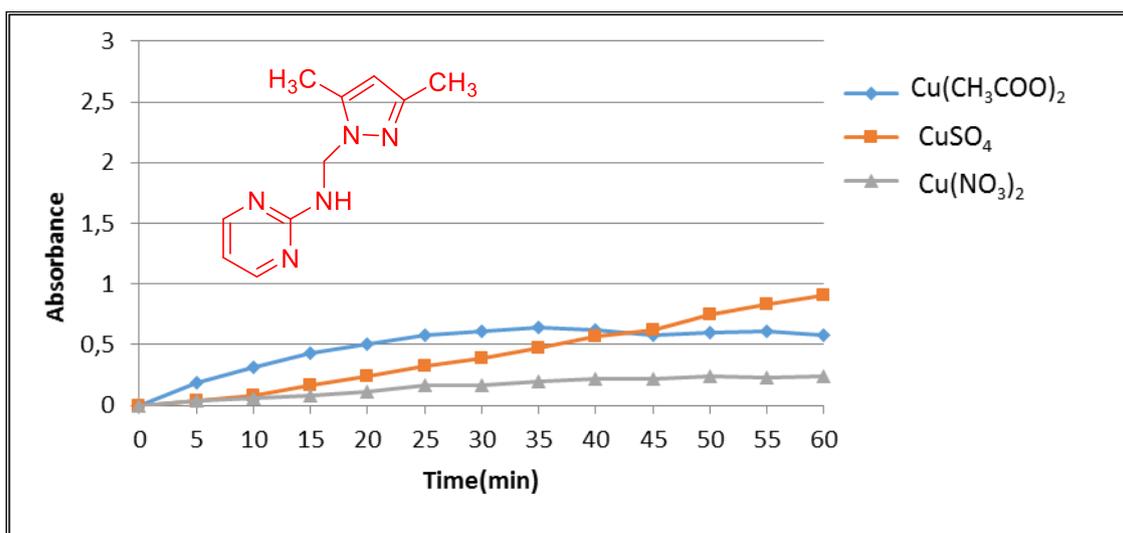


Figure 28 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₇ (L/M : 2/1)

La comparaison des résultats des deux **Tableaux 7 et 8**, montre qu'il y a une différence dans les valeurs de la vitesse d'oxydation. Cette différence montre l'effet de la concentration de ligand, on peut expliquer ces résultats par la nature de l'environnement de coordination.

Tableau 8 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 2/1) en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂
L ₁	3,10	5,36	3,24
L ₂	8,93	0,91	0,66
L ₃	0,38	3,24	3,65
L ₄	7,68	2,40	0,85
L ₅	9,09	0,43	1,26
L ₆	13,40	5,36	1,80
L ₇	6,05	9,44	2,49

V.3.1.4.2 Étude catalytique des combinaisons (L/M : 1/2) :

L'étude catalytique des complexes formés *in situ* en mélangeant successivement deux équivalents d'une solution (2.10^{-3} mol/L) de sels métalliques avec un équivalent d'une solution (2.10^{-3} mol/L) de ligand. On ajoute 2 mL d'une solution de concentration 10^{-1} mol/L de catéchol.

L'évolution de l'absorbance d'*o*-quinones est schématisée sur les **Figures 29-31** pour les ligands **L5-L7**, et les vitesses d'oxydation sont rassemblées dans le **Tableau 9**.

L'utilisation de deux équivalents de sel métallique avec un équivalent du ligand, montre une évolution très importante de l'absorbance d'*o*-quinone lorsqu'on utilise les complexes de cuivre, formés avec les ligands **L1-L7** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Par contre, l'absorbance reste assez faible lorsqu'on utilise les complexes de cuivre des ligands **L1-L7** avec les autres sels métalliques. Il convient de noter que l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est plus importante pour le complexe du cuivre, formé avec le ligand **L6** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ avec une vitesse de réaction de **25,68** $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$. On peut expliquer ces résultats par l'existence de groupement OH sur la pyrimidine qui a un effet électrodonneur et coordonnant qui peut enrichir le site de coordination.

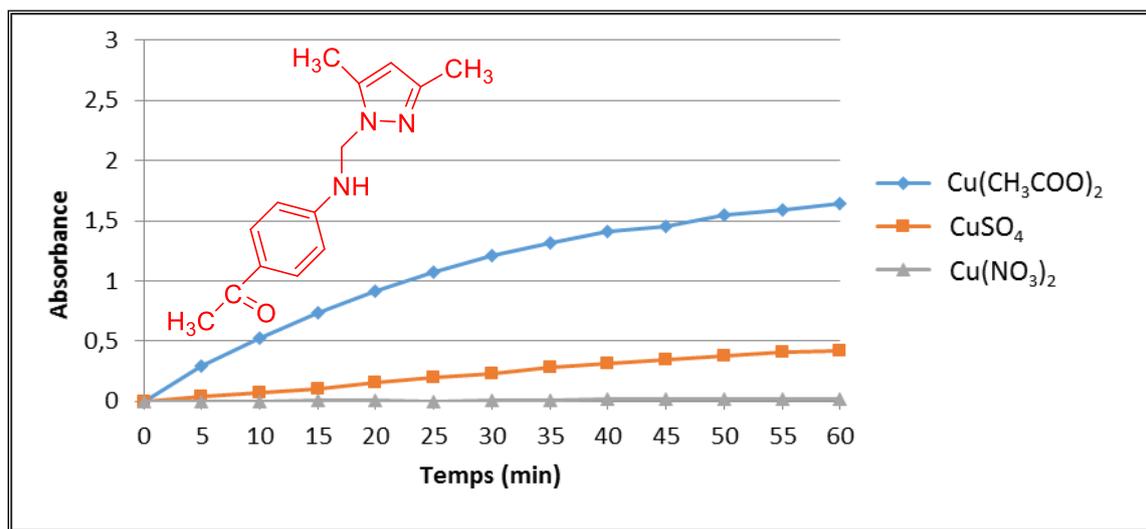


Figure 29 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L5** (L/M : 1/2)

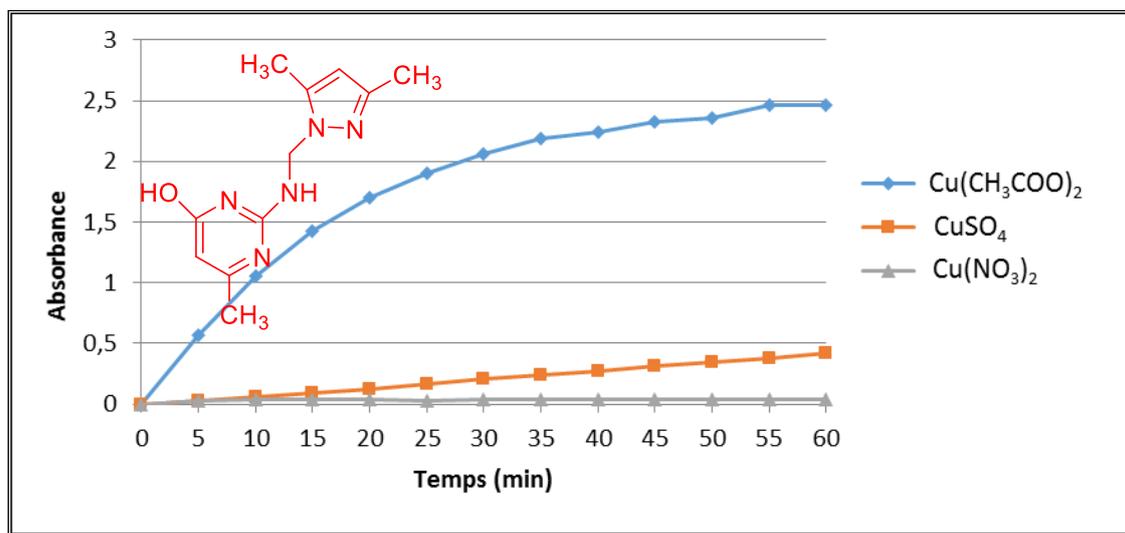


Figure 30 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L6** (L/M : 2/1)

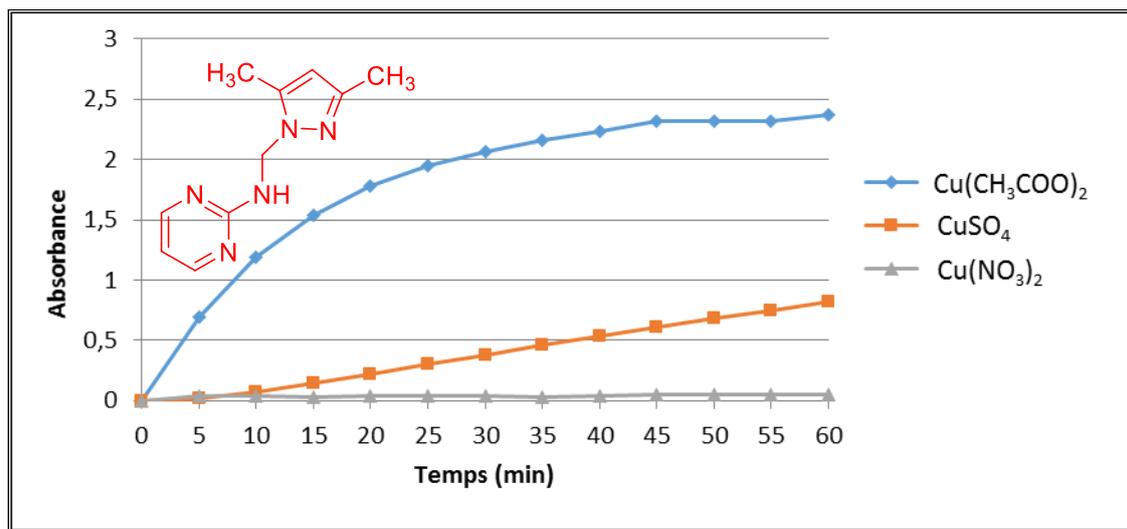


Figure 31 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L7 (L/M : 1/2)

Les résultats du **Tableau 9** montrent qu'il y a un effet de la concentration du ligand. On peut expliquer ces résultats par la nature de l'environnement de coordination. Il convient de mentionner que l'effet de la nature du contre-anion sur l'activité catalytique est important, et nous remarquons que les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'anion CH₃COO⁻, cela nous a permis de considérer que le contre-anion participe à l'environnement de coordination, et sa nature influence l'activité catalytique des complexes.

Tableau 9 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 1/2) en (μmol.L⁻¹.min⁻¹).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂
L ₁	13,00	12,07	3,97
L ₂	11,82	3,73	0,78
L ₃	9,52	7,61	4,06
L ₄	14,51	3,48	0,12
L ₅	17,07	4,41	0,21
L ₆	25,68	4,32	0,42
L ₇	24,68	8,51	0,48

V.3.1.5. Effet du solvant :

Afin de montrer l'effet du solvant sur la réaction d'oxydation du catéchol, nous avons réalisé les mêmes expériences dans les mêmes conditions expérimentales pour les

combinaisons (L/M : 1/2), en utilisant comme solvant l'acétonitrile (CH₃CN) et le Tétrahydrofurane (THF, C₄H₈O). Selon les figures 32-35 l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est plus importante lorsqu'on utilise le solvant THF et le MeOH pour les complexes de cuivre formés avec les ligands L₆ et L₇ et les sels métalliques Cu(CH₃COO)₂ et CuSO₄. Le plus actif est le complexe formé avec L₆ et CuSO₄ dans le THF avec une vitesse d'oxydation de 27,21 μmol.L⁻¹.min⁻¹ (Tableau 11). Lorsqu'on utilise le solvant CH₃CN l'absorbance est pratiquement nulle pour les complexes de cuivre, formés avec les ligands L₆ et L₇ et les sels métalliques Cu(CH₃COO)₂ et CuSO₄ (Figures 32-35).

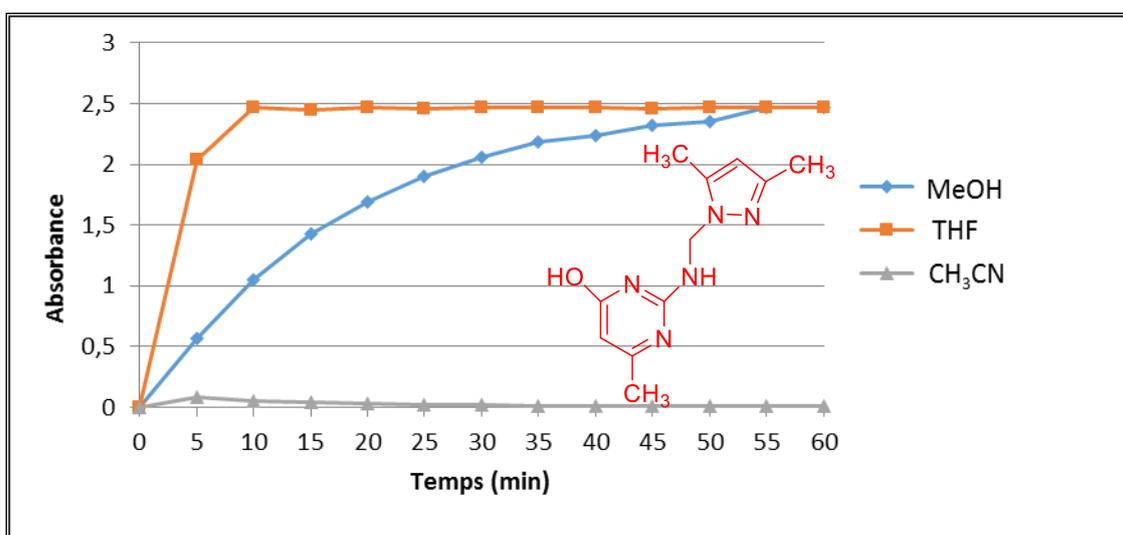


Figure 32 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₆ et Cu(CH₃COO)₂ dans différents solvants

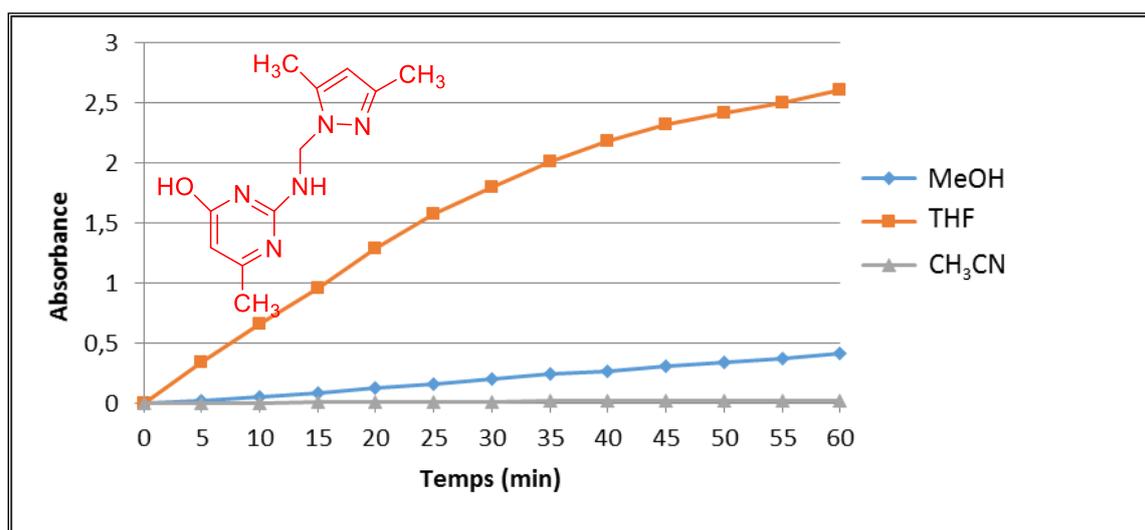


Figure 33 : Oxydation du catéchol en présence de L₆ et CuSO₄ dans différents solvants

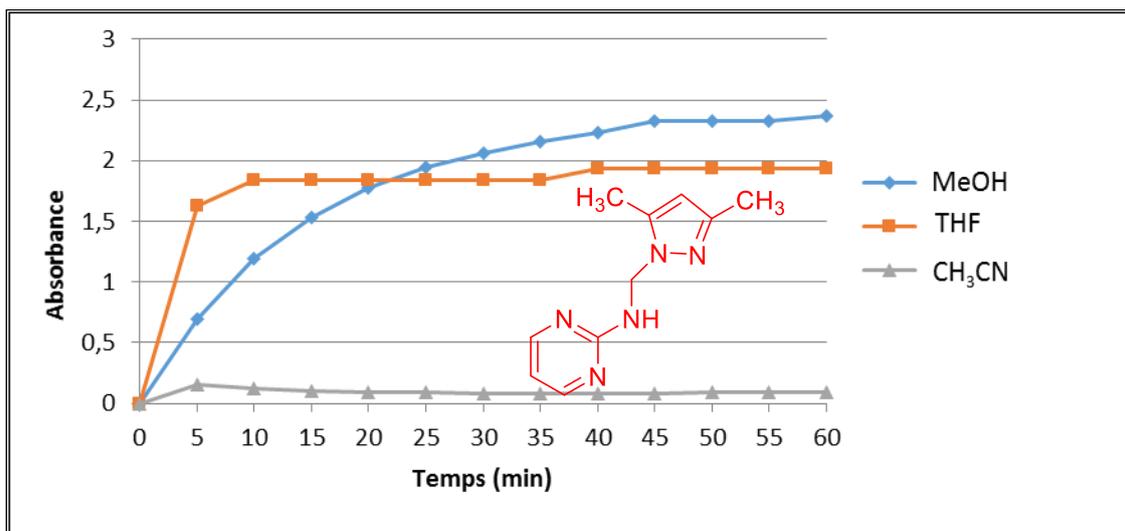


Figure 34 : Oxydation du catéchol en présence de L₇ et Cu(CH₃COO)₂ dans différents solvants

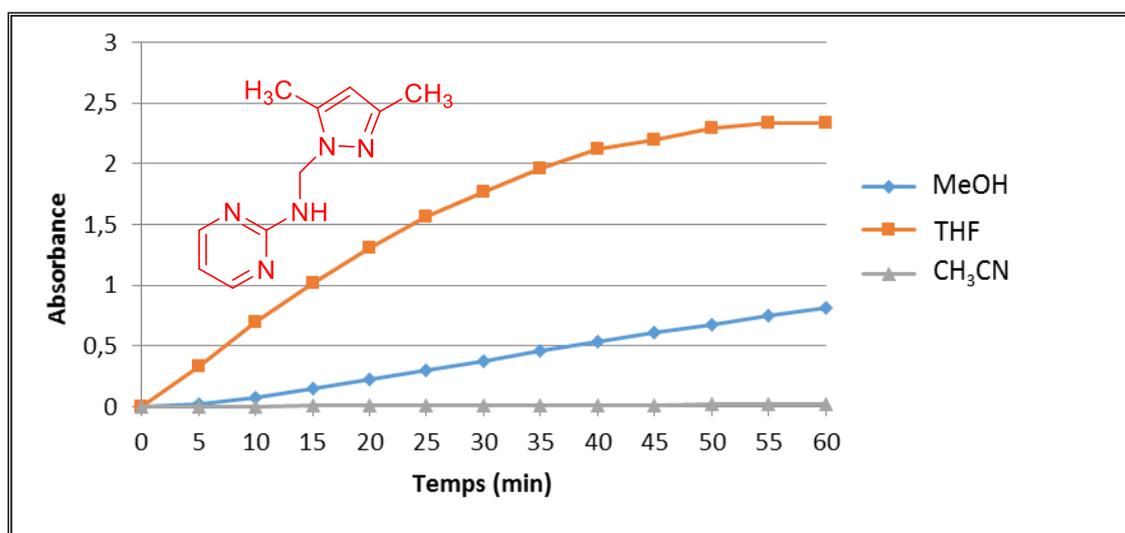


Figure 35 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₇ et CuSO₄ dans différents solvants

Pour valider l'activité catalytique importante de la combinaison L₆/CuSO₄ (le meilleur catalyseur de nos complexes) dans le THF, la cinétique de formation d'*o*-quinone et l'évolution de l'absorbance a été enregistrée toutes les 10 min. Les expériences cinétiques ont été réalisées à la température ambiante.

L'apparition d'une bande centrée (Figure 36) à 390 nm, explique que la combinaison L₆/CuSO₄ est un bon catalyseur pour l'oxydation du catéchol en *o*-quinone.

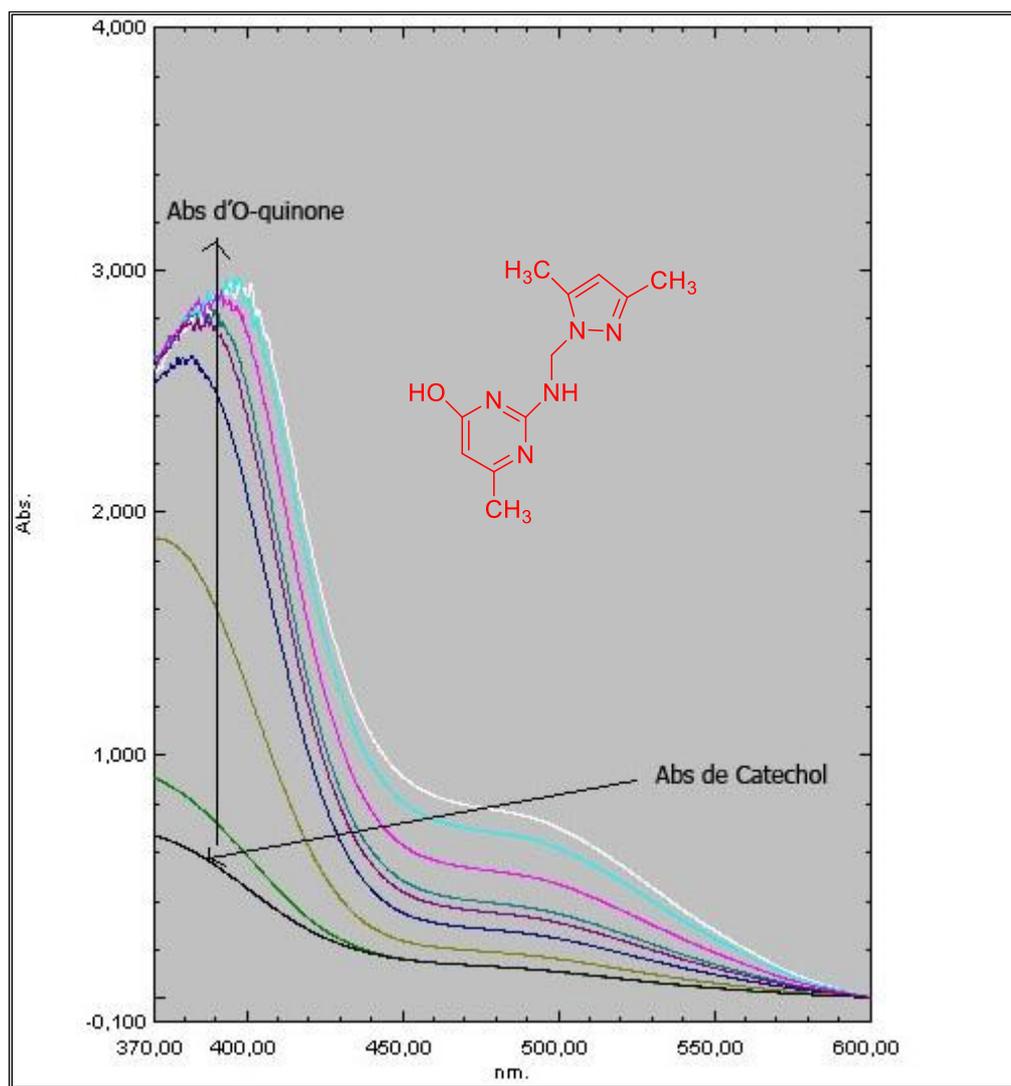


Figure 36 : Spectre d'absorbance d'*o*-quinone en fonction du temps pour la combinaison L₆/CuSO₄

Les résultats des vitesses d'oxydation du catéchol en présence des complexes de cuivre avec les ligands L₅–L₇ dans le solvant d'acétonitrile pour les combinaisons (L/M : 1/2) sont regroupés dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Vitesses d'oxydation du catéchol dans le solvant CH₃CN en (μmol.L⁻¹.min⁻¹).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂
L ₅	0,48	2,25	1,75
L ₆	0,10	0,30	0,31
L ₇	0,96	0,18	0,03

Les résultats des vitesses d'oxydation du catéchol en présence des complexes de cuivre avec les ligands **L**₁–**L**₇ dans le solvant THF pour les combinaisons (L/M : 1/2) sont regroupés dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Vitesses d'oxydation du catéchol dans le solvant THF en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂
L ₁	20,16	8,06	18,38
L ₂	17,72	3,60	5,80
L ₃	26,28	2,03	18,88
L ₄	21,00	20,56	23,15
L ₅	22,16	24,94	18,22
L ₆	25,68	27,21	14,15
L ₇	20,11	24,31	19,79

Ces dernières années, de nombreux travaux dans la littérature ont montré que la nature du solvant a un grand effet sur l'activité catécholase [177, 183, 185, 186]. Selon l'étude d'activité catécholase dans l'acétonitrile, le méthanol, et le THF, on constate que la nature du solvant joue un rôle important dans l'activité catécholase de complexes étudiés.

Le méthanol et le THF, sont des solvants polaires, et sont meilleurs que l'acétonitrile qui est aprotique et polaire, c'est le pouvoir de coordination ou la nature protique des solvants qui jouent le rôle important sur l'activité catalytique des complexes [187]. Les solvants polaires comme le THF peuvent solvater très fortement les anions X⁻ (avec X⁻ = Cl⁻, NO₃⁻, CH₃COO⁻, SO₄²⁻) en créant des liaisons hydrogènes.

V.3.1.6. Étude cinétique :

Une étude cinétique a été réalisée pour déterminer les constantes **K_M** et **V_{max}**, de la réaction d'oxydation du catéchol. La méthode consiste à tracer le graphe représentant les **V_i** en fonction de la concentration en substrat (catéchol) (**Figures 37-38**). Nous avons effectué cette étude en utilisant une solution des combinaisons (L/M : 1/2, THF) **L**₆/CuSO₄ et **L**₇/CuSO₄ traitées avec diverses concentrations du catéchol (de 10⁻² mol.L⁻¹ à 10⁻¹ mol.L⁻¹) dans les conditions ambiantes.

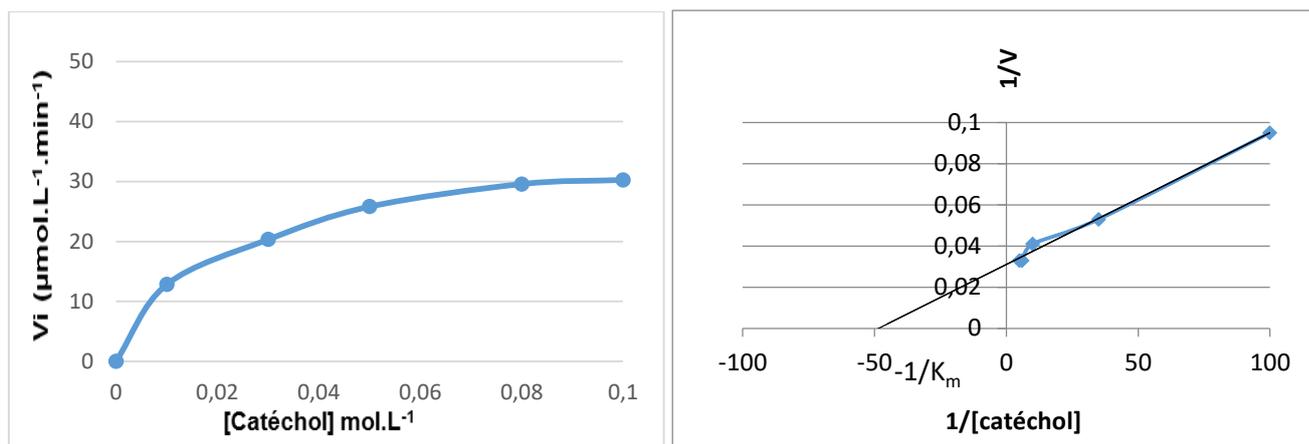


Figure 37 : Représentation graphique des V_i en fonction de la concentration du substrat pour la combinaison $L_6/CuSO_4$

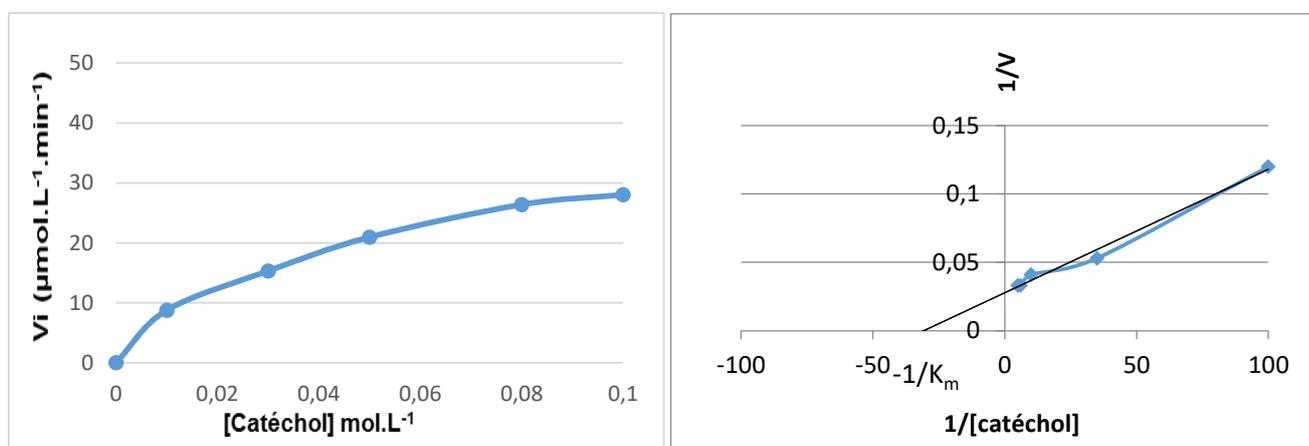


Figure 38 : Représentation graphique des V_i en fonction de la concentration du substrat pour la combinaison $L_7/CuSO_4$

A partir des résultats de l'étude cinétique pour les ligands L_6 et L_7 , on constate que la vitesse initiale de la réaction augmente progressivement avec l'augmentation de la concentration du substrat pour atteindre une valeur maximale. Dans l'allure hyperbolique, la phase stationnaire correspond à la formation de d'o-quinone, les vitesses V_{max} des combinaisons $L_6/CuSO_4$ est de $30 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et pour $L_7/CuSO_4$ $28 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (Tableau 12), avec une valeur faible de K_m pour la combinaison $L_6/CuSO_4$ ce qui explique que l'affinité est forte dans le THF. La combinaison $L_6/CuSO_4$ donne un meilleur résultat pour l'oxydation de catéchol, donc les conditions de Michaelis sont respectées.

Tableau 12 : Les valeurs des constantes K_M et V_{max} pour les combinaisons $L_6/Cu(CH_3COO)_2$ et $L_7/Cu(CH_3COO)_2$

	V_{max} ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	K_M (mol.L^{-1})
L₆	30	2.10^{-2}
L₇	28	3.10^{-2}

V.3.2. Étude catalytique de la réaction d'oxydation du catéchol en présence des complexes formés *in situ* à base de ligand bipyrazole et des sels de cuivre :

Dans cette partie, nous avons examiné l'activité catécholase de six ligands **L₈-L₁₃** à base de ligands bipyrazole [188], avec différents sels de cuivre ($Cu(CH_3COO)_2$, $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$, $CuCl_2$). Nous avons examiné l'effet de concentration de ligand et l'effet de solvant (**Schéma 65**).

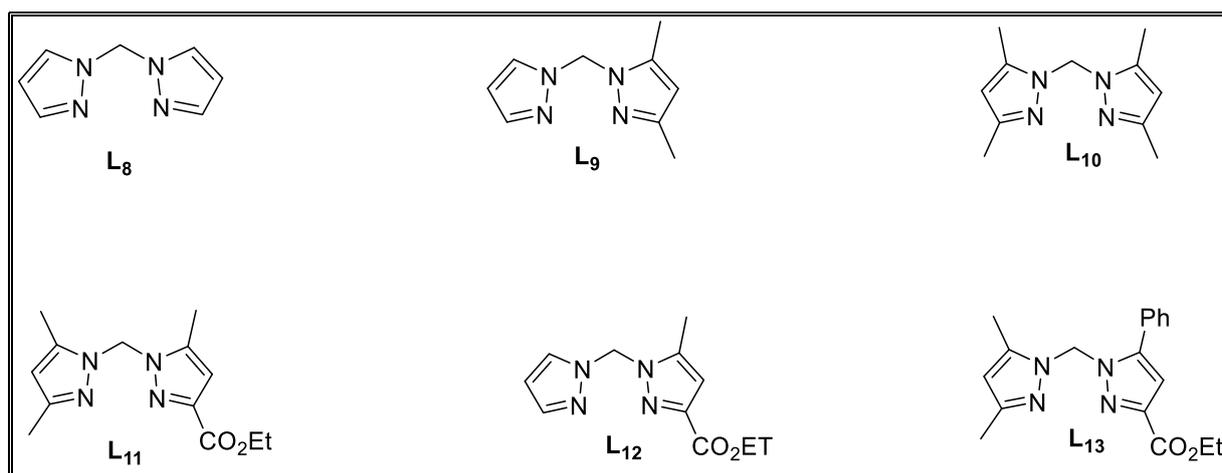


Schéma 65 : Structures des ligands **L₈-L₁₃**

V.3.2.1. Oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands **L₈-L₁₃** et différents sels de cuivre dans le MeOH :

Le but de notre étude est de déterminer l'activité catalytique des complexes préparés *in situ* à base de ligands **L₈-L₁₃** avec différents sels de cuivre ($Cu(CH_3COO)_2$, $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$, $CuCl_2$) pour l'oxydation du catéchol. Les combinaisons formées agissant comme des catalyseurs pour l'activité catécholase, à température ambiante. La solution d'un complexe dans le méthanol, formé *in situ* avec les ligands **L₈-L₁₃** et différents sels de cuivre ont été traités avec 100 équivalents de catéchol dans des conditions ambiantes.

L'évolution d'absorbance d'*o*-quinone, montre une absorption maximale vers 390 nm dans le méthanol, l'évolution d'absorbance a été suivie par la spectroscopie UV-Vis, et les spectres sont schématisés dans les **Figures 39- 44**.

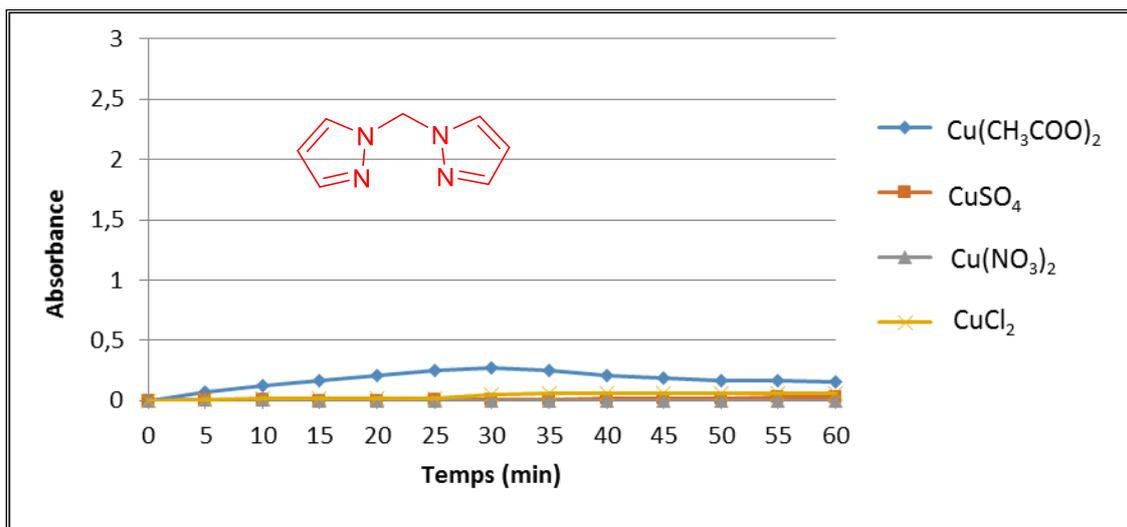


Figure 39 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₈

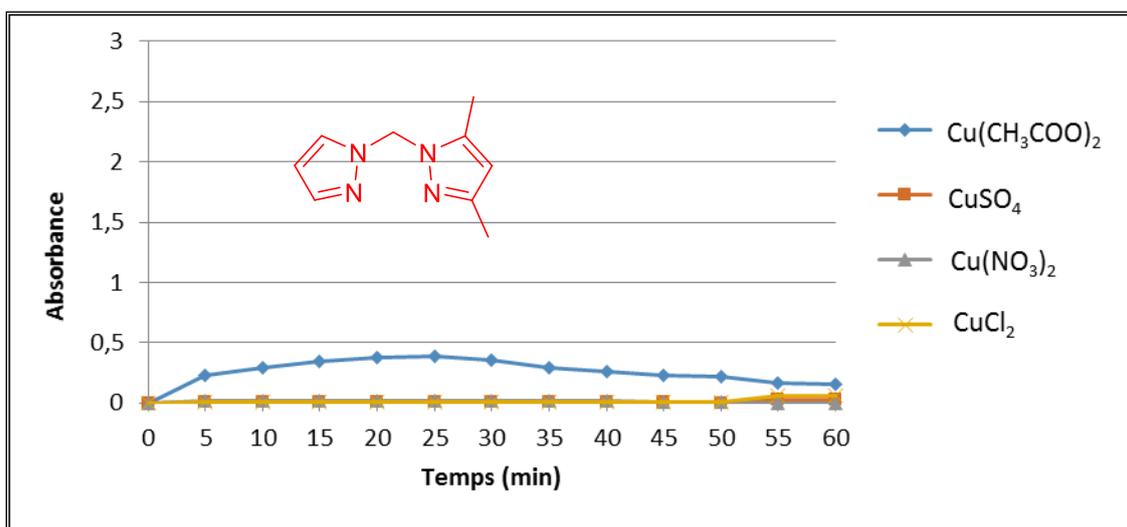


Figure 40 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₉

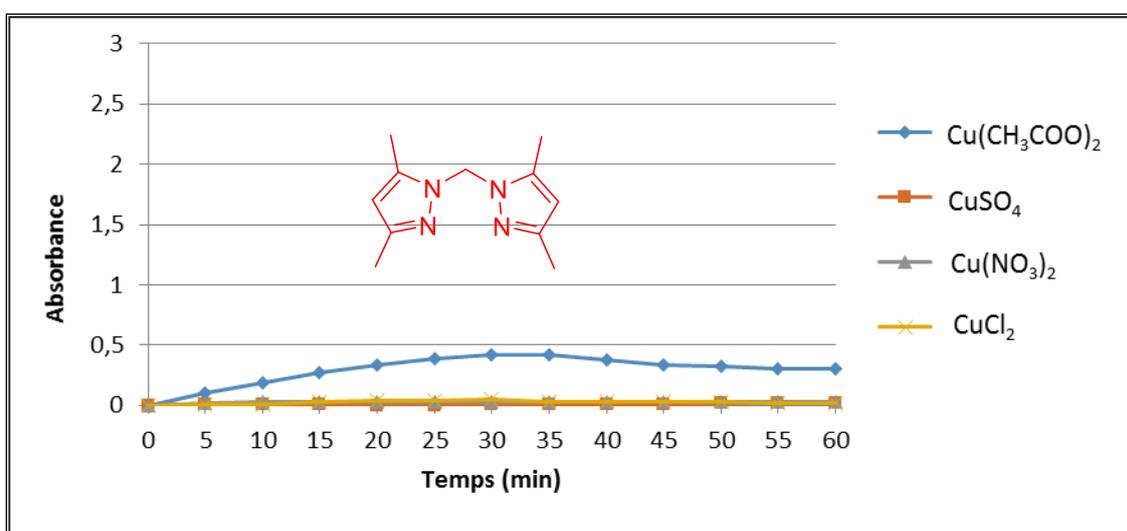


Figure 41 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₀

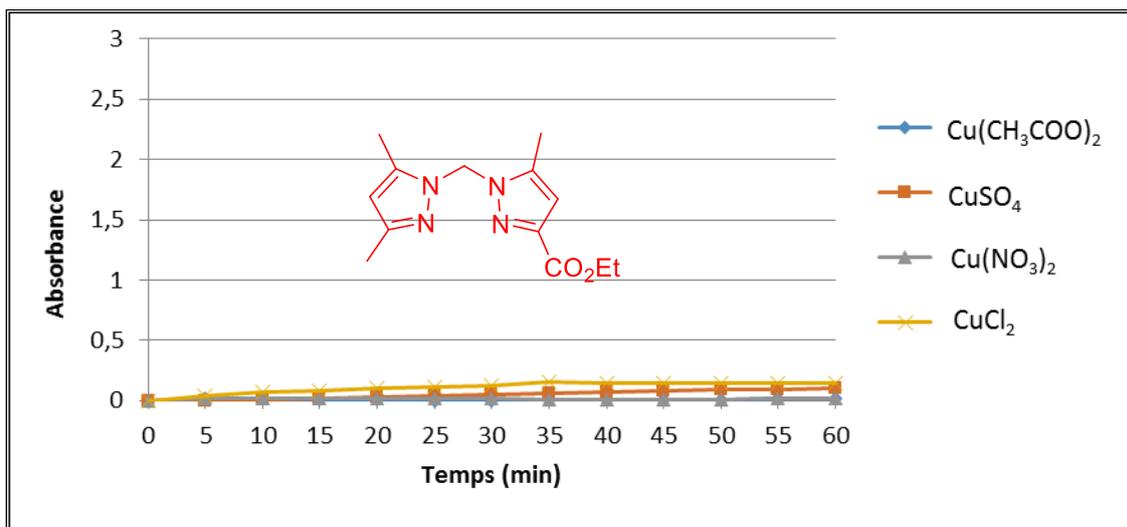


Figure 42 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₁

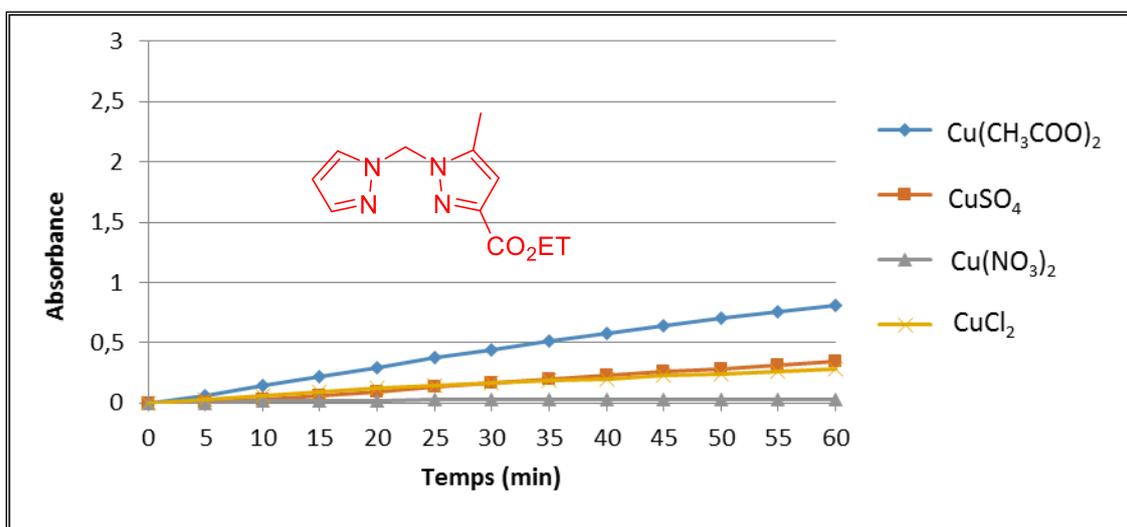


Figure 43 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₂

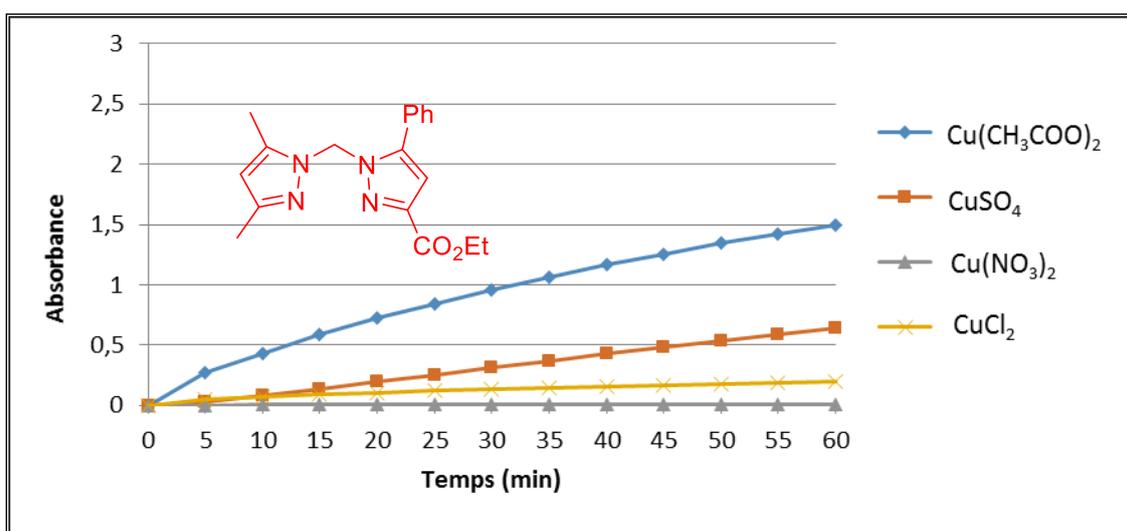


Figure 44 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₃

Selon les résultats, l'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est très importante lorsqu'on utilise comme catalyseur le complexe formé par le ligand **L₁₃** et Cu(CH₃COO)₂ qui est le meilleur catalyseur pour la combinaison (L/M : 1/1), avec une vitesse de **15,55** μmol.L⁻¹.min⁻¹ (**Figure 44**). Pour les autres ligands l'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone reste faible avec une vitesse variant entre **1,87.10⁻²** μmol.L⁻¹.min⁻¹ et **8,38** μmol.L⁻¹.min⁻¹.

V.3.2.2. Vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) à base de ligands L₈-L₁₃ et différents sels de cuivre dans le méthanol :

Les résultats de calcul des vitesses d'oxydation du catéchol en présence des combinaisons (L/M : 1/1) de différents sels de cuivre avec les ligands **L₈-L₁₃**, sont rassemblés dans le **Tableau 12**.

Les résultats montrent que tous les complexes, formés *in situ* à partir des combinaisons (L/M : 1/1) de différents sels de cuivre avec les ligands **L₈-L₁₃**, présentent des activités catalytiques importantes pour l'oxydation du catéchol, avec différentes vitesses d'oxydation variant entre **1,87.10⁻²** μmol.L⁻¹.min⁻¹ pour le complexe formé avec le ligand **L₈** et le sel de cuivre Cu(NO₃)₂ et **15,55** μmol.L⁻¹.min⁻¹ pour le complexe formé avec le ligand **L₁₃** et le sel de cuivre Cu(CH₃COO)₂ qui est le meilleur catalyseur. On peut expliquer ces résultats par la nature du ligand et de sel métallique. Les ligands bipyrazoliques sont différents dans la nature de fonction liée aux carbones C3 et C5 du pyrazole. Les ligands **L₁₂** et **L₁₃** représentent de bons résultats pour l'activité catécholase. Ces ligands contiennent une fonction ester qui participe à la coordination d'ion métallique. La nature de l'anion aussi participe à l'environnement de la coordination, et sa nature influence sur l'activité catalytique.

Tableau 13 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 1/1) en (μmol.L⁻¹.min⁻¹).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂	CuSO ₄	Cu(NO ₃) ₂	CuCl ₂
L₈	1,63	0,32	0,01	0,64
L₉	2,33	0,03	0,12	0,07
L₁₀	3,14	0,23	0,25	0,24
L₁₁	0,16	1,02	0,16	1,46
L₁₂	8,38	3,55	0,29	2,93
L₁₃	15,55	6,67	0,12	2,02

V.3.2.3. Effet de la concentration du ligand pour les combinaisons (L/M : 2/1 ; 1/2) à base de ligands L₈-L₁₃ et différents sels de cuivre dans le MeOH sur l'activité catécholase :

V.3.2.3.1. Étude catalytique des combinaisons (L/M : 2/1) :

L'étude catalytique des complexes formées *in-situ*, en mélangeant successivement un équivalent d'une solution ($2 \cdot 10^{-3}$ mol/L) de sels de cuivre avec deux équivalents d'une solution ($2 \cdot 10^{-3}$ mol/L) de ligand, et on ajoute 2 mL d'une solution de concentration 10^{-1} mol/L de catéchol.

Les spectres de l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinones sont schématisés sur les **Figures 45-46** pour les ligands L₁₂-L₁₃, et les vitesses d'oxydation pour les ligands L₈-L₁₃ sont rassemblées dans le **Tableau 14**.

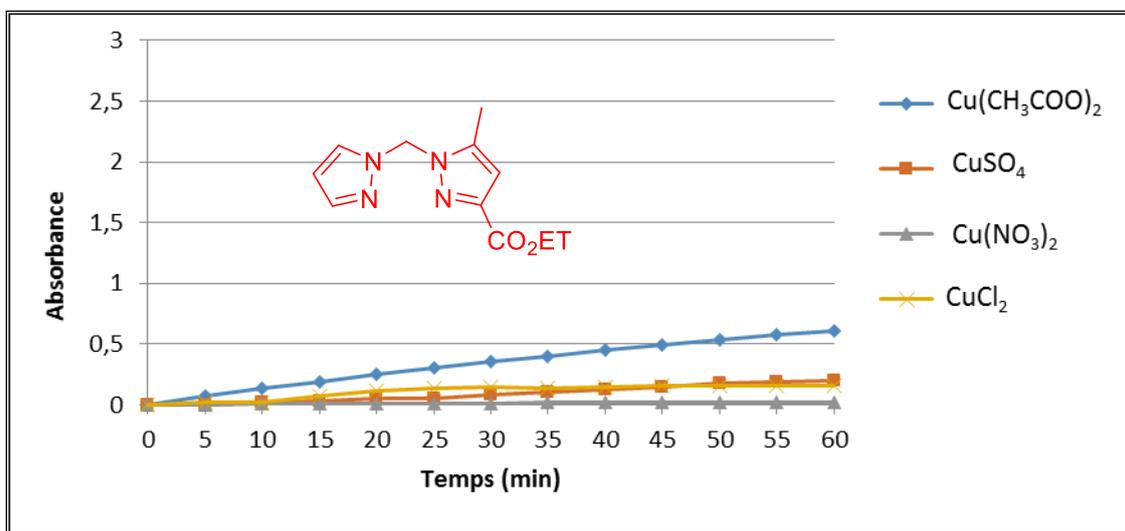


Figure 45 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₂ (L/M : 2/1)

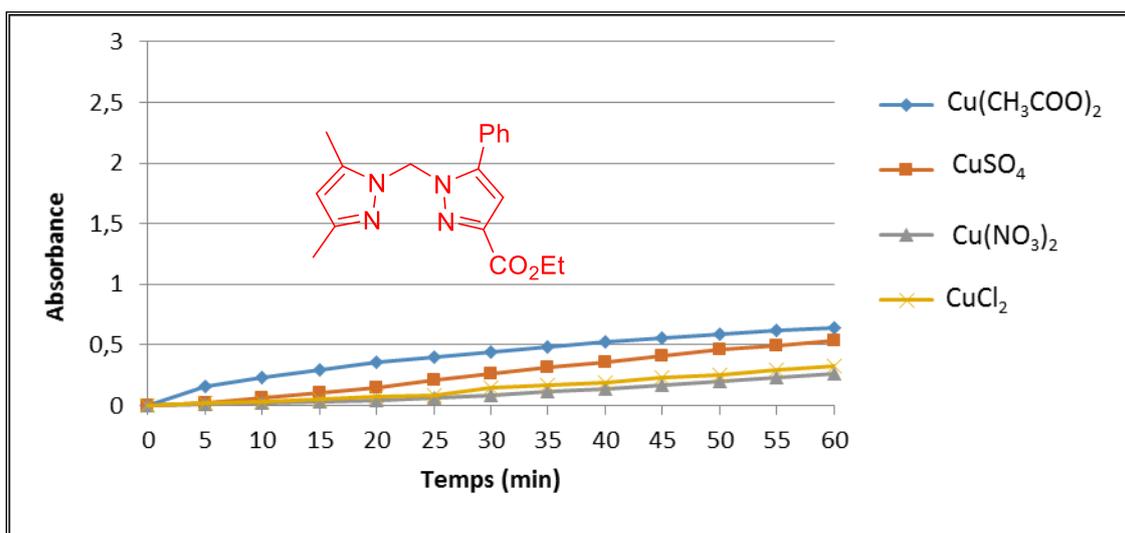


Figure 46 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₃ (L/M : 2/1)

Tableau 14 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 2/1) en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	CuSO_4	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	CuCl_2
L₈	0,30	0,23	0,08	1,76
L₉	1,25	0,29	0,20	0,09
L₁₀	1,96	0,04	0,34	0,34
L₁₁	0,21	0,40	0,24	0,13
L₁₂	6,37	2,07	0,26	1,61
L₁₃	6,69	5,54	2,76	3,38

L'étude montre que lorsqu'on utilise deux équivalents du ligand avec un équivalent de sel de cuivre, l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est importante pour les complexes de cuivre formés par les ligands **L₁₂-L₁₃** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Par contre l'absorbance reste assez faible lorsqu'on utilise les complexes de cuivre des ligands **L₈-L₁₁** avec les autres sels métalliques, et selon les **Figures 45-46**, on peut constater que l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est plus importante pour le complexe de cuivre formé par le ligand **L₁₃** et le sel métallique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$.

La comparaison des résultats des deux **Tableaux 13 et 14**, montrent qu'il y a une différence dans les valeurs de la vitesse d'oxydation, cette différence montre l'effet de la concentration de ligand. Il convient de mentionner que les résultats de combinaison (L/M : 1/1) reste élevés par rapport à la combinaison (L/M : 2/1); on peut expliquer ces résultats par la nature de l'environnement de coordination.

V.3.2.3.2. Étude catalytique des combinaisons (L/M : 1/2) :

L'étude catalytique pour la combinaison (L/M : 1/2) des complexes formés *in-situ*, en mélangeant successivement deux équivalents d'une solution (2.10^{-3} mol/L) de sels de cuivre avec un équivalent d'une solution (2.10^{-3} mol/L) de ligand, et on ajoute 2 mL d'une solution de concentration 10^{-1} mol/L de catéchol.

Les spectres de l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinones sont schématisés dans les **Figures 47-48** pour les ligands **L₁₂-L₁₃**, et les vitesses d'oxydation pour les ligands **L₈-L₁₃** sont rassemblées dans le **Tableau 15**.

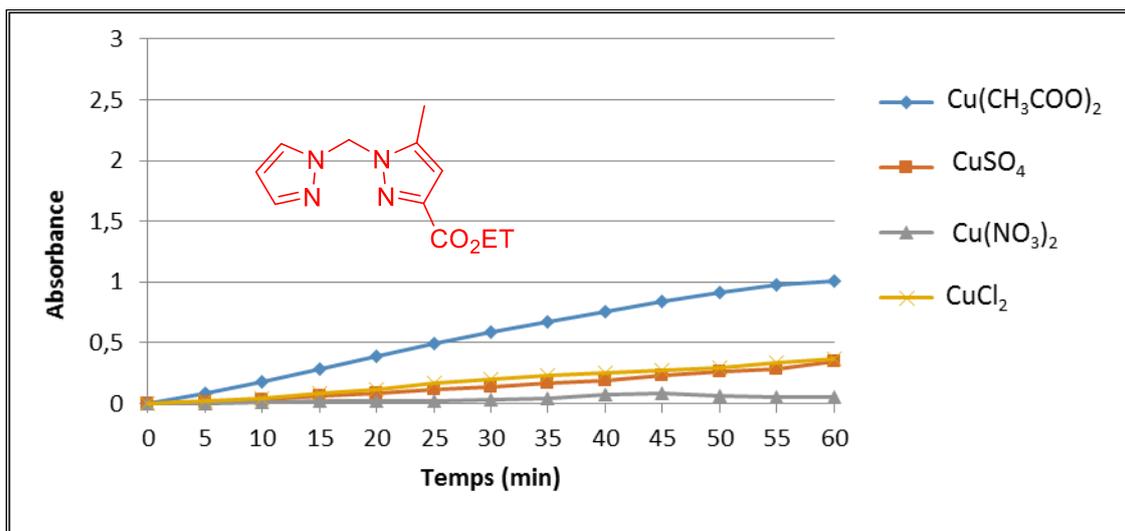


Figure 47 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L12** (L/M : 1/2)

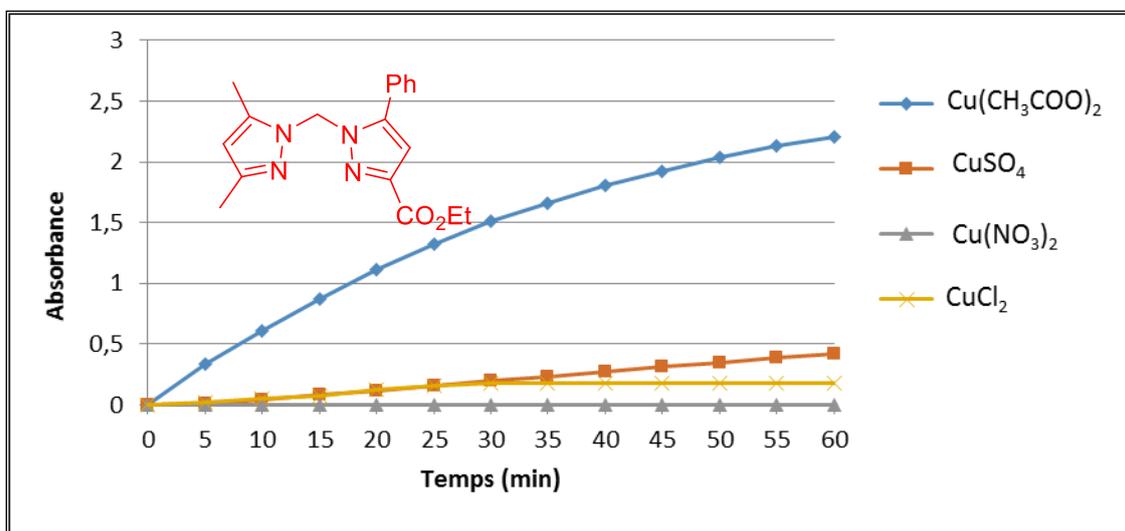


Figure 48 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L13** (L/M : 1/2)

Tableau 15 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 1/2) en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	CuSO_4	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	CuCl_2
L8	2,11	1,30	0,05	1,42
L9	3,34	1,23	0,15	2,49
L10	11,39	1,33	0,12	4,30
L11	1,37	2,58	0,00	1,29
L12	10,51	3,55	0,57	3,79
L13	22,97	4,37	0,02	1,85

Lorsqu'on utilise deux équivalents de sel métallique avec un équivalent du ligand, l'étude montre une évolution très importante de l'absorbance d'*o*-quinone lorsqu'on utilise les complexes de cuivre formés par les ligands **L₁₀** et **L₁₂-L₁₃** et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂. Par contre l'absorbance reste assez faible lorsqu'on utilise les complexes de cuivre des autres ligands avec les autres sels métalliques. Il convient de noter que l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est plus importante pour le complexe de cuivre formé par le ligand **L₁₃** et le sel métallique Cu(CH₃COO)₂ avec une vitesse de réaction de **22,97** μmol.L⁻¹.min⁻¹.

Les résultats du **Tableau 15** montrent qu'il y a un effet de la concentration de ligand, il convient de noter que les résultats de combinaison (L/M : 1/2) est plus importante par rapport aux combinaisons (L/M : 1/1, 2/1). On peut expliquer ces résultats par la nature de l'environnement de coordination. L'effet de la nature du contre-anion sur l'activité catalytique est important, et nous remarquons que les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'ion CH₃COO⁻.

V.3.2.4. Effet du solvant :

Pour montrer l'effet du solvant sur la réaction d'oxydation du catéchol, nous avons réalisé les mêmes expériences dans les mêmes conditions expérimentales, en utilisant comme solvant l'acétonitrile (CH₃CN) et le tétrahydrofurane (THF, C₄H₈O).

V.3.2.4.1. Les combinaisons (L/M : 1/1) :

Plusieurs études ont été effectuées montrent que le THF est le meilleur solvant pour l'activité catécholase [175, 177, 183]. Selon les résultats du **Tableau 16**, l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est importante lorsqu'on utilise le THF pour les complexes de cuivre formés par les ligands **L₁₂** et **L₁₃** et les sels métalliques Cu(CH₃COO)₂ et CuSO₄, et le plus important lorsqu'on utilise **L₁₃** avec Cu(CH₃COO)₂ dans le THF avec une vitesse d'oxydation de **21,68** μmol.L⁻¹.min⁻¹ (**Tableau 16**), et lorsqu'on utilise le solvant CH₃CN l'absorbance est faible (**Figures 49-50**).

Tableau 16 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 1/1) dans différents solvants en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂			CuSO ₄			Cu(NO ₃) ₂			CuCl ₂		
	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN
L ₈	1,63	5,05	0,88	0,32	0,61	0,09	0,01	0,47	0,33	0,64	1,19	1,81
L ₉	2,33	8,05	3,88	0,03	0,75	0,39	0,12	0,64	0,05	0,07	1,28	1,28
L ₁₀	3,14	2,39	2,32	0,23	0,02	0,02	0,25	0,15	0,15	0,24	2,39	0,92
L ₁₁	0,16	1,41	4,34	1,02	0,56	0,36	0,16	0,06	0,06	1,46	1,35	1,35
L ₁₂	8,38	14,14	3,72	3,55	20,00	1,71	0,29	0,19	0,06	2,93	0,66	0,04
L ₁₃	15,55	21,68	4,68	6,67	17,40	0,56	0,12	0,16	0,06	2,02	1,43	1,43

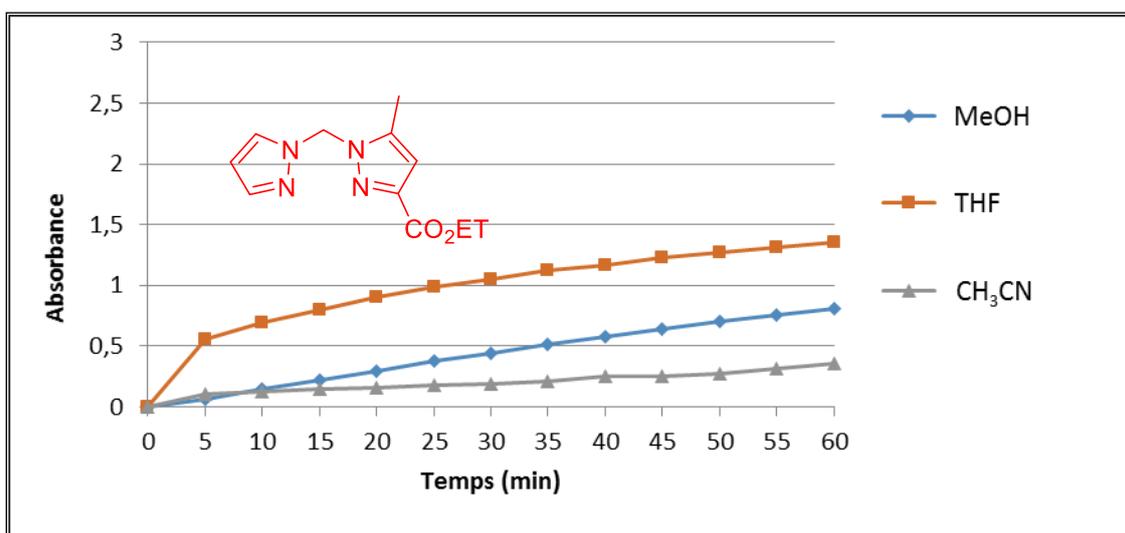


Figure 49 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₂ (L/M : 1/1) et Cu(CH₃COO)₂

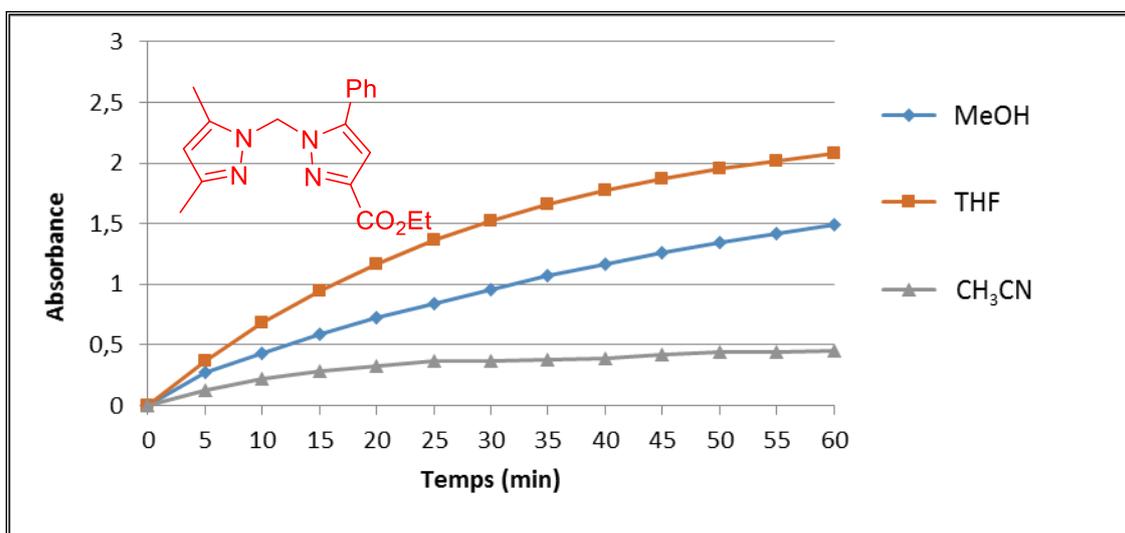


Figure 50 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L₁₃ (L/M : 1/1) et Cu(CH₃COO)₂

V.3.2.4.2. Les combinaisons (L/M : 2/1) :

les résultats de **Tableau 17** montrent que l'évolution de l'absorbance d'*o*-quinone est importante lorsqu'on utilise le solvant THF pour les complexes de cuivre formés par les ligands **L12** et **L13** et les sels métalliques $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ et CuSO_4 , et le plus important lorsqu'on utilise **L12** avec CuSO_4 dans le THF avec une vitesse d'oxydation de **16,38** $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (cela montre bien l'effet du solvant), et lorsqu'on utilise le solvant CH_3CN l'absorbance reste faible (**Figures 51-52**).

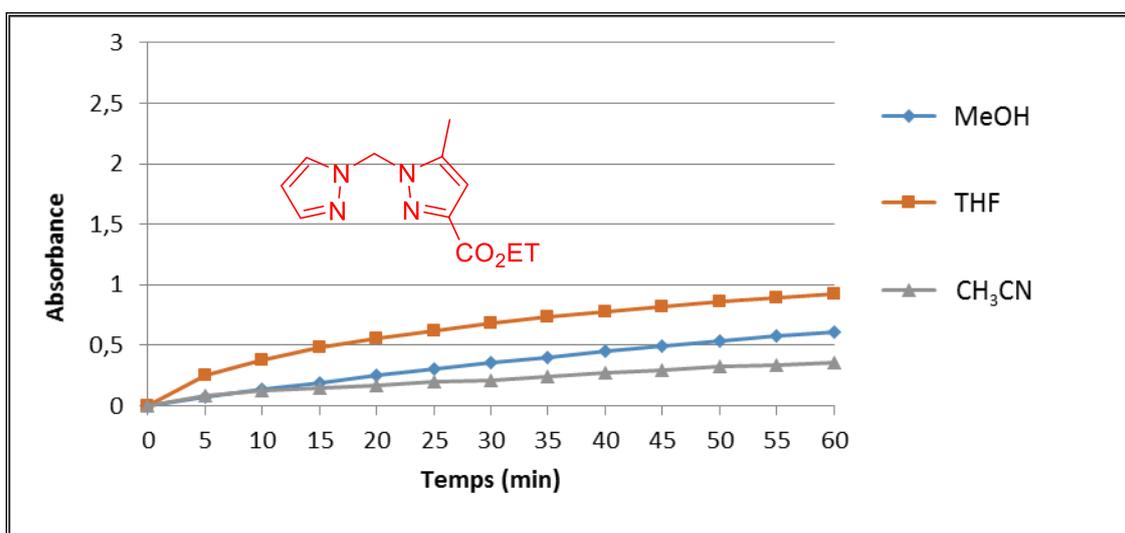


Figure 51 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L12** (L/M : 2/1) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

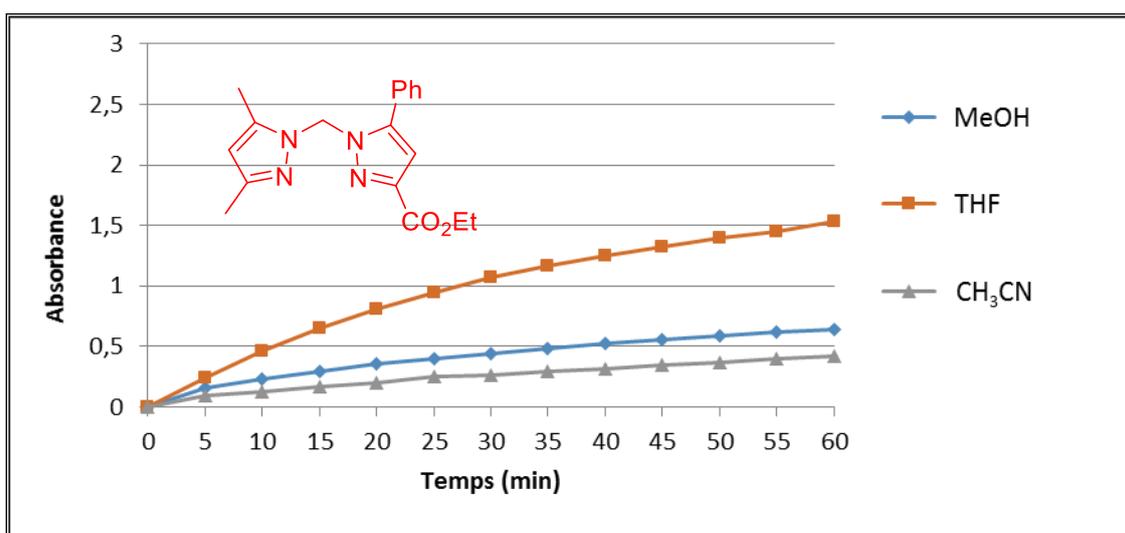


Figure 52 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L13** (L/M : 2/1) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

Tableau 17 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 2/1) dans différents solvants en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

L/M	Cu(CH ₃ COO) ₂			CuSO ₄			Cu(NO ₃) ₂			CuCl ₂		
	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN	MeOH	THF	CH ₃ CN
L₈	0,30	5,83	1,89	0,23	0,88	0,43	0,08	0,29	0,08	1,76	0,23	0,33
L₉	1,25	8,07	1,89	0,29	1,02	0,05	0,20	0,83	0,75	0,09	0,51	0,51
L₁₀	1,96	0,40	2,57	0,04	7,23	0,96	0,34	0,29	1,44	0,34	1,84	1,84
L₁₁	0,21	6,27	2,40	0,40	6,09	1,43	0,24	0,24	0,02	0,13	0,72	1,91
L₁₂	6,37	9,62	3,72	2,07	16,38	2,01	0,26	0,19	0,21	1,61	1,04	1,01
L₁₃	6,69	15,98	4,32	5,54	15,34	2,32	2,76	0,24	0,24	3,38	0,66	0,99

V.3.2.4.3. Les combinaisons (L/M : 1/2) :

L'utilisation de combinaison (L/M : 1/2) montre que l'évolution de l'absorbance d'o-quinone est important et qu'elle est plus élevée lorsqu'on utilise les solvants THF et le MeOH pour les complexes de cuivre formés par les ligands **L₁₂** et **L₁₃** et les sels métalliques Cu(CH₃COO)₂ et CuSO₄, et le plus important lorsqu'on utilise **L₁₃** avec Cu(CH₃COO)₂ dans le THF avec une vitesse d'oxydation de **25,08** $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (**Tableau 18**), et lorsqu'on utilise le solvant CH₃CN l'absorbance reste faible (**Figures 53-54**).

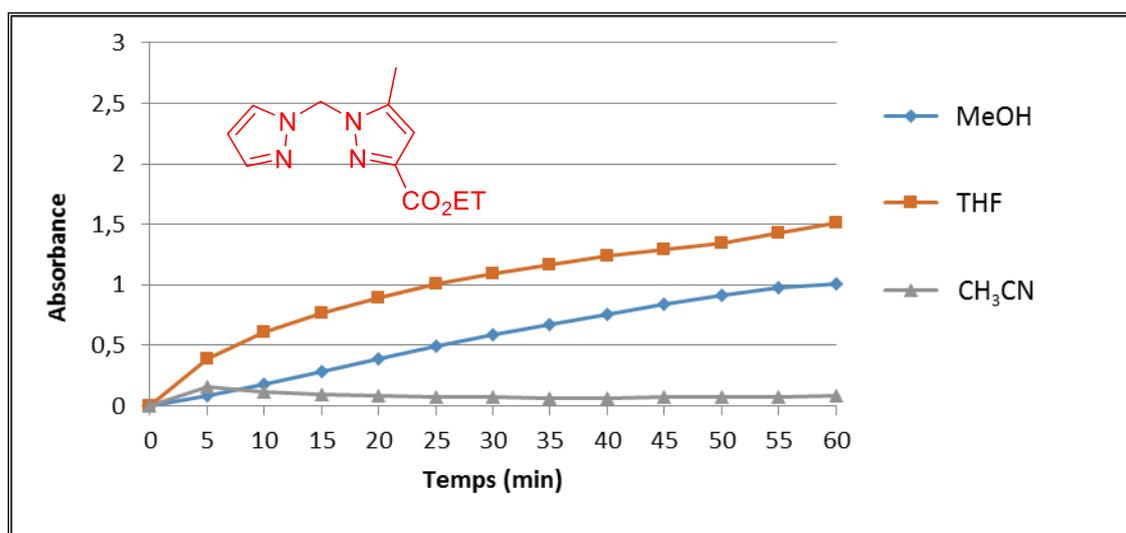


Figure 53 : Oxydation du catéchol en présence du ligand **L₁₂** (L/M : 1/2) Cu(CH₃COO)₂

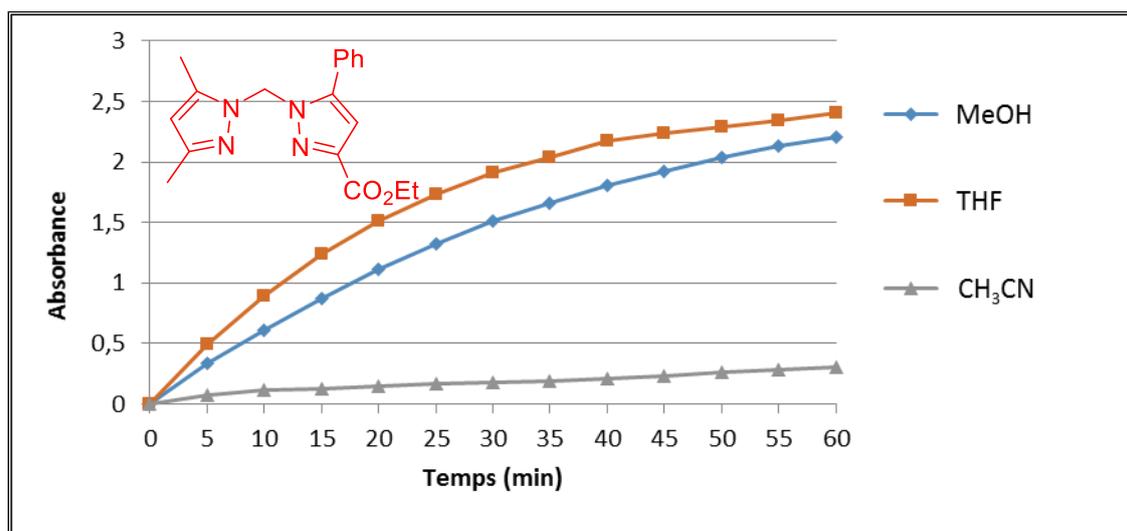


Figure 54 : Oxydation du catéchol en présence du ligand L_{13} (L/M : 1/2) $Cu(CH_3COO)_2$

Tableau 18 : Vitesses d'oxydation du catéchol pour les combinaisons (L/M : 1/2) dans différents solvants en ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

L/M	$Cu(CH_3COO)_2$			$CuSO_4$			$Cu(NO_3)_2$			$CuCl_2$		
	MeOH	THF	CH_3CN	MeOH	THF	CH_3CN	MeOH	THF	CH_3CN	MeOH	THF	CH_3CN
L_8	2,11	7,98	0,79	1,30	4,14	0,32	0,05	0,21	3,33	1,42	0,06	0,06
L_9	3,34	10,22	1,64	1,23	1,96	0,62	0,15	0,73	0,14	2,49	0,92	0,92
L_{10}	11,39	0,61	0,32	1,33	0,08	0,02	0,12	0,09	0,09	4,30	0,97	0,06
L_{11}	1,37	6,18	2,66	2,58	1,29	1,26	0,01	1,44	0,04	1,29	6,18	0,38
L_{12}	10,51	15,76	0,82	3,55	18,47	1,33	0,57	1,23	0,12	3,79	0,81	1,34
L_{13}	22,97	25,08	3,15	4,37	20,83	1,10	0,02	0,18	0,01	1,85	0,13	0,24

Pour valider l'activité catalytique importante de la combinaison (L/M : 1/2) de $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$ et $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ dans le THF et le MeOH (le meilleur catalyseur de nos complexes dans le solvant THF). La cinétique de formation d'*o*-quinone et l'évolution de l'absorbance ont été enregistrées toutes les 10 min. Les expériences cinétiques ont été réalisées à température ambiante (Figures 55-56).

L'apparition d'une bande intense (Figures 55-56) à 390 nm, explique que les deux combinaisons sont de bons catalyseurs pour l'oxydation du catéchol en *o*-quinone. L'intensité de la bande est plus importante lorsqu'on utilise la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ dans le THF (Figure 56) ce qui confirme que la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ est le meilleur catalyseur de nos complexes.

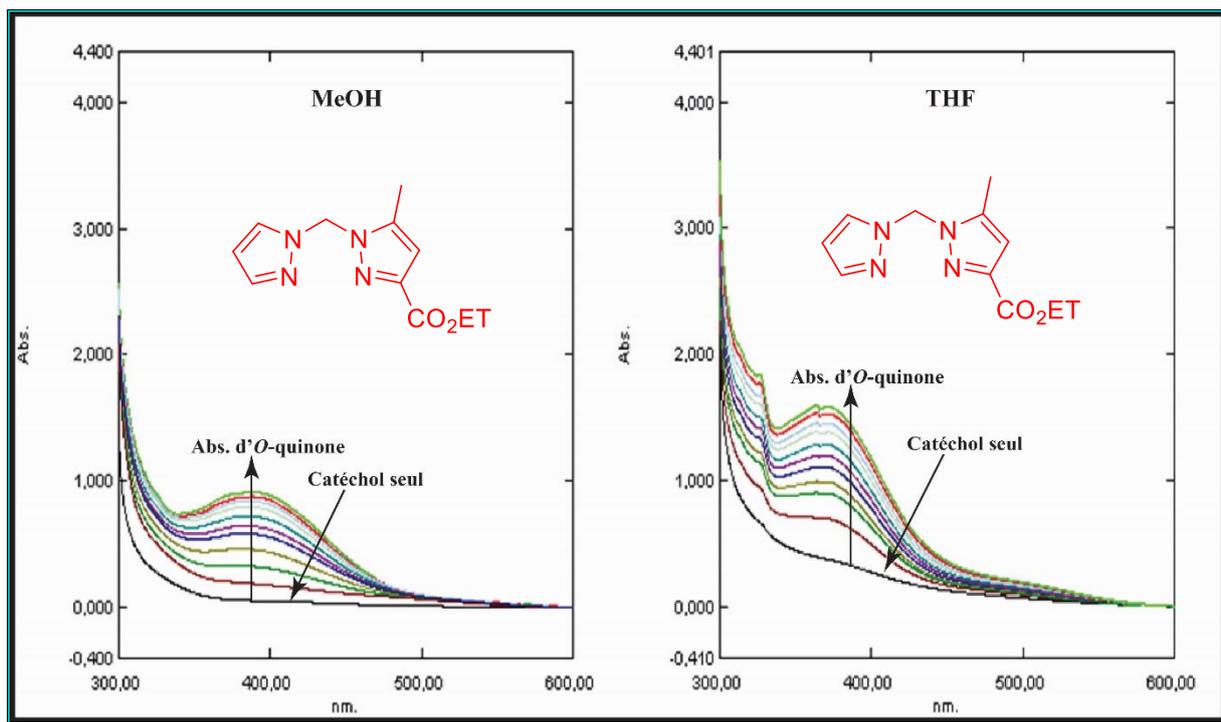


Figure 55 : Spectres d'absorbance d'*o*-quinone en fonction du temps pour la combinaison $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$

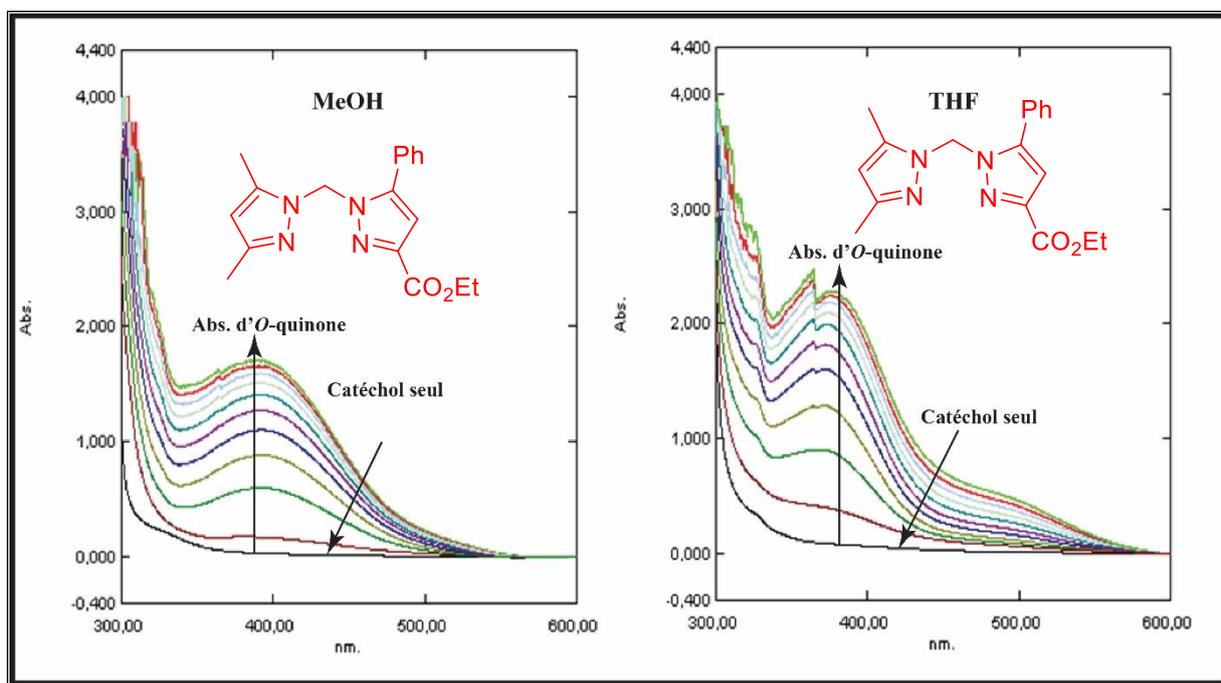


Figure 56 : Spectres d'absorbance d'*o*-quinone en fonction du temps pour la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$

V.3.2.5. Étude cinétique :

Une étude cinétique a été réalisée pour déterminer les constantes K_M et V_{max} , de la réaction d'oxydation du catéchol. La méthode consiste à tracer le graphe représentant les V_i en fonction de la concentration en substrat (catéchol) (Figures 57-58), nous avons effectué

cette étude on utilisant une solution des combinaisons (L/M : 1/2, THF) $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$ et $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ traitées avec diverse concentration de catéchol (de 10^{-2} mol.L $^{-1}$ à 10^{-1} mol.L $^{-1}$) dans les conditions ambiantes.

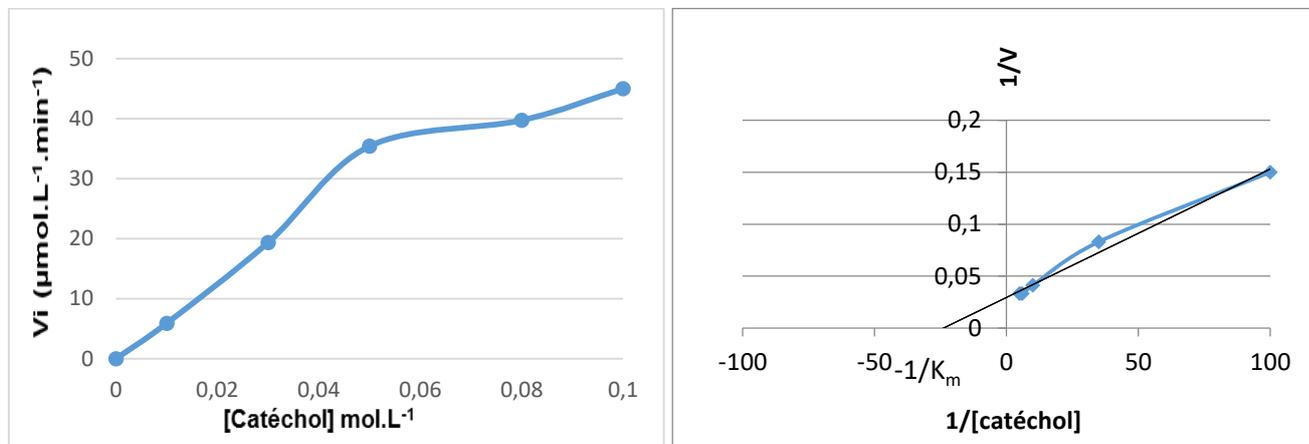


Figure 57 : Représentation graphique des V_i en fonction de la concentration du substrat pour la combinaison $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$

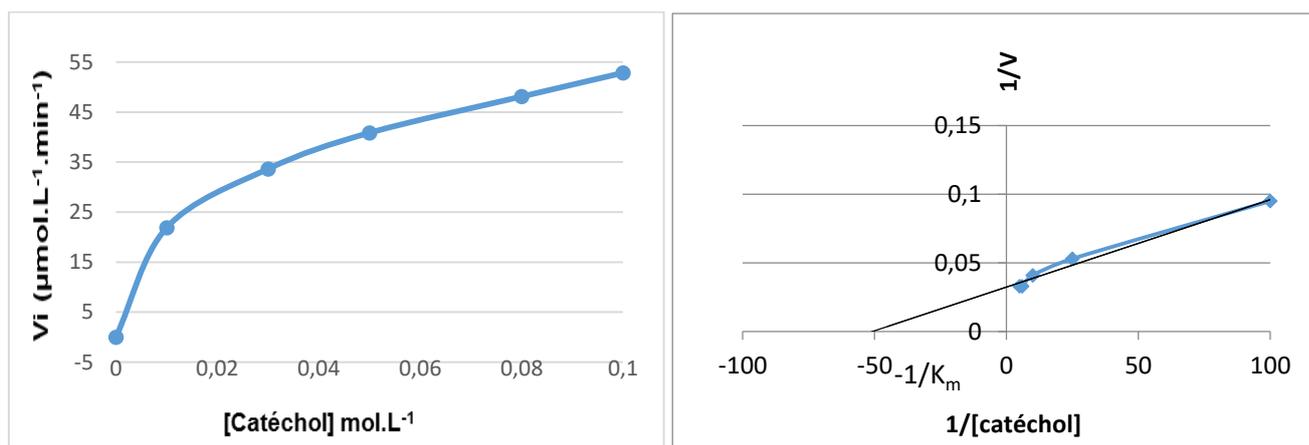


Figure 58 : Représentation graphique des V_i en fonction de la concentration du substrat pour la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$

Selon les **Figures 57 et 58** l'étude cinétique pour les ligands L_{12} et L_{13} , montre qu'il y a une relation linéaire pour les vitesses initiales et la concentration de substrat, donc le modèle de Michaelis-Menten est appliqué pour obtenir les paramètres cinétiques du meilleur catalyseur. les vitesses V_{max} des combinaisons $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$ est de $45 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et pour $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ est de $53 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (**Tableau 19**), avec une valeur faible de K_m pour la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ ce qui explique que l'affinité est forte dans le THF, ce qui ne confirme que dans notre cas la combinaison $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ donne un meilleur résultat pour l'oxydation du catéchol.

Tableau 19 : Les valeurs des constantes K_M et V_{max} pour les combinaisons $L_{12}/Cu(CH_3COO)_2$ et $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$

	V_{max} ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	K_M (mol.L^{-1})
L₁₂	45	$3.7 \cdot 10^{-2}$
L₁₃	53	$2 \cdot 10^{-2}$

V.3.2.6. Mécanisme proposé pour l'oxydation du catéchol :

A partir des données fournies par l'étude cinétique, nous avons proposé un mécanisme pour la réaction d'oxydation du catéchol (**Schéma 66**). Les représentations graphiques des V_i en fonction de la concentration en substrat augmentent, ce qui signifie que la vitesse de la réaction augmente rapidement. On constate que la première étape de l'activité catécholase est la formation de la liaison entre le catéchol et les ions de Cu(II). Le cuivre se fixe sur le substrat à la forme met (Cu(II)-Cu(II)) de l'enzyme avant de s'associer à l'oxygène. Après la courbe devient linéaire, donc la vitesse de la réaction devient constante, durant cette période de libération de l'o-quinone, les deux atomes de cuivre deviennent alors capables de fixer l'oxygène moléculaire pour passer sous la forme Oxy, et l'intermédiaire se fixe la deuxième molécule du catéchol qui est oxydé par O_2 , pour la formation de produit o-quinone ainsi que H_2O .

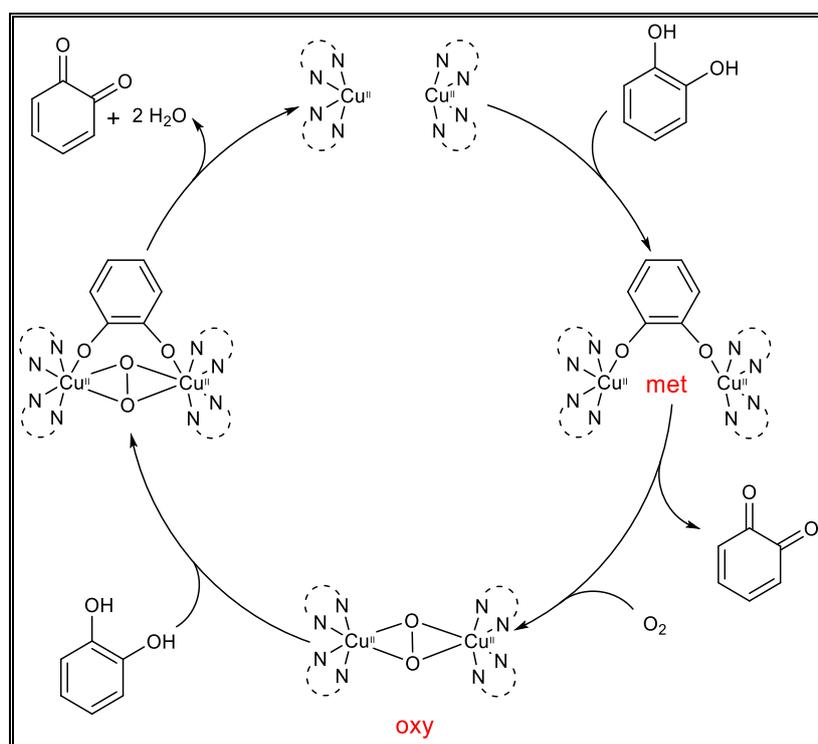


Schéma 66 : Mécanisme proposé pour l'oxydation du catéchol

V.4. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons évalué les potentialités des complexes formés *in situ*, en tant que catalyseurs de la réaction d'oxydation du catéchol en *o*-quinone en présence d'oxygène, en ajoutant des ligands pyrazoliques aux sels métalliques. Les résultats obtenus montrent que tous les complexes catalysent l'oxydation du catéchol avec différentes vitesses d'oxydation. Et nous avons examiné les paramètres influençant l'activité catalytique des complexes étudiés et les propriétés catalytiques des systèmes étudiés.

Nous avons étudié aussi la cinétique de la réaction de l'oxydation du catéchol en utilisant le modèle de Michaelis-Menten, et nous avons démontré que nos résultats sont en accord avec le modèle de Michaelis-Menten. Et à l'aide de l'étude cinétique, nous avons proposé un mécanisme général pour la réaction d'oxydation du catéchol.

En conclusion, nous avons trouvé des catalyseurs efficaces pour la réaction d'oxydation du catéchol, les meilleures combinaisons sont : $L_{13}/Cu(CH_3COO)_2$ et $L_6/CuSO_4$ dans le solvant THF avec deux équivalents de sels métalliques et un équivalent de ligands. Et nous avons montré que les paramètres qui influencent l'oxydation du catéchol sont :

- la nature et la concentration du ligand.
- la nature du métal et de l'anion lié au métal.
- la nature du solvant.
- la concentration du substrat catéchol.

Conclusion générale

Dans ce travail de thèse, nous sommes intéressés premièrement à la recherche des conditions efficaces pour l'activation de liaisons C-H d'hétéroaromatiques en utilisant des halogénures d'aryle comme partenaires de couplage. Deuxièmement, nous nous sommes intéressés aux effets des complexes préparés *in situ* à partir de ligands de dérivées pyrazole et des métaux de transition, sur la réaction d'oxydation du catéchol (système proche de la catécholase).

L'arylation pallado-catalysée par l'activation de liaison C-H donne un très simple accès à plusieurs molécules organique en seule étape. Dans un premier temps, nous avons trouvé des méthodes efficaces et sélectives pour la diarylation de pyrazole en position C4 et C5 et l'imidazole en position C2 et C5. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'arylation des dérivés poly-fluoranilines, et on a trouvé des conditions sélectives pour l'arylation des fluoranilines en évitant la formation des produits d'amination. On a constaté que la nature de la base joue un rôle essentiel pour l'arylation directe avec l'inhibition de la réaction d'amination.

Ce travail constitue une bonne contribution à la fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'hétérocycles par la catalyse au palladium et à la synthèse sélective d'une variété de dérivés fonctionnels. Il convient de noter que la plupart des produits préparés par ce procédé sont des composés nouveaux, ce qui indique un accès relativement limité à ces composés en utilisant des procédures de couplage croisé classiques.

De l'autre côté, nous avons examiné l'activité catécholase de ligands à base de pyrazole avec différents sels métalliques. Les combinaisons formées agissent comme des catalyseurs pour l'activité catécholase à température ambiante. Nous avons trouvé des catalyseurs efficaces pour la réaction d'oxydation du catéchol, et étudié également la cinétique de cette réaction par le modèle de Michaelis-Menten. Les résultats sont en accord avec ce modèle et nous avons proposé un mécanisme pour l'oxydation du catéchol. Nous avons également montré que l'activité catécholase des combinaisons étudiées sont influencées par plusieurs paramètres tels que :

- La nature du solvant
- La nature du ligand
- La nature du métal
- La nature du l'anion lié au métal
- La concentration du ligand
- La concentration du métal
- La concentration du substrat

Référence :

- [1] N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, Direct phenylation of isoxazoles using palladium catalysts synthesis of 4-phenylmuscimol, *Heterocycles*, 17 (1982) 235-245.
- [2] Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, Palladium-catalyzed coupling reaction of chloropyrazines with indole, *Heterocycles*, 23 (1985) 2327-2333.
- [3] A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, Palladium-catalyzed arylation of furan, thiophene, benzo [b] furan and benzo [b] thiophene, *Heterocycles*, 31 (1990) 1951-1958.
- [4] F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, Mild Palladium-Catalyzed Regioselective Direct Arylation of Azoles Promoted by Tetrabutylammonium Acetate, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013 (2013) 5621-5630.
- [5] E.T. Kumpulainen, A. Pohjakallio, Selective Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Unsubstituted N-Protected Pyrazoles, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356 (2014) 1555-1561.
- [6] F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, Regiocontrolled Synthesis of 1, 2-Diaryl-1H-imidazoles by Palladium-and Copper-Mediated Direct Coupling of 1-Aryl-1H-imidazoles with Aryl Halides under Ligandless Conditions, *European journal of organic chemistry*, 2006 (2006) 693-703.
- [7] P.V. Kumar, W.-S. Lin, J.-S. Shen, D. Nandi, H.M. Lee, Direct C5-Arylation Reaction between Imidazoles and Aryl Chlorides Catalyzed by Palladium Complexes with Phosphines and N-Heterocyclic Carbenes, *Organometallics*, 30 (2011) 5160-5169.
- [8] M. Lafrance, C.N. Rowley, T.K. Woo, K. Fagnou, Catalytic intermolecular direct arylation of perfluorobenzenes, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006) 8754-8756.
- [9] O. René, K. Fagnou, Room-Temperature Direct Arylation of Polyfluorinated Arenes under Biphasic Conditions, *Organic letters*, 12 (2010) 2116-2119.
- [10] T. Yan, L. Zhao, M. He, J.F. Soulé, C. Bruneau, H. Doucet, Reactivity of 3-Substituted Fluorobenzenes in Palladium-Catalysed Direct Arylations with Aryl Bromides, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356 (2014) 1586-1596.
- [11] R.F. Heck, Mechanism of arylation and carbomethoxylation of olefins with organopalladium compounds, *Journal of the American Chemical Society*, 91 (1969) 6707-6714.
- [12] S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, Palladium-Catalyzed Arylation of Azole Compounds with Aryl Halides in the Presence of Alkali Metal Carbonates and the Use of Copper Iodide in the Reaction, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 71 (1998) 467-473.
- [13] D. García-Cuadrado, A.A. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren, Proton abstraction mechanism for the palladium-catalyzed intramolecular arylation, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006) 1066-1067.
- [14] D. Lapointe, K. Fagnou, Overview of the mechanistic work on the concerted metallation-deprotonation pathway, *Chemistry Letters*, 39 (2010) 1118-1126.

- [15] D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A.A. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren, Proton-abstraction mechanism in the palladium-catalyzed intramolecular arylation: Substituent effects, *Journal of the American Chemical Society*, 129 (2007) 6880-6886.
- [16] S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, Analysis of the concerted metalation-deprotonation mechanism in palladium-catalyzed direct arylation across a broad range of aromatic substrates, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (2008) 10848-10849.
- [17] L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte, F. Marsais, C. Hoarau, Mechanism Selection for Regiocontrol in Base-Assisted, Palladium-Catalysed Direct C–H Coupling with Halides: First Approach for Oxazole-and Thiazole-4-Carboxylates, *Chemistry–A European Journal*, 17 (2011) 14450-14463.
- [18] N.A. Strotman, H.R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J.E. Wilson, Highly regioselective palladium-catalyzed direct arylation of oxazole at C-2 or C-5 with aryl bromides, chlorides, and triflates, *Organic letters*, 12 (2010) 3578-3581.
- [19] A. Yokooji, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, Synthesis of 5, 5'-diarylated 2, 2'-bithiophenes via palladium-catalyzed arylation reactions, *Tetrahedron*, 60 (2004) 6757-6763.
- [20] L. Zhao, C. Bruneau, H. Doucet, Palladium-Catalysed Direct Polyarylation of Pyrrole Derivatives, *ChemCatChem*, 5 (2013) 255-262.
- [21] S. Shi, W. Liu, P. He, C. Kuang, An easy arylation of 2-substituted 1, 2, 3-triazoles, *Organic & biomolecular chemistry*, 12 (2014) 3576-3580.
- [22] H.H. Lee, B.F. Cain, W.A. Denny, J.S. Buckleton, G.R. Clark, Synthesis and characterization of masked aminopyrazolecarboxylic acid synthons, *The Journal of Organic Chemistry*, 54 (1989) 428-431.
- [23] H.-B. Schröter, D. Neumann, A. Katritzky, F. Swinbourne, Withasomnine. A pyrazole alkaloid from *Withania somnifera* Dun, *Tetrahedron*, 22 (1966) 2895-2897.
- [24] H. Wagner, J.B. Hill, Antiinflammatory sydnonones. 1, *Journal of medicinal chemistry*, 17 (1974) 1337-1338.
- [25] W. Baker, W. Ollis, V. Poole, 320. Cyclic meso-ionic compounds. Part III. Further properties of the sydnonones and the mechanism of their formation, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, (1950) 1542-1551.
- [26] J. Li, G. Gribble, Palladium in Heterocyclic Chemistry, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 20, in, Pergamon, Amsterdam, 2000.
- [27] S.D. Walker, T.E. Barder, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, A rationally designed universal catalyst for Suzuki–Miyaura coupling processes, *Angewandte Chemie International Edition*, 43 (2004) 1871-1876.
- [28] B. Liu, K.K. Moffett, R.W. Joseph, B.D. Dorsey, Efficient synthesis of substituted biaryl anilines and biaryl phenols via a Suzuki cross-coupling reaction, *Tetrahedron letters*, 46 (2005) 1779-1782.
- [29] P.M. Lory, A. Agarkov, S.R. Gilbertson, An expedient route to 3-chlorothioxanthen-9-one-10, 10-dioxide and derivation by palladium-catalyzed coupling, *Synlett*, (2006) 3045-3048.

- [30] A.S. Guram, A.O. King, J.G. Allen, X. Wang, L.B. Schenkel, J. Chan, E.E. Bunel, M.M. Faul, R.D. Larsen, M.J. Martinelli, New air-stable catalysts for general and efficient Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of heteroaryl chlorides, *Organic letters*, 8 (2006) 1787-1789.
- [31] A.-L. Gérard, A. Bouillon, C. Mahatsekake, V. Collot, S. Rault, Efficient and simple synthesis of 3-aryl-1H-pyrazoles, *Tetrahedron letters*, 47 (2006) 4665-4669.
- [32] H.-y. Li, Y. Wang, W.T. McMillen, A. Chatterjee, J.E. Toth, S.R. Mundla, M. Voss, R.D. Boyer, J.S. Sawyer, A concise synthesis of quinazolinone TGF- β RI inhibitor through one-pot three-component Suzuki-Miyaura/etherification and imidate-amide rearrangement reactions, *Tetrahedron*, 63 (2007) 11763-11770.
- [33] M.B. Nolt, Z. Zhao, S.E. Wolkenberg, Controlled derivatization of polyhalogenated quinolines utilizing selective cross-coupling reactions, *Tetrahedron Letters*, 49 (2008) 3137-3141.
- [34] R.A. Khera, A. Ali, H. Rafique, M. Hussain, J. Tatar, A. Saeed, A. Villinger, P. Langer, Suzuki-Miyaura reactions of N-protected tribromopyrazoles. Efficient and site-selective synthesis of 3, 4, 5-triaryl-pyrazoles, 3, 5-diaryl-4-bromopyrazoles and 5-aryl-3, 4-dibromopyrazoles, *Tetrahedron*, 67 (2011) 5244-5253.
- [35] J.D. Kirkham, S.J. Edeson, S. Stokes, J.P. Harrity, Synthesis of ynone trifluoroborates toward functionalized pyrazoles, *Organic letters*, 14 (2012) 5354-5357.
- [36] T. Balle, K. Andersen, P. Vedsoe, Preparation of 5-heteroaryl substituted 1-(4-fluorophenyl)-1H-indoles via palladium-catalyzed Negishi and stille cross-coupling reactions, *Synthesis*, (2002) 1509-1512.
- [37] J.E. Milne, S.L. Buchwald, An extremely active catalyst for the Negishi cross-coupling reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (2004) 13028-13032.
- [38] J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedsø, M. Begtrup, Synthesis of 4-substituted 1-(benzyloxy) pyrazoles via iodine-magnesium exchange of 1-(benzyloxy)-4-iodopyrazole, *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (1999) 4196-4198.
- [39] H. Ichikawa, Y. Ohno, Y. Usami, M. Arimoto, Synthesis of 4-arylpyrazoles via PdCl₂ (dppf)-catalyzed cross coupling reaction with grignard reagents, *Heterocycles*, 68 (2006) 2247-2252.
- [40] J. Elguero, C. Jaramillo, C. Pardo, Palladium (0)-Catalyzed Preparation of 4-Arylpyrazoles, *Synthesis*, (1997) 563-566.
- [41] S.L. Jeon, J.H. Choi, B.T. Kim, I.H. Jeong, Synthesis of novel 1, 4, 5-trisubstituted 3-trifluoromethylpyrazoles via microwave-assisted Stille coupling reactions, *Journal of Fluorine chemistry*, 128 (2007) 1191-1197.
- [42] T. Satoh, M. Miura, Catalytic direct arylation of heteroaromatic compounds, *Chemistry Letters*, 36 (2007) 200-205.
- [43] I.V. Seregin, V. Gevorgyan, Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds, *Chemical Society Reviews*, 36 (2007) 1173-1193.
- [44] B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, Recent advances in direct arylation via palladium-catalyzed aromatic CH activation, *Synlett*, 2008 (2008) 949-957.
- [45] F. Bellina, R. Rossi, Recent advances in the synthesis of (hetero) aryl-substituted heteroarenes via transition metal-catalysed direct (hetero) arylation of heteroarene C-H

- bonds with aryl halides or pseudohalides, diaryliodonium salts, and potassium aryltrifluoroborates, *Tetrahedron*, 65 (2009) 10269-10310.
- [46] L. Ackermann, R. Vicente, A.R. Kapdi, Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes by C-H Bond Cleavage, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 9792-9826.
- [47] C. Fischmeister, H. Doucet, Greener solvents for ruthenium and palladium-catalysed aromatic C-H bond functionalisation, *Green Chemistry*, 13 (2011) 741-753.
- [48] N. Kuhl, M.N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, Beyond Directing Groups: Transition-Metal-Catalyzed C-H Activation of Simple Arenes, *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (2012) 10236-10254.
- [49] J. Yamaguchi, A.D. Yamaguchi, K. Itami, C-H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals, *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (2012) 8960-9009.
- [50] J. Wencel-Delord, F. Glorius, CH bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules, *Nature chemistry*, 5 (2013) 369-375.
- [51] K. Yuan, H. Doucet, Access to Alternative Regioisomers for Palladium-Catalysed Direct Arylations of (Benzo) thiophenes, *ChemCatChem*, 5 (2013) 3495-3496.
- [52] K. Beydoun, M. Zaarour, J.G. Williams, H. Doucet, V. Guerschais, Palladium-catalysed direct arylation of a tris-cyclometallated Ir (III) complex bearing 2, 2'-thienylpyridine ligands: a powerful tool for the tuning of luminescence properties, *Chemical Communications*, 48 (2012) 1260-1262.
- [53] C. Mateos, J. Mendiola, M. Carpintero, J.M. Minguez, Regioselective palladium-catalyzed arylation of 4-chloropyrazoles, *Organic letters*, 12 (2010) 4924-4927.
- [54] R. Goikhman, T.L. Jacques, D. Sames, C-H Bonds as Ubiquitous Functionality: A General Approach to Complex Arylated Pyrazoles via Sequential Regioselective C-Arylation and N-Alkylation Enabled by SEM-Group Transposition, *Journal of the American Chemical Society*, 131 (2009) 3042-3048.
- [55] A. Beladhria, K. Beydoun, H.B. Ammar, R.B. Salem, H. Doucet, Pd-Catalysed Direct 5-Arylation of 1-Methylpyrazole with Aryl Bromides, *Synthesis*, 2011 (2011) 2553-2560.
- [56] O. René, K. Fagnou, Evaluation of Electron-Deficient Phosphine Ligands for Direct Arylation of Heterocycles, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352 (2010) 2116-2120.
- [57] S.M. Gaulier, R. McKay, N.A. Swain, A novel three-step synthesis of Celecoxib via palladium-catalyzed direct arylation, *Tetrahedron Letters*, 52 (2011) 6000-6002.
- [58] T. Yan, L. Chen, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, H. Doucet, Palladium-catalyzed direct arylation of 5-chloropyrazoles: A selective access to 4-aryl pyrazoles, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2012) 7659-7664.
- [59] Y.L. Choi, H. Lee, B.T. Kim, K. Choi, J.N. Heo, Direct Synthesis of Pyrazolo [5, 1-a] isoindoles via Intramolecular Palladium-Catalyzed C-H Bond Activation, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352 (2010) 2041-2049.
- [60] Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Pyrazole Derivatives: A Green Access to 4-Arylpyrazoles, *Synthesis*, 2010 (2010) 127-135.
- [61] F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, Direct arylation of simple azoles catalyzed by 1, 10-phenanthroline containing palladium complexes: an investigation of C4 arylation of

- azoles and the synthesis of triarylated azoles by sequential arylation, *The Journal of organic chemistry*, 76 (2011) 2680-2693.
- [62] T.A. Khan, S. Kumar, C. Venkatesh, H. Ila, Regioselective rapid analog synthesis of 1, 3-(or 1, 5-) diphenyl-4-aryl/heteroaryl-5-(or 3-)(methylthio) pyrazoles via Suzuki cross-coupling, *Tetrahedron*, 67 (2011) 2961-2968.
- [63] J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, Ligand-free palladium-catalyzed direct arylation of thiazoles at low catalyst loadings, *The Journal of organic chemistry*, 74 (2009) 1179-1186.
- [64] A. Takfaoui, L. Zhao, R. Touzani, P.H. Dixneuf, H. Doucet, Palladium-catalysed direct diarylations of pyrazoles with aryl bromides: a one step access to 4, 5-diarylpyrazoles, *Tetrahedron Letters*, 55 (2014) 1697-1701.
- [65] S.I. Gorelsky, Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic) C-H bond metalation–deprotonation, *Coordination Chemistry Reviews*, 257 (2013) 153-164.
- [66] M. Schnürch, R. Flasič, A.F. Khan, M. Spina, M.D. Mihovilović, P. Stanetty, Cross-Coupling Reactions on Azoles with Two and More Heteroatoms, *European journal of organic chemistry*, 2006 (2006) 3283-3307.
- [67] D. Alberico, M.E. Scott, M. Lautens, Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation, *Chemical reviews*, 107 (2007) 174-238.
- [68] M. He, J.F. Soulé, H. Doucet, Synthesis of (Poly) fluorobiphenyls through Metal-catalyzed C-H Bond Activation/Arylation of (Poly) fluorobenzene Derivatives, *ChemCatChem*, 6 (2014) 1824-1859.
- [69] S.I. Kozhushkov, H.K. Potukuchi, L. Ackermann, Direct C–H bond arylations and alkenylations with phenol-derived fluorine-free electrophiles, *Catalysis Science & Technology*, 3 (2013) 562-571.
- [70] J. Roger, A.L. Gottumukkala, H. Doucet, Palladium-Catalyzed C3 or C4 Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds with Aryl Halides by C-H Bond Activation, *ChemCatChem*, 2 (2010) 20-40.
- [71] R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, Cross-Coupling of Heteroarenes by C-H Functionalization: Recent Progress towards Direct Arylation and Heteroarylation Reactions Involving Heteroarenes Containing One Heteroatom, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356 (2014) 17-117.
- [72] Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of chloropyrazines with aromatic heterocycles, *Heterocycles*, 33 (1992) 257-272.
- [73] F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, Efficient and highly regioselective direct C-2 arylation of azoles, including free (NH)-imidazole,-benzimidazole and-indole, with aryl halides, *Tetrahedron*, 63 (2007) 1970-1980.
- [74] F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, Regioselective synthesis of 1, 5-diaryl-1 H-imidazoles by palladium-catalyzed direct arylation of 1-aryl-1 H-imidazoles, *The Journal of organic chemistry*, 70 (2005) 3997-4005.
- [75] F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, Palladium-and Copper-Mediated Direct C-2 Arylation of Azoles—Including Free (NH)-Imidazole,-Benzimidazole and-Indole—

- Under Base-Free and Ligandless Conditions, *European journal of organic chemistry*, 2006 (2006) 1379-1382.
- [76] F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, Efficient and practical synthesis of 4 (5)-aryl-1 H-imidazoles and 2, 4 (5)-diaryl-1 H-imidazoles via highly selective palladium-catalyzed arylation reactions, *The Journal of organic chemistry*, 72 (2007) 8543-8546.
- [77] I. Cerna, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, Direct CH arylation of purines: development of methodology and its use in regioselective synthesis of 2, 6, 8-trisubstituted purines, *Organic letters*, 8 (2006) 5389-5392.
- [78] H.A. Chiong, O. Daugulis, Palladium-catalyzed arylation of electron-rich heterocycles with aryl chlorides, *Organic letters*, 9 (2007) 1449-1451.
- [79] S. Gowrisankar, H. Lee, S. Kim, K. Lee, J. Kim, *Tetrahedron* 2009, 65, 8769-8780.(b) Kim, HS; Gowrisankar, S.; Kim, SH; Kim, JN, *Tetrahedron Lett*, 49 (2008) 3858-3861.
- [80] V. Gracias, A.F. Gasiiecki, T.G. Pagano, S.W. Djuric, Synthesis of fused imidazole rings by sequential van Leusen/C–H bond activation, *Tetrahedron letters*, 47 (2006) 8873-8876.
- [81] Y. Kondo, T. Komine, T. Sakamoto, Polymer support assisted selective functionalization of azoles using a palladium-catalyzed coupling reaction, *Organic letters*, 2 (2000) 3111-3113.
- [82] B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, Establishment of broadly applicable reaction conditions for the palladium-catalyzed direct arylation of heteroatom-containing aromatic compounds, *The Journal of organic chemistry*, 74 (2009) 1826-1834.
- [83] K.C. Majumdar, P. Debnath, A. Taher, A.K. Pal, Intramolecular cyclization reaction- Palladium (0)-catalyzed cyclization is more effective than tin hydride mediated reaction, *Canadian Journal of Chemistry*, 86 (2008) 325-332.
- [84] S. Sahnoun, S. Messaoudi, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, Microwave-assisted Pd (OH) 2-catalyzed direct C– H arylation of free-(NH 2) adenines with aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 49 (2008) 7279-7283.
- [85] A. Skogh, R. Fransson, C. Sköld, M. Larhed, A. Sandström, Aminocarbonylation of 4-Iodo-1 H-imidazoles with an Amino Acid Amide Nucleophile: Synthesis of Constrained H-Phe-Phe-NH₂ Analogues, *The Journal of organic chemistry*, 78 (2013) 12251-12256.
- [86] T.E. Storr, A.G. Firth, K. Wilson, K. Darley, C.G. Baumann, I.J. Fairlamb, Site-selective direct arylation of unprotected adenine nucleosides mediated by palladium and copper: insights into the reaction mechanism, *Tetrahedron*, 64 (2008) 6125-6137.
- [87] B.B. Touré, B.S. Lane, D. Sames, Catalytic CH arylation of SEM-protected azoles with palladium complexes of NHCs and phosphines, *Organic letters*, 8 (2006) 1979-1982.
- [88] D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, Phosphine-Free, Palladium-Catalyzed Arylation of Heterocycles through C–H Bond Activation with Pivalic Acid as a Cocatalyst, *Chemistry-A European Journal*, 15 (2009) 1337-1340.
- [89] N. Arai, M. Takahashi, M. Mitani, A. Mori, Palladium-catalyzed intramolecular C-H arylation of five-membered N-heterocycles, *Synlett*, (2006) 3170-3172.
- [90] F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Fiore, R. Rossi, Regioselective Synthesis of 4, 5-Diaryl-1-methyl-1H-imidazoles Including Highly Cytotoxic Derivatives by

- Pd-Catalyzed Direct C-5 Arylation of 1-Methyl-1H-imidazole with Aryl Bromides, *European Journal of Organic Chemistry*, 2008 (2008) 5436-5445.
- [91] F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, Direct multiple C–H bond arylation reaction of heteroarenes catalyzed by cationic palladium complex bearing 1, 10-phenanthroline, *Chemical Communications*, 46 (2010) 2471-2473.
- [92] F. Bellina, S. Caucheruccio, A. Di Fiore, C. Marchetti, R. Rossi, Highly selective synthesis of 4 (5)-aryl-, 2, 4 (5)-diaryl-, and 4, 5-diaryl-1H-imidazoles via Pd-catalyzed direct C-5 arylation of 1-benzyl-1H-imidazole, *Tetrahedron*, 64 (2008) 6060-6072.
- [93] J.M. Joo, B.B. Touré, D. Sames, C–H Bonds as Ubiquitous Functionality: A General Approach to Complex Arylated Imidazoles via Regioselective Sequential Arylation of All Three C–H Bonds and Regioselective N-Alkylation Enabled by SEM-Group Transposition, *The Journal of organic chemistry*, 75 (2010) 4911-4920.
- [94] F. Shibahara, T. Yamauchi, E. Yamaguchi, T. Murai, One-pot Sequential Direct C–H Bond Arylation of Azoles Catalyzed by [Pd (phen) 2](PF₆)₂: Synthetic Methods for Triarylated Azoles, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2012) 8815-8820.
- [95] A. Takfaoui, L. Zhao, R. Touzani, J.-F. Soulé, P.H. Dixneuf, H. Doucet, One pot Pd (OAc)₂-catalysed 2, 5-diarylation of imidazoles derivatives, *Tetrahedron*, 70 (2014) 8316-8323.
- [96] T. Komine, A. Kojima, Y. Asahina, T. Saito, H. Takano, T. Shibue, Y. Fukuda, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Highly Potent Novel Oxazolidinone Antibacterials, *Journal of medicinal chemistry*, 51 (2008) 6558-6562.
- [97] Y.L. Zhong, K.P. Loh, A. Midya, Z.-K. Chen, Suzuki coupling of aryl organics on diamond, *Chemistry of Materials*, 20 (2008) 3137-3144.
- [98] J.-i. Kuroyanagi, K. Kanai, T. Horiuchi, H. Takeshita, S. Kobayashi, I. Achiwa, K. Yoshida, K. Nakamura, K. Kawakami, Structure-Activity Relationships of 1, 3-Benzoxazole-4-carbonitriles as Novel Antifungal Agents with Potent in Vivo Efficacy, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59 (2011) 341-352.
- [99] A.M. Birch, S. Groombridge, R. Law, A.G. Leach, C.D. Mee, C. Schramm, Rationally designing safer anilines: The challenging case of 4-aminobiphenyls, *Journal of medicinal chemistry*, 55 (2012) 3923-3933.
- [100] G.W. Gribble, J.J. Li, Palladium in Heterocyclic Chemistry. A Guide for the Synthetic Chemist, (2000).
- [101] M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, Mild and general conditions for the cross-coupling of aryl halides with pentafluorobenzene and other perfluoroaromatics, *Organic letters*, 8 (2006) 5097-5100.
- [102] M. Ohashi, S. Ogoshi, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Perfluoro Organic Compounds, *Catalysts*, 4 (2014) 321-345.
- [103] L.-C. Campeau, D.R. Stuart, K. Fagnou, Recent advances in intermolecular direct arylation reactions, *Aldrichimica Acta*, 40 (2007) 35-41.
- [104] J.C. Lewis, R.G. Bergman, J.A. Ellman, Direct Functionalization of Nitrogen Heterocycles via Rh-Catalyzed C–H Bond Activation, *Accounts of chemical research*, 41 (2008) 1013-1025.

- [105] X. Chen, K.M. Engle, D.H. Wang, J.Q. Yu, Palladium (II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 5094-5115.
- [106] O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, Palladium- and copper-catalyzed arylation of carbon-hydrogen bonds, *Accounts of chemical research*, 42 (2009) 1074-1086.
- [107] L. Joucla, L. Djakovitch, Transition Metal-Catalysed, Direct and Site-Selective N1-, C2- or C3-Arylation of the Indole Nucleus: 20 Years of Improvements, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351 (2009) 673-714.
- [108] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, Pd-catalyzed oxidative coupling with organometallic reagents via C-H activation, *Chemical Communications*, 46 (2010) 677-685.
- [109] L. Ackermann, Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C-H bond functionalizations: mechanism and scope, *Chemical reviews*, 111 (2011) 1315-1345.
- [110] L. McMurray, F. O'Hara, M.J. Gaunt, Recent developments in natural product synthesis using metal-catalysed C-H bond functionalisation, *Chemical Society Reviews*, 40 (2011) 1885-1898.
- [111] M. Zhang, Y. Zhang, X. Jie, H. Zhao, G. Li, W. Su, Recent advances in directed C-H functionalizations using monodentate nitrogen-based directing groups, *Organic Chemistry Frontiers*, 1 (2014) 843-895.
- [112] K. Yuan, J.-F. Soulé, H. Doucet, Functionalization of C-H bonds via metal-catalyzed desulfurative coupling: An alternative tool for access to aryl- or alkyl-substituted (hetero) arenes, *ACS Catalysis*, 5 (2015) 978-991.
- [113] D. Lapointe, T. Markiewicz, C.J. Whipp, A. Toderian, K. Fagnou, Predictable and site-selective functionalization of poly (hetero) arene compounds by palladium catalysis, *The Journal of organic chemistry*, 76 (2010) 749-759.
- [114] J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, Carboxylic Acids as Traceless Directing Groups for Formal meta-Selective Direct Arylation, *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (2011) 9429-9432.
- [115] S. Fan, J. Yang, X. Zhang, Pd-catalyzed direct cross-coupling of electron-deficient polyfluoroarenes with heteroaromatic tosylates, *Organic letters*, 13 (2011) 4374-4377.
- [116] B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You, J. Lan, Discovery of a Full-Color-Tunable Fluorescent Core Framework through Direct C-H (Hetero) arylation of N-Heterocycles, *Chemistry-A European Journal*, 18 (2012) 1599-1603.
- [117] J.C. Bernhammer, H.V. Huynh, Pyrazolin-5-ylidene palladium (II) complexes: Synthesis, characterization, and application in the direct arylation of pentafluorobenzene, *Organometallics*, 31 (2012) 5121-5130.
- [118] F. Chen, Q.-Q. Min, X. Zhang, Pd-catalyzed direct arylation of polyfluoroarenes on water under mild conditions using pph₃ ligand, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2012) 2992-2998.
- [119] T. Yan, L. Chen, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, H. Doucet, Synthesis of Heteroarylated Polyfluorobiphenyls via Palladium-Catalyzed Sequential sp² C-H Bonds Functionalizations, *The Journal of organic chemistry*, 78 (2013) 4177-4183.

- [120] M. Wakioka, Y. Kitano, F. Ozawa, A Highly Efficient Catalytic System for Polycondensation of 2, 7-Dibromo-9, 9-dioctylfluorene and 1, 2, 4, 5-Tetrafluorobenzene via Direct Arylation, *Macromolecules*, 46 (2013) 370-374.
- [121] C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, Pd-catalyzed oxidative cross-coupling of perfluoroarenes with aromatic heterocycles, *Journal of the American Chemical Society*, 132 (2010) 12850-12852.
- [122] Y. Wei, W. Su, Pd (OAc)₂-Catalyzed Oxidative C–H/C–H Cross-Coupling of Electron-Deficient Polyfluoroarenes with Simple Arenes, *Journal of the American Chemical Society*, 132 (2010) 16377-16379.
- [123] H. Li, J. Liu, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, Palladium-catalyzed cross-coupling of polyfluoroarenes with simple arenes, *Organic letters*, 13 (2010) 276-279.
- [124] I. Čerňa, R. Pohl, M. Hocek, The first direct C–H arylation of purine nucleosides, *Chemical Communications*, (2007) 4729-4730.
- [125] I. Cerna, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, Synthesis of 6, 8, 9-tri- and 2, 6, 8, 9-tetrasubstituted purines by a combination of the Suzuki cross-coupling, N-arylation, and direct C–H arylation reactions, *The Journal of organic chemistry*, 73 (2008) 9048-9054.
- [126] T.E. Storr, C.G. Baumann, R.J. Thatcher, S. De Ornellas, A.C. Whitwood, I.J. Fairlamb, Pd (0)/Cu (I)-mediated direct arylation of 2'-deoxyadenosines: Mechanistic role of Cu (I) and reactivity comparisons with related purine nucleosides, *The Journal of organic chemistry*, 74 (2009) 5810-5821.
- [127] S. Sahnoun, S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, A site selective C–H arylation of free-(NH₂)₂ adenines with aryl chlorides: Application to the synthesis of 6, 8-disubstituted adenines, *Organic & biomolecular chemistry*, 7 (2009) 4271-4278.
- [128] I. Cerna, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, Intramolecular Direct C–H Arylation Approach to Fused Purines. Synthesis of Purino [8, 9-f] phenanthridines and 5, 6-Dihydropurino [8, 9-a] isoquinolines §§ Dedicated to the memory of Keith Fagnou, *The Journal of organic chemistry*, 75 (2010) 2302-2308.
- [129] T.E. Storr, J.A. Strohmeier, C.G. Baumann, I.J. Fairlamb, A sequential direct arylation/Suzuki–Miyaura cross-coupling transformation of unprotected 2'-deoxyadenosine affords a novel class of fluorescent analogues, *Chemical Communications*, 46 (2010) 6470-6472.
- [130] F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, Palladium-catalyzed direct arylation of free NH₂-substituted thiophene derivatives, *Organic letters*, 12 (2010) 4320-4323.
- [131] F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, Catalytic System for Inhibition of Amination-Type Reaction and Palladium-Catalysed Direct Arylation using Non-Protected Pyrazole Derivatives, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 354 (2012) 747-750.
- [132] B.C. Hamann, J.F. Hartwig, Sterically hindered chelating alkyl phosphines provide large rate accelerations in palladium-catalyzed amination of aryl iodides, bromides, and chlorides, and the first amination of aryl tosylates, *Journal of the American Chemical Society*, 120 (1998) 7369-7370.
- [133] D.S. Surry, S.L. Buchwald, Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide, *Chemical Science*, 2 (2011) 27-50.

- [134] T. Yan, C.B. Bheeter, H. Doucet, Influence of 1, 3-Difluorobenzene Substituents for Palladium-Catalyzed Direct Arylations, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013 (2013) 7152-7163.
- [135] A. Takfaoui, R. Touzani, J.F. Soulé, P.H. Dixneuf, H. Doucet, Palladium-Catalysed Direct Arylation using Free-Amine-Substituted Polyfluoroanilines with Inhibition of Amination-Type Reaction, *Asian Journal of Organic Chemistry*, 4 (2015) 1085-1095.
- [136] S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, Analysis of the palladium-catalyzed (aromatic) C–H bond metalation–deprotonation mechanism spanning the entire spectrum of arenes, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2011) 658-668.
- [137] W.A. Sheppard, Pentafluorophenyl group. Electronic effect as a substituent, *Journal of the American Chemical Society*, 92 (1970) 5419-5422.
- [138] Q.Y. Chen, Z.T. Li, Pentafluorophenylation of aromatics with pentafluorophenyl perfluoro- and polyfluoroalkanesulfonates. A photoinduced electron-transfer cation diradical coupling process, *The Journal of Organic Chemistry*, 58 (1993) 2599-2604.
- [139] K. Chuang, S. Tytko, K. Galat, W. Youngs, Configurations of fluorobenzidines and corresponding polyimides, in: ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMER CHEMICAL SOC 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA, 1998, pp. U137-U137.
- [140] T. Cantat, E. Génin, C. Giroud, G. Meyer, A. Jutand, Structural and kinetic effects of chloride ions in the palladium-catalyzed allylic substitutions, *Journal of organometallic chemistry*, 687 (2003) 365-376.
- [141] M.L. Lolli, M. Giorgis, P. Tosco, A. Foti, R. Fruttero, A. Gasco, New inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) based on the 4-hydroxy-1, 2, 5-oxadiazol-3-yl (hydroxyfurazanyl) scaffold, *European journal of medicinal chemistry*, 49 (2012) 102-109.
- [142] A. Zahn, C. Brotschi, C.J. Leumann, Pentafluorophenyl–Phenyl Interactions in Biphenyl-DNA, *Chemistry-A European Journal*, 11 (2005) 2125-2129.
- [143] K.C. Grega, M.R. Barbachyn, S.J. Brickner, S.A. Mizensak, Regioselective metalation of fluoroanilines. An application to the synthesis of fluorinated oxazolidinone antibacterial agents, *The Journal of Organic Chemistry*, 60 (1995) 5255-5261.
- [144] G. Carrea, S. Riva, Properties and synthetic applications of enzymes in organic solvents, *Angewandte Chemie International Edition*, 39 (2000) 2226-2254.
- [145] R.H. Holm, P. Kennepohl, E.I. Solomon, Structural and functional aspects of metal sites in biology, *Chemical Reviews*, 96 (1996) 2239-2314.
- [146] J. Frausto da Silva, R. Williams, The biological chemistry of the elements. Clarendon, in, Oxford, 1991.
- [147] E.T. Adman, Copper protein structures, *Advances in protein chemistry*, 42 (1991) 145-197.
- [148] P. Gamez, P.G. Aubel, W.L. Driessen, J. Reedijk, Homogeneous bio-inspired copper-catalyzed oxidation reactions, *Chemical Society Reviews*, 30 (2001) 376-385.
- [149] T. Punniyamurthy, L. Rout, Recent advances in copper-catalyzed oxidation of organic compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 252 (2008) 134-154.

- [150] N. Boussalah, R. Touzani, I. Bouabdallah, S. El Kadiri, S. Ghalem, Synthesis, structure and catalytic properties of tripodal amino-acid derivatized pyrazole-based ligands, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 306 (2009) 113-117.
- [151] A. Zerrouki, R. Touzani, S. El Kadiri, Synthesis of new derivatized pyrazole based ligands and their catecholase activity studies, *Arabian journal of chemistry*, 4 (2011) 459-464.
- [152] M. El Kodadi, F. Malek, R. Touzani, A. Ramdani, Synthesis of new tripodal ligand 5-(bis (3, 5-dimethyl-1H-pyrazol-1-ylmethyl) amino) pentan-1-ol, catecholase activities studies of three functional tripodal pyrazolyl N-donor ligands, with different copper (II) salts, *Catalysis Communications*, 9 (2008) 966-969.
- [153] I. Bouabdallah, R. Touzani, I. Zidane, A. Ramdani, Synthesis of new tripodal ligand: N, N-bis [(1, 5-dimethylpyrazol-3-yl) methyl] benzylamine.: Catecholase activity of two series of tripodal ligands with some copper (II) salts, *Catalysis Communications*, 8 (2007) 707-712.
- [154] Y. Toubi, R. Touzani, S. Radi, S. El Kadiri, Synthesis, characterization and catecholase activity of copper (II) complexes with bispyrazole tri-podal Ligands, *J Mater Environ Sci*, 3 (2012) 328-341.
- [155] R. Saddik, M. Khoutoul, N. Benchat, B. Hammouti, S. El Kadiri, R. Touzani, Evaluation of catalytic activity of imidazolo [1, 2-a] pyridine derivatives: oxidation of catechol, *Research on Chemical Intermediates*, 38 (2012) 2457-2470.
- [156] R. Saddik, F. Abridgach, N. Benchat, S. El Kadiri, B. Hammouti, R. Touzani, Catecholase activity investigation for pyridazinone-and thiopyridazinone-based ligands, *Research on Chemical Intermediates*, 38 (2012) 1987-1998.
- [157] M.E. Cuff, K.I. Miller, K.E. van Holde, W.A. Hendrickson, Crystal structure of a functional unit from Octopus hemocyanin, *Journal of molecular biology*, 278 (1998) 855-870.
- [158] V. Amore, B. Gaetani, M.A. Puig, R. Fochetti, New data on the presence of hemocyanin in Plecoptera: Recomposing a puzzle, *Journal of Insect Science*, 11 (2011) 153.
- [159] M.T.H. Khan, Molecular design of tyrosinase inhibitors: A critical review of promising novel inhibitors from synthetic origins, *Pure and Applied Chemistry*, 79 (2007) 2277-2295.
- [160] T.-F. Jiang, T.-T. Liang, Y.-H. Wang, W.-H. Zhang, Z.-H. Lv, Immobilized capillary tyrosinase microreactor for inhibitor screening in natural extracts by capillary electrophoresis, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 84 (2013) 36-40.
- [161] I. Varndell, Catechol oxidase activity associated with sporogenesis in *Haplosporidium malacobdellae*, a balanosporidan endoparasite of the hoplonemertean *Amphiporus lactifloreus*, *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 65 (1981) 153-162.
- [162] C. Eicken, B. Krebs, J.C. Sacchettini, Catechol oxidase—structure and activity, *Current opinion in structural biology*, 9 (1999) 677-683.
- [163] C. Gerdemann, C. Eicken, A. Magrini, H.E. Meyer, A. Rompel, F. Spener, B. Krebs, Isozymes of *Ipomoea batatas* catechol oxidase differ in catalase-like activity, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1548 (2001) 94-105.

- [164] M. Fontecave, J.-L. Pierre, Oxidations by copper metalloenzymes and some biomimetic approaches, *Coordination chemistry reviews*, 170 (1998) 125-140.
- [165] B.G. Malmstrom, Enzymology of oxygen, *Annual review of biochemistry*, 51 (1982) 21-59.
- [166] D.R. McMillin, M.C. Morris, Further perspectives on the charge transfer transitions of blue copper proteins and the ligand moieties in stellacyanin, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78 (1981) 6567-6570.
- [167] J.A. Guckert, M.D. Lowery, E.I. Solomon, Electronic structure of the reduced blue copper active site: contributions to reduction potentials and geometry, *Journal of the American Chemical Society*, 117 (1995) 2817-2844.
- [168] L.-E. Andréasson, B. Reinhammar, Kinetic studies of *Rhus vernicifera* laccase: role of the metal centers in electron transfer, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, 445 (1976) 579-597.
- [169] E.I. Solomon, M.J. Baldwin, M.D. Lowery, Electronic structures of active sites in copper proteins: contributions to reactivity, *Chemical Reviews*, 92 (1992) 521-542.
- [170] E.I. Solomon, U.M. Sundaram, T.E. Machonkin, Multicopper oxidases and oxygenases, *Chemical reviews*, 96 (1996) 2563-2606.
- [171] A. Rompel, H. Fischer, D. Meiwes, K. Büldt-Karentzopoulos, R. Dillinger, F. Tuczek, H. Witzel, B. Krebs, Purification and spectroscopic studies on catechol oxidases from *Lycopus europaeus* and *Populus nigra*: evidence for a dinuclear copper center of type 3 and spectroscopic similarities to tyrosinase and hemocyanin, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 4 (1999) 56-63.
- [172] R. Yoruk, M.R. Marshall, Physicochemical properties and function of plant polyphenol oxidase: a review1, *Journal of Food Biochemistry*, 27 (2003) 361-422.
- [173] L. Vámos-Vigyázó, N.F. Haard, Polyphenol oxidases and peroxidases in fruits and vegetables, *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 15 (1981) 49-127.
- [174] J. Zawistowski, C. Biliaderis, N.M. Eskin, Polyphenol oxidase, *Oxidative enzymes in foods*, (1991) 217-273.
- [175] A. Mouadili, F. Abridach, M. Khoutoul, A. Zarrouk, N. Benchat, R. Touzani, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7 (1): 968-979, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (2015) 968-979.
- [176] A. Mouadili, A. El Ouafi, A. Attayibat, S. Radi, R. Touzani, Catecholase and tyrosinase biomimetic activities for heteroatom donor ligands: Influence of five parameters.
- [177] A. Mouadili, A. Attayibat, S. Radi, R. Touzani, Catecholase activity studies of two multidendate ligands based on pyrazole, *Arabian Journal of Chemical and Environmental Research*, 1 (2015) 24-32.
- [178] A. Mouadili, A. Zerrouki, L. Herrag, B. Hammouti, S. El Kadiri, R. Touzani, Catechol oxidation: activity studies using electron-rich nitrogen-based ligands, *Research on Chemical Intermediates*, 38 (2012) 2427-2433.
- [179] A. Neves, L.M. Rossi, A.J. Bortoluzzi, B. Szpoganicz, C. Wiezbicki, E. Schwingel, W. Haase, S. Ostrovsky, Catecholase activity of a series of dicopper (II) complexes with variable Cu-OH (phenol) moieties, *Inorganic chemistry*, 41 (2002) 1788-1794.

- [180] A. Granata, E. Monzani, L. Casella, Mechanistic insight into the catechol oxidase activity by a biomimetic dinuclear copper complex, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 9 (2004) 903-913.
- [181] Á. Kupán, J. Kaizer, G. Speier, M. Giorgi, M. Réglíer, F. Pollreisz, Molecular structure and catechol oxidase activity of a new copper (I) complex with sterically crowded monodentate N-donor ligand, *Journal of inorganic biochemistry*, 103 (2009) 389-395.
- [182] A. Guha, T. Chattopadhyay, N.D. Paul, M. Mukherjee, S. Goswami, T.K. Mondal, E. Zangrando, D. Das, Radical pathway in catecholase activity with zinc-based model complexes of compartmental ligands, *Inorganic chemistry*, 51 (2012) 8750-8759.
- [183] A. Mouadili, A. Attayibat, S. El Kadiri, S. Radi, R. Touzani, Catecholase activity investigations using in situ copper complexes with pyrazole and pyridine based ligands, *Applied Catalysis A: General*, 454 (2013) 93-99.
- [184] A. Takfaoui, I. Bouabdallah, F. Abrigach, M. Khoutoul, N. Benchat, R. Touzani, New N-alkylated pyrazolyl derivatives for catecholase catalytic properties, *Moroccan Journal of Chemistry*, 1 (2014) Mor. J. Chem. 1 N° 1 (2013) 2011-2017.
- [185] B. Barszcz, Coordination properties of didentate N, O heterocyclic alcohols and aldehydes towards Cu (II), Co (II), Zn (II) and Cd (II) ions in the solid state and aqueous solution, *Coordination chemistry reviews*, 249 (2005) 2259-2276.
- [186] A. Attayibat, S. Radi, A. Ramdani, Y. Lekchiri, B. Hacht, M. Bacquet, S. Willai, M. Morcellet, Synthesis and cations binding properties of a new C, N-bipyrazolic ligand, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 27 (2006) 1648-1650.
- [187] K.D. Karlin, Metalloenzymes, structural motifs, and inorganic models, *Science*, 261 (1993) 701-708.
- [188] A. Takfaoui, M. Lamsayah, A. El Ouafi, A. Oussaid, Z. Kabouche, R. Touzani, N, N'-bipyrazole compounds: Effect of concentration, solvent, ligand and metal anions on the catecholase properties, *J. Mater. Environ. Sci*, 6(8), (2015), 2129-2136.