



**HAL**  
open science

# Palladation et fonctionnalisation de pyrimidinones et d'imidazolones

Sandra Collado Ruiz

► **To cite this version:**

Sandra Collado Ruiz. Palladation et fonctionnalisation de pyrimidinones et d'imidazolones. Chimie organique. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMIR21 . tel-02096413

**HAL Id: tel-02096413**

**<https://theses.hal.science/tel-02096413>**

Submitted on 11 Apr 2019

**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.

# THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

## Palladation et fonctionnalisation de pyrimidinones et d'imidazolones

Présentée et soutenue par  
Sandra COLLADO RUIZ

Thèse soutenue publiquement le 03 décembre 2018  
devant le jury composé de

|                            |  |                        |
|----------------------------|--|------------------------|
| Dr. Sylvain ACHELLE        | Maître de Conférences/Université de Rennes/ Rennes | Rapporteur             |
| Dr. Sandrine FIGUEL        | Maître de Conférences/Université Paris Sud/Paris   | Rapporteur             |
| Pr. Esteban URRIO LABEITIA | Professeur / Université de Saragosse / Saragosse   | Examineur              |
| Pr. Laurent BISCHOFF       | Professeur/ Université de Rouen / Rouen            | Directeur de thèse     |
| Pr. Christophe HOARAU      | Professeur / INSA / ROUEN                          | Co-Directeur de thèse  |
| Dr. Christine BAUDEQUIN    | Maître de Conférences/ Université de Rouen / Rouen | Co-encadrante de thèse |

Thèse dirigée par Laurent BISCHOFF et co-dirigée par Christophe HOARAU et Christine BAUDEQUIN, laboratoire COBRA









# THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

## Palladation et fonctionnalisation de pyrimidinones et d'imidazolones

Présentée et soutenue par  
Sandra COLLADO RUIZ

Thèse soutenue publiquement le 03 décembre 2018  
devant le jury composé de

|                            |  |                        |
|----------------------------|--|------------------------|
| Dr. Sylvain ACHELLE        | Maître de Conférences/Université de Rennes/ Rennes | Rapporteur             |
| Dr. Sandrine FIGUEL        | Maître de Conférences/Université Paris Sud/Paris   | Rapporteur             |
| Pr. Esteban URRIO LABEITIA | Professeur / Université de Saragosse / Saragosse   | Examineur              |
| Pr. Laurent BISCHOFF       | Professeur/ Université de Rouen / Rouen            | Directeur de thèse     |
| Pr. Christophe HOARAU      | Professeur / INSA / ROUEN                          | Co-Directeur de thèse  |
| Dr. Christine BAUDEQUIN    | Maître de Conférences/ Université de Rouen / Rouen | Co-encadrante de thèse |

Thèse dirigée par Laurent BISCHOFF et co-dirigée par Christophe HOARAU et Christine BAUDEQUIN, laboratoire COBRA





## Remerciements

---

Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse, le Professeur Christophe Hoarau, pour m'avoir confiée ce projet et m'avoir fait confiance pour faire une collaboration qui m'a permise de revenir à mon pays natal et travailler dans un autre laboratoire (bien ensoleillé). Je remercie mon co-directeur de thèse, le Professeur Laurent Bischoff, de m'avoir apportée ses connaissances et ses expériences durant ma thèse. Également, j'aimerais bien remercier ma co-encadrante, le Docteur Christine Baudequin, pour son aide, sa patience, son soutien et sa disponibilité pendant ces trois dernières années.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger et d'évaluer mon projet.

Je remercie très chaleureusement le Professeur Esteban Urriolabeitia de m'avoir accueillie dans son laboratoire à Saragosse. Même si je suis restée peu de temps là-bas, son soutien a été inconditionnel et ça a été vraiment agréable de travailler avec lui et son équipe, spécialement avec Sonia qui m'a accueillie avec enthousiasme dès le début. Ça fait vraiment plaisir.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe Hétérocycles, et les collègues du « deuxième étage » qui m'ont partagé leur savoir sur les appareils et pour leur bonne humeur. Je remercie mes stagiaires, qui m'ont aidée (ou pas) avec mes projets. Je remercie spécialement Romain pour sa façon de travailler, son enthousiasme et sa gentillesse.

Je souhaiterais remercier le personnel du plateau technique, spécialement Françoise qui a toujours (vraiment toujours) le sourire et qui donne une ambiance très chaleureuse.

Je remercie le Professeur Philippe Compain, qui m'avait encouragée à faire une thèse, et sans lui, je ne serais jamais arrivée jusqu'ici.

Une attention particulière à mes collègues devenus mes amis. David (ou Pépito pour les français) qui m'a toujours ouvert les yeux, écouté et qui m'a dit les choses comme elles sont (et en espagnol en plus! ça n'arrive pas souvent ici). Je remercie également Jana qui s'est inquiétée souvent pour ma stabilité mentale, surtout au cours de ma rédaction, ça va me manquer de me faire appeler « Lilou ». Steven, qui m'a donné des bons conseils et un point de soutien dans notre laboratoire. Très bonne ambiance dès le début, ça fait plaisir (et honnêtement ça change énormément de monsieur MM).

Je veux remercier spécialement Julien. Même si les choses ont tourné vers la fin, il a été un soutien incroyable, attentionné, souriant, adorable, et enfin, Julien quoi. Un peu roux mais bon, il se fait facilement aimer (même si techniquement il n'a pas d'âme). Merci d'avoir été toujours si à l'écoute et si patient. Et merci de m'avoir rendu la vie plus facile quand les autres n'y arrivaient pas.

Je remercie mes amis les plus proches qui malheureusement sont les plus loins. Sonia (déjà mentionnée quelques lignes plus haut) qui m'a aidée énormément à Saragosse et même une fois que je suis rentrée en France pour finir ma thèse. Parce que 10 min d'audios sur whatsapp ne sont jamais assez pour nous raconter tout ce qui nous arrive. C'était une rencontre génialissime à Saragosse. Marta (Villena) qui a été « ma copine d'amour » pendant malheureusement juste un mois durant lequel elle est venue à Rouen, mais une période clé dans ma vie. Merci de m'avoir fait voir la vie à Rouen avec beaucoup plus de lumière. Marta (Lara) qui m'a soutenue depuis des années malgré la distance. Malheureusement on a loupé beaucoup de moments importants de nos vies à cause de la distance, mais on est toujours là. J'ai hâte de revenir pour discuter comme il faut accompagnées d'un bon café de Starbucks. Je remercie Mata pour toutes les conversations *via* Skype sur nos vies, pour m'avoir accompagnée toujours et pour me donner un point de vue masculin que je n'ai pas toujours en tête.

Enfin, je remercie mon meilleur ami Carlos (o Shuku para los amigos), le plus ancien de mes amis. Mon « Nostradamus ». Je le remercie pour son soutien. Parce que c'est vraiment « LE » soutien. Depuis toutes ces années, il m'a montré vraiment le sens de l'amitié et il m'a toujours faite voir de quoi je suis capable. Merci, vraiment. Dommage que pour la plupart de vous, vous n'allez rien comprendre de ce que je viens de dire...

Je remercie mes parents qui m'ont toujours soutenu *via* Skype de toutes les choses qui me sont arrivées ces dernières années. Ça n'a pas été facile la distance. En espérant que ça sera la dernière fois que je vous fais visiter la France par obligation et en courant parce que je perds mystérieusement la vue d'un œil. Gracias por haber estado siempre ahí, aunque sea en la distancia. Gracias por haberos preocupado y por haberme sentido querida y apoyada en tierras francesas.

Enfin, et même si ce n'est pas une personne, je remercie la danse. Sans elle, je ne serais pas la même, et tout le monde qui me connaît le sait. La thèse m'a faite découvrir la salsa, la bachata et la kizomba. Elle m'a permise de me retrouver, et de souffler pendant la thèse. Elle a été, et elle sera, la meilleure des thérapies.

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Liste des abréviations .....  | 1  |
| I. Préambule .....  | 5  |
| II. Analyse bibliographique de la fonctionnalisation CH catalytique d'(hétéro)aromatiques avec des partenaires halogénés sous catalyse palladium (0).....                           | 6  |
| 1. Du couplage croisé à la fonctionnalisation CH catalytique .....  | 6  |
| III. Analyse bibliographique de la fonctionnalisation CH pallado-catalysée d'(hétéro)aromatiques avec des partenaires halogénés .....   | 11 |
| 1. Introduction.....  | 11 |
| 2. Fonctionnalisation CH d'hétérocycle par carbopalladation Modes de métallation catalytique .....  | 15 |
| 3. La fonctionnalisation CH par Métallation-Déprotonation Électrophile (MDE).....   | 16 |
| 4. Fonctionnalisation CH par métallation-déprotonation concertée (MDC) assistée par une base .....  | 18 |
| 5. Fonctionnalisation CH par activation carbanionique assistée par une base avec assistance au cuivre (I).....  | 25 |
| 6. Fonctionnalisation CH par métallation-déprotonation non concertée carbanionique (nCMD) .....   | 31 |
| IV. Etude bibliographique de la fonctionnalisation CH catalytique d'hétérocycles pro-aromatiques intégrant un ou deux systèmes (thio)ester et (thio)amide.....                      | 36 |
| 1. Introduction.....  | 36 |
| 2. Fonctionnalisation CH catalytique pallado-catalysées assistée par une base des uraciles, oxazolones, quinoxalin-2-(1 <i>H</i> )-ones et imidazolones 5,5-dialkylées.....         | 37 |
| V. Etat de l'art de la fonctionnalisation CH catalytique pallado-catalysées assistée par une base des hétérocycles pro-aromatiques intégrant un système <i>N</i> -acyl-amidine. ... | 41 |
| 1. Introduction : Présentation et analyse de la réactivité du système <i>N</i> -acylamidine dans les processus de métallation catalytique.....                                      | 41 |
| 2. Travaux pionniers dans l'arylation CH pallado-catalysée en série quinazolinone..   | 43 |
| 3. Etat de l'art du laboratoire dans l'arylation C-H pallado-catalysée de l'imidazolone   | 46 |
| 4. Etat de l'art de l'arylation CH des pyrimidin-4-one .....  | 53 |
| VI. Projet de thèse .....   | 56 |
| <b>CHAPITRE 1 : Étude de la réactivité de la pyrimidin-4-one par fonctionnalisation C-H</b> .....   | 61 |
| I. Synthèse des 2-(hétéro)arylpyrimidin-4-ones .....  | 61 |
| 1. Analyse bibliographique et programme de recherche .....  | 61 |

|   |  |     |
|---|--|-----|
| 2.  | Arylation CH catalytique du site C2 de pyrimidin-4-ones.....   | 66  |
| a)  | Arylation CH du site C2 de la pyrimidin-4-one non protégée.....  | 66  |
| a)  | Arylation CH du site C2 de la N-benzylpyrimidin-4-one avec des arènes halogénés pallado-catalysée et assistée par le cuivre (I).....   | 67  |
| b)  | Arylation directe de la liaison C2-H de la N-picolinyl pyrimidin-4-one.....  | 70  |
| c)  | Etude de la déprotection du groupement directeur picolinyle.....   | 78  |
| II.   | Arylation CH pallado-catalysée de la position C2 des 5-aryl- et 5-méthoxypyrimidin-4-ones  | 80  |
| 1.  | Synthèse des N-picolinyl 5-arylpyrimidin-4-ones.....   | 80  |
| 2.  | Etude préliminaire de l'arylation CH de la N-picolinyl 5-phénylpyrimidin-4-one.....  | 83  |
| 3.  | Arylation CH de la position C2 de N-picolinyl 5-arylpyrimidin-4-ones.....  | 84  |
| 4.  | Etude de la déprotection des N-picolinyl pyrimidin-4-ones C2,5-diarylés.....   | 85  |
| 5.  | Arylation directe de la liaison C2-H des N-picolinyl 5-méthoxypyrimidin-4-ones.....  | 86  |
| III.  | Etude de l'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one diversement protégée par un groupement <i>ortho</i> -directeur des processus de métallation catalytique..... | 89  |
| 1.  | Arylation CH de la position C2 de la N-cyanoéthyl pyrimidin-4-ones.....  | 89  |
| 2.  | Etude de l'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one protégée par un groupement N-(2-pyridyl)sulfonyl et diméthylaminoéthyle.....                                 | 93  |
| <b>CHAPITRE 2 : Augmentation du rendement quantique par rigidification des systèmes 4-arylidène imidazolones <i>via</i> ortho-palladation</b> ..... |  |     |
| <b>99</b>   |  |     |
| I.  | Introduction.....  | 99  |
| 1.  | Luminescence.....  | 99  |
| 2.  | Imidazolones et « Green Fluorescent Protein ».....   | 104 |
| 3.  | Présentation des travaux antérieurs du laboratoire sur les systèmes 4-arylidène imidazolones.....  | 108 |
| 4.  | Étude bibliographique des réactions d' <i>ortho</i> -palladation en série imidazolone et oxazolone.....  | 111 |
| II.   | Étude de l' <i>ortho</i> -palladation des 4-arylidène imidazolones.....  | 117 |
| III.  | Étude des propriétés photophysiques des nouvelles 4-arylidènes imidazolones.....   | 121 |
| IV.   | Fonctionnalisation des imidazolones palladiées.....  | 125 |
| V.  | Conclusion.....  | 127 |
| Conclusion générale.....  |  |     |
| 131   |  |     |
| 1.  | Étude de la fonctionnalisation C-H de la position C2 de la pyrimidin-4-one.....  | 132 |
| 2.  | Augmentation du rendement quantique par rigidification des systèmes 4-arylidène imidazolones <i>via</i> <i>ortho</i> -palladation.....                                       | 137 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Experimental part .....           | 142 |
| Références bibliographiques ..... | 193 |



## Liste des abréviations

°C : degré Celsius

Ar : aromatique

Bipy : 2,2'-bipyridine

BOM : benzyloxyméthyl

Bz : benzyl

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CuBr·DMS : Copper(I) bromide dimethyl sulfide

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

DBU : 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene

DCM : dichlorométhane

DCP : dicumyl peroxyde

DFT : « Density Functional Theory »

DMA : *N,N*-diméthylacétamide

DMF : *N,N*-diméthylformamide

Dppe : 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane

Dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene

EA : énergie d'activation

Et : Éthyle

h : heure

IPr : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène

L : Ligand

M : Métal

MAD : (2,6-<sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>-4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>AlMe

M.O. : micro-onde

MDC : Métallation-Déprotonation Concertée

MDnC : Métallation-Déprotonation non Concertée

Me : Méthyle

MEM : méthoxyéthoxyméthyl

NMP : *N*-méthylpyrrolidone

OAc : acetate

PCy<sub>3</sub> : tricyclohexylphosphine

Pd(OAc)<sub>2</sub> : acétate de palladium (II)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> : [1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)

PivOH : acide pivalique

PMB : *p*-méthoxybenzyl

P(perFPh)<sub>3</sub> : tris-pentafluorophénylphosphine

P(*o*-tol)<sub>3</sub> : Tri(*o*-tolyl)phosphine

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

t.a. : température ambiante

TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyl

TMS : Triméthylsilyl

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

TS : « Transition State »

X : halogène

Xantphos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthe

## *Introduction*



## I. Préambule

Les hétérocycles aromatiques et pro-aromatiques sont les socles structurels de plusieurs biomolécules ainsi que de nombreux produits naturels, matériaux organiques et molécules d'intérêt pharmacologique dont certains exemples sont rassemblés dans la figure 1<sup>1</sup>. Leur préparation représente un défi constant du chimiste de synthèse. Les enjeux contemporains reposent sur le développement de méthodologies de construction et/ou de fonctionnalisation de plus en plus simplifiées en faisant 'mieux avec moins', en procédant à une économie d'atomes et d'étapes de synthèse, tout en proposant davantage de possibilités d'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation en termes de sites et de diversité de substitution.

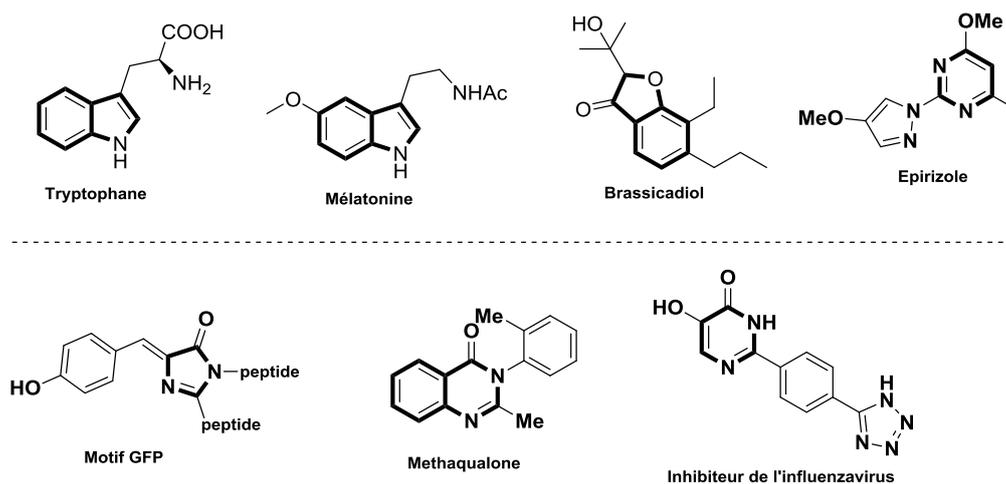


Figure 1 : Exemples de biomolécules, produits naturels, molécules pharmacologiques et matériaux organiques à cœur hétérocyclique aromatique et pro-hétéroaromatique

Une des réponses contemporaines est le développement de méthodologies de fonctionnalisation de liaison carbone-hydrogène (CH) qui évitent les étapes préliminaires de pré-fonctionnalisation par activation électrophile ou métallique. Elle procède par la mise à profit de la grande diversité des processus élémentaires au sein de la catalyse des métaux de transition (dénommés processus catalytiques).

<sup>1</sup> (a) M. Z. Zhang, Q. Chen, G. F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421–441 (b) H. Khanam, Shamsuzzaman, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483–504 (c) S. Agasti, A. Dey, D. Maiti, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6544–6556.

Le projet de thèse est ainsi axé sur deux objectifs de fonctionnalisation CH métallo-catalysées de deux séries d'hétérocycles pro-aromatiques, les pyrimidin-4-ones et les 4-arylidène imidazolones (Figure 2). L'importance de ces deux familles d'hétérocycles, dans les sciences du vivant et des matériaux, les enjeux synthétiques ainsi que les travaux réalisés seront détaillés dans deux chapitres respectifs.

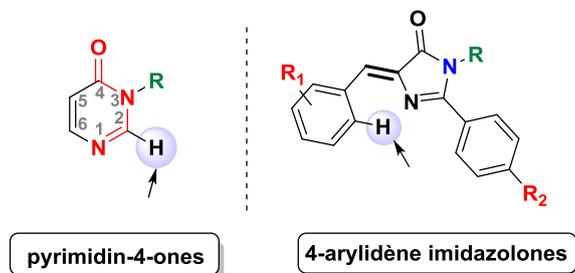


Figure 2 : Projets de thèse: Fonctionnalisation CH des pyrimidin-4-ones et 4-arylidène imidazolones

## II. Analyse bibliographique de la fonctionnalisation CH catalytique d'(hétéro)aromatiques avec des partenaires halogénés sous catalyse au palladium(0)

### 1. Du couplage croisé à la fonctionnalisation CH catalytique

La catalyse par les métaux de transition a apporté depuis ces 50 dernières années une contribution majeure à la chimie de synthèse. Elle a notamment permis dans les années 1970 l'avènement des réactions de couplages croisés d'organométalliques avec les dérivés (pseudo)halogénés. Selon la nature des organométalliques engagés, une large gamme de couplages croisés a été développée, comme les couplages de Kumada-Corriu<sup>2</sup>, de Negishi<sup>3</sup>, de Suzuki-Miyaura<sup>4</sup>, de Stille<sup>5</sup>, ou encore d'Hiyama<sup>6</sup> (Schéma 1). Erigée trois décennies plus tard au statut de technique synthétique 'universelle' pour la

<sup>2</sup> Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483-1485.

<sup>3</sup> Brewster, J. H. *Aspects of Mechanism and organometallic chemistry*, Springer : **1978**, ISBN : 978-1-4684-3395-1.

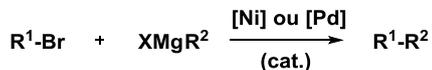
<sup>4</sup> (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *52*, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, *Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866-867.

<sup>5</sup> Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

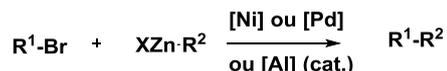
<sup>6</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.

génération de liaisons carbone-carbone, trois pionniers Heck, Negishi et Suzuki ont reçu en 2010 le prix Nobel.

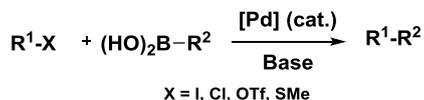
Réaction de Kumada-Corriu (1971)



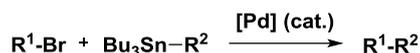
Réaction de Negishi (1978)



Réaction de Suzuki-Miyaura (1979)



Réaction de Stille (1978)



Réaction de Hiyama (1988)

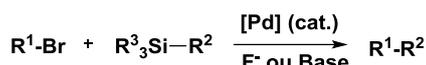


Schéma 1 : Couplage croisé des dérivés halogénés avec des organométalliques

Les catalyses au palladium et au nickel sont les plus employées. Le principe catalytique repose sur une séquence d'addition oxydante du métal de transition sur le partenaire halogéné suivie d'une transmétallation impliquant le partenaire organométallique et enfin d'élimination réductrice du catalyseur permettant de délivrer le produit de couplage (Schéma 2).

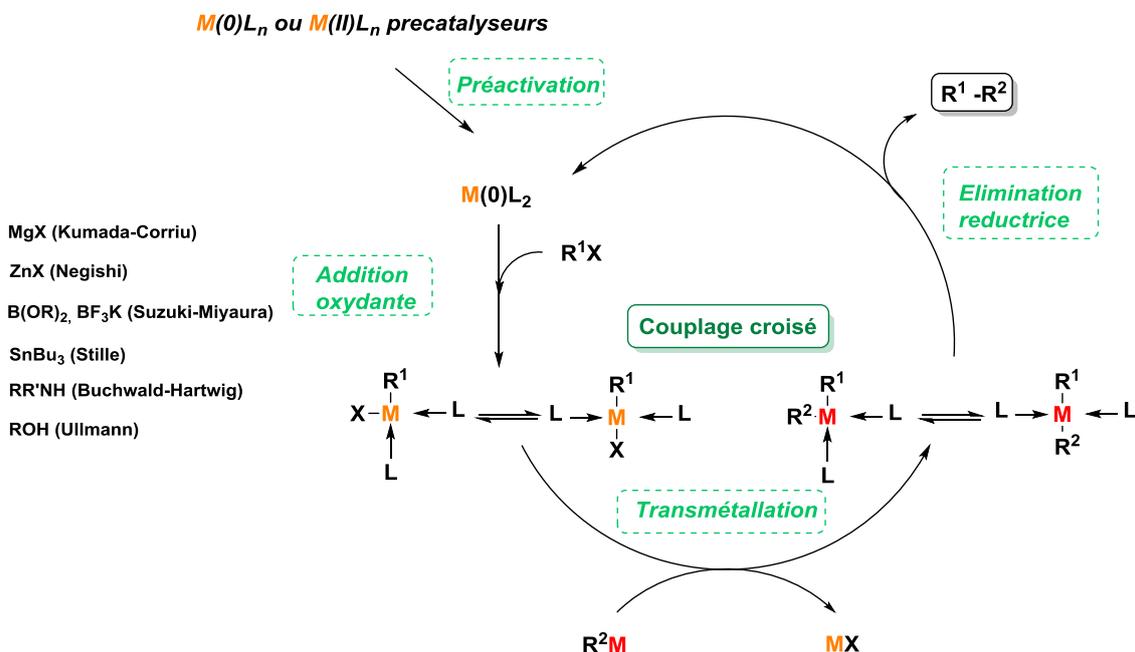


Schéma 2 : Mécanisme du couplage croisé

Paradoxalement, les premiers couplages croisés impliquant des liaisons C-H sans étape de pré-fonctionnalisation catalysés par les métaux de transition sont proposés dans la même décennie que les travaux sur le couplage croisé d'organométalliques avec les dérivés halogénés. Il s'agit des réactions cupro- et pallado-catalysées pionnières de Cadiot-Chodkiewicz<sup>7</sup>, et de Sonogashira<sup>8</sup> de fonctionnalisation CH d'alcynes terminaux vrais et d'alcènes ainsi que du premier couplage oxydant de Fujiwara-Moritani<sup>9</sup>. Ce dernier fait intervenir une double fonctionnalisation CH (couplage dit déshydrogénéant en raison de la perte formelle de deux atomes hydrogènes sans signifier la formation implicite de dihydrogène) (Schéma 3).

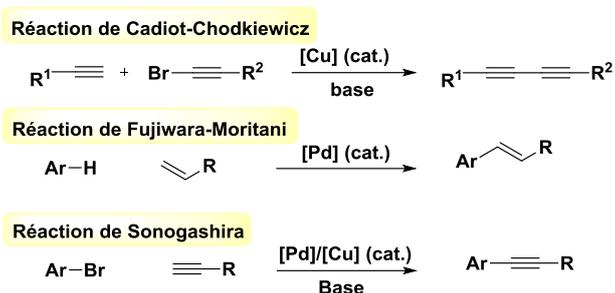


Schéma 3 : Réactions pionnières de fonctionnalisation C-H catalysées par le cuivre et le palladium

Ces réactions pionnières ont posé les bases d'un développement massif durant les deux dernières décennies de la fonctionnalisation CH catalytique qui est représentée schématiquement dans la figure 3.

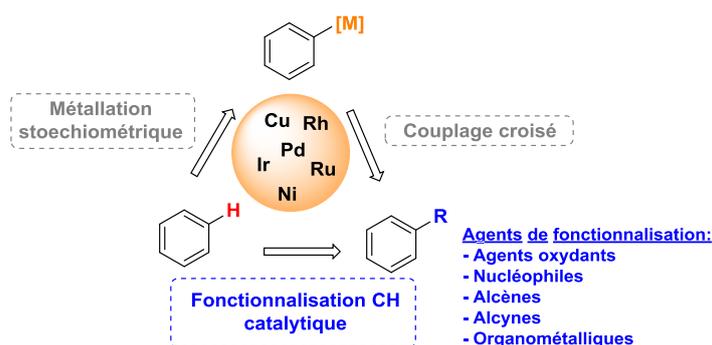


Figure 3 : Du couplage croisé à la fonctionnalisation C-H catalytique

<sup>7</sup> (a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819-869. (b) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. *In Chemistry of Acetylenes* Viehe, H. G., ed.; Dekker: New York, **1969**, 597.

<sup>8</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

<sup>9</sup> Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169.

La fonctionnalisation CH catalytique fait l'objet depuis une vingtaine d'années de travaux de plus en plus nombreux et originaux avec l'emploi de partenaires de couplage très variés tels que des agents oxydants, des nucléophiles, des alcènes, des alcynes et des organométalliques faciles d'accès et d'emploi. Par ailleurs, les couplages croisés catalytiques actuellement les plus étudiés sont les couplages dits substitutifs [CH/CX], décarboxylants [CH/CO<sub>2</sub>H], oxydants [CH/CM] et déshydrogénants [CH/CH]. Les travaux dans ce domaine ont fait l'objet d'un nombre très important de revues exhaustives (Schéma 4)<sup>10</sup>.

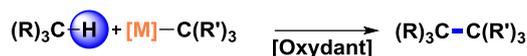
**Couplages croisés C-H/C-X**



**Couplages décarboxylants C-H/CO<sub>2</sub>H**



**Couplages oxydant C-H/C-M**



**Couplages déshydrogénant C-H/C-H**

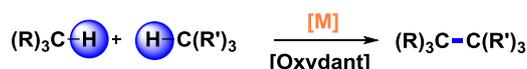


Schéma 4 : Couplage croisés catalytiques contemporains impliquant des liaisons CH

D'un point de vue mécanistique, la fonctionnalisation CH catalytique procède par une activation de la liaison C-H selon deux approches bien distinctes, interne et externe<sup>11</sup>. L'approche externe (Schéma 5) procède selon une activation indirecte du métal de transition, la liaison C-H étant activée par les ligands (carbo, oxo, azo, etc..) du métal par interaction agostique ou par transfert mono-électronique ou rebond radicalaire. Cette activation est notamment rencontrée dans les milieux biologiques et en particulier au sein des cytochromes P450 où un complexe fer-oxo participe aux processus métaboliques d'hydroxylation CH.

<sup>10</sup> (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236-10254. ; Pour exemples de couplages oxydant CH/CH : (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292. (d) Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3079-3117. (e) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787-8863.

<sup>11</sup>A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.

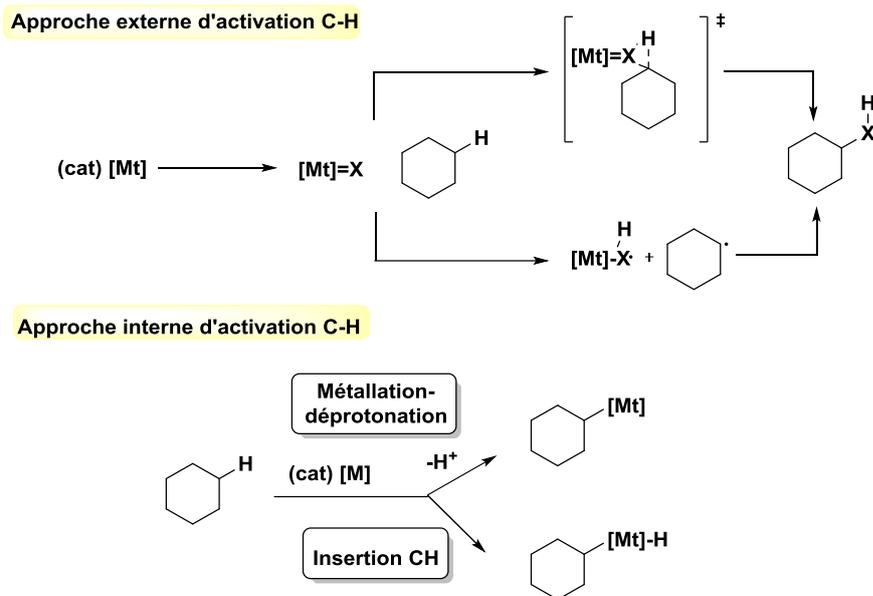


Schéma 5 : Deux approches générales d'activation de la liaison C-H par les métaux de transition

L'approche interne, plus répandue en méthodologie de synthèse, consiste en une interaction directe du métal de transition avec la liaison C-H conduisant à la formation d'un complexe organométallique (appelée activation vraie selon la définition de Shul'pin et Shilov<sup>12</sup>). Selon la nature du métal et son degré d'oxydation, deux processus peuvent opérer, l'insertion oxydante dans la liaison C-H ou la métallation-déprotonation obtenue principalement par deux modes d'activation : l'un est dit électrophile (carbocationique) et est opéré à l'aide de métaux à haut degré d'oxydation ou les super acides de Lewis tels que les zéolithes, le second électroniquement neutre consiste en un échange ou une métathèse<sup>13</sup> (Schéma 6).

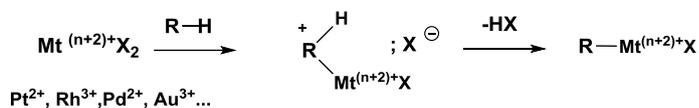
<sup>12</sup> A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.

<sup>13</sup> Revues Activation C-H: (a) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769. (b) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, I. C. Gerhardt, *Chem. Rev.* **2010**, 749–823. (c) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126. (d) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.

### Insertion oxydante



### Méallation-déprotonation électrophile



### Méallation-déprotonation concertée

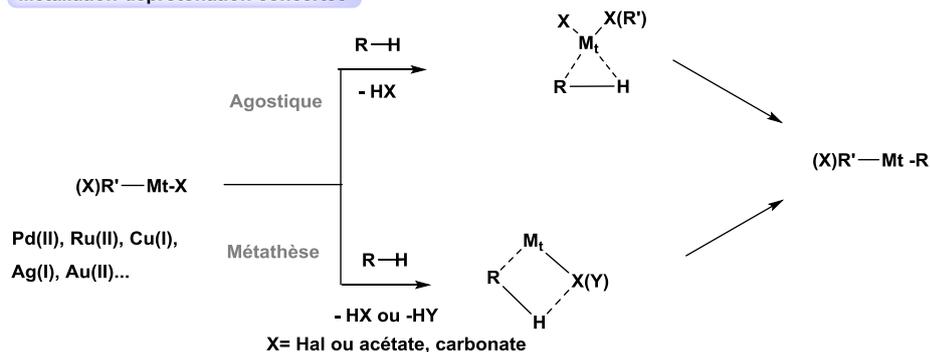


Schéma 6 : Méallation catalytique : Les deux grandes classes de processus d'activation C-H selon l'approche interne

## III. Analyse bibliographique de la fonctionnalisation CH pallado-catalysée d'(hétéro)aromatiques avec des partenaires halogénés

### 1. Introduction

La fonctionnalisation CH catalytique a fortement impacté la chimie hétérocyclique en proposant notamment des approches inédites de substitution<sup>15</sup>. Elle permet formellement de surpasser une des principales contraintes des couplages croisés standards liée à la génération d'hétéroaryl métaux souvent obtenus dans des conditions drastiques et qui sont parfois instables et rarement manipulables en dehors de milieux inertes. Plus économe en atomes et en étapes de pré-fonctionnalisation, la fonctionnalisation CH catalytique est plus chimio-sélective, à savoir plus économe en

étapes de protection et de déprotection des fonctions sensibles aux attaques nucléophiles.

Les travaux pionniers des équipes d'Ohta et de Miura<sup>14</sup> entrepris entre 1996 et 1998 ont porté sur l'arylation CH pallado-catalysée, sans et avec assistance au cuivre (I) d'une large gamme d'1,3-diazoles dans des conditions basiques par emploi de carbonates (Schéma 7). Il est montré de façon remarquable que la compétition de réactivité entre les deux sites, nucléophile (C5) et acide (C2), est conditionnée par la basicité intrinsèque du milieu réactionnel et l'emploi éventuel du Cu(I) comme adjuvant.

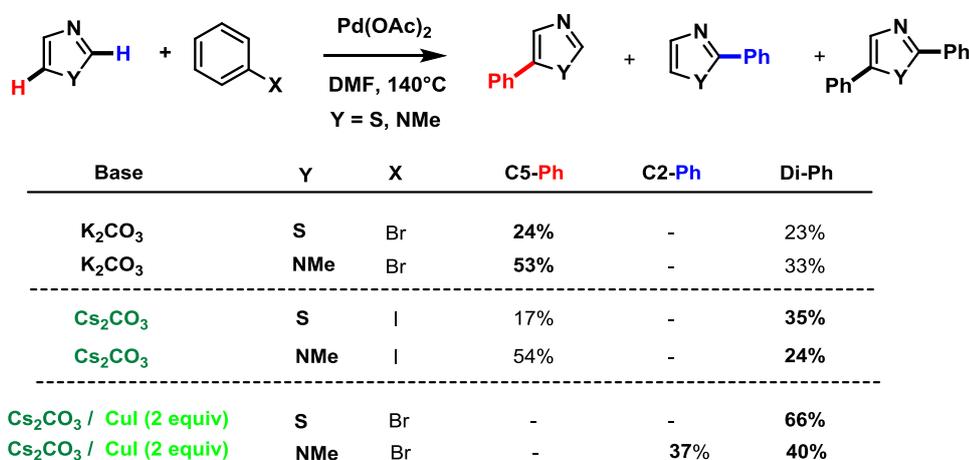


Schéma 7: Travaux pionniers de Miura en arylation C-H pallado-catalysée de 1,3-diazoles sans ou avec assistance de cuivre (I)

Depuis ces premières investigations, la fonctionnalisation CH catalytique d'hétérocycles catalysée au palladium (0) avec des partenaires halogénés, sans ou avec assistance du cuivre (I) a été principalement explorée si bien qu'elle s'affirme aujourd'hui comme la première méthodologie alternative aux couplages croisés traditionnels. De façon intéressante, le nombre important d'investigations des deux dernières décennies a conduit à une meilleure compréhension du processus clé de palladation catalytique. Ainsi quatre modes principaux sont actuellement retenus, la *palladation électrophile*, la *carbopalladation* et les *métallation-déprotonation électrophiles, concertées* (MDC) et *non concertées carbanioniques* (Schéma 8)<sup>15</sup>.

<sup>14</sup>S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.

<sup>15</sup> (a) Campeau, L. C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 1253-1254 (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193 (c) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 630-651.

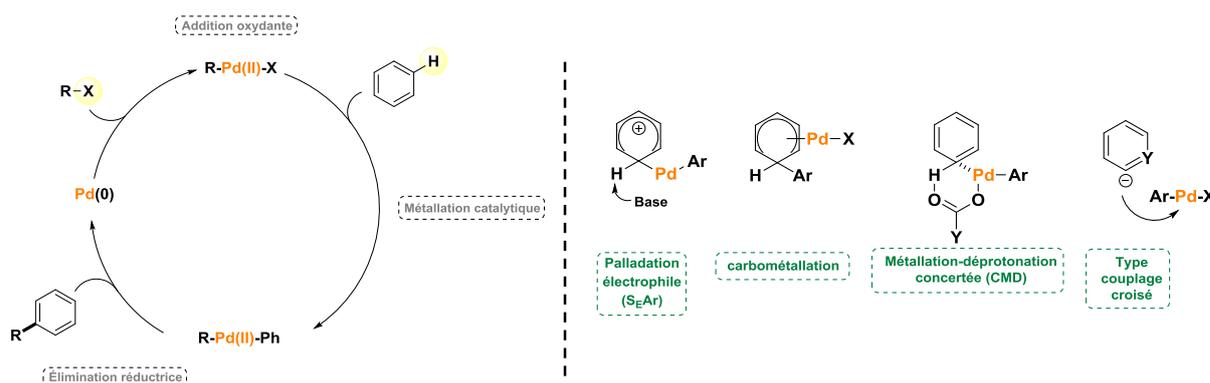


Schéma 8 : Principe catalytique et mode de métallation catalytique de la fonctionnalisation CH d'hétérocycles pallado-catalysée avec des dérivés halogénés.

Initialement utilisé par l'équipe de Miura, le cuivre (I) est également employé comme co-catalyseur avec le palladium (0) pour la fonctionnalisation CH pallado-catalysée des hétérocycles avec les dérivés halogénés (Schéma 9). Dans ce cas, le palladium assure le cycle standard de couplage croisé basé sur les trois séquences d'addition oxydante, de transmétallation et d'élimination réductrice. L'agent de transmétallation hétéroarylcuivre est obtenu par cupratation-déprotonation assistée par une base. Cette méthode est sélective des sites les plus acides tels que les positions C2 des 1,3-diazoles (Schéma 9).

(d) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584-1601. (d) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem*. **2016**, *8*, 3183-3194. (e) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058-1068. (f) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. (g) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714. (h) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866-4877. (i) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *34*, 6495-6516. (j) Schnürch, M.; Dastbaravardeh, N.; Ghobrial, M.; Mrozek, B.; Mihovilovic, M. D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2694-2730. (k) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294-307 (l) Shibahara, F.; Murai, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *25*, 624-636. (m) Hirano, K.; Miura, M. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 878-889. (n) Bonin, H.; Sautier, M.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 645-671. (o) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17-117. (p) Gayakhe, V.; Sanghvi, Y. S.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11944-11960. (q) Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683-8716 (r) Beromeo Bhetter, C.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol* **2016**, *6*, 2005-2049. (s) Rossi, R.; Lessi, M.; Manzini, C.; Marianetti, G.; Bellina, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1795-1896.

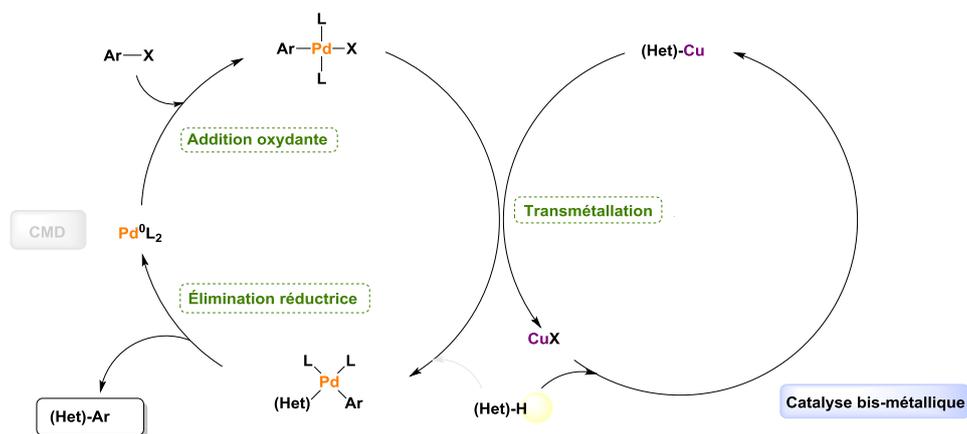


Schéma 9: Catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) de la fonctionnalisation CH d'hétérocyces avec des dérivés halogénés assistée par une base

Les travaux sur l'ensemble des séries d'hétérocyces standards étant actuellement très denses, l'analyse bibliographique est volontairement centrée à ce stade sur la présentation de quelques réactions de fonctionnalisation CH pallado-catalysées remarquables conduites selon ces quatre modes de métallation catalytique. Il s'agit d'illustrer principalement d'une part que la variété des modes de métallation catalytique est à l'origine de l'efficacité de cette catalyse sur une large gamme d'hétérocyces aux propriétés stéro-électroniques très différentes. D'autre part, nous verrons que cette catalyse offre plusieurs perspectives dans la diversité des sites de fonctionnalisation, des sites les plus acides aux sites les plus nucléophiles ainsi que les sites qualifiés 'intermédiaires' possédant une bonne balance nucléophilie/acidité.

## 2. Fonctionnalisation CH d'hétérocycles par carbopalladation Modes de métallation catalytique

La carbopalladation de type Heck a été retenue très tôt par le groupe de Lemaire comme mécanisme d'arylation CH en position  $\alpha$  de thiophènes<sup>16</sup>, et ce après avoir écarté la palladation électrophile suite à une étude avancée de l'influence de la présence de groupements électro-donneurs ou électro-accepteurs. De la même façon, Snieckus en 2008 écarte la palladation électrophile et la palladation-déprotonation concertée pour l'arylation CH d'imidazo[1,5-a]pyrazines<sup>17</sup> (Schéma 10), et ce en évaluant l'influence des effets électroniques et en déterminant l'effet isotopique (mesure du  $kH/KD$ ). Il opte ainsi pour un processus clé de carbopalladation.

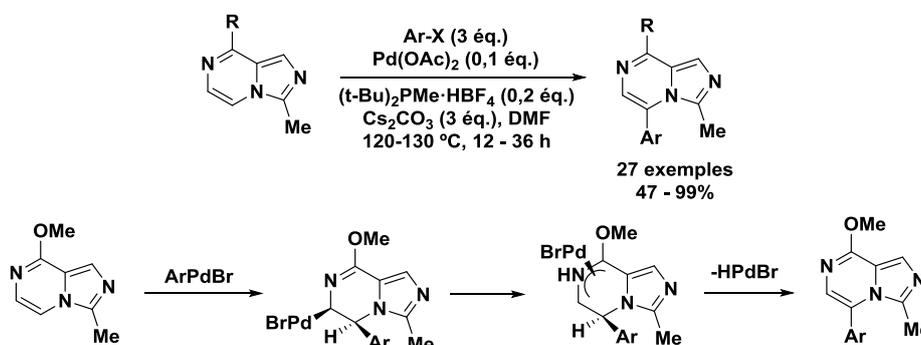


Schéma 10 : Arylation CH des imidazo[1,5-a]pyrazines avec des dérivés halogénés

Les équipes d'Itami<sup>18</sup> et Fu<sup>19</sup> ont plus récemment émis cette hypothèse, soutenue par des calculs DFT effectués afin de justifier l'arylation CH originale des positions C3 du thiophène (Schéma 11).

<sup>16</sup>L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49–55.

<sup>17</sup>J. X. Wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923–2926.

<sup>18</sup>S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622–14623.

<sup>19</sup>S. Y. Tang, Q. X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13866–13876.

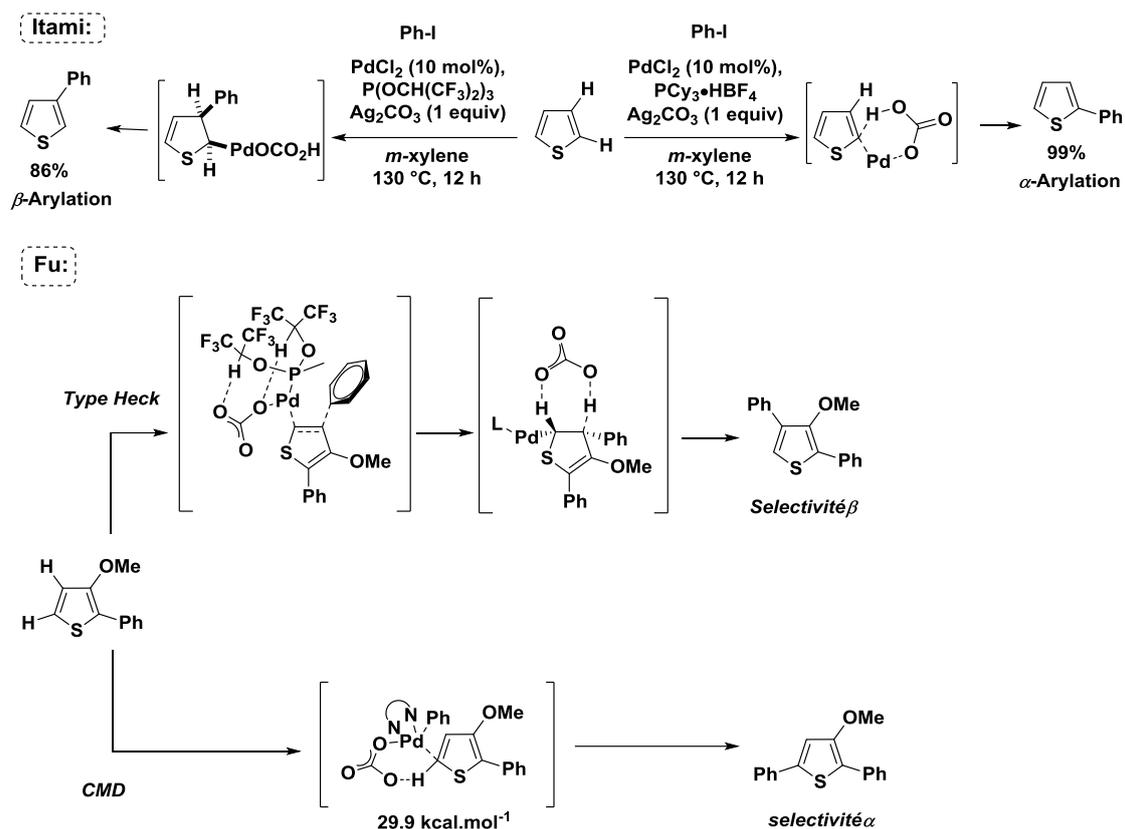


Schéma 11 : Fonctionnalisation CH pallado-catalysée des positions C2 et C3 du thiophène par MDC et carbopalladation d'Itami et Fu

### 3. La fonctionnalisation CH par Métallation-Déprotonation Électrophile (MDE)

Au cours de la première étude préliminaire de fonctionnalisation pallado-catalysée d'une large gamme de 1,3-diazoles avec des dérivés halogénés sous assistance basique, Miura<sup>16</sup> a retenu la palladation électrophile pour l'arylation CH pallado-catalysée de la position C5 hautement nucléophile d'imidazoles (Schéma 7, page 8, entrées 1 et 2).

En 2005, l'équipe de Sames propose une méthodologie d'arylation sélective de la position C3 nucléophile d'indoles<sup>20</sup> (Schéma 12). La palladation électrophile de type  $S_EAr$  est naturellement retenue. Elle est confirmée par un diagramme de Hammett qui

<sup>20</sup> B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050–8057.

montre clairement une réactivité exacerbée par la présence de groupements électro-donneurs.

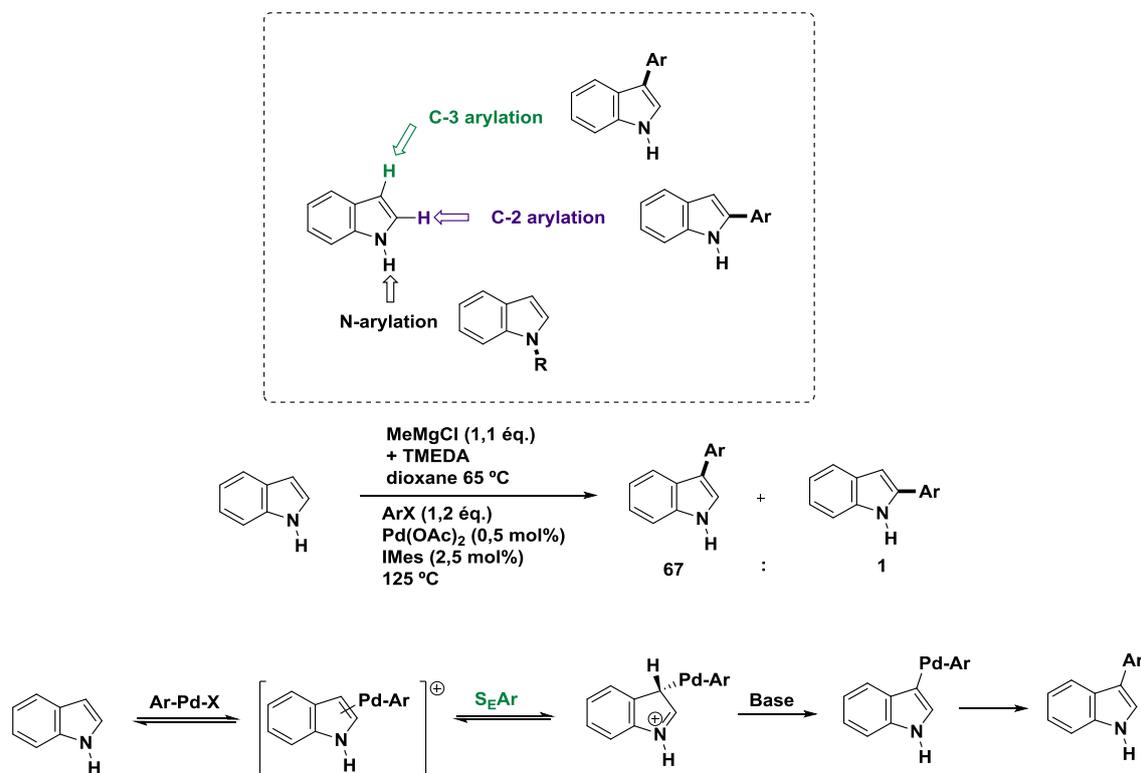


Schéma 12 : Fonctionnalisation CH en position C3 de l'indole par métallation catalytique électrophile de type  $S_EAr$  de Sames

Dans la même période, l'équipe de Gevorgyan propose une première méthodologie d'arylation et d'hétéroarylation CH d'indolizines catalysée par le palladium(0) et assistée par une base<sup>21</sup>. Là encore, des calculs DFT montrent que l'arylation CH a lieu sélectivement sur le site nucléophile possédant le plus fort coefficient de la HOMO, la LUMO étant principalement localisée sur l'unité pyridine (Schéma 13).

<sup>21</sup> V. G. Choul-Hong Park, Victoria Ryabova, Ilya V. Seregin, Anna W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159–1162.

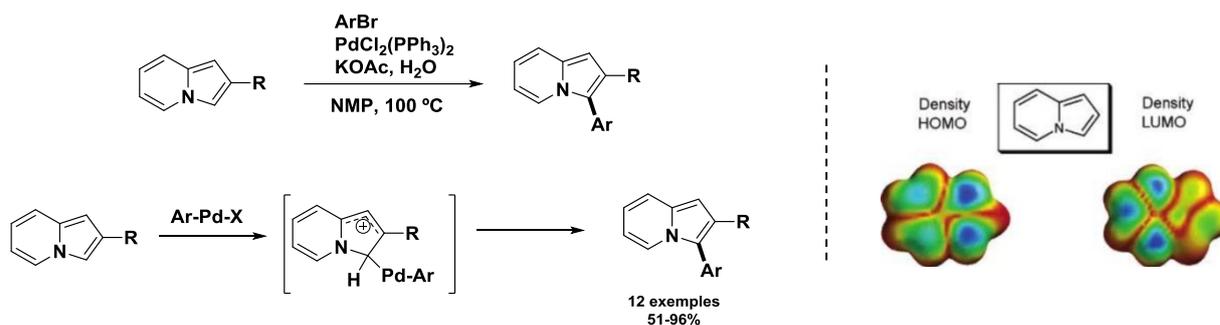


Schéma 13 : Arylation CH d'indolizines pallado-catalysée de Gevorgyan

#### 4. Fonctionnalisation CH par métallation-déprotonation concertée (MDC) assistée par une base

La métallation-déprotonation concertée (« MDC » abréviation utilisée en Français ou « CMD » comme abréviation utilisée en Anglais pour « concerted metallation-deprotonation ») est un mode de métallation catalytique qui consiste en l'interaction du palladium avec le carbone de la liaison agostique C-H concomitante à l'abstraction de l'hydrogène par attaque intra- ou inter-moléculaire de la base (typiquement acétate ou carbonate).<sup>16</sup>

D'un point de vue historique, ce mode de métallation catalytique appelé initialement substitution électrophile interne a été mis en évidence dans les années 60 en premier lieu en chimie inorganométallique pour activer le méthane (Schéma 14).<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Gol'dshleger, N. F.; Tyabin, M. B.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, *43*, 2174-2175.

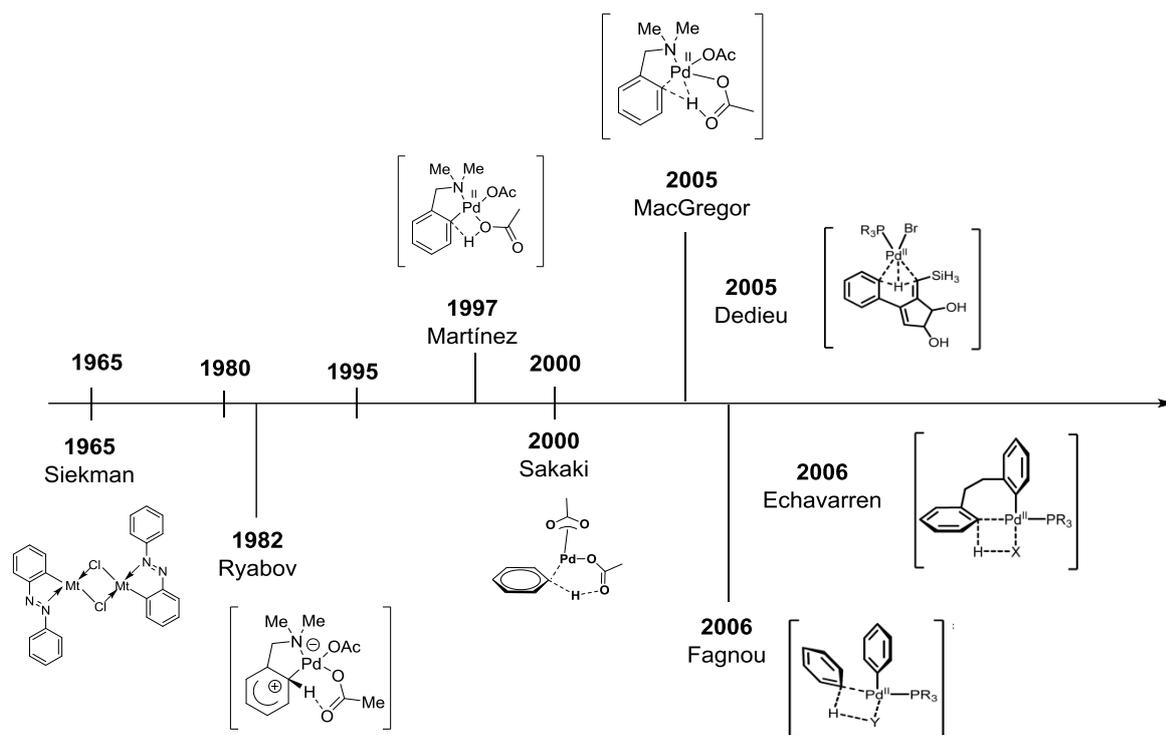


Schéma 14 : Repères historiques du développement de la métallation-déprotonation concertée (MDC)

Au cours de la même décennie, l'équipe de Siekman et Cope<sup>23</sup> propose la première métallation-déprotonation ortho-dirigée du benzène avec le platine et le palladium. Ce n'est que quelques années plus tard, en 1985, que l'équipe de Ryabov<sup>24</sup> accomplit une étude cinétique afin de mieux comprendre le mécanisme d'orthopalladation de *N,N*-diméthylbenzylamines et propose la formation d'un intermédiaire de Wheland suivie de la déprotonation interne par la base. En 1997, l'équipe de Martínez<sup>25</sup> rapporte l'abstraction concertée sans désaromatization du système benzénique considérée comme la première approche du mécanisme MDC. Par la suite Sakaki évalue en 2000 par calcul DFT la demande énergétique de la palladation-déprotonation concertée du benzène par le palladium diacétate.<sup>26</sup>

Ces travaux sont poursuivis en 2005 par l'équipe McGregor qui évalue par calculs DFT la palladation-déprotonation concertée ortho-dirigée d'une amine benzylique mettant en évidence une interaction agostique C-Pd-H supplémentaire, le palladium étant également chélaté à la fonction amine. La même année, l'équipe d'Echavarren

<sup>23</sup> A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.

<sup>24</sup> A. D. Ryabov, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1985**, 2629–2638.

<sup>25</sup> M. Gómez, J. Granel, M. Martínez, *Organometallics* **1997**, *16*, 2539–2546.

<sup>26</sup> S. Sakaki, S. Kai, M. Sugimoto, *Organometallics* **1999**, *18*, 4825–4837.

propose une étude approfondie du processus de palladation catalytique d'une réaction d'arylation CH intramoléculaire conduisant à des systèmes polyaromatiques constituant les briques moléculaires des fullerènes.<sup>27</sup> En particulier, la sélectivité 2 : 1 observée pour l'arylation CH intramoléculaire en faveur de l'unité benzénique électro-enrichie permet d'emblée d'écarter la palladation électrophile (Schéma 15).

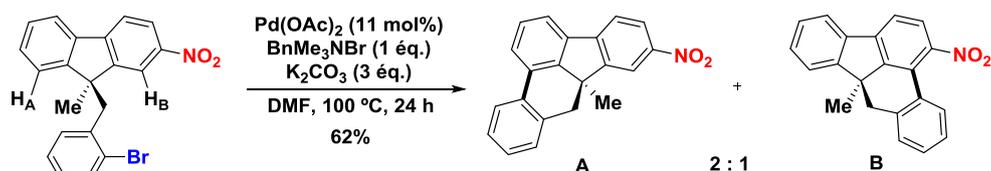


Schéma 15 : Synthèse de fragments de fullerènes d'Echavarren par arylation CH intramoléculaire: mise en évidence d'un mode d'activation différent de la palladation électrophile

Une étude supplémentaire de sélectivité d'arylation CH intramoléculaire mettant en compétition le noyau benzène nu avec d'une part le noyau benzène perdeutééré et perfluoré ainsi que la mise en évidence d'un effet isotopique significatif a permis d'écarter à nouveau la palladation électrophile. Une étude théorique supplémentaire a ensuite été confiée à l'équipe de Maseras<sup>28</sup> qui a calculé les demandes énergétiques des activations MDC avec l'assistance d'un halogène (type métathèse) ou d'un acétate. De façon remarquable, l'assistance de la base est plus efficace et permet d'abaisser la barrière énergétique du processus MDC de 19,2 kcal/mol. Par ailleurs, la palladation-déprotonation concertée du benzène perfluoré est également plus aisée que celle du benzène non substitué révélant ainsi que l'acidité du proton est un paramètre déterminant. Notons finalement que l'énergie d'activation de la MDC s'élevant 13.2 kcal/mol est particulièrement basse (Schéma 16).

<sup>27</sup> J. J. González, N. García, B. Gómez-Lor, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1286–1291.

<sup>28</sup> D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067

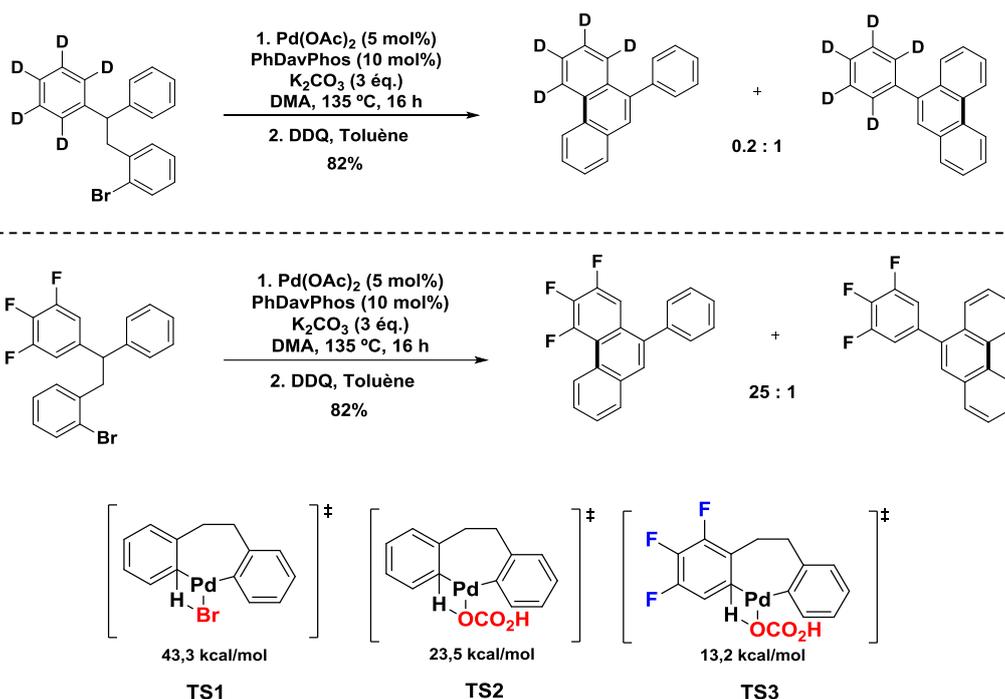


Schéma 16 : Modèle d'étude des paramètres déterminants de la palladation catalytique de l'arylation CH pallado-catalysée avec des dérivés halogénés assistée par une base

La même année, l'équipe de Fagnou a entrepris la même démarche pour la réaction d'arylation CH intermoléculaire du pentafluorobenzène avec des (hétéro)arènes halogénés en utilisant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base (Schéma 17).<sup>29</sup>

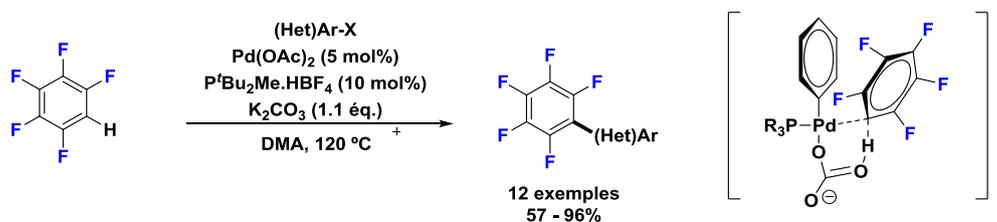


Schéma 17 : Réaction et mécanisme d'arylation CH intermoléculaire du pentafluorobenzène avec des arènes halogénés de Fagnou

Il a ainsi été démontré une efficacité accrue du processus lors de l'emploi d'acide pivalique<sup>30</sup>. La substitution du carbonate par le pivalate de potassium permet en effet un gain de 1,3 kcal/mol (Schéma 18).

<sup>29</sup> M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754–8756.

<sup>30</sup> M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.

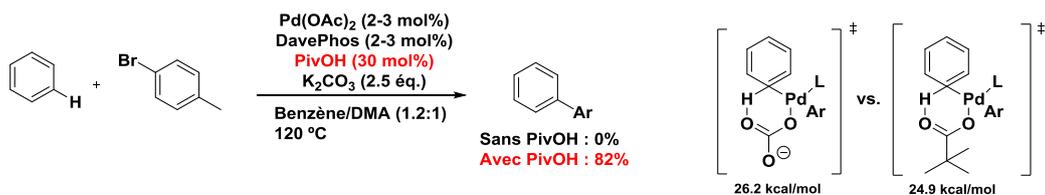


Schéma 18 : Arylation CH pallado-catalysée de Fagnou : effet déterminant de l'acide pivalique sur la MDC

Sur la base de ces faits expérimentaux, Fagnou a ainsi proposé deux voies mécanistiques de référence pour l'arylation CH d'arènes avec des (hétéro)arènes halogénés présentées dans le schéma 19 (voies **A** et **B**) ; la voie **A** d'activation standard basée sur l'utilisation de carbonate ; la voie **B** alternative d'activation au pivalate, le carbonate assurant la déprotonation de l'acide pivalique (Schéma 19).

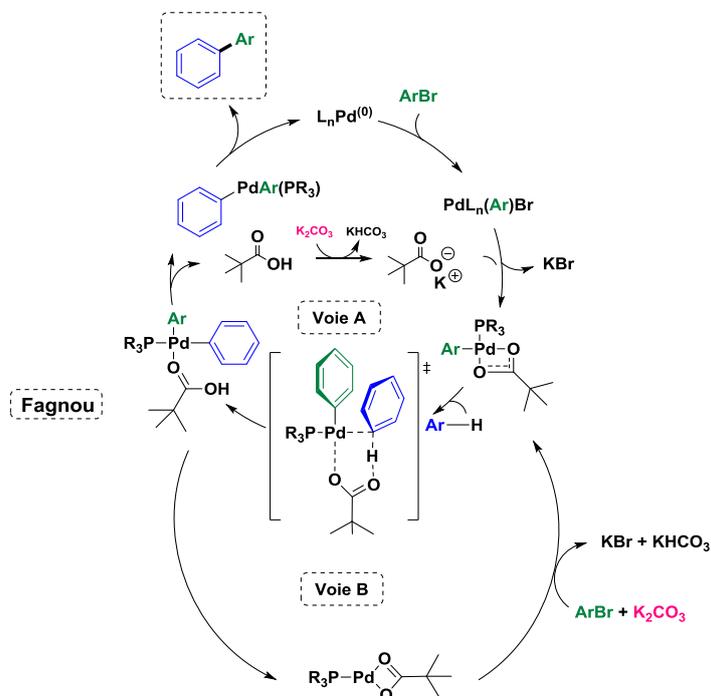


Schéma 19 : Les deux MDC assistées par le carbonate et le pivalate de Fagnou

Plus récemment, l'équipe de Gorelsky<sup>31</sup> a entrepris une étude générale d'évaluation d'arènes et d'hétérocycles afin d'estimer la faisabilité et la sélectivité des réactions d'arylation CH pallado-catalysées avec les dérivés halogénés. Ces investigations exhaustives montrent que d'une façon générale le processus de MDC est viable sur une

<sup>31</sup> S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.

gamme très élargie d'arènes et d'hétérocycles malgré des propriétés électroniques très variées ; les énergies d'activation étant comprises entre 33.9 kcal/mol (benzène) à 16.7 kcal/mol (thiazole *N*-oxydé) (Figure 4).

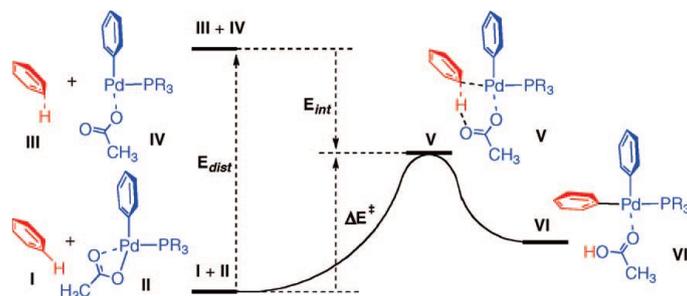
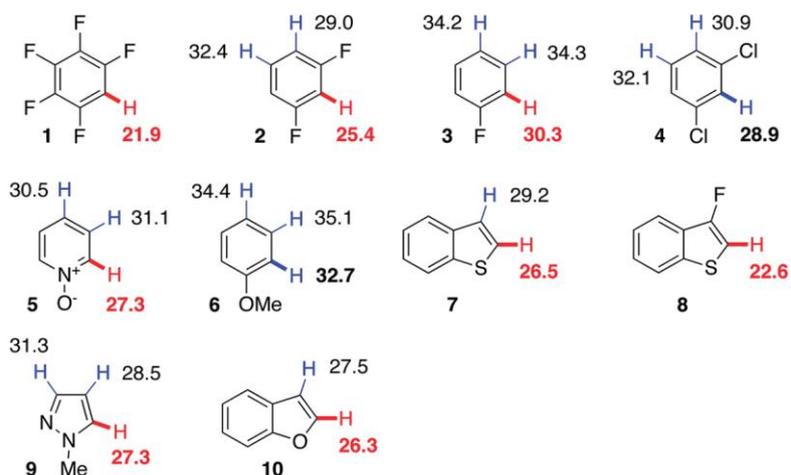


Figure 4 : Modèle de calcul de l'EA de la MDC décomposée en deux sous processus, la distorsion initiale de la liaison C-H retranchée de l'interaction stabilisante au complexe  $\sigma$ -arylpalladium carbonaté

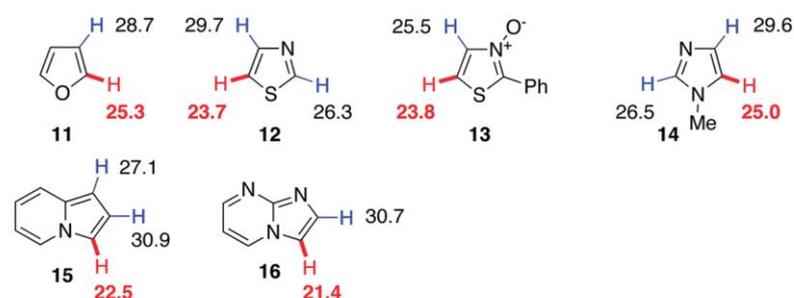
Sur la base d'une méthode de calcul de l'énergie d'activation de la MDC comme étant l'énergie de distorsion de la liaison C-H en dehors du plan du cycle aromatique (notée  $E_{dist}$ ) retranchée de l'énergie d'interaction stabilisante au complexe palladé (noté  $E_{int}$ ), Gorelsky<sup>32</sup> opère un classement des arènes et des hétérocycles en trois classes: (a) La *classe I* pour laquelle le paramètre déterminant de la sélectivité est l'énergie de distorsion de la liaison CH ; (b) La *classe II* pour laquelle le paramètre déterminant de sélectivité est l'énergie d'interaction stabilisante; (c) la *classe III* pour laquelle le paramètre déterminant de sélectivité est défini comme la meilleure balance entre l'énergie de distorsion et d'interaction stabilisante.

<sup>32</sup> S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658–668.

### Class I



### Class II



### Class III

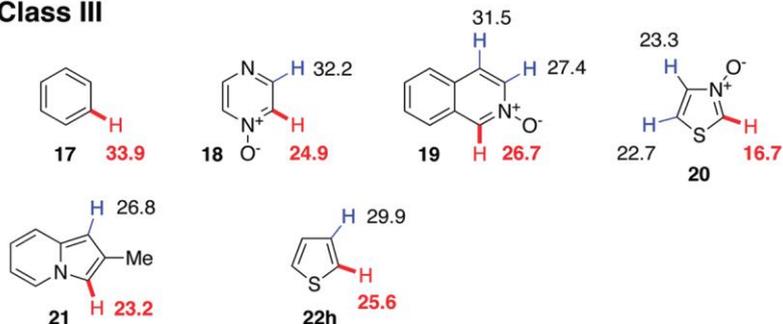


Figure 5 : Evaluation des EA de la MDC déterminées par calculs DFT sur une gamme élargie d'arènes et d'hétérocycles et classement selon les deux paramètres déterminants, l'énergie de distorsion de la liaison CH (Edist) et l'énergie d'interaction stabilisante au complexe  $\sigma$ -arylpalladium carbonaté (Eint)

Dans la même période, l'équipe de Lin a entrepris une étude théorique similaire de calcul d'énergie d'activation de la MDC catalysée par le cuivre (I) méthoxylé neutre ou chargé, le groupement méthylate participant à l'abstraction du proton (Figure 6).<sup>33</sup> Une

<sup>33</sup> M. Wang, T. Fan, Z. Lin, *Organometallics* **2012**, *31*, 560–569.

corrélation entre l'acidité et l'EA de la MDC a été mise à jour avec la tendance générale suivante : plus faible est l'acidité de la liaison C-H, plus grande est la barrière d'activation. Néanmoins, la force nucléophile du thiophène et du furane explique quant à elle la baisse significative d'EA comparativement à celle de l'imidazole moins nucléophile mais au pKa similaire.

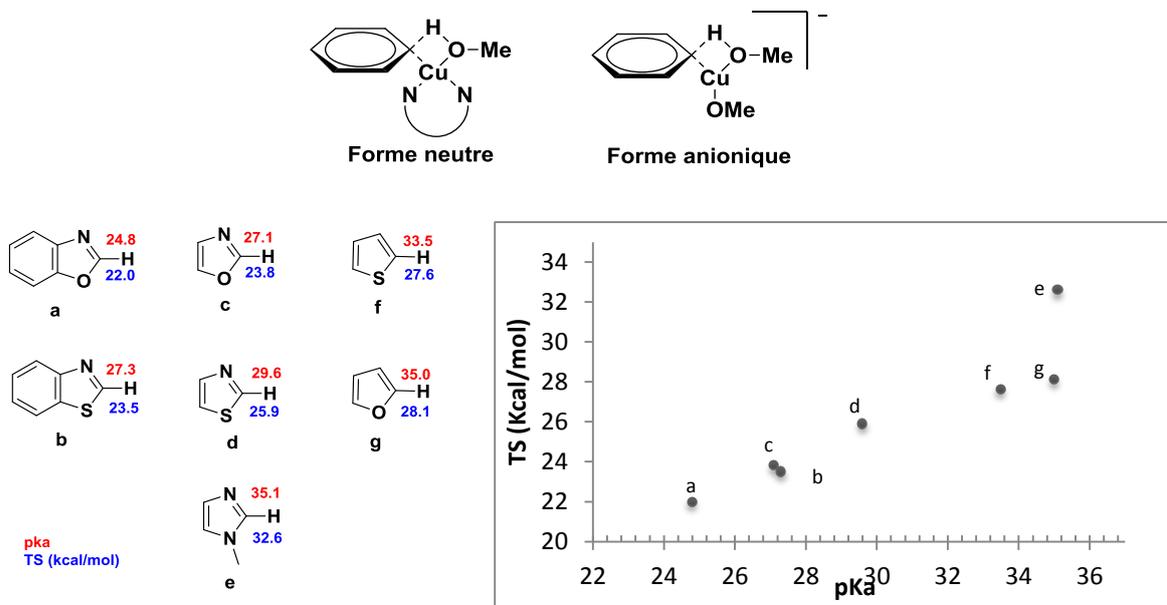


Figure 6 : Corrélation entre l'EA de cupratation via un mode MDC d'hétérocycles et leurs pKa de Lin

## 5. Fonctionnalisation CH par activation carbanionique assistée par une base avec assistance au cuivre (I)

Les travaux pionniers d'arylation CH d'hétérocycles catalysée au Pd(0) et assistée par le cuivre (I) ont été effectués par l'équipe de Miura dans les années 1990 à partir des séries imidazole, oxazole et thiazole<sup>8</sup> (Schéma 7, page 8). De façon remarquable, l'arylation est régiospécifique de la position C2 la plus acide (sites sensibles aux attaques par les bases fortes dits métallophiles). L'hypothèse émise est le rôle majeur du cuivre(I) dans l'étape clé de métallation catalytique suggérant pour la première fois la génération d'un complexe intermédiaire hétéroarylcuivre (Schéma 20).<sup>34</sup>

<sup>34</sup> S. De Ornellas, T. E. Storr, T. J. Williams, C. G. Baumann, I. J.S. Fairlamb, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 79–101.

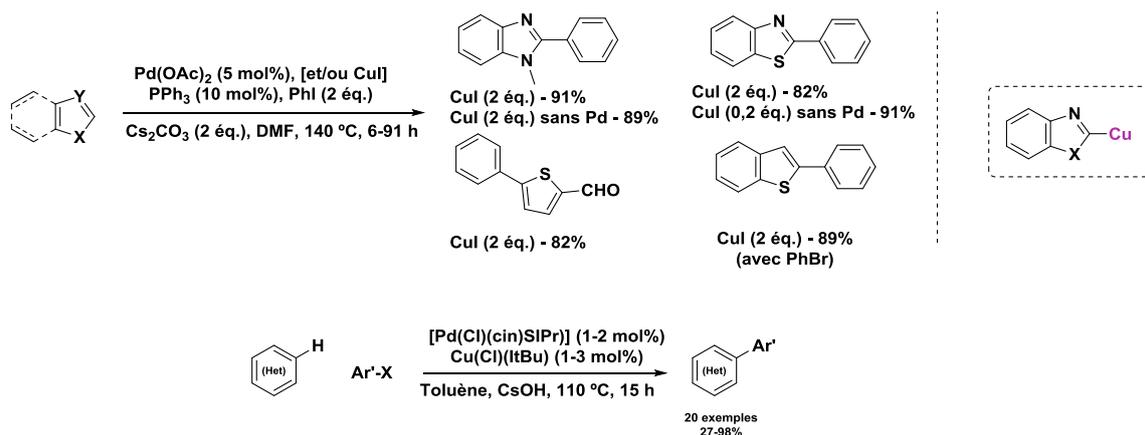


Schéma 20 : Exemples pionniers d'arylation CH pallado-catalysée d'1,3-diazoles assistée par le cuivre (I)

Ce n'est qu'en 2005 que l'équipe de Bellina et Rossi étudie plus en avant cette catalyse lors de la mise au point d'une méthodologie générale d'arylation CH régiosélective des positions C2 et C5 de l'imidazole (schéma 21)<sup>35</sup>. Ainsi, l'utilisation de CuI en quantité stœchiométrique et de CsF comme base permet l'arylation sélective de la position C2 la plus acide et ce sans ligand. A contrario, l'arylation CH en position C5 est obtenue sans emploi de cuivre(I) *via* une activation électrophile de type  $S_E\text{Ar}$  en accord avec la forte nucléophilie de cet hétérocycle.

<sup>35</sup> F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997–4005.

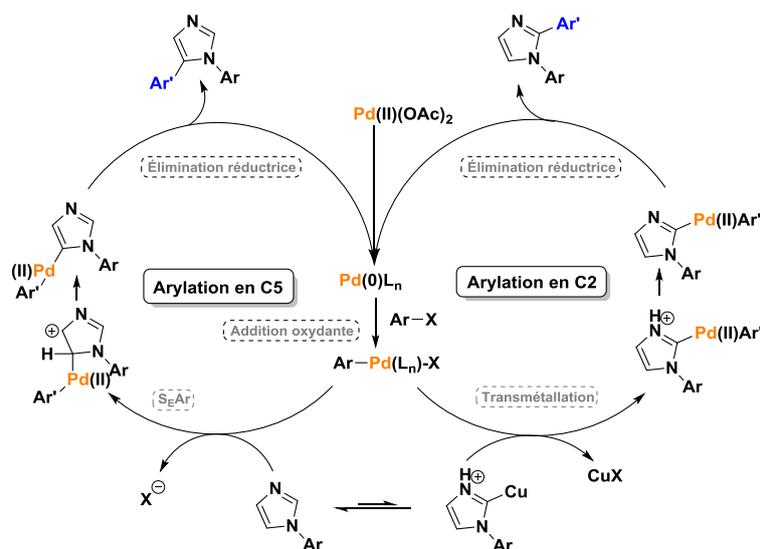


Schéma 21 : Mécanisme d'arylation CH des positions C2 et C5 de l'imidazole par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) et Pd(0) seul respectivement

D'un point de vue mécanistique, l'hypothèse retenue pour l'arylation CH du site C2 de l'imidazole est une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) ; le Pd(0) est impliqué dans une réaction de couplage croisé catalytique standard; l'agent de transmétallation est un complexe imidazol-2-yl cuivre(I) issu d'une réaction de cupratation catalytique de la position C2 de l'imidazole.

Dans la même logique, l'équipe de Daugulis qui a mis au point en 2007 une première méthodologie d'arylation CH catalysée par le Cu(I) seul avec des arènes halogénés (Schéma 22)<sup>36</sup>.

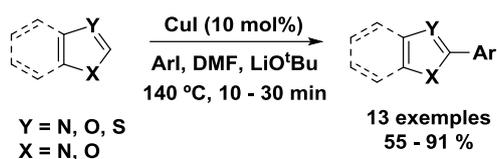


Schéma 22 : Arylation CH catalysée au Cu(I) d'1,3-diazoles avec des arènes halogénés de Daugulis

L'arylation CH d'une large gamme d'1,3-diazoles sélective de la position C2 métallophile a été réalisée. Un complexe benzoxazol-2-yl cuivre a également été isolé et remis en

<sup>36</sup> (a) H. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405 (b) H. Do, R. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192

réaction de couplage avec un dérivé halogéné afin de démontrer l'hypothèse de cupratation catalytique.

Par la suite, l'équipe de Bellina et Rossi a étudié l'arylation CH d'1,3-diazoles par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) sans utilisation de base dans deux solvants dipolaires aprotiques fortement électro-donneurs<sup>37</sup>, le DMF et le DMA. Deux possibilités de génération du complexe hétéroarylcuivre ont été proposées<sup>38</sup>. La première consiste en la complexation de l'hétérocycle au CuI qui exacerbe l'acidité de la position C2 pour conduire à la cupratation catalytique par activation carbanionique via une attaque externe de la base qui joue également le rôle de solvant (Schéma 23).

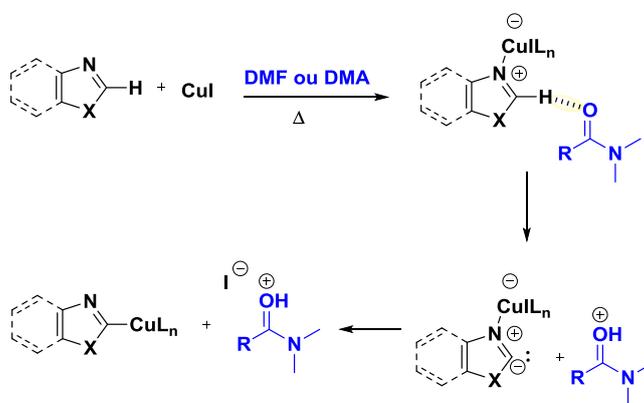


Schéma 23 : Cupratation catalytique carbanionique assistée par le DMF ou le DMA du benzo(thia)imidazole proposée par Bellina et Rossi

La seconde approche mécanistique de cupratation de la position C2 est basée sur une déprotonation préalable par la base sans assistance du Cu(I) conduisant au carbanion. Ce dernier est stabilisé en évoluant vers un intermédiaire phénolate par ouverture du noyau oxazole. Une étape finale de transmétallation avec le CuI conduit finalement à une fermeture métallante (Schéma 24).

<sup>37</sup> C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319 – 2358.

<sup>38</sup> F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774–790.

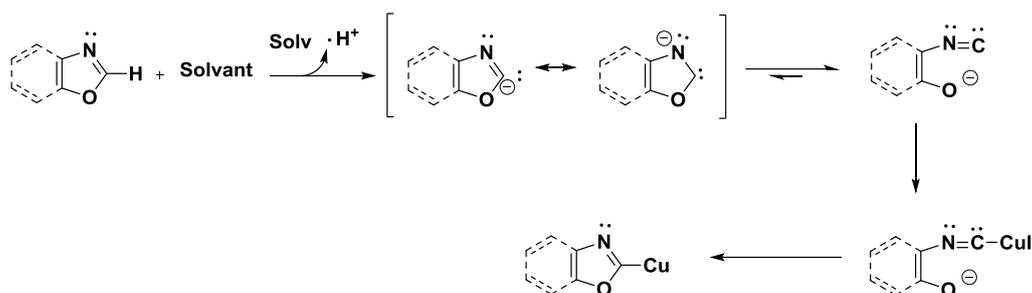


Schéma 24 :Cupration catalytique par déprotonation et transmétallation de Bellina

Plus récemment, l'équipe de Cazin<sup>39</sup> a proposé l'arylation CH des positions métallophiles d'hétérocycles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) avec des ligands carbéniques (NHC). Là encore un intermédiaire benzoxazol-2-yl cuivre a été préparé et utilisé comme agent de transmétallation pour appuyer l'hypothèse de la catalyse coopérative (Schéma 25).

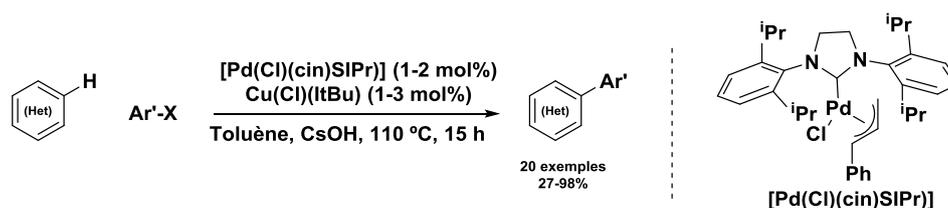


Schéma 25 : Arylation CH d'azoles par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) de Cazin

Depuis ces travaux de nombreuses méthodologies d'arylation CH d'hétérocycles par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) ont été proposées<sup>36</sup>. Les travaux ont notamment porté sur des biomolécules hétérocycliques polyazotées. À titre d'exemple, Hocek et Fairlamb ont proposé l'arylation directe de l'adénine, une des quatre nucléobases de l'ADN<sup>40</sup> (Schéma 26).

<sup>39</sup> M. Lesieur, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8927–8929.

<sup>40</sup> (a) I. Čerňa, R. Pohl, M. Hocek, *Chem. Commun.* **2007**, 4729–4730 (b) T. E. Storr, C. G. Baumann, R. J. Thatcher, S. De Ornellas, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5810–5821.

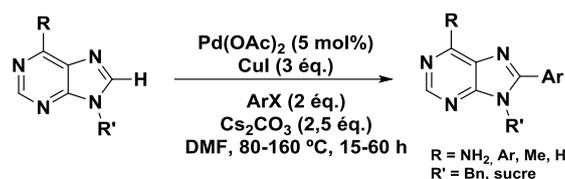


Schéma 26 : Arylation CH de l'adénine par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) avec des arènes halogénés de Fairlamb et Hocek

L'équipe d'Alami<sup>41</sup> a mis également au point une méthodologie d'arylation et alcénylation CH du noyau adénine en utilisant de façon originale le catalyseur de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>/C) (Schéma 27).

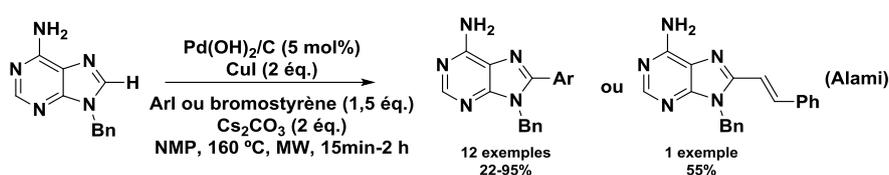


Schéma 27 :exemples d'arylation et alcénylation de l'adénine proposés par Alami

En 2011, l'équipe de Piguel<sup>42</sup> a proposé une méthodologie originale d'alcénylation CH pallado-catalysée assistée par le cuivre (I) de la position C8 des purines (Schéma 28) comportant un groupement labile en position 6. Ces dernières ont pu être mises à profit pour préparer dans un second temps des purines 6,8,9-trisubstituées.

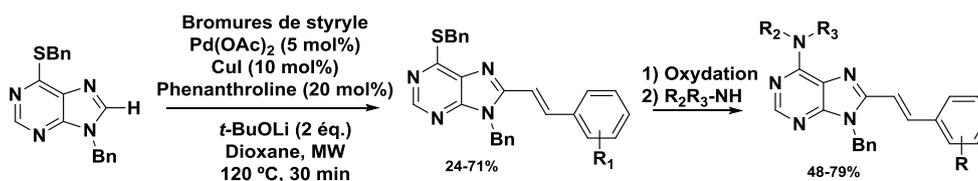


Schéma 28 : Alcénylation CH de positions C8 de purines avec des bromures de styryles par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) de Piguel

<sup>41</sup> S. Sahnoun, S. Messaoudi, J. F. Peyrat, J. D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7279–7283.

<sup>42</sup> R. Vabre, F. Chevot, M. Legraverend, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9542–9547.

## 6. Fonctionnalisation CH par métallation-déprotonation non concertée carbanionique (nCMD)

Les travaux pionniers de l'équipe de Miura d'arylation CH pallado-catalysée des oxazoles et thiazoles par activation au carbonate ont permis de mettre à jour l'importance de la basicité dans le contrôle de la sélectivité des positions C2 et C5 hautement compétitives. En particulier, il a été montré que dans les mêmes conditions catalytiques et expérimentales, la sélectivité pour la position C5 (plus nucléophile) avec le carbonate de potassium est inversée pour la position C2 (la plus acide) lorsque l'assistance du cuivre (I) est employée sans l'assistance de la base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Ces résultats suggèrent l'intervention de deux mécanismes d'activation CH distincts (Schéma 7, page 12).

La première étude mécanistique de cette catalyse a été proposée par l'équipe de Zhuravlev en 2006<sup>43</sup> au cours de l'étude de la réaction d'arylation régiosélective pallado-catalysée du benzoxazole sans assistance au cuivre (I) en utilisant le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans l'acétone (Schéma 29).

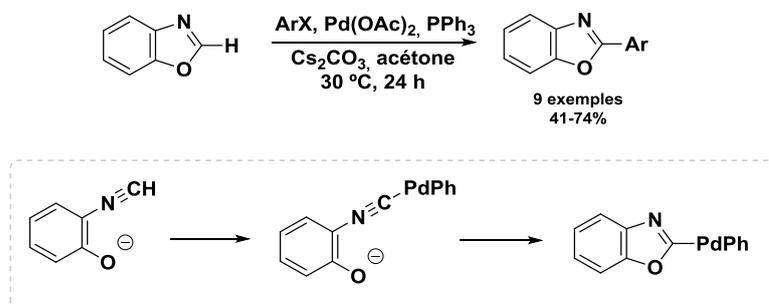


Schéma 29 : Arylation régiosélective palladocatalysée du benzoxazole et hypothèse de palladation catalytique carbanionique

Le mécanisme évoqué est une séquence de déprotonation conduisant à l'ouverture de cycle suivie d'une étape de transmétallation qui conduit à la refermeture de l'unité oxazole.

<sup>43</sup> (a) F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929–2932. (b) R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5824–5825 (b)

Dès 2005, notre laboratoire a entrepris une étude de la compétition de l'arylation CH pallado-catalysée des séries oxazole et thiazole sur les positions C2 et C5 assistée par une base carbonatée à partir des bioprécurseurs carboxylés en position 4 choisis comme plateformes d'étude.<sup>44a-c</sup> En accord avec les démonstrations de l'équipe de Fagnou, la MDC est sélectivement conduite en position C5 la plus réactive en utilisant une base de choix, le  $K_2CO_3$ , avec une phosphine standard, la  $PCy_3$  (Schéma 30).<sup>44d</sup> Par ailleurs, constatant la faible différence d'énergie d'activation en mode MDC déterminés par calculs DFT par le Pr Georges Dupas entre les positions C5 et C2 (moins de 1,5 Kcal/mol) dans les deux séries, l'emploi de *tert*-butylphosphine ( $P^tBu_3$ ) a ensuite permis de conduire sélectivement l'arylation en mode MDC sur la position C2 par introduction d'effets stériques dans la sphère catalytique pénalisant la MDC sur la position C5 la plus encombrée.<sup>44d</sup>

En accord avec les observations de Miura, l'emploi de la base plus forte  $Cs_2CO_3$  dans les deux séries<sup>16</sup> permet d'orienter l'arylation sélectivement en position C2 la plus acide avec des iodures, bromures et chlorures d'aryles ; les meilleurs résultats sont obtenus avec une phosphine de Buchwald encombrée et moyennement électro-donneuse, la CyJohnPhos (schéma 30).<sup>44b-c</sup>

---

<sup>44</sup>(a) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573-8577. (b) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909-2912. (c) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383-7386. (d) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450-14463. (e) L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375-4380.

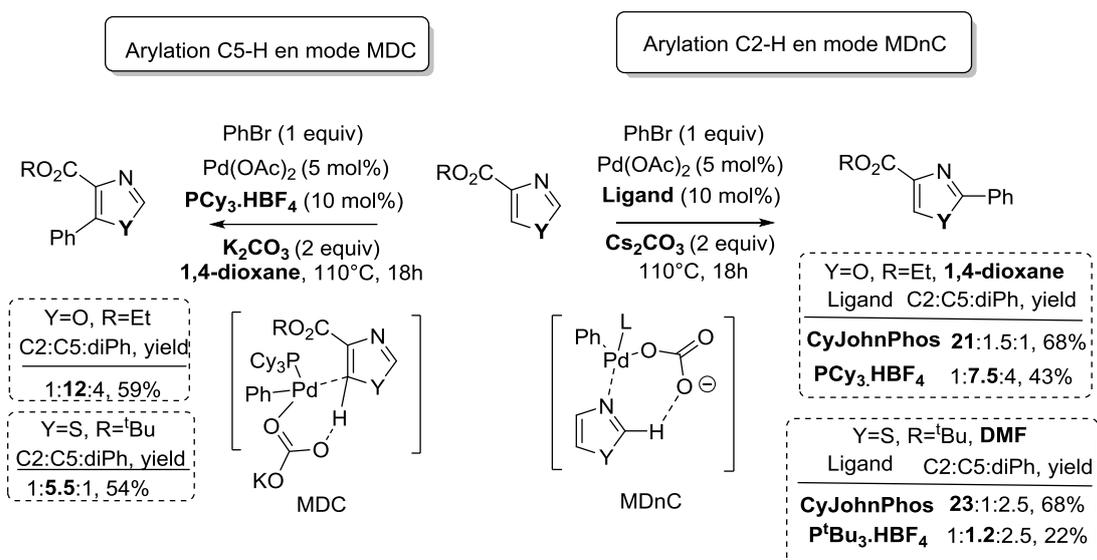


Schéma 30 : Méthodologie d'arylation C2-H et C5-H pallado-catalysée orthogonale en mode MDnC et MDC respectivement de Hoarau

L'ensemble de ces résultats expérimentaux plaide pour l'intervention d'un mode de métallation-déprotonation compétitif du MDC qui implique la formation d'un complexe d'interaction de l'hétérocycle avec le complexe  $\sigma$ -arylpalladium carbonaté ou halogéné suivi de l'attaque de la base interne ou externe (Figure 7). Il s'ensuit un transfert de charge négative sur le carbone C2 qui est immédiatement stabilisée par interaction au palladium, soit directement ou indirectement par formation d'un intermédiaire carbénique.

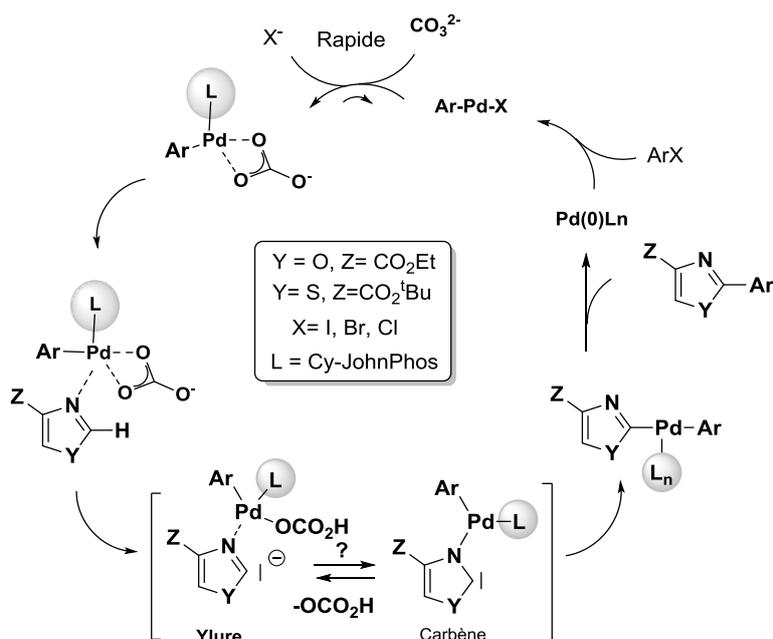


Figure 7 : Hypothèse de palladation-déprotonation non concertée carbanionique des oxa(thia)zole-4-carboxylates d'alkyle avec les dérivés bromés, iodés et chlorés par emploi du ligand Cy-JohnPhos étudiée par le groupe de Hoarau

Par la suite plusieurs observations expérimentales rassemblées dans la figure 8 ont permis de renforcer cette hypothèse mécanistique. D'une part, les réactions d'arylation CH des positions C2 des oxa(thia)zole-4-carboxylate d'alkyles avec le bromure de phényle comme partenaire et assistées par le carbonate de césium et de rubidium ont pu être inhibées par l'emploi d'une phosphine très riche en électrons, la  $P^tBu_3$ , et ce au profit du processus MDC de couplage (figure 8).<sup>44e</sup> Ensuite, en ralentissant considérablement le processus amont de substitution par le carbonate de l'atome de chlore au sein du complexe  $\sigma$ -phénylpalladium chloré issu de l'addition oxydante du métal sur le chlorobenzène, et ce par emploi également de  $P^tBu_3$ , une exaltation de la réactivité MDnC a pu être observée. Cette dernière plaide pour une intervention directe du complexe  $\sigma$ -phénylpalladium chloré avec une attaque externe de la base (figure 8).<sup>44e</sup>

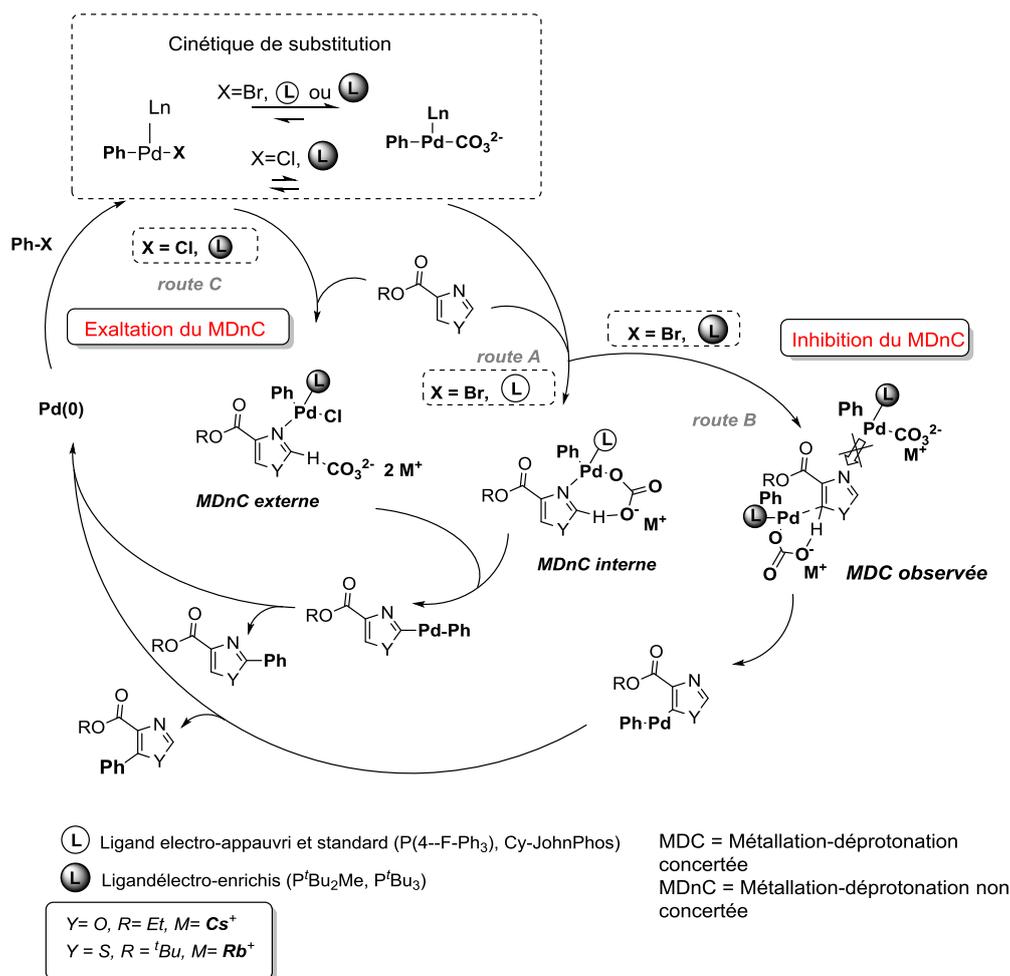


Figure 8 : Modèle affiné de métallation-déprotonation non concertée issu des expériences d'inhibition et d'exaltation de la réactivité par effets de ligand et d'halogène combinés

Très récemment des calculs DFT entrepris par le Pr Vincent Gandon de l'université Paris-Saclay ont permis de confirmer l'hypothèse de transfert de charge directe sur le palladium sans formation d'intermédiaire carbénique (figure 9). De façon remarquable, les énergies d'activation MDnC pour les 1,3-diazoles dans un modèle de charge nue simulant une forte basicité ont pu être déterminées pour la série oxa(thia)zole-4-carboxylate d'alkyle en accord avec la méthodologie d'arylation C2-H et C5-H orthogonale (Figure 9). Par ailleurs, les énergies d'activation MDnC ont également été déterminées pour une large gamme d'hétérocycles. Ils montrent d'une part la compétition des positions C2-H et C5-H sur une gamme importante d'1,3-diazoles

depuis les travaux pionniers de Miura et d'autre part que cette compétition est parfaitement corrélée à l'acidité du site C2-H<sup>45</sup>.

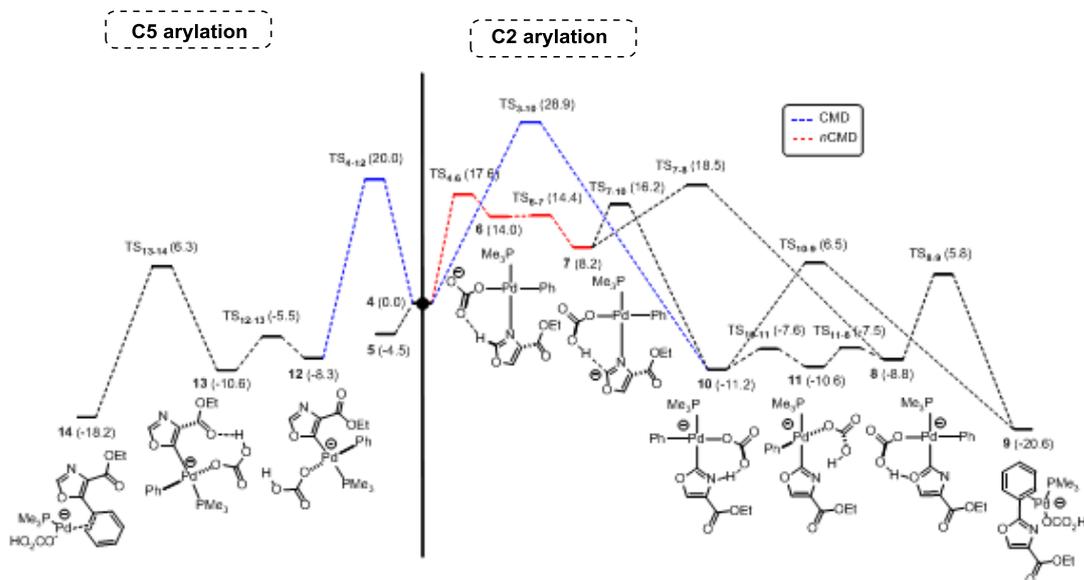


Figure 9 : Etude théorique de la compétition de l'arylation C2-H / C5-H de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle assistée par le carbonate en mode MDnC et MDC respectivement de Gandon et Hoarau

#### IV. Etude bibliographique de la fonctionnalisation CH catalytique d'hétérocycles pro-aromatiques intégrant un ou deux systèmes (thio)ester et (thio)amide.

##### 1. Introduction

Les hétérocycles pro-aromatiques sont une classe d'hétérocycles intégrant un/des systèmes (thio)ester ou (thio)amide secondaire (NH) existant sous deux formes tautomères, l'une préserve la fonction carbonyle non aromatique et l'autre iminoalcoole ou énolate aromatique. La classe des uraciles (Figure 10, séries **A** et **B**) est caractérisée par un système tautomérique double. Une autre série (Figure 10, séries **C**, **D** et **E**) rassemble les hétérocycles pro-aromatiques comportant un système *N*-

<sup>45</sup> Ces travaux sont en cours de publication

acylamidine dont les représentants à 5 et 6 chaînons sont les oxazolones, thiazolones, imidazolones (**C**, Figure 10), les oxazinones, thiazinones, pyrimidinones (**D**, Figure 10) et les benzoxazinones et quinazolinones (**E**, Figure 10).

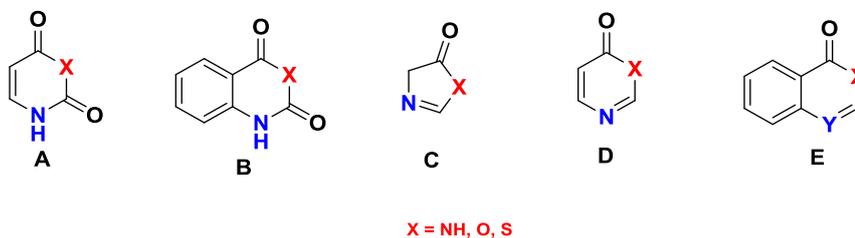


Figure 10 : Uraciles et hétérocycles pro-aromatiques intégrant un système *N*-acylamidine

Dans un contexte général de développement de méthodologies de fonctionnalisation CH pallado-catalysée et assistée par une base, des homologues structuraux aromatiques tels que les oxa(thia)zoles, imidazoles et benzimidazoles avec les partenaires de couplages halogénés traité dans le paragraphe précédent, les séries hétérocycles pro-aromatiques restent encore peu étudiées comme nous allons l'aborder dans la suite de cet état de l'art de ce domaine.

## 2. Fonctionnalisation CH catalytique pallado-catalysées assistée par une base des uraciles, oxazolones, quinoxalin-2-(1*H*)-ones et imidazolones 5,5-dialkylées

L'évaluation des uraciles a été envisagée par l'équipe de Hocek qui a mis au point une méthodologie d'arylation CH sélective des positions 5 et 6<sup>46</sup>. La catalyse au palladium permet l'arylation sélective de la position 5 sensible aux attaques électrophiles tandis que l'utilisation d'une co-catalyse au cuivre (I) conduit à l'arylation sélective du site le plus acide en position 6 (Schéma 31).

<sup>46</sup> M. Čerňová, R. Pohl, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3698–3701.

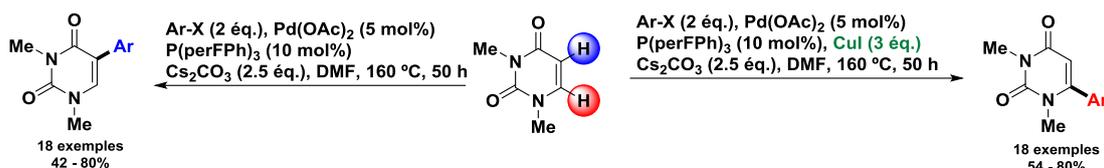


Schéma 31 : Arylation CH pallado-catalysée régiosélective des positions 5 et 6 d'uraciles de Hocek

Quelques années plus tard, la même équipe a étendu cette méthodologie pour la production d'uraciles protégés à l'aide de divers groupements protecteurs<sup>47</sup> : TMS, TBDMS, BOM, BZ, MEM, PMB (Schéma 32).

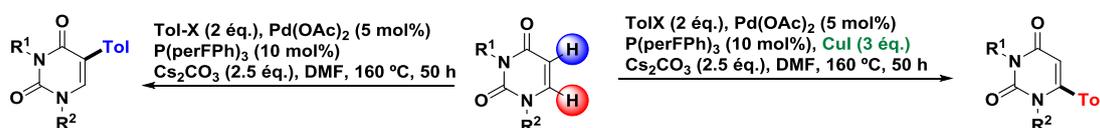


Schéma 32 : arylation CH pallado-catalysée régiosélective des positions 5 et 6 d'uraciles protégés

Les quinoxalin-2-(1H)-ones sont des briques moléculaires de produits pharmacologiques et de matériaux organiques<sup>48</sup>. Une méthodologie d'arylation CH oxydative de la position 3 a été développée en utilisant des acides arylboroniques comme partenaires de couplage dans le nitrométhane<sup>49</sup>. L'emploi d'eau comme solvant conduit au produit arylé en position 4 et réduit, le 3-phenyl-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one. La double arylation C3-H et N4-H a également été effectuée de façon concomitante (Schéma 33).

<sup>47</sup> M. Čerňová, I. Čerňa, R. Pohl, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5309–5319.

<sup>48</sup> (a) Deng, X.; Hu, J.; Ewton, D. Z.; Friedman, E. *Carcinogenesis* **2014**, *35*, 1968–1976. (b) Deng, X.; Mercer, S. E.; Sun, C. Y.; Friedman, E. *Genes & Cancer* **2014**, *5*, 337–347. (c) Deng, X.; Hu, J.; Cunningham, M. J.; Friedman, E. *Genes & Cancer* **2014**, *5*, 201. (d) Deng, X.; Mercer, S. E.; Sun, C. Y.; Friedman, E. *Genes & Cancer* **2014**, *5*, 22

<sup>49</sup> A. Carrër, J. D. Brion, M. Alami, S. Messaoudi, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3821–3830.

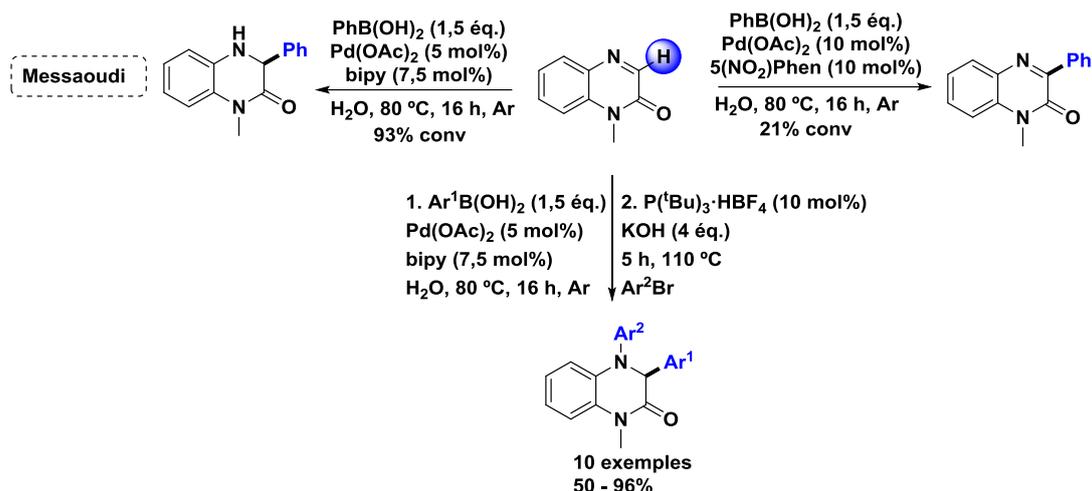


Schéma 33 : Arylation CH sélective de la position 3 des quinoxalin-2-(1H)-ones de Messaoudi par couplage oxydatif avec les acides arylboroniques

Les oxazolones, qui sont des intermédiaires synthétiques de divers hétérocycles mais également des précurseurs d'acides aminés ont été arylées en 2003 par catalyse au Pd(0) avec des bromures d'aryles par l'équipe de Hartwig<sup>50</sup> afin de proposer une nouvelle méthodologie de préparation d'acides aminés  $\alpha$ -arylés quaternaires (Schéma 34).

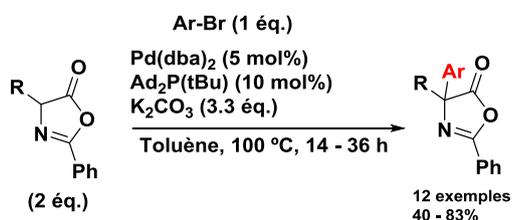


Schéma 34 : Arylation C4-H des oxazolones pallado-catalysée d'Hartwig

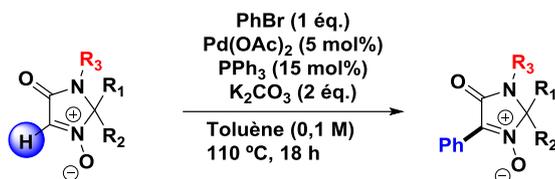
Les imidazolones 5,5-dialkylées ont été étudiées en 2012 par les équipes de Wang et Chen<sup>51</sup> ainsi que de Chavant<sup>52</sup>. L'équipe chinoise a proposé tout d'abord une méthodologie d'arylation CH pallado-catalysée sous activation basique avec des bromures d'aryles en opérant à partir des dérivés *N*-oxydés. Elle a été valorisée par la synthèse du GSK2137305, un alcaloïde aux propriétés biologiques anti-inflammatoires,

<sup>50</sup> X. Liu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1915–1918.

<sup>51</sup> H. Zhao, R. Wang, P. Chen, B. T. Gregg, M. M. Hsia, W. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1872–1875.

<sup>52</sup> E. Demory, D. Farran, B. Baptiste, P. Y. Chavant, V. Blandin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7901–7912.

anticancéreuses et antimétaboliques. Cette méthodologie est apparentée à celle de Fagnou d'arylation CH d'azines et du thiazole *N*-oxydés.<sup>53</sup> Bien que la réaction soit effective sans protection du second atome d'azote, l'utilisation de deux groupements protecteurs et notamment le 2,4-diméthoxybenzyl (DMB) permet une réaction quasi-quantitative (Tableau 1, entrée 3).



| Entrée | R <sub>3</sub> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> | Rendement [%] |
|--------|----------------|---------------------------------|---------------|
| 1      | H              | Cyclohexyl                      | 49            |
| 2      | Boc            | Cyclohexyl                      | 88            |
| 3      | DMB            | Cyclohexyl                      | 91            |
| 4      | DMB            | Me, Me                          | 94            |

Tableau1 :Etude de l'arylation C2-H d'imidazolones5,5-bisubstituées *N*-oxydées et *N*-protégées de Wang et Chen

Les performances de l'arylation sont optimales avec des dérivés bromés et arènes iodés ; Les arènes chlorés ou triflatés s'étant révélées des partenaires de couplage non adaptés. Par ailleurs, une gamme élargie de bromure d'aryles substitués par des groupements attracteurs ou donneurs ont pu être couplés avec des rendements comparables à partir de la série cyclohexylée.

L'équipe française<sup>53</sup> a quant à elle développé une méthodologie d'arylation CH de la position C2 d'imidazolones 5,5-dialkylées *N*-oxydées et *N*-méthylées avec des bromures d'aryle catalysée au Pd(0) en utilisant le cuivre (I) ou l'acide pivalique comme adjuvant (Schéma 35).

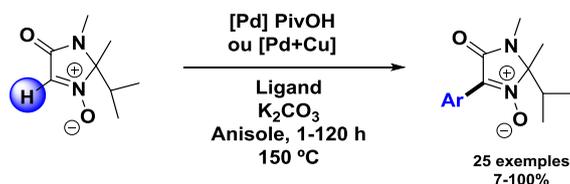


Schéma 35 : Arylation CH de position C2 d'imidazolones 5,5-dialkylées *N*-oxydées et *N*-méthylées de Chavant

<sup>53</sup> L. Campeau, D. R. Stuart, J. Leclerc, E. Villemure, H. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306.

**V. Etat de l'art de la fonctionnalisation CH catalytique pallado-catalysées assistée par une base des hétérocycles pro-aromatiques intégrant un système *N*-acyl-amidine.**

**1. Introduction : Présentation et analyse de la réactivité du système *N*-acylamidine dans les processus de métallation catalytique**

Comme présenté dans l'introduction de ce chapitre, les hétérocycles intégrant un système *N*-acylamidine constituent une classe d'hétérocycle pro-aromatique dont les chefs de file sont l'imidazolone, la quinazolinone et la pyrimidinone. Ces hétérocycles sont des motifs structuraux rencontrés dans plusieurs molécules naturelles parmi lesquelles une protéine fluorescente (GFP) ainsi que dans de nombreuses molécules d'intérêt pharmacologique dont la plus célèbre est le médicament Viagra. Plusieurs représentants sont rassemblés dans figure 11.

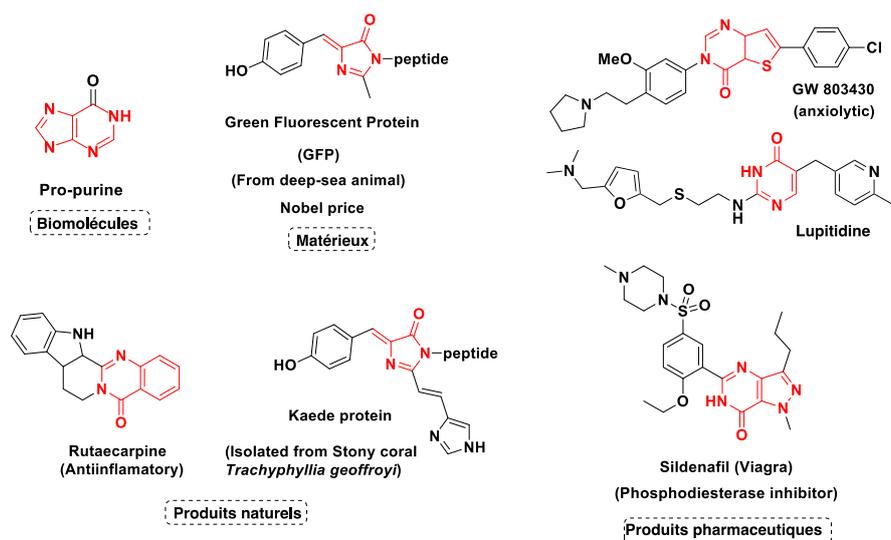


Figure 11 : Quelques représentants de molécules naturelles, de biomolécules, de matériaux et d'un médicament articulés autour d'un hétérocycle pro-aromatique à système *N*-acylamidine

D'un point de vu structurel, le système *N*-acyl amidine comporte un atome d'azote à caractère acide (NH). La tautomérie de la fonction amide exalte l'acidité du proton C2-H, la situant entre celle de l'oxazole ( $pK_a = 25$ ) et du thiazole ( $pK_a=30$ ) (Figure 12).

A contrario, le caractère nucléophile du site C2 dépendra de l'équilibre avec la forme tautomère aromatique homologue structurel des oxazoles, thiazoles et imidazoles par exemple. Par contre, l'atome d'azote N1 riche en électron peut être le siège d'une complexation métallique. En conséquence, sur la base de l'état de l'art de la fonctionnalisation CH des 1,3-diazoles pallado-catalysée assistée par une base, axée sur une description des principaux paramètres des quatre modes de métallations catalytiques, le système *N*-acylamidine apparait comme un très bon candidat au processus de palladation-déprotonation carbanionique sans ou avec assistance du cuivre (I) même si la déprotonation-métallation concertée (MDC) ne peut pas être totalement exclue.

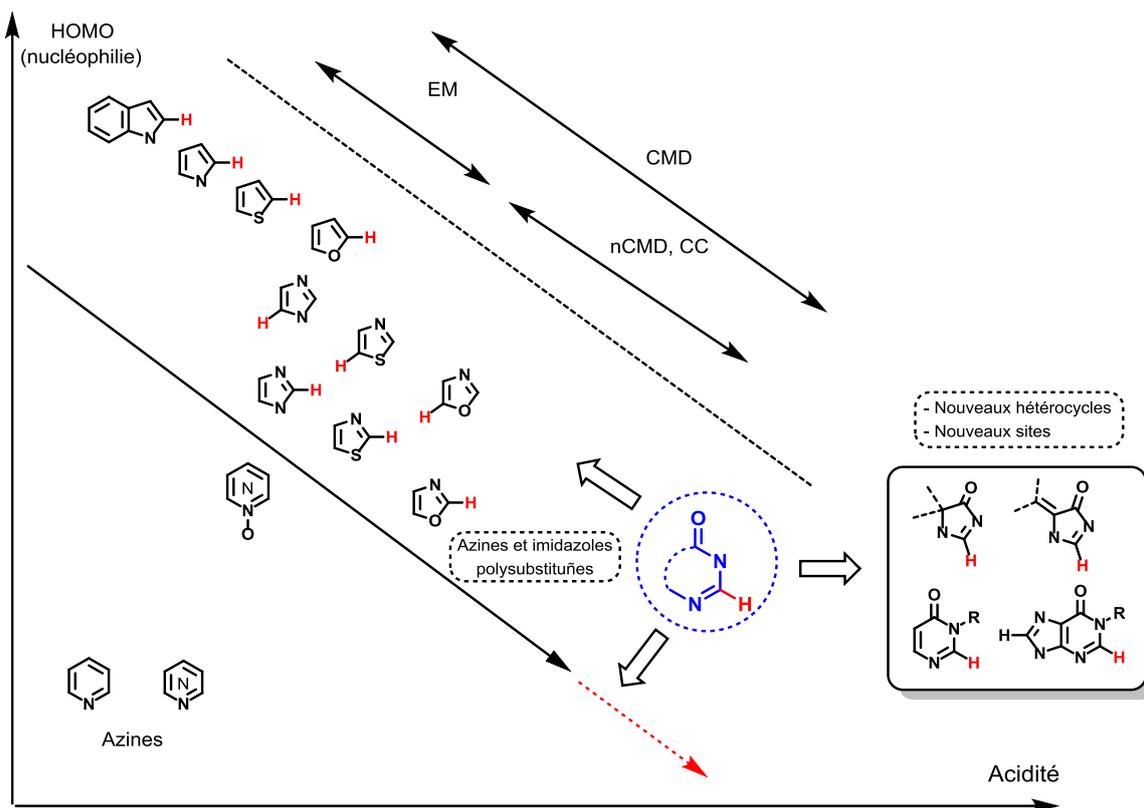


Figure 12 : Hypothèse du prévision de réactivité dans les modes de palladation ou cupration catalytique assistée par une base

Par la suite nous allons décrire l'état de l'art de l'arylation CH des séries quinazolines qui représentent les travaux pionniers de la fonctionnalisation CH des hétérocycles pro-aromatiques intégrant un système *N*-acylamidine. Nous aborderons ensuite les travaux pionniers du laboratoire portant sur l'arylation CH pallado-catalysée des imidazolones sur la base de l'analyse de la réactivité décrite ci-dessus.

## 2. Travaux pionniers dans l'arylation CH pallado-catalysée en série quinazolinone

La quinazolinone est très largement utilisée comme plateforme moléculaire en drug-design. Plusieurs médicaments actuellement sur le marché comportent le motif

quinazolinone comme la méthaqualone (effets sédatifs), l'albazonazole (anti-fongique) ou le raltitrexed (traitement du cancer d'intestin) (Figure 13).<sup>54</sup>

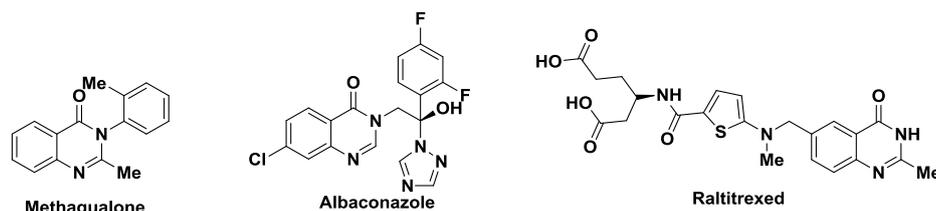


Figure 13 :Exemples de quinazolinones avec des applications pharmacologiques

Les premiers travaux réalisés en 2003 par l'équipe d'Harayama ont porté sur la construction originale du squelette de la luotonine A, un produit naturel aux propriétés cytotoxiques<sup>55</sup>, qui a été obtenu par arylation CH pallado-catalysée intramoléculaire assistée par l'acétate avec une 2-bromoisoquinoléine et une quinazolinone comme partenaires de couplage. Une stratégie similaire a ensuite été utilisée pour la préparation du produit naturel, la rutaecarpine, qui possède des propriétés anti-inflammatoires. L'équipe d'Herr a également préparé la luotonine A selon la même stratégie à partir d'un précurseur chloré (Schéma 36).<sup>56</sup>

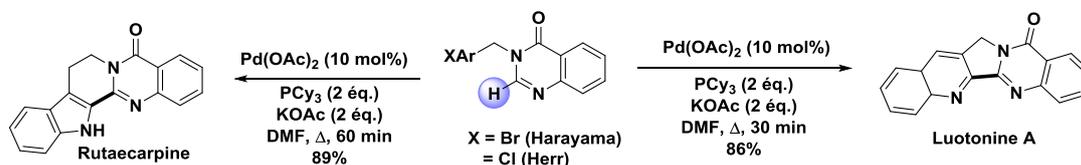


Schéma 36 : Synthèse de la Luotonine A et Rutaecarpine par arylation CH intramoléculaire impliquant l'unité N-acylamidine de la quinazolinone d'Harayama et d'Herr

La première réaction d'arylation intermoléculaire sur la quinazolinone a été proposée par l'équipe de Kusurkar en 2013 en utilisant le 2-chloro-3-formylindole comme partenaire de couplage. Elle a été appliquée à la synthèse de la rutaecarpine et de la bouchardatine. De façon remarquable, l'arylation CH pallado-

<sup>54</sup> A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, Arshia, M. Ishtiaq, K. M. Khan, *Expert Opin Ther. Pat.* **2018**, *28*, 281–297.

<sup>55</sup> a) Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10645-10649 b) Harayama, T., Morikami, Y., Shigeta, Y., Abe, H., & Takeuchi, Y. *Synlett*, **2003**, *6*, 847-848.

<sup>56</sup> Herr, J.; Nacro, K.; Zha, C. C.; Guzzo, P. R.; Peace, D.; Friedrich, T.D. *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4237-4246

catalysée a pu être conduite à partir de la quinazolinone *N*-alkylée mais également non protégée avec un rendement de 68% (Schéma 37).<sup>57</sup>

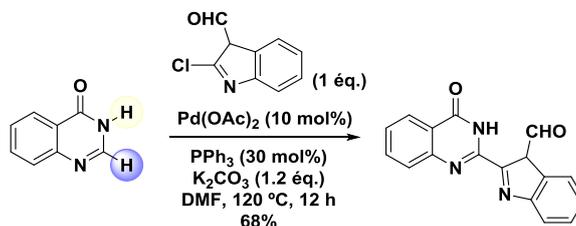


Schéma 37 : Arylation CH pallado-catalysée de la position C2 de la quinazolinone non protégée de Kusurkar

Plus récemment, l'équipe de Tamura et Yamada ont réalisé la première alkylation CH de la position C2 de la quinazolinone *N*-méthylée catalysée au Ni(0) à l'aide d'un acide de Lewis, le MAD, qui permet la formation d'un intermédiaire benzopyrimidinium (Schéma 38).<sup>58</sup>

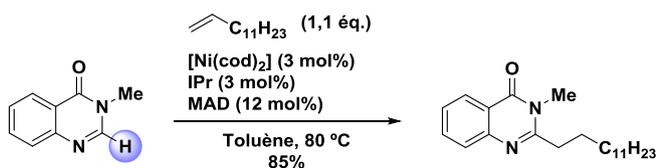


Schéma 38 : Arylation CH de la position C2 de la quinazolinone catalysée au Ni(0) et activée par le MAD de Tamura et Yamada

Au cours de l'année 2015, Besson et Fruit ont entrepris une étude approfondie de la réaction de Kusurkar (Schéma 39) afin de proposer une première méthodologie générale d'arylation CH pallado-catalysée de la quinazolinone *N*-benzylée avec des iodures d'aryle. Elle est basée sur l'utilisation d'une co-catalyse au *tertio*-butylate de cuivre formé préalablement par la mise en présence du Cu(I) avec le *tertio*-butylate de lithium. La réaction développée utilise également un chauffage aux micro-ondes<sup>59</sup>.

<sup>57</sup> Kusurkar, R. S.; Naik, N. H.; Urmode, T. D.; Sikder, A. K.; *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 1112–1114.

<sup>58</sup> R. Tamura, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 5679–5682.

<sup>59</sup> S. Laclef, M. Harari, J. Godeau, I. Schmitz-Afonso, L. Bischoff, C. Hoarau, V. Levacher, C. Fruit, T. Besson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700–1703.

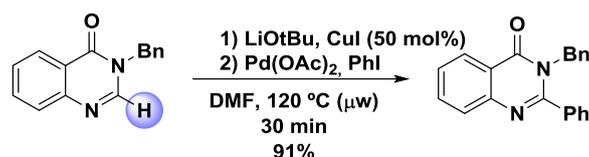


Schéma 39 : Arylation C2-H intramoléculaire de la quinazolinone avec des iodures d'aryle catalysée par le Pd(0) et co-catalysée par le *tertio*-butylate de cuivre de Fruit et Besson

Une méthodologie d'arylation CH régiosélective des unités benzothiazole et quinazolinone de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one a ensuite été mise au point basée sur l'emploi de *tertio*-butylate de cuivre et de la DBU respectivement. Elle est utilisée pour la synthèse de nouveaux inhibiteurs de kinases (Schéma 40).<sup>60</sup>

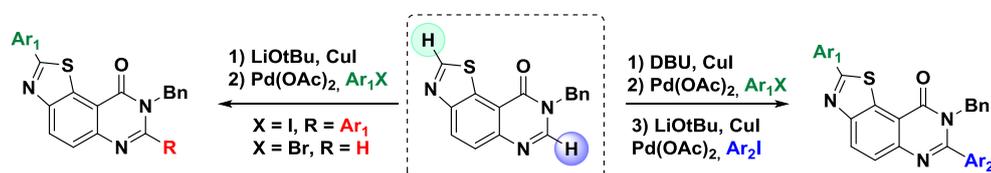


Schéma 40 : Arylation directe de la quinazolinone en présence des différentes bases en C2 et C7 de Besson et Fruit

### 3. Etat de l'art du laboratoire dans l'arylation C-H pallado-catalysée de l'imidazolone

Sur la base de l'expertise dans la fonctionnalisation CH d'1,3-diazoles<sup>41</sup> dont une partie est présentée dans la partie introductive, le laboratoire commence dès 2012 un programme de recherche portant sur la mise au point de méthodologies générales de fonctionnalisation CH d'hétérocycles pro-aromatiques intégrant un système *N*-acylamidine. Les travaux sont tout d'abord axés sur les imidazolones qui n'avaient fait l'objet d'aucune investigation préalable<sup>61</sup>.

L'imidazolone est un hétérocycle qui est entré dans la lumière aux yeux de l'ensemble de la communauté scientifique lors de la découverte et la caractérisation de la protéine responsable de l'émission de lumière fluorescente produite par la méduse

<sup>60</sup> M. Harari, F. Couly, C. Fruit, T. Besson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282–3285.

<sup>61</sup> Thèse de Mickael Muselli : <https://www.theses.fr/2017NORMIR10>

*Aequoria Victoria* appelée la GFP (Green Fluorescent Protein).<sup>62</sup> La 4-arylidène imidazolone est ensuite identifiée comme à l'origine des propriétés photophysiques remarquables de la GFP. Ces recherches ont ensuite ouvert la voie au développement de nombreux analogues aux propriétés spectrales très larges<sup>63</sup> comme la DsRed, la protéine Kaede (clonée par l'équipe de Miyawaki à partir du coral *Trachyphyllia geoffroyi*) et un analogue GFP du type BODIPY (Schéma 41). En conséquence, les chercheurs pionniers Dr. O. Shimomura, Pr. M. Chalfie et Pr. R. Tsien sur la GFP ont reçu le prix Nobel en 2008.

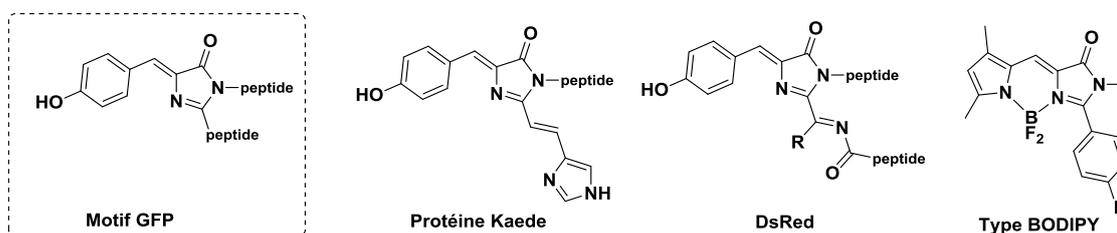


Schéma 41 : Cœur 4-arylidène de la GFP et les marqueurs organiques dérivés

La première étude de fonctionnalisation CH pallado-catalysée a été axée sur l'arylation CH des 4,4'-dialkylimidazolones *N*-benzylées avec les halogénures d'aryles et de vinyles. Il a été montré que la présence de Cu(I) est également indispensable. Par ailleurs, la base DBU, utilisée au laboratoire initialement pour l'arylation CH d'oxazole-4-carboxylate d'éthyle<sup>41</sup> s'est révélée la base la plus efficace pour l'arylation CH d'imidazolones avec des bromures d'aryle.<sup>64</sup> La méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un inhibiteur d'acide gras brevetée par la société Johnson&Johnson.<sup>65</sup> Il faut noter que la réaction est

<sup>62</sup> M. Chalfie, Y. Tu, G. Euskirchen, W. W. Ward, D. C. Prasher, *Science* (80-. ). **1994**, 263, 802–805.

<sup>63</sup> (a) R. Ando, H. Hama, M. Yamamoto-Hino, H. Mizuno, A. Miyawaki, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, 99, 12651–12656. (b) D. M. Chudakov, S. Lukyanov, K. A. Lukyanov, *Trends Biotechnol.* **2005**, 23, 605–613. (c) L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4089–4096.

<sup>64</sup> M. Muselli, C. Hoarau, L. Bischoff, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 745–748.

<sup>65</sup> (a) M.S Malamas, J. J. Erdei, W. F. Fobare, D. A. Quagliato, S. A. Antane, A. J. Robichaud, US PCT, 0072925, 2007; (b) S. Berg, J. Holenz, K. Hoegdin, J. Kihlstroem, K. Kolmodin, J. Lindstroem, N. Plobeck, D. Rotticci, F. Sehgelmble, M. Wirstam, WO PCT 145569 A1, 2007; (c) S. Berg, J. Hallberg, K. Hoegdin, S. Karlstroem, A. Kers, N. Plobeck, L. Rakos, WO PCT 076044A1, 2008. 5 P. J. Connolly, T. L. Lu, M. H. Parker, D. Ludovici, C. Meyer, L. Meerpoel, K. Smans, C. Rocaboy, WO PCT 039769, 2014.

inefficace sans l'utilisation de base et de ligand dans le DMF dans les conditions catalytiques de Bellina et Rossi d'arylation CH d'imidazoles protégés<sup>66</sup> (Schéma 42).

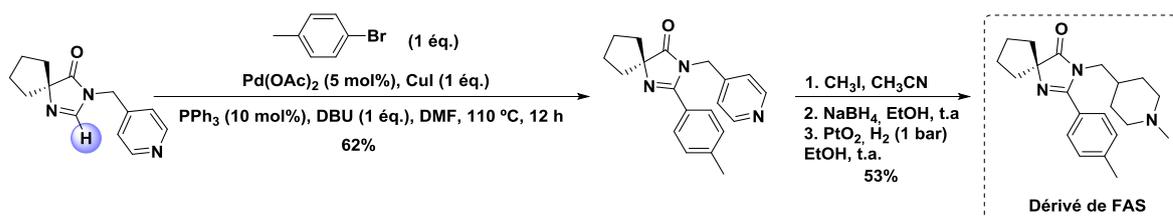
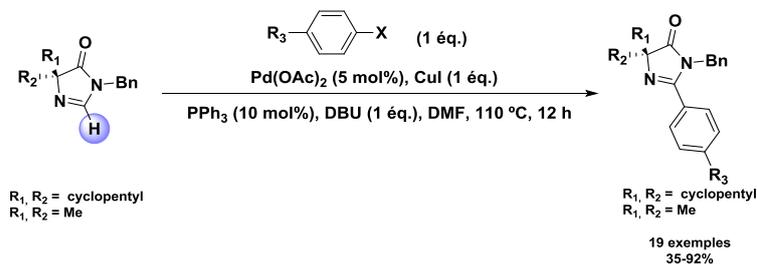


Schéma 42 : Arylation C2-H de 4,4'-dialkyl imidazolones avec des bromures d'aryles catalysée par le Pd(0) et co-catalysée par le Cu(I) de Bischoff et Hoarau et appliquée à la synthèse d'un inhibiteur d'acides gras

La méthodologie a également été étendue à l'alcénylation CH de la position C2 de l'imidazolone N-benzylée en substituant la phosphine par la P(o-tol)<sub>3</sub> et le solvant par le toluène en accord avec les observations faites en série oxazole au laboratoire<sup>67</sup> (Schéma 43).

<sup>66</sup> (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379-1382; (b) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970-1980; (c) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8543-8546.

<sup>67</sup> C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 647-650.

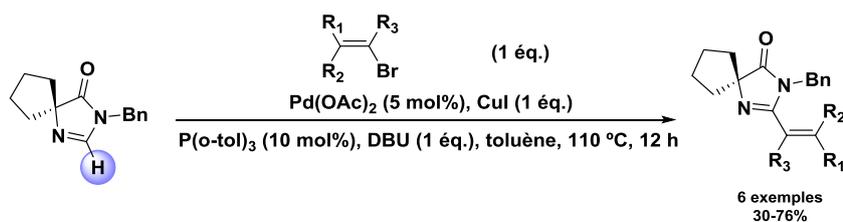


Schéma 43 :Alcénylation CH de 4,4'-dialkyl imidazolones avec les halogénures de vinyloxy catalysée par le Pd(0) et assistée par le cuivre (I).

Par analogie avec les travaux sur la fonctionnalisation CH catalytique d'1,3-diazoles avec des dérivés halogénés pallado-catalysée en présence de cuivre(I) et d'une base présentés dans la partie introductive de ce chapitre, une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) a été retenue pour le mécanisme d'arylation et de vinylation CH des positions C2 de 4,4' dialkylimidazolones. La sphère de catalyse du palladium est le lieu de la séquence de couplage croisé traditionnel d'addition oxydante du métal suivie d'une réaction de transmétallation et le produit de couplage est délivré par une réaction d'élimination réductrice finale libérant le palladium au degré d'oxydation zéro initial (cycle A, schéma 44). L'agent de transmétallation est issu de la cupratation de la position C2 sous assistance de la base. Compte-tenu de la nature de la base et l'analogie structurale avec l'imidazole, la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) est privilégiée. Elle procède par la formation d'un complexe CuI-(N)imidazolone qui permet d'exalter l'acidité du site C2 et ainsi provoquer l'abstraction du proton par la base (cycle B, schéma 44).

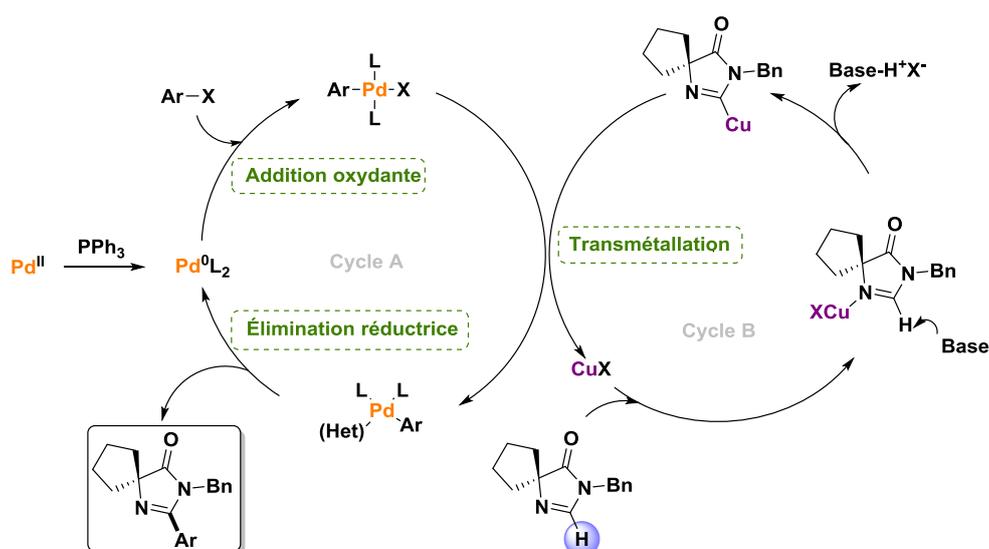
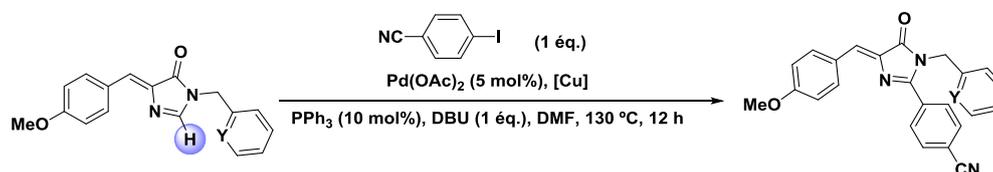


Schéma 44 :Catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) de fonctionnalisation C2-H de 4,4'-dialkylimidazolones avec des bromures et iodure d'aryle

Fort de cette première méthodologie, les travaux ont été poursuivis par l'étude de la série 4-arylidène imidazolone avec l'objectif de préparer des nouvelles sondes fluorescentes analogues de la GFP et de la protéine Kaede pour l'imagerie.

L'extension de la méthodologie d'arylation CH des positions C2 des 4,4'-dialkylimidazolones *N*-benzylées avec des bromures d'aryles par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) s'est révélée infructueuse sur cette nouvelle série conduisant à la 4-arylidène imidazolone arylée avec un faible rendement de 15% (Tableau 4, entrée 1). La cause de cet échec a été attribuée à la faible stabilité de l'intermédiaire hétéroarylcuivre(I) utilisé comme agent de transmétallation (Schéma 44). Cette hypothèse a ensuite été confirmée lors de l'emploi d'un groupement protecteur et *ortho*-directeur, le picolinyle, avec lequel l'arylation CH avec le *p*-cyanoiodobenzène s'est révélée d'emblée concluante en conservant les mêmes conditions catalytiques (Tableau 2, entrée 2). Un rendement de 86% optimisé a été ensuite obtenu avec le CuBr·DMS (Tableau 1, entrée 4).



| Entrée   | Y        | [Cu] (éq.)          | Rendement [%] |
|----------|----------|---------------------|---------------|
| 1        | CH       | CuI (1)             | 15            |
| 2        | N        | CuI (1)             | 78            |
| <b>3</b> | <b>N</b> | <b>CuBr·DMS (1)</b> | <b>86</b>     |
| 4        | N        | CuBr·DMS (0.5)      | 27            |
| 5        | N        | -                   | n.r.          |

Tableau 2 : Optimisation de l'arylation CH de la 4-méthoxybenzylidène imidazolone avec le *p*-cyanoiodobenzène

Une première méthodologie d'arylation et de vinylation C2-H d'une série de *N*-picolinyl 4-arylidène imidazolones avec une gamme d'iodures d'aryle pallado-catalysée en présence de CuI et de DBU a ainsi été mise au point (Schéma 45). De façon remarquable,

le couplage reste efficace avec des iodures d'aryle ortho-substitués encombrés mais également avec les hétérocycles bromés tels que les 2- et 5-bromoquinolines et les 2- et 3-bromopyridines. Par ailleurs, l'emploi de la diméthylaminoéthyle (DMAE) comme groupement ortho-directeur a donné des bons résultats.

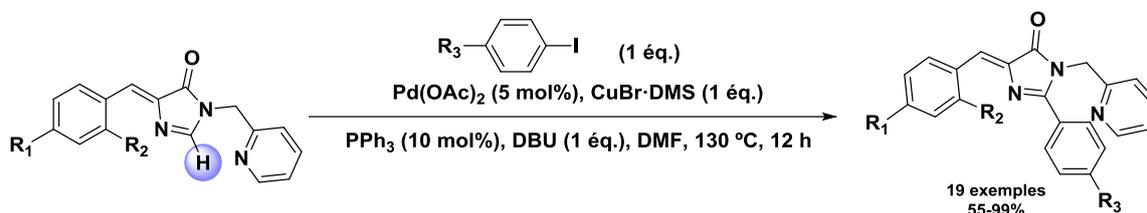


Schéma 45 : Arylation et hétéroarylation C2-H de 4-arylidène imidazolones ortho-dirigées par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

Cette étude apporte une innovation dans la recherche de nouvelles sondes fluorescentes pour l'imagerie puisqu'elle permet la préparation rapide d'une large librairie de sondes fluorescentes analogues de la GFP et de la protéine Kaede dont une grande variété de paramètres physiques et photophysiques peut être contrôlée de façon très flexible. Les quatresparamètres sous contrôle sont rassemblés dans le schéma 46 avec un code couleur et décrits comme suit :

- 1- **L'émission de fluorescence** : Elle peut être réglée via les systèmes push-pull en s'étendant de 450 à 750nm selon la nature du groupement électro-donneur situé en position *para* de l'unité arylidène ;
- 2- **La bioconjugaison** : Elle peut être envisagée par modulation fonctionnelle du groupement Y situé en *para* de l'unité aromatique sud à l'aide de plusieurs principes réactionnels tels que la transamidification, la transestérification, la borylation et la chimie click ;
- 3- **L'hydrosolubilité** : Elle peut être exaltée par la quaternarisation de la pyridine qui offre aussi la possibilité d'adjoindre une fonction ionique supplémentaire mais également une sultone pour l'imagerie chaude PET ;
- 4- **L'amélioration du rendement quantique** ainsi que la réduction du phénomène de photoblanchiment sont des points également cruciaux. Une réponse partielle est

apportée par l'installation en position *ortho* de fonctions polaires telle que l'alcool et l'amine<sup>68</sup>.

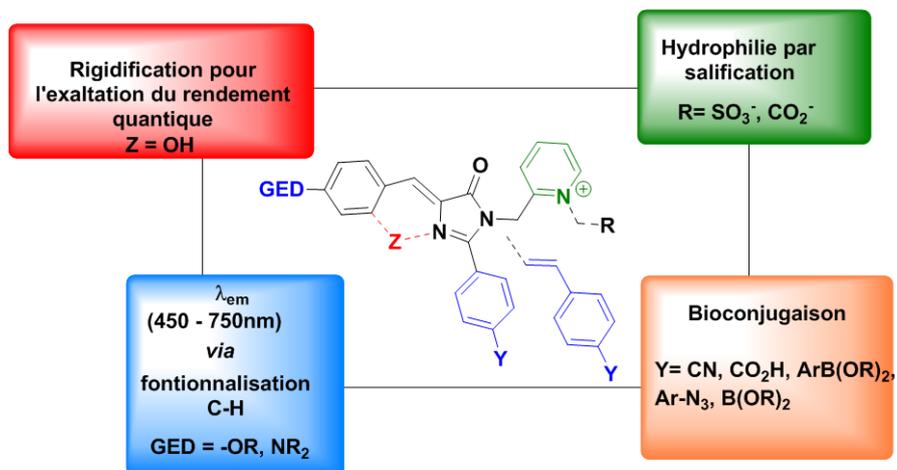


Schéma 46 : Design d'une sonde fluorescente analogue de la GFP pour l'imagerie au CERN de Cycéron en collaboration avec le Dr Cécile Perrio

Dans le cadre des travaux de thèse de Mickaël Muselli<sup>62</sup>, une première librairie de sondes a été préparée (Figure 14) et les propriétés photophysiques déterminées. L'évaluation en imagerie multimodale et PET est en cours en collaboration avec l'équipe de Cécile Perrio au sein de la plateforme biomédicale de Cycéron. Par ailleurs, le projet de préparation d'analogues borés pour la bioconjugaison d'une glycoprotéine est en cours d'investigation dans le laboratoire.

<sup>68</sup> Y.H. Hsu, Y.A.Chen, H.W.Tseng, Z. Zhang, J.Y.Shen, W.T.Chuang, T.C.Lin, C.S.Lee, W.Y.Hung, B.C.Hong, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11805–12.

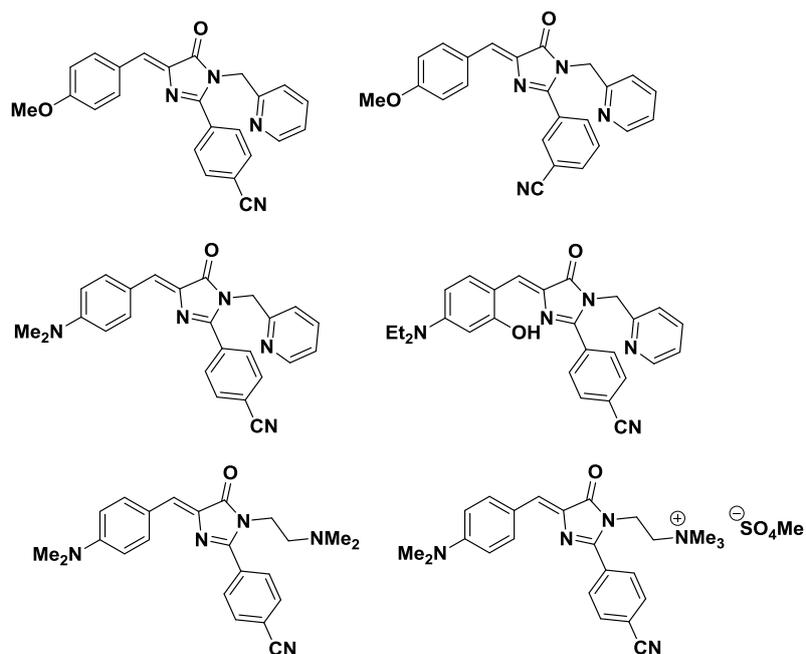


Figure 14 : Librairie de sondes fluorescentes analogues de la GFP

#### 4. Etat de l'art de l'arylation CH des pyrimidin-4-one

La pyrimidin-4-one est un hétérocycle présent dans plusieurs produits naturels possédant des propriétés biologiques (exemples dans le schéma 47). Elle est par conséquent utilisée comme plateforme hétérocyclique pour le drug-design<sup>69</sup>.

<sup>69</sup>(a) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O. Reilly, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898. (b) T. Godfraind, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2006**, *11*, 49–73.

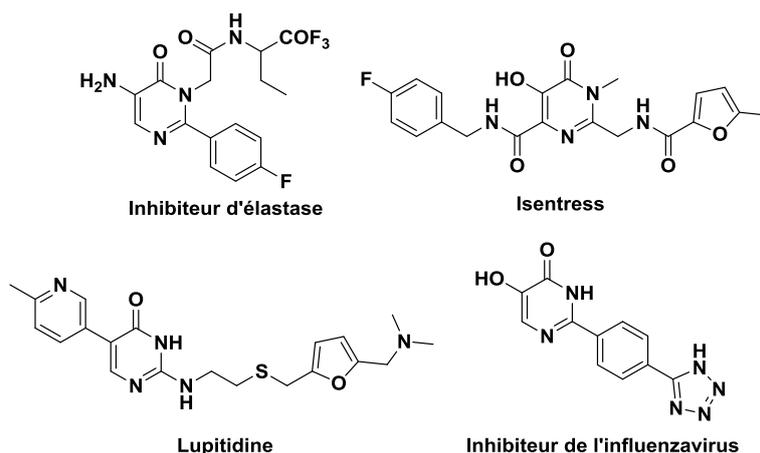


Schéma 47 : Exemples de molécules pharmacologiques possédant unité structurelle pyrimidin-4-one

La littérature sur la fonctionnalisation CH de la pyrimidin-4-one par diverses catalyses, métallique, radicalaire ou photochimique reste encore extrêmement limitée puisque l'on recense à l'heure actuelle uniquement trois méthodologies.

La première fonctionnalisation CH de la pyrimidin-4-one a été proposée par l'équipe de MacMillan<sup>70</sup> en 2011 et concerne la trifluorométhylation photoredox de la position C5 impliquant la génération du radical trifluorométhyle suivie d'une substitution hydrogène par transfert monoélectronique (SET) (Schéma 48).

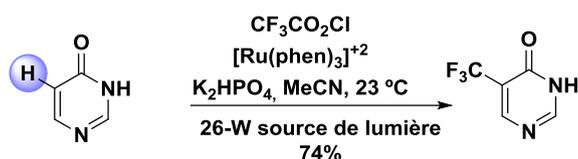


Schéma 48 : Trifluorométhylation CH de la position C5 de la pyrimidin-4-one *via* une catalyse photoredox de MacMillan

Plus récemment, l'équipe de Zou<sup>71</sup> a proposé une réaction de méthylation CH de la position C5 de la pyrimidin-4-one similaire à la précédente avec une différence dans la

<sup>70</sup> D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.

<sup>71</sup> P. Z. Zhang, J. A. Li, L. Zhang, A. Shoberu, J. P. Zou, W. Zhang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 919–923.

génération du radical méthyle obtenue par voie chimique à l'aide du dicumyl peroxyde (DCP) (Schéma 49).

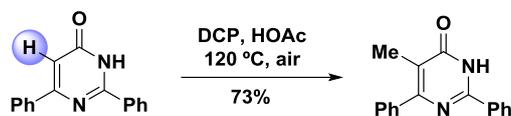


Schéma 49 : Méthylation CH de la position C5 des pyrimidin-4-ones *via* une addition radicalaire

L'unique exemple de fonctionnalisation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one concerne une réaction analogue à celle de l'équipe de Tamura en série imidazolone. Elle consiste en une réaction d'hydrohétéroarylation d'alcènes catalysée par le Ni(0) avec la *N*-méthyl pyrimidin-4-one activée sous sa forme sel de pyrimidinium obtenu à l'aide du MAD (Schéma 50).<sup>59</sup>

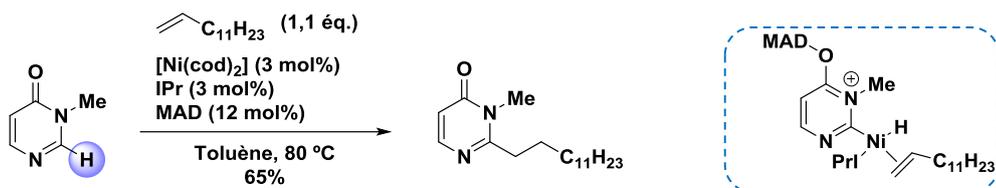


Schéma 50 : Alkylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one *N*-méthylée activée par le MAD par catalyse au Ni (0)

La fonctionnalisation CH pallado-catalysée de la pyrimidin-4-one par activation basique avec les dérivés halogénés est un domaine de recherche encore vierge.

## VI. Projet de thèse

Depuis 2003, notre groupe développe un programme de recherche de fonctionnalisation CH pallado-catalysées d'hétérocycles aromatiques selon trois axes d'accroissement de la diversité de substrats, de couplages, de substitutions et de sites. Récemment un programme de recherche a été axé sur la fonctionnalisation CH d'hétérocycles pro-aromatiques intégrant une unité *N*-acylamidine. Les premiers travaux ont débuté sur la série imidazolone appliquées à la préparation de nouvelles sondes fluorescentes.

Les travaux de thèse ont été axés sur deux objectifs principaux rassemblés dans deux chapitres distincts.

Sur la base de l'expertise acquise en série 4,4'-dialkyl et 4-arylidene imidazolones exposée précédemment (page 46), le premier travail a été consacré à l'évaluation de pyrimidin-4-ones dans les réactions de fonctionnalisation CH pallado-catalysée assistée par une base avec des dérivés halogénés (Schéma 51). L'étude exhaustive du système catalytique incluant l'assistance au cuivre(I) ainsi que la nature de la substitution de l'atome d'azote sera exposée.

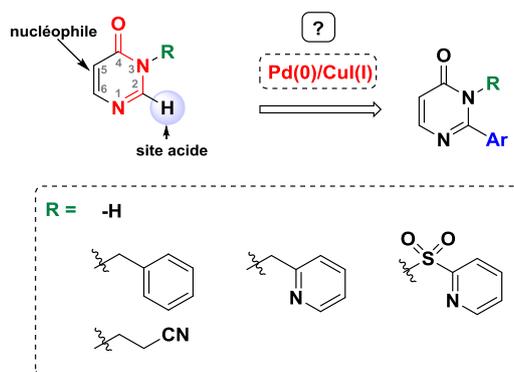


Schéma 51 : Etude de la fonctionnalisation CH pallado-catalysée de la position C2 de pyrimidin-4-ones *N*-substituées

Le second travail s'est inscrit dans un objectif plus général d'amélioration des rendements quantiques des sondes fluorescentes 4-arylidene imidazolones arylées ou vinylées analogues de la GFP et de la protéine Kaede dont la synthèse a été exposée

précédemment. La stratégie adoptée consiste en la création ultime d'un lien interne au système arylidène en vue de sa rigidification selon une séquence pallado-catalysée de double fonctionnalisation CH. Le travail a été axé sur une phase préliminaire d'étude d'*ortho*-palladation CH (Schéma 52).

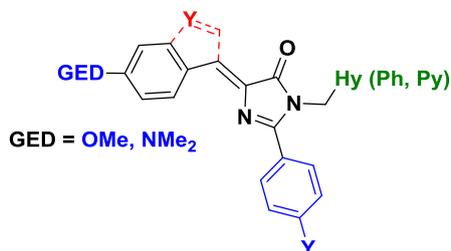


Schéma 52 : Objectif général de rigidification de l'unité arylidène des sondes fluorescentes analogues de la GFP

Dans ce contexte, le laboratoire a entrepris une collaboration avec le groupe du Dr. Esteban Urriolabeitia de l'Université de Saragosse en Espagne qui possède une expertise dans les réactions d'orthopalladation des 4-arylidène oxazolones, et ce dans le cadre d'une action du COST CHAOS (Schéma 53). L'étude a donc porté sur la préparation d'une librairie de palladacycles originaux à cœur oxazolone et imidazolone qui constituent formellement une première série d'analogues de la GFP métalliques rigidifiés dont les propriétés photophysiques ont été évaluées.

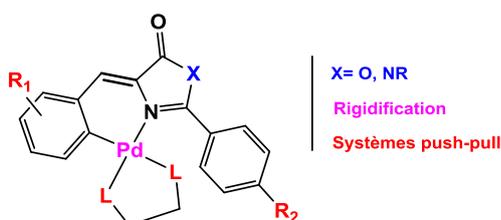


Schéma 53 : Préparation de palladacycles à cœur oxazolone et imidazolone par réaction d'*ortho*palladation en collaboration avec l'équipe du Dr Esteban Urriolabeitia



*CHAPITRE 1 : Étude de la réactivité de la  
pyrimidin-4-one par fonctionnalisation C-H*



# CHAPITRE 1: Étude de la réactivité de la pyrimidin-4-one par fonctionnalisation C-H

## I. Synthèse des 2-(hétéro)arylpyrimidin-4-ones

### 1. Analyse bibliographique et programme de recherche

Dans l'introduction de ce manuscrit, nous avons mentionné les divers intérêts des molécules incorporant le motif *N*-acylamidine (mono- et bicycliques) et plus particulièrement la pyrimidin-4-one, l'hétérocycle pro-aromatique qui a été étudié dans le cadre de ces travaux. La pyrimidin-4-one possède quatre sites de fonctionnalisation qui peuvent être classés selon leur réactivité : deux sites acides, N-H et, dans une moindre mesure, C2-H sur le système *N*-acylamidine, la position C5-H qui est le site le plus nucléophile où des réactions d'halogénéation électrophile peuvent avoir lieu<sup>72</sup> ainsi que le site C6-H. Nous nous sommes centrés plus particulièrement sur la fonctionnalisation directe de la position carbonée la plus acide, le site C2-H (Figure 15).

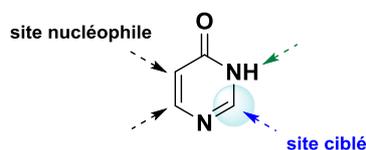


Figure 15 : Étude générale de la fonctionnalisation directe catalytique des liaisons C-H de la pyrimidin-4-one : présentation des sites de réactivité

Comme pour la plupart des hétérocycles, il existe deux principales stratégies de synthèse pour accéder aux pyrimidin-4-ones fonctionnalisées, i) la construction du noyau avec principalement des réactions de condensation ou ii) la post-fonctionnalisation ou fonctionnalisation tardive par catalyse métallique ou l'emploi de la chimie radicalaire (Figure 16).

<sup>72</sup> S. Colarusso, M. Girardin, I. Conte, F. Narjes, *Synthesis (Stuttg)*. **2006**, 1343–1350.

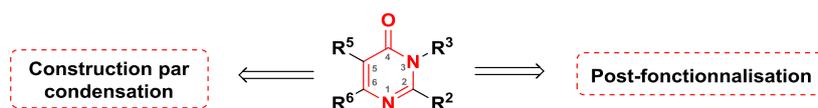


Figure 16 : méthodes générales pour la construction ou la fonctionnalisation de pyrimidin-4-ones polyfonctionnalisées

Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes de construction pour accéder au noyau pyrimidin-4-one et les réactions les plus fréquemment rencontrées sont des réactions de condensation. Les principales réactions de condensation pour accéder à des pyrimidin-4-ones polysubstituées sont rassemblées dans la Figure 17.

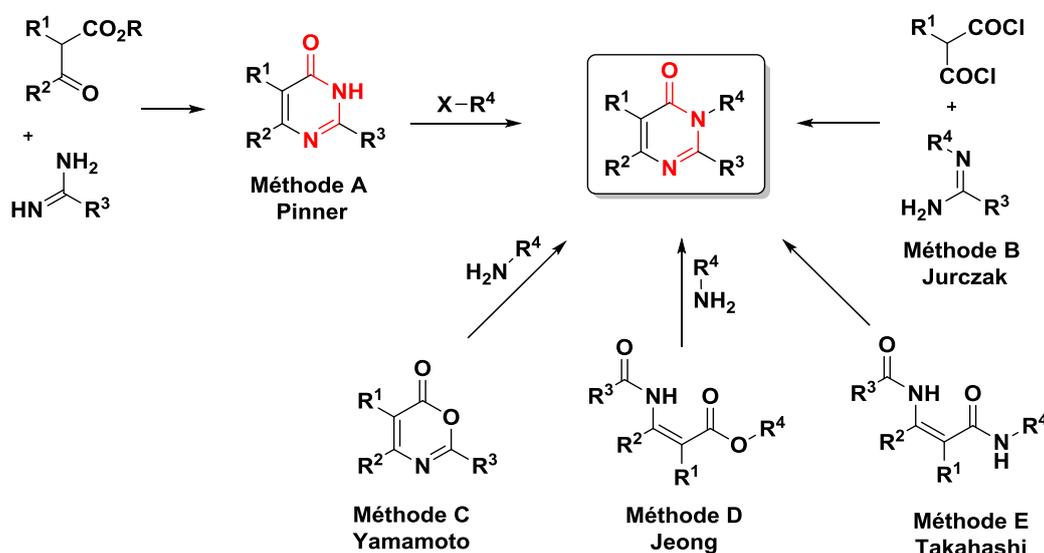


Figure 17 : Méthodes de construction de pyrimidin-4-ones polyfonctionnalisées par réactions de condensation

Cependant, l'inconvénient de cette méthode de construction par réaction de condensation réside dans l'adaptation des conditions pour la fonctionnalisation de chacune des positions. La voie de synthèse développée par Pinner<sup>73</sup> en 1889 par condensation d'une amidine avec un  $\beta$ -cétoester permet l'obtention du produit souhaité mais avec de faibles rendements et des problèmes de sélectivité dus à l'obtention des produits *O*-alkylés et *N*-alkylés. La méthode B proposée par Jurczak<sup>74</sup> évite ce problème de sélectivité. Cependant, les rendements restent faibles, les temps

<sup>73</sup> Pinner, A. *Chem. Ber.* **1889**, 22, 1612–1636

<sup>74</sup> Jezewski, A.; Jurczak, J.; Lidert, Z.; Tice, C. M. *Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 645–648

de réaction sont longs et l'exemplification est limitée du fait de l'utilisation de dichlorure de malonyle. Les méthodes C, D, et E<sup>75</sup> présentent la difficulté de la préparation des énamides. De plus, ces méthodes sont substrat-dépendantes, elles présentent des problèmes de compatibilité entre les groupements fonctionnels, et dans la plupart des exemples pour accéder aux pyrimidin-4-ones souhaitées, cela implique au préalable plusieurs étapes de synthèse pour la préparation des réactifs. Les hétérocycles étant très souvent explorés en tant que cibles en pharmacochimie, dans le cadre d'études de relation structure-activité, la diversité de groupes fonctionnels pouvant être introduits sur les molécules est un paramètre important.

Une méthode alternative est la post-fonctionnalisation. Contrairement à l'élaboration de pyrimidin-4-ones polyfonctionnalisées par réactions de condensation, il existe très peu d'exemples de fonctionnalisation par réactions de couplage croisé sur le noyau pyrimidin-4-one déjà construit, et plus particulièrement sur la position 2. La littérature, à ce jour, présente deux réactions de couplage croisé qui permettent l'introduction de groupement (hétéro)aryles sur la position 2. Une des possibilités est l'utilisation du couplage de Suzuki-Miyaura qui met en jeu un partenaire halogéné, la 2-chloropyrimidin-4-one, ainsi que des dérivés borés aromatiques<sup>76</sup>. Cette méthodologie permet d'accéder aux composés C2-(hétéro)arylés avec de bons rendements. Cette stratégie de synthèse a été utilisée pour accéder à des 5-hydroxy-2-arylpyrimidin-4-ones possédant une activité en tant qu'inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase<sup>77</sup>. Cependant, il a été nécessaire de préparer en amont la 2-chloropyrimidin-4-one à partir d'un dérivé de la 2-chloropyrimidine ou bien par réaction de condensation suivie d'une halogénéation de la 2-hydroxypyrimidinone en présence de POCl<sub>3</sub>. Dans tous les cas, plusieurs étapes de synthèse sont nécessaires pour la préparation de la 2-chloropyrimidin-4-one. La seconde méthodologie a été décrite par Liebeskind-Srogl en

---

<sup>75</sup> (a) Yamamoto, Y.; Morita, Y.; Minami, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1980–1986 (b) Jeong, J. U.; Chen, X.; Rahman, A.; Yamashita, D.; Luengo, J. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1013–1016 (c) Takahashi, T.; Hirokami, S.; Nagata, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2653–2662.

<sup>76</sup> Colarusso, S.; Girardin, M.; Conte, I.; Narjes, F. *Synthesis*, **2006**, *8*, 1343–1350.

<sup>77</sup> Harrison, S. T.; Poslusney, M. S.; Mulhearn, J. J.; Zhao, Z.; Kett, N. R.; Schubert, J. W.; Melamed, J. Y.; Allison, T. J.; Patel, S. B.; Sanders, J. M.; Sharma, S.; Smith, R. F.; Hall, D. L.; Robinson, R. G.; Sachs, N. A.; Hutson, P. H.; Wolkenberg, S. E.; Barrow, J. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 318–323.

2003<sup>78</sup>, ce couplage croisé met en jeu des dérivés thioethers, la 2-méthylthiopyrimidin-4-one et des acides boroniques ou des organostanniques.

La plupart des réactions de Liebeskind-Srogl nécessitent une catalyse au palladium pour générer l'espèce organométallique et une quantité stoechiométrique de CuTC (Thiophène-2-carboxylate de cuivre). L'utilisation d'une source de cuivre reste importante puisqu'elle permet d'activer la liaison entre le palladium et le soufre qui est une liaison présentant une très grande stabilité. La fonction carboxylate permet ainsi de complexer le bore et facilite l'étape de transmétallation. Ainsi, la présence du carboxylate de cuivre joue le rôle de cofacteur métallique et permet d'avoir une meilleure thiophilicité que le catalyseur palladié. De plus, les études réalisées sur la pyrimidin-4-one ou la pyrimidine suggèrent que l'interaction entre l'atome de soufre et le Cu(I) facilite l'addition oxydante du centre thiométhyle grâce à la polarisation directe de la liaison C-S et/ou la coordination avec l'azote adjacent de la pyrimidine. L'équipe de Guillaumet a ensuite développé une méthodologie similaire afin de préparer des 2-arylpymidin-4-ones mais en utilisant la 2-thiouracile comme précurseur. La mise au point des conditions de réaction a permis de s'affranchir de la protection de la fonction du NH de la 2-thiouracile mais également du groupement *N*-acylamidine de la 2-thioétherpyrimidin-4-one (Figure 18).<sup>79</sup>

---

<sup>78</sup> Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349-4352.

<sup>79</sup> Sun, Q.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473-3476.

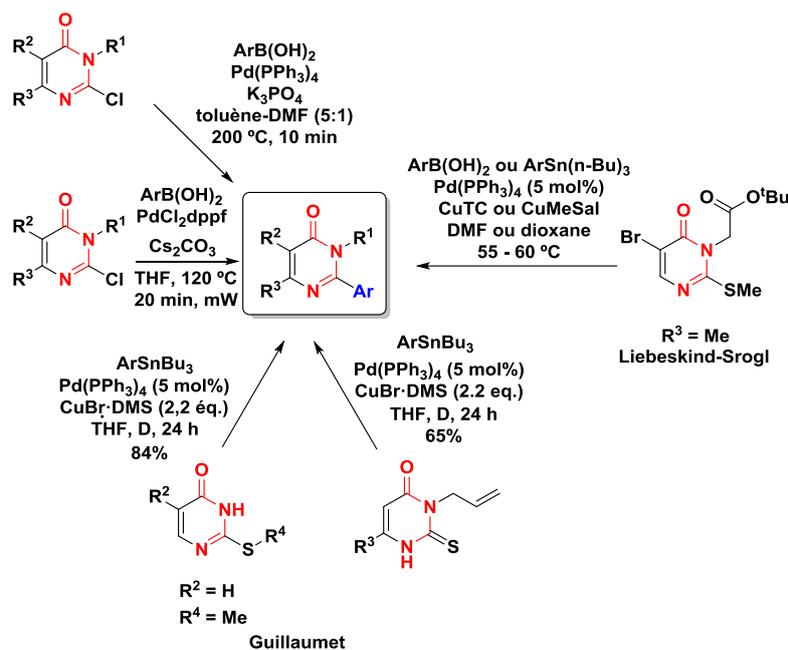


Figure 18 : Méthodes de post-fonctionnalisation de pyrimidin-4-ones

Bien que ces réactions soient très efficaces, elles présentent tout de même l'inconvénient que l'on retrouve dans toutes les réactions de couplage croisé, c'est-à-dire la préparation des espèces intermédiaires halogénées ou métalliques. La synthèse de ces espèces peut être longue et fastidieuse pour ne pas dire parfois impossible lorsque ces intermédiaires ne sont pas stables.

Une méthode alternative afin de s'affranchir de la synthèse de l'espèce pré-fonctionnalisée thioéthérée, halogénée ou métallique, est la fonctionnalisation directe des liaisons C-H avec tous les avantages qui ont d'ores et déjà été présentés dans l'introduction de ce manuscrit.

Lors du premier chapitre, les fonctionnalisations CH des sites C2 du système *N*-acylamidine présent dans les noyaux quinazolinone, imidazolone et pyrimidinone ont été décrites mais il existe à ce jour moins de dix publications portant sur ce sujet. Concrètement, la fonctionnalisation CH du site C2 de la pyrimidin-4-one est très peu décrite<sup>59</sup>, ce qui constitue le premier travail de cette thèse.

## 2. Arylation CH catalytique du site C2 de pyrimidin-4-ones

### a) Arylation CH du site C2 de la pyrimidin-4-one non protégée

Sur la base des travaux de Kusurkar<sup>46</sup> d'arylation CH du site C2 de la quinazolinone non protégée avec le 4-iodobenzonitrile, nous avons décidé de soumettre dans un premier temps la pyrimidin-4-one non protégée aux mêmes conditions catalytiques basées sur l'emploi de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de carbonate de potassium dans le DMF qui favorisent l'intervention d'un mode de métallation-déprotonation concertée (MDC). Ce premier essai n'a pas permis l'obtention du produit souhaité (Schéma 54) et seul le réactif initial a été retrouvé en fin de réaction.

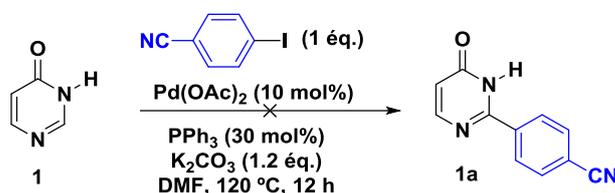


Schéma 54 : Essai de fonctionnalisation CH du site C2 de la pyrimidin-4-one pallado-catalysée de type CMD

Comme nous l'avons abordé dans la partie introductive de ce manuscrit la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) semble parfaitement adaptée à la pyrimidin-4-one du fait de la présence de deux atomes d'azote (position 1 et 3) dont l'un peut permettre la chélation du cuivre, entraînant ainsi une exaltation du caractère acide du proton de la liaison C2-H prompt à la cupratation en présence d'une base. L'hétéroaryl cuivré ainsi généré pourrait jouer le rôle d'agent de transmétallation dans le cycle palladié standard du couplage croisé (page 12, Schéma 9).

Un premier essai d'arylation CH de la pyrimidin-4-one non protégée dans les conditions de catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) qui s'étaient révélées efficaces en série imidazolone (comme nous l'avons décrit dans la partie introductive (page 47, Schéma 44), ne s'est toutefois pas révélé concluant. Il permet de conclure à l'incompatibilité de génération d'un intermédiaire hétéroarylcuivré avec la présence d'une liaison N-H acide et donc de conclure à la nécessité de protéger l'atome d'azote en position 3 (Schéma 55).

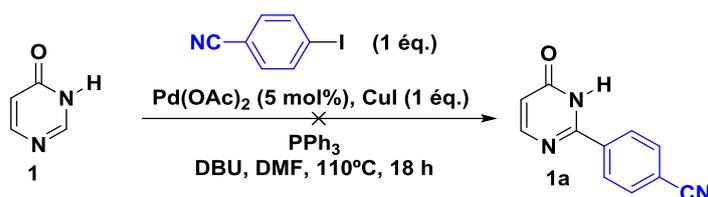


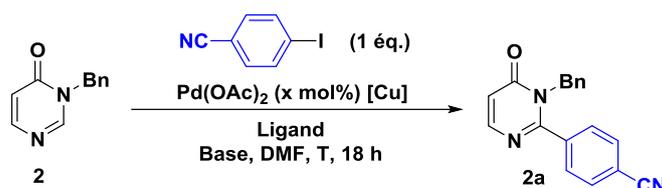
Schéma 55 : Essai de fonctionnalisation directe de la pyrimidin-4-one pallado-catalysé au cuivre

L'étude a donc été poursuivie vers l'emploi de pyrimidin-4-ones protégées ainsi que d'une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I).

**a) Arylation CH du site C2 de la *N*-benzylpyrimidin-4-one avec des arènes halogénés pallado-catalysée et assistée par le cuivre (I)**

Parmi les groupements protecteurs de l'atome d'azote, le groupement benzyle est apparu comme étant un groupement de choix. En effet, celui-ci peut être facilement introduit par une simple alkylation mais également déprotégé par hydrogénolyse. Par ailleurs, des travaux réalisés précédemment au sein du laboratoire sur la fonctionnalisation directe de la liaison C2-H de 4,4'-cyclopentylimidazolones avait montré que le groupement benzyle était un groupement parfaitement adapté aux conditions de réaction sous bis-catalyse Pd(0)/Cu(I).

Une première série d'arylations CH de la *N*-benzylpyrimidin-4-one avec le 4-iodobenzonitrile (1 équivalent) utilisant le Pd(OAc)<sub>2</sub> comme catalyseur en présence de plusieurs sources de cuivre(I) et plusieurs bases est rassemblée dans le Tableau 3.



| Entrée | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(X mol%) | [Base]<br>(éq.)     | [Cu] (éq.)   | Ligand (X mol%)         | T (°C) | Rdt(%) |
|--------|----------------------------------|---------------------|--------------|-------------------------|--------|--------|
| 1      | 5                                | DBU (1.2)           | CuI (1)      | PPh <sub>3</sub> (10)   | 110    | 0      |
| 2      | 5                                | DBU (1.2)           | CuBr•DMS (1) | PPh <sub>3</sub> (10)   | 110    | 0      |
| 3      | 10                               | DBU (1.2)           | CuBr•DMS (1) | PPh <sub>3</sub> (20)   | 130    | 14     |
| 4      | 10                               | DBU (1.2)           | CuBr•DMS (1) | -                       | 130    | 8      |
| 5      | 10                               | DBU (1.2)           | CuBr•DMS (2) | 1,10-phénantroline (20) | 130    | 26     |
| 6      | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (1)      | PPh <sub>3</sub> (20)   | 130    | 20     |
| 7      | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (1)      | PCy <sub>3</sub> (20)   | 130    | 32     |
| 8      | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (1)      | -                       | 130    | 31     |
| 9      | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (1)      | 1,10-phénantroline (20) | 130    | 35     |
| 10     | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (2)      | PPh <sub>3</sub> (30)   | 150    | 17     |
| 11     | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (2)      | Bipyridine (20)         | 130    | 7      |
| 12     | 10                               | CsF (1.2)           | CuI (2)      | TMEDA (20)              | 130    | 6      |
| 13     | 10                               | LiO <sup>t</sup> Bu | CuI (0.1)    | 1,10-phénantroline (20) | 130    | n.r.   |

Tableau 3 : Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la *N*-benzylpyrimidin-4-one

Dans un premier temps, les conditions de réactions efficaces pour l'arylation CH du site C2 de spiroimidazolones précédemment développées au sein du laboratoire ont été évaluées (entrée 1). Ces conditions qui sont basées sur l'utilisation d'acétate de palladium (5 mol%), d'iodure de cuivre, de DBU comme base et de triphénylphosphine (10 mol%) comme ligand dans le DMF à 110 °C n'ont pas permis l'obtention de la pyrimidinone C2-arylée (**2a**). Un second test a été réalisé en substituant l'iodure de cuivre par le bromure de cuivre diméthylsulfure (entrée 2) mais aucune réactivité n'a été observée.

Par la suite, l'augmentation de la température et de la quantité de palladium, et en conséquence aussi de la quantité de phosphine, a permis cette fois l'obtention de la pyrimidinone arylée **2a** avec un rendement faible de 14 % (entrée 3). Lorsque cette même réaction est réitérée sans triphénylphosphine, le rendement est légèrement

altéré (entrée 4). Suite à ces résultats, il a été décidé de stabiliser l'intermédiaire hétéroarylcuivré par l'emploi d'un meilleur ligand du cuivre(I), la 1,10-phénantroline. Dans ce cas, la pyrimidin-4-one C2-arylée **2a** a été obtenue avec un rendement de 26% (entrée 5).

Suite à ces premiers résultats prometteurs mais encore modestes, il a été envisagé de reiterer l'étude avec le fluorure de césium (CsF) comme base en s'inspirant des travaux de Bellina et Rossi sur l'arylation CH de la position C2 de l'imidazole par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I).<sup>32</sup> Un premier essai a été réalisé en présence de CuI à 130 °C dans le DMF a conduit à la pyrimidinone C2-arylée **2a** avec un rendement de 20% (entrée 6). Les deux expériences suivantes ont consisté en l'emploi soit d'une phosphine plus riche en électrons, la tricyclohexylphosphine (PCy<sub>3</sub>, entrée 7), soit en l'absence de phosphine (entrée 8). De façon surprenante, la pyrimidinone C2-arylée **2a** a ainsi été obtenue avec des rendements respectifs très similaires de 32 et 31 %. En définitive, le meilleur rendement de 35% a été encore obtenu lors de l'emploi de la 1,10-phénantroline (entrée 9). Par contre, l'emploi d'autres ligands du cuivre tels que la bipyridine et le TMEDA, d'une part, et d'autre part la variation de la quantité de cuivre (2 équivalents vs 1) n'ont pas permis d'améliorer la production de la pyrimidinone C2-arylée (entrées 10-12). De même, l'utilisation d'une catalyse au cuivre (I) seule avec l'emploi d'une base plus forte, le *tertio*-butylate de lithium (LiO<sup>t</sup>Bu), inspirée de la méthodologie d'arylation CH de 1,3-diazole de Daugulis<sup>39</sup> n'a pas été concluante (entrée 13). En définitive, les deux résultats optimisés (entrées 5 et 13) bien qu'encore modestes en terme de rendement qui sont basés sur l'emploi de la 1,10-phénantroline semblent indiquer que la stabilisation de l'intermédiaire hétéroarylcuivré est un paramètre déterminant en vu de l'efficacité de ces conditions catalytiques. En conséquence, la suite de l'étude a été centrée sur l'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one protégée par un groupement protecteur mais également chélatant des métaux qui permettra la stabilisation de l'hétéroarylcuivre intermédiaire.

### b) Arylation directe de la liaison C2-H de la N-picolinyl pyrimidin-4-one

Au cours de l'étude de l'arylation CH de la position C2 de 4,4'-arylidène imidazolone par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) avec des dérivés halogénés réalisée dans notre laboratoire et exposée dans la partie introductive de ce manuscrit (page 47), l'emploi d'un groupement protecteur de l'atome d'azote et *ortho*-directeur des processus de métallation catalytique s'était révélé indispensable. En particulier, un choix concluant avait été fait avec le groupement picolinyle (Schéma 56).

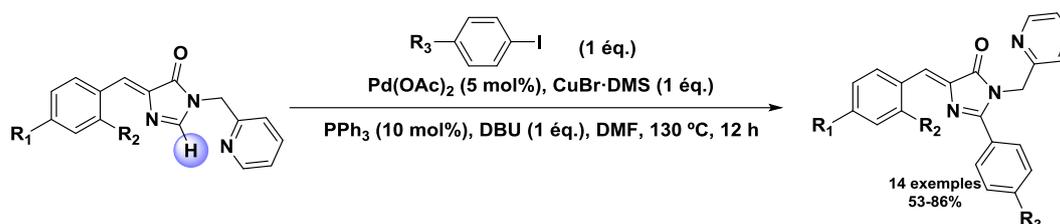


Schéma 56 : Expertise du laboratoire de la fonctionnalisation des 4-arylidène imidazolones

Face aux mêmes contraintes d'emploi d'un groupement protecteur et *ortho*-directeur des processus de métallation catalytique en série pyrimidi-4-one mises en exergue dans le paragraphe précédent, une gamme de plusieurs groupements protecteurs azotés a été sélectionnée (Figure 19).

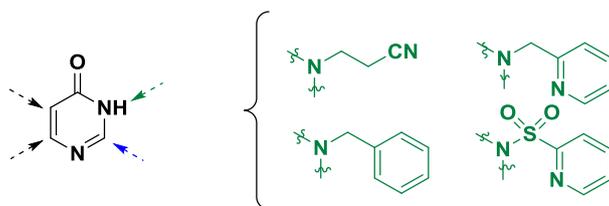


Figure 19 : Groupements protecteurs et *ortho*-directeurs des processus de métallation catalytiques envisagés

Le picolinyle est un groupement de choix pour l'arylation CH pallado-catalysée de l'indole<sup>80</sup> afin de diriger et de stabiliser les processus de métallation catalytique. Son emploi a pour but initial d'accroître l'efficacité de l'étape clé de cupratation notamment en stabilisant l'intermédiaire hétéroarylcuivre **A** (Schéma 57).

<sup>80</sup> a) Capito, E.; Brown, J. M.; Ricci, A. *Chem. Comm.* **2005**, 1854

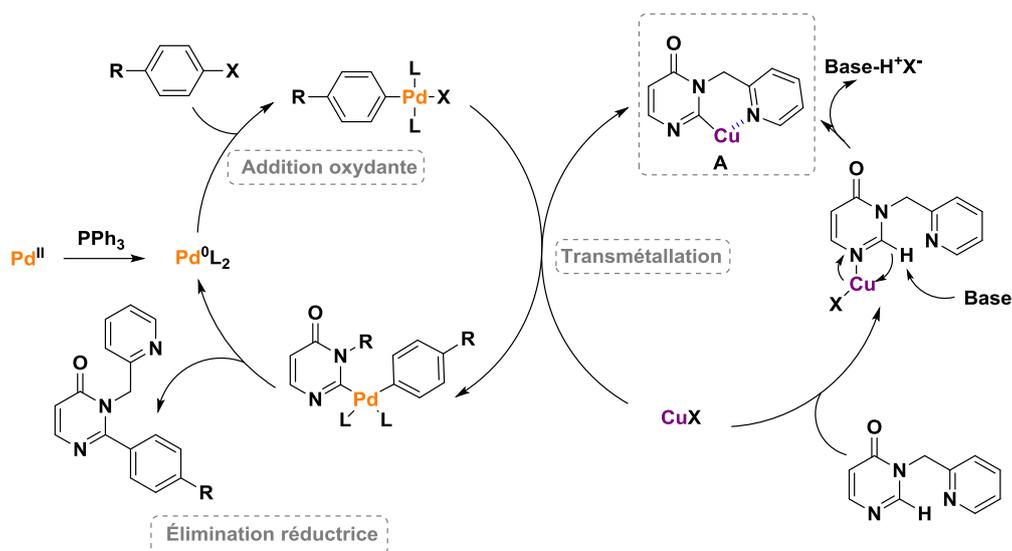
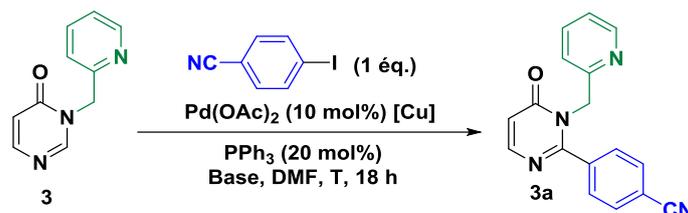


Schéma 57 : Proposition mécanistique de départ de fonctionnalisation CH de la position C2 de la *N*-picolinyle pyrimidin-4-one catalysée au Pd(0) et assistée par le Cu(I)

Sur la base de la proposition mécanistique exposée dans la schéma 57, une nouvelle étude d'arylation CH pallado-catalysée de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one avec le 4-iodobenzonitrile a été ainsi entreprise par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) en étudiant de façon exhaustive l'influence de la source de cuivre et de la nature de la base (tableau 4). Dans un premier temps, l'emploi des conditions catalytiques optimisées au sein du laboratoire en série 4,4'-arylidène imidazolones basées sur l'utilisation du palladium acétate (5 mol%), de CuI comme source de cuivre (1 équivalent), de la DBU comme base dans le DMF comme solvant (entrée 1) a permis l'obtention de la pyrimidin-4-one **2a** cependant avec un très faible rendement 12 %. Dans un second temps, il a été envisagé d'opérer une augmentation de la température de 20°C (130°C vs 110°C). Ainsi, les performances réactionnelles ont été quadruplées puisque la pyrimidin-4-one **2a** a ainsi été isolée avec un rendement de 42% (Entrée 2, 42 % vs 12 %). Ce résultat illustre que la température réactionnelle est un paramètre déterminant pour l'efficacité de la réaction d'arylation CH et très certainement une des étapes clés de cupration catalytique mais également la nécessité de stabilisation interne de l'hétéroarylcuivre formé par coordination avec la pyridine, notamment à une température aussi élevée. Par la suite, l'étude est poursuivie en utilisant les deux bases – la DBU et le CsF - avec deux sources de cuivre(I), le CuI et le CuBr•DMS. L'emploi de chaque combinaison conduit à la production de la pyrimidin-4-one **2a** avec des rendements moyens compris

entre 42 et 54 % (entrées 2-5). Par contre, de manière surprenante, l'utilisation du carbonate de césium (entrée 6), base très largement employée dans les méthodologies de fonctionnalisation CH d'hétéro-aromatiques et pro-aromatiques par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)<sup>32,38,49,50,53</sup> n'a pas permis l'arylation CH de la pyrimidin-4-one. Seule l'utilisation du phosphate de potassium s'est révélée concluante, permettant ainsi l'obtention de la pyrimidi-4-one **3a** avec un rendement de 29% (entrée 7).



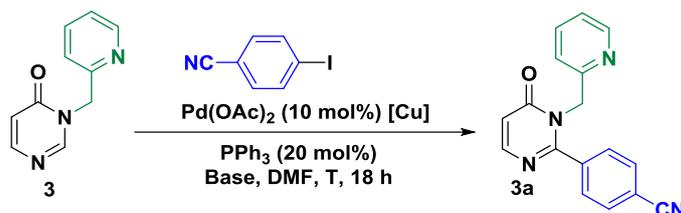
| Entrée           | Base (1,2 éq.)                  | [Cu]             | T °C | Rdt(%) |
|------------------|---------------------------------|------------------|------|--------|
| 1 <sup>[a]</sup> | DBU (1 éq.)                     | CuI (1éq.)       | 110  | 12     |
| 2                | DBU                             | CuI (1 éq.)      | 130  | 42     |
| 3                | CsF                             | CuI (1 éq.)      | 130  | 50     |
| 4                | DBU                             | CuBr•DMS (1 éq.) | 130  | 54     |
| 5                | CsF                             | CuBr•DMS (1 éq.) | 130  | 52     |
| 6                | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | CuBr•DMS (1 éq.) | 130  | 0      |
| 7                | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>  | CuBr•DMS (1 éq.) | 130  | 29     |

[a] Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (10 mol%)

Tableau 4 : Première étape d'optimisation des conditions réactionnelles de l'arylation CH de la position C2 de la N-picolinylpyrimidin-4-one

Suite à ces premiers résultats encourageants, l'étude d'optimisation des conditions réactionnelles de l'arylation CH de la pyrimidin-4-one avec le 4-cyanoiodobenzène a été poursuivie en évaluant la stoechiométrie des réactifs et des deux sources de cuivre(I) avec les deux bases efficaces DBU et CsF (tableau 5). Avec l'emploi du couple DBU/CuBr.DMS (entrées 1-4), une amélioration notoire de la réactivité a tout d'abord été observée avec l'emploi de 2 équivalents de 4-iodobenzonitrile permettant l'obtention de la pyrimidin-4-one avec un rendement de 63% vs 54 % avec 1 équivalent d'électrophile. Par contre, dans les mêmes conditions catalytiques, l'augmentation de la température du milieu réactionnel n'a pas d'influence sur les performances

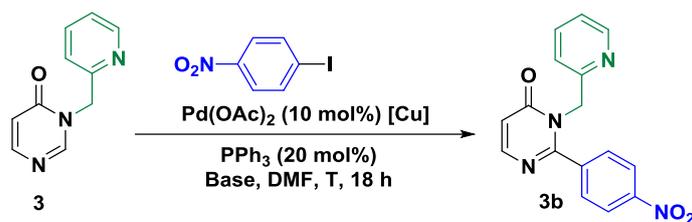
réactionnelles. En parallèle, l'étude similaire entreprise avec la combinaison CsF et CuI (entrées 5-7), a permis d'observer un rendement plus satisfaisant de 74 % qui a pu être obtenu avec l'emploi de 2 équivalents d'électrophile et cette fois en opérant à une température encore plus élevée de 150°C (entrée 6). Par contre de façon intéressante, l'emploi d'un équivalent de source de cuivre est cette fois optimale, l'utilisation de 2 équivalents conduisant au même rendement de réaction de 74% (entrée 7).



| Entrée | Electrophile | Base (1,2 éq.) | [Cu]               | T °C       | Rdt(%)    |
|--------|--------------|----------------|--------------------|------------|-----------|
| 1      | 1 éq.        | DBU            | CuBr•DMS (1 éq.)   | 130        | 54        |
| 2      | 1,5éq.       | DBU            | CuBr•DMS (1 éq.)   | 130        | 54        |
| 3      | 2éq.         | DBU            | CuBr•DMS (1 éq.)   | 130        | 63        |
| 4      | 2 éq.        | DBU            | CuBr•DMS (1 éq.)   | 150        | 58        |
| 5      | 1 éq.        | CsF            | CuI (1 éq.)        | 130        | 50        |
| 6      | <b>2 éq.</b> | <b>CsF</b>     | <b>CuI (1 éq.)</b> | <b>150</b> | <b>74</b> |
| 7      | <b>2 éq.</b> | <b>CsF</b>     | <b>CuI (2 éq.)</b> | <b>150</b> | <b>74</b> |

Tableau 5 :Seconde étape d'optimisation des conditions réactionnelles d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one

Avec ces conditions réactionnelles optimisées d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one **3a** avec le 4-iodobenzonitrile en main et afin de conclure sur les quantités optimales de cuivre (I), deux premiers essais ont été réalisés avec le 1-iodo-4nitrobenzène. Ils ont révélé cette fois la nécessité d'employer 2 équivalents de CuI pour l'obtention de la pyrimidin-4-one arylée **3b** avec un rendement correct de 71 % (vs 50 %) (tableau 6, entrées 1 et 2). En conséquence, l'utilisation de 2 équivalents de cuivre(I) a été conservée pour la suite de l'étude d'optimisation de l'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one.

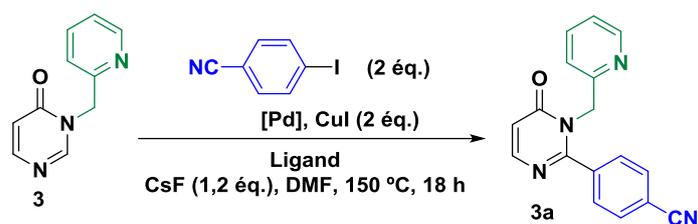


| Entrée   | Electrophile | Base (1,2 éq.) | [Cu]        | T °C | Rdt(%) |
|----------|--------------|----------------|-------------|------|--------|
| <b>1</b> | 2 éq.        | CsF            | CuI (1 éq.) | 150  | 50     |
| <b>2</b> | 2 éq.        | CsF            | CuI (2 éq.) | 150  | 71     |

Tableau 6 : Etude de l'influence du nombre d'équivalents de la source de cuivre pour l'arylation directe de la liaison C2-H de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one

A ce stade, dans un contexte général de diminution de l'impact environnemental des procédés chimiques, l'impact de la diminution de la concentration en palladium et en ligand a été évalué (tableau 7, entrées 1-3). La diminution de la concentration en acétate de palladium ainsi que celle de ligand a eu malheureusement un effet très délétère sur les performances de la réaction puisque le rendement de production de la pyrimidin-4-one n'est que de 44% lorsque les quantités sont réduites de moitié (entrée 2). De même, l'absence de triphénylphosphine dans le milieu ne permet l'obtention de la pyrimidin-4-one C2-arylée qu'avec un rendement très faible de 7% (entrée 3).

Le rapport catalyseur/ligand ainsi que l'influence de la phosphine ont été ensuite étudiés (tableau 7, entrées 4-6). Avec l'augmentation de la concentration du ligand (rapport 1 : 3, palladium : ligand), l'efficacité de la réaction est fortement diminuée (entrée 4). De même, l'utilisation des ligands bidentés tels que la 1,10-phenantroline et la dppe s'est révélée pénalisante (entrées 5-6).



| Entrée | [Pd] (X mol%)             | Ligand (X mol%)       | Rdt (%) |
|--------|---------------------------|-----------------------|---------|
| 1      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (10) | PPh <sub>3</sub> (20) | 74      |
| 2      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)  | PPh <sub>3</sub> (10) | 44      |
| 3      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (10) | -                     | 7       |
| 4      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (10) | PPh <sub>3</sub> (30) | 25      |
| 5      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (10) | Phenantroline (20)    | 35      |
| 6      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (10) | dppe (20)             | 32      |

Tableau 7 : Troisième étape d'optimisation des conditions expérimentales de l'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one

Notre étude préliminaire d'arylation CH de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one a été finalisée en opérant en l'absence de cuivre (I) (Schéma 58).

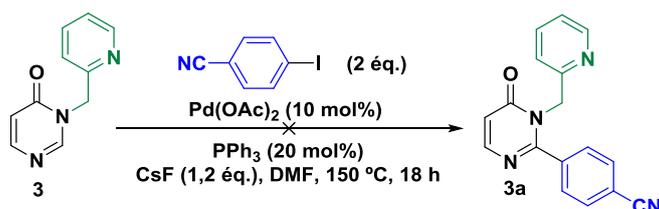


Schéma 58 : Essai d'arylation directe de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one sous catalyse palladiée sans cuivre

L'échec de la réaction présentée dans le schéma 58 démontre le rôle clé de la co-catalyse au cuivre, et notamment pour réaliser l'étape clé de métallation catalytique de la position C2 de la pyrimidin-4-one. Ce résultat plaide également pour une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) initialement envisagée (Schéma 59).

Ainsi étant prompt à la cupratation catalytique, la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one a été ensuite logiquement évaluée dans les conditions de Daugulis<sup>34</sup> d'arylation CH d'1,3-diazole catalysée au CuI seul en présence d'une base forte, le LiO<sup>t</sup>Bu (Schéma 59). Toutefois, cette réaction s'est révélée être un échec qui pourrait provenir d'une stabilisation trop importante de l'hétéroarylcuivre empêchant l'étape clé d'addition oxydante de l'électrophile.

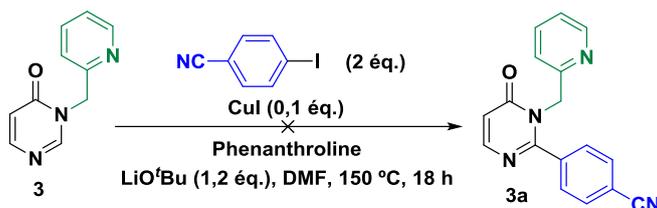
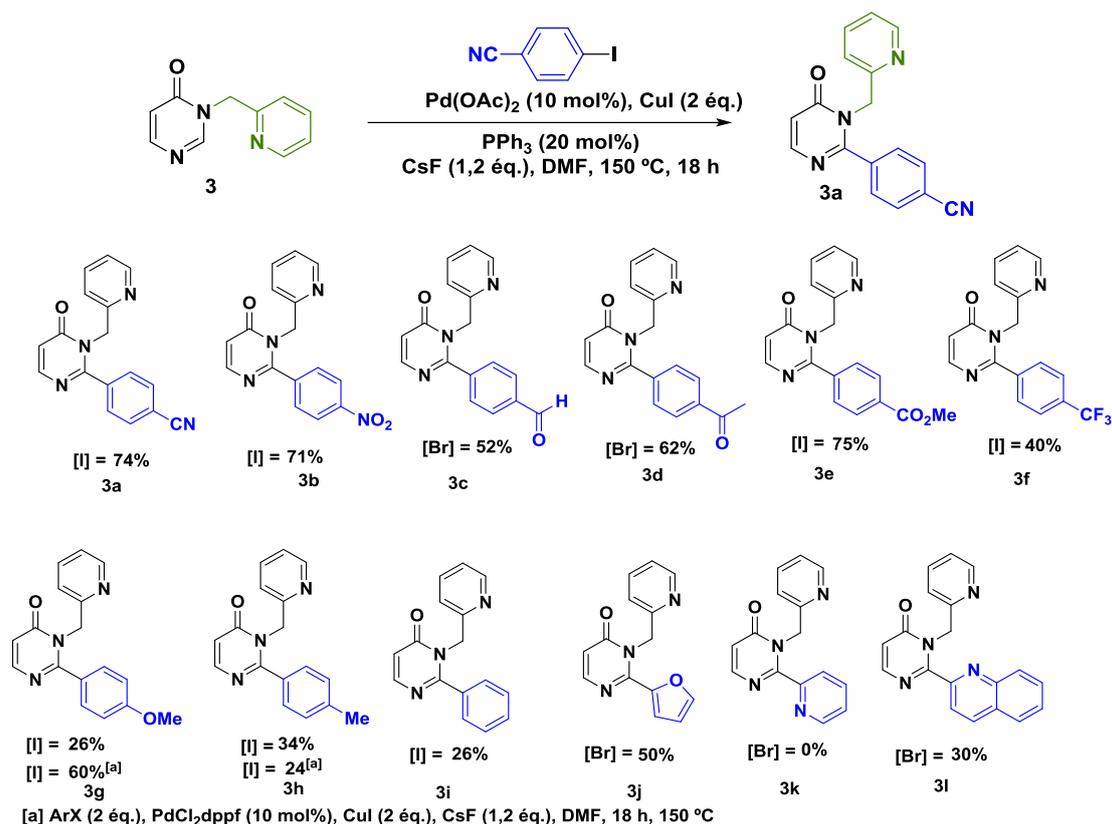


Schéma 59 : Essai d'arylation CH de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one dans les conditions catalytiques de Daugulis

Avec des conditions catalytiques optimisées d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one avec les 4-cyano et 4-nitroiodobenzènes en main, une large gamme d'halogénoarènes diversement substitués en position *para* par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs a ensuite été évaluée (Schéma 60).



Sch\u00e9ma 60 : Arylation directe de la liaison C2-H de la *N*-picolinylpyrimidin-4-one avec divers halog\u00e9nures d'aryle

De fa\u00e7on g\u00e9n\u00e9rale, les r\u00e9sultats rassembl\u00e9s dans le sch\u00e9ma 58 montrent que l'incorporation des ar\u00e8nes \u00e9lectro-appauvris (compos\u00e9s **3a-3e**), obtenue avec des rendements compris entre 52 et 75%, s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e plus efficace que celle des ar\u00e8nes \u00e9lectro-enrichis ainsi que l'iodobenz\u00e8ne (compos\u00e9s **3g-3i**), obtenue avec des rendements plus modestes compris entre 34 et 26%, et ce \u00e0 l'exception de l'introduction de l'ar\u00e8ne trifluorom\u00e9thyl\u00e9 **3f** obtenue avec un rendement modeste de 40% (R = CF<sub>3</sub>). Cette limitation pour les d\u00e9riv\u00e9s halog\u00e9n\u00e9s \u00e9lectro-enrichis a \u00e9t\u00e9 imput\u00e9e \u00e0 un probl\u00e8me d'addition oxydante dans les conditions catalytiques utilis\u00e9es. Toutefois, comme nous l'avons d\u00e9montr\u00e9 dans l'\u00e9tude d'optimisation, l'utilisation des phosphines plus riches en \u00e9lectrons nuit \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9. Aussi, seule l'utilisation alternative du Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> a permis d'am\u00e9liorer le rendement d'introduction de la 4-m\u00e9thoxy iodobenz\u00e8ne (compos\u00e9 **3g**) obtenue avec un rendement de 60%. De fa\u00e7on paradoxale, l'emploi de ce catalyseur a par contre conduit \u00e0 une l\u00e9g\u00e8re diminution du rendement pour l'introduction du *para*-iodo tolu\u00e8ne (compos\u00e9 **3h**). Par ailleurs, la m\u00e9thodologie s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e \u00e9galement peu

efficace pour l'introduction d'hétérocycles puisque seuls les couplages avec la 3-bromoquinoléine et le 2-bromofurane ont pu être réalisés avec succès (composés **3k** et **3l**), et ce avec des rendements très modestes de 30% et 50% respectivement.

### c) Etude de la déprotection du groupement directeur picolinyle

Le picolinyle s'est avéré un groupement de choix pour le développement d'une nouvelle méthodologie d'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one par catalyse coopérative Pd(0)/ Cu(I) permettant la préparation de pyrimidin-4-ones C2-arylées. Afin d'appliquer la méthodologie à la préparation de pyrimidinones polyarylées, le clivage du groupement picolinyle a été étudié. À cet effet, une séquence réactionnelle décrite par l'équipe de Boekelheide en 1954<sup>81</sup> a été appliquée à la *N*-picolinyle pyrimidin-4-one **3a**. Elle consiste en une première étape d'oxydation au *m*-CPBA qui a conduit à la pyrimidin-4-one *N*-oxydée **3aa** avec un rendement de 95%. Cette dernière a ensuite été acétylée par traitement à l'anhydride acétique. Le traitement suivant à la lithine qui induit un réarrangement du nom de Boekelheide a permis la formation de la 2-arylpurimidinone-3-picolinyle **1a** avec un rendement global de 67% (Schéma 61).

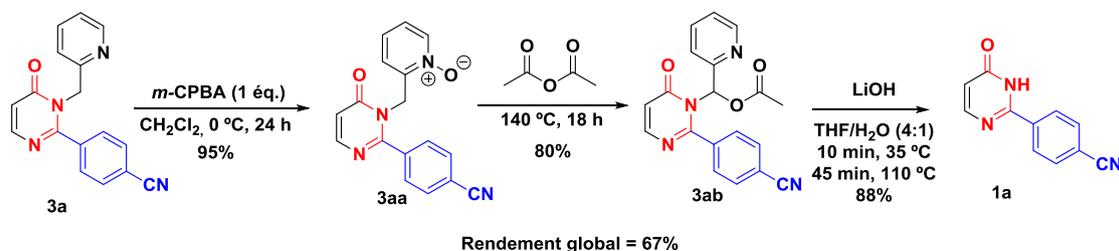


Schéma 61 : Déprotection du groupement picolinyle par oxydation suivie d'un réarrangement de Boekelheide

Cette méthodologie de déprotection est relativement fastidieuse mais chacune des trois étapes peut être suivie facilement par CCM jusqu'à conversion complète et elles peuvent être enchainées sans aucune purification des intermédiaires.

<sup>81</sup>Boekelheide, V.; Linn, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1286–1291.

La pyrimidine et ses dérivés ont des rôles importants dans les domaines biologique et pharmacologique, comme agents anticancéreux, anxiolytiques, antioxydants, antiviraux, anticonvulsants, mais également des activités antibactériennes<sup>82</sup> (Figure 20).

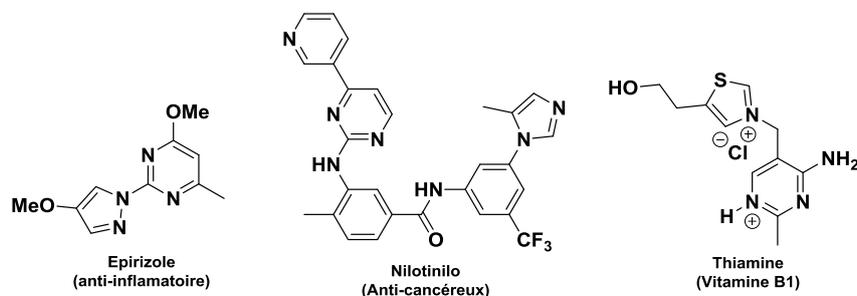


Figure 20 : Exemples de molécules d'intérêt comportant un noyau pyrimidine

Aussi, à ce stade, les investigations ont été poursuivies vers la chloration de l'unité amide des pyrimidin-4-ones C2-arylées déprotégées afin de préparer les pyrimidines correspondantes chlorées en position 4. Ces dernières sont des intermédiaires clés pour l'obtention de pyrimidines C2-arylées et diversement fonctionnalisées en position 4 par application de réactions de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) et de couplages croisés (Schéma 60). Ces dernières ont été utilisées pour la synthèse d'herbicides<sup>83</sup> et dans le domaine pharmacologique pour la préparation d'anti-hypertenseur, d'antipyrétique, et d'anti-inflammatoire<sup>84</sup>.

<sup>82</sup> (a) Patterson, S. E. ; Clouser, C. L. ; Clauhan, J. ; Bess, M. A. ; Oploo, J. L. ; Zhou, D. ; Dimick-Gray, S. ; Mansky, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6642 – 6646 (b) Ghosh, U. ; Ganessunker, D. ; Sattigeri, V. J. ; Carlson, K. E. ; Mortensen, D. J. ; Katzenellenbogen, B. S. ; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *11*, 629 – 657.

<sup>83</sup> Z. Peng, Z. Yu, T. Li, N. Li, Y. Wang, L. Song, C. Jiang, *Organometallics*, **2017**, *36*, 2826–2831.

<sup>84</sup> a) N. A. Hassan, *Molecules* **2000**, *5*, 827; b) M. Pemmsin, C. Lnu-Due, F. Hogue, C. Gaultier, J. Narcisse, *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 543; c) A. Cannito, M. Pemmsin, C. Lnu-Due, F. Hogue, C. Gaultier, J. Narcisse, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 635-716; d) P. A. S. Smith, R. O. Kan, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2256-2261; e) S. Nega, J. Aionso, A. Diazj, F. Junquere, J. Heterocycl. Chem. **1990**, *27*, 269-273; f) S. Tetsuo, T. Mikio, H. Hidetoshi, H. Daijiro, I. Akira, *Jpn. KokaiTokyoKoho JP* **1987**, *62*, 132, 884; *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 198350h; g) P. K. Chakaravorty, W. J. Grelnee, K. Doseap, N. B. Mantlo, A. A. Patchett, A.P.C.T. Int. Appl. WO 92.20.687.156, 1992; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 213104d; h) C. J. Shishoo, K. S. Jain, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 883.

L'agent d'halogénéation  $\text{POCl}_3$  s'est révélé concluant à partir de la pyrimidin-4-one **1a** pour l'obtention de la 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)benzonitrile **4a** avec un rendement de 75% (Schéma 62).

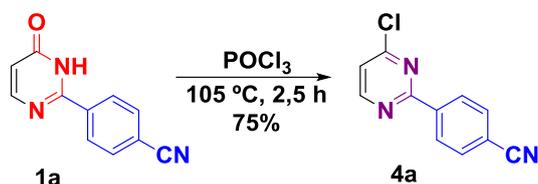


Schéma 62 : Aromatisation par chloration de la pyrimidin-4-one

## II. Arylation CH pallado-catalysée de la position C2 des 5-aryl- et 5-méthoxypyrimidin-4-ones

Suite au développement d'une méthodologie d'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one, il a été envisagé d'évaluer deux séries de pyrimidin-4-ones comportant un groupement aryle ou méthoxy sur la position 5 (Figure 21). Cette extension méthodologique fournit un accès aux pyrimidin-4-ones C2 et C5 bis-arylées ainsi qu'aux 5-hydroxy pyrimidin-4-ones C2-arylées présentes dans plusieurs molécules d'intérêt pharmacologiques ainsi que dans les sciences des matériaux.<sup>1</sup>

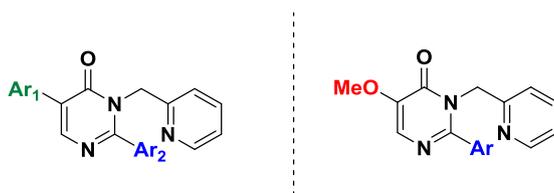


Figure 21 : Etude de la fonctionnalisation CH de la position C2 des 5-aryl et 5-méthoxypyrimidin-4-ones

### 1. Synthèse des *N*-picolinyl 5-arylpymidin-4-ones

La première phase du projet concernant la préparation des pyrimidin-4-ones C2,5-diarylées a consisté en la préparation des *N*-picolinyl 5-bromo et iodopyrimidin-4-ones

par réaction d'halogénéation électrophile<sup>85</sup> de la 3*H*-pyrimidin-4-one qui est un réactif commercial. La seconde étape a consisté à introduire le groupement *ortho*-directeur picolinyle par réaction de *N*-alkylation (Schéma 63).

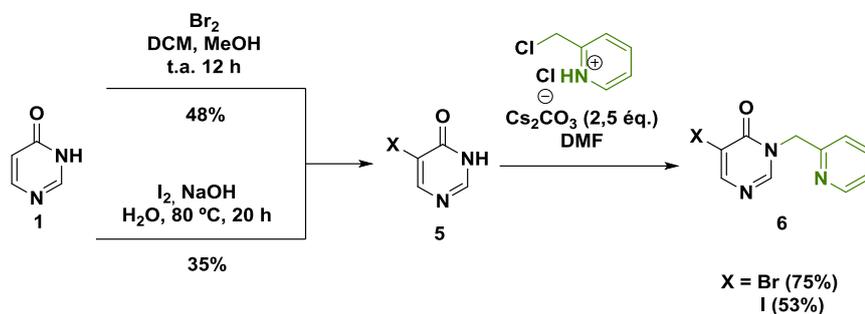
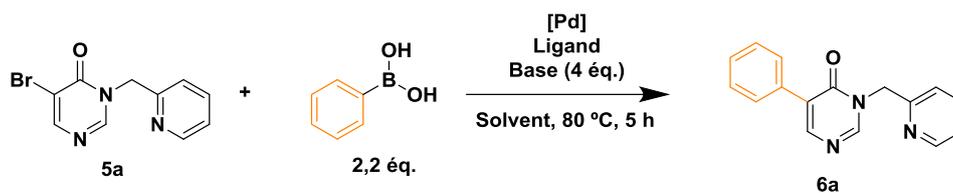


Schéma 63: Préparation des *N*-picolinyl pyrimidinones C5-halogénées

Un premier essai de couplage Suzuki-Miyaura de la 5-bromo-*N*-picolinylpyrimidin-4-one avec l'acide phénylboronique a été entrepris en utilisant les conditions expérimentales de Zhang<sup>86</sup>, (tableau 8, entrée 1) basées sur l'emploi du  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  comme source de palladium en présence de carbonate de potassium dans le DMF. La pyrimidin-4-one C5-arylée **6a** correspondante a ainsi été obtenue avec un rendement correct de 71 %. Le changement de solvant par le 1,4-dioxane n'a pas permis d'amélioration du rendement aussi bien en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou de  $\text{CsF}$  comme activateurs (tableau 8, entrées 2-3). A ce stade, en vu de mettre au point une séquence en un seul pot de couplage croisé suivi de l'arylation CH de la position C2 à partir de la *N*-picolinyl 5-bromopyrimidin-4-one, les conditions expérimentales optimisées d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinylpyrimidin-4-one ont été évaluées. De façon intéressante, cet essai s'est révélé très concluant puisque la *N*-picolinyl 5-phenylpyrimidin-4-one **6a** a été obtenue avec un rendement de 83% (tableau 8, entrée 4).

<sup>85</sup> Sakamoto, T, Kondo, Y., Watanabe, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *7*, 2719–2724.

<sup>86</sup> P. T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic, M. Plewe, X. Huang, H. Wang, S. Bagrodia, S. Sun, D. R. Knighton, C. M. Lafleur Rogers, A. Pannifer, S. Greasley, D; Dalvie, E. Zhang, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5098–5103.



| Entrée | [Pd]                       | [Ligand]               | Base                           | Solvant    | Rendement (%) |
|--------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|------------|---------------|
| 1      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>    | -                      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF        | 71            |
| 2      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>    | -                      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane    | 70            |
| 3      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>    | -                      | CsF                            | Dioxane    | 58            |
| 4      | <b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b> | <b>PPh<sub>3</sub></b> | <b>CsF</b>                     | <b>DMF</b> | <b>83</b>     |

Tableau 8 : Optimisation du couplage Suzuki-Miyaura de la *N*-picolinyl 5-bromo pyrimidin-4-one avec l'acide phenylboronique

Dans les conditions catalytiques optimisées précédemment, la 5-iodo *N*-picolinyl pyrimidin-4-one **5b** a ensuite été évaluée avec succès dans le couplage de Suzuki-Miyaura tout d'abord avec l'acide phénylboronique puis avec des dérivés substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs (Schéma 64). Les *N*-picolinyl 5-aryl pyrimidin-4-ones **6a-d** ont ainsi été isolées avec des rendements compris entre 45 et 79%.

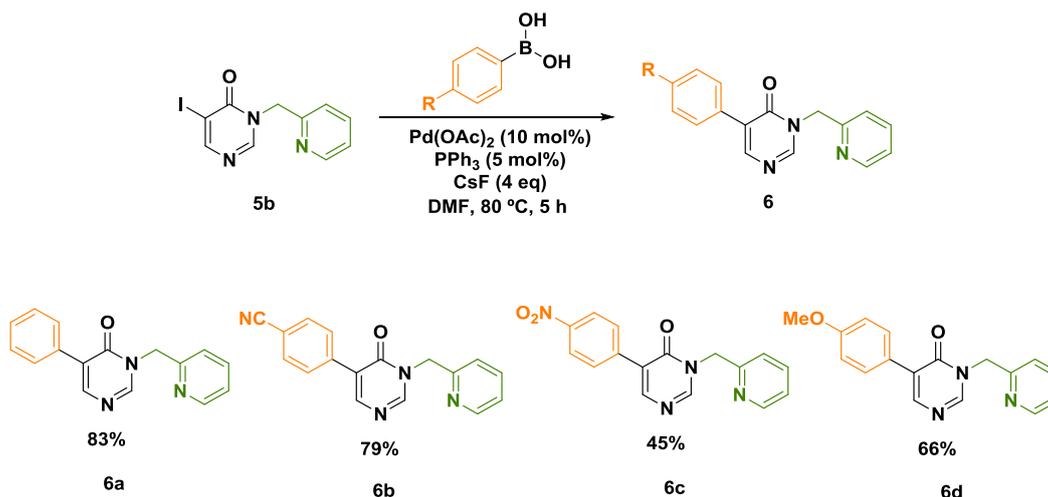


Schéma 64 : Couplage de Suzuki-Miyaura de la *N*-picolinyl 5-iodopyrimidin-4-one avec des acides phénylboroniques

## 2. Etude préliminaire de l'arylation CH de la *N*-picolinyl 5-phénylpyrimidin-4-one

A partir de la *N*-picolinyl 5-iodopyrimidin-4-one **5b**, une séquence d'arylation de la position C5 par couplage de Suzuki-Miyaura suivie de l'arylation CH de la position C2 a été entreprise (schéma 65). Les conditions optimisées de l'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one développées précédemment ont été immédiatement concluantes permettant d'obtenir la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one C2,5-diarylée **6aa** avec un rendement de 79%.

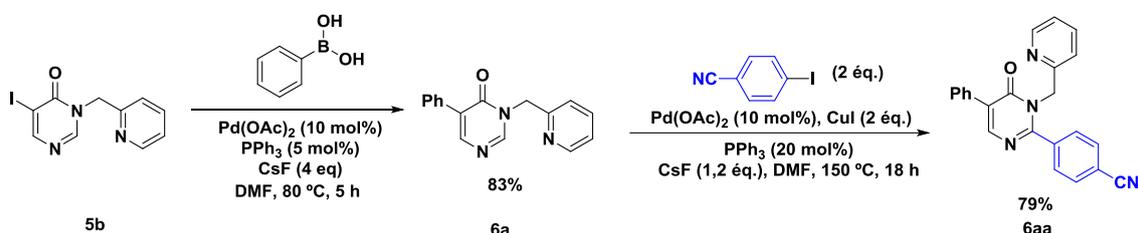


Schéma 65 : Préparation d'une *N*-picolinyl pyrimidin-4-one C2,5-diarylée par une double séquence de couplage croisé et d'arylation CH

En vu de réaliser une séquence inversée d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one suivie du couplage de Suzuki-Miyaura, un essai d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl 5-bromo pyrimidin-4-one **5a** avec le 4-iodobenzonitrile a été réalisé. Cependant, seul la pyrimidin-4-one débromée a été détectée. (Schéma 66).

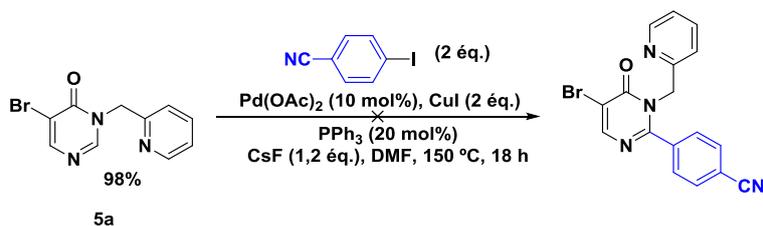


Schéma 66 : Tentative d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl 5-bromopyrimidin-4-one

### 3. Arylation CH de la position C2 de *N*-picolinyl 5-arylpurimidin-4-ones

Une étude d'arylation CH de la position C2 des 5-aryl-*N*-picolinylpurimidin-4-ones précédemment synthétisées avec le 4-iodobenzonitrile et l'ester 4-iodobenzoate de méthyle est présentée dans le schéma 67. Le couplage du 4-iodobenzonitrile s'est révélé d'emblée concluant pour préparer les purimidin-4-ones diarylées avec un bon rendement de 79%. De façon générale, l'ensemble des couplages envisagés ont permis la préparation de *N*-picolinyl purimidin-4-ones. Les rendements sont significativement inférieurs à partir des *N*-picolinyl 5-aryl purimidin-4-ones substituées par des groupements électro-attracteurs tels que les groupements cyano et nitro avec des rendements compris entre 26%-45%. Une meilleure réactivité est observée à partir des *N*-picolinyl 5-aryl purimidin-4-ones substituées par un groupement électro-donneur méthoxy avec des rendements de couplages compris entre 51-58%.

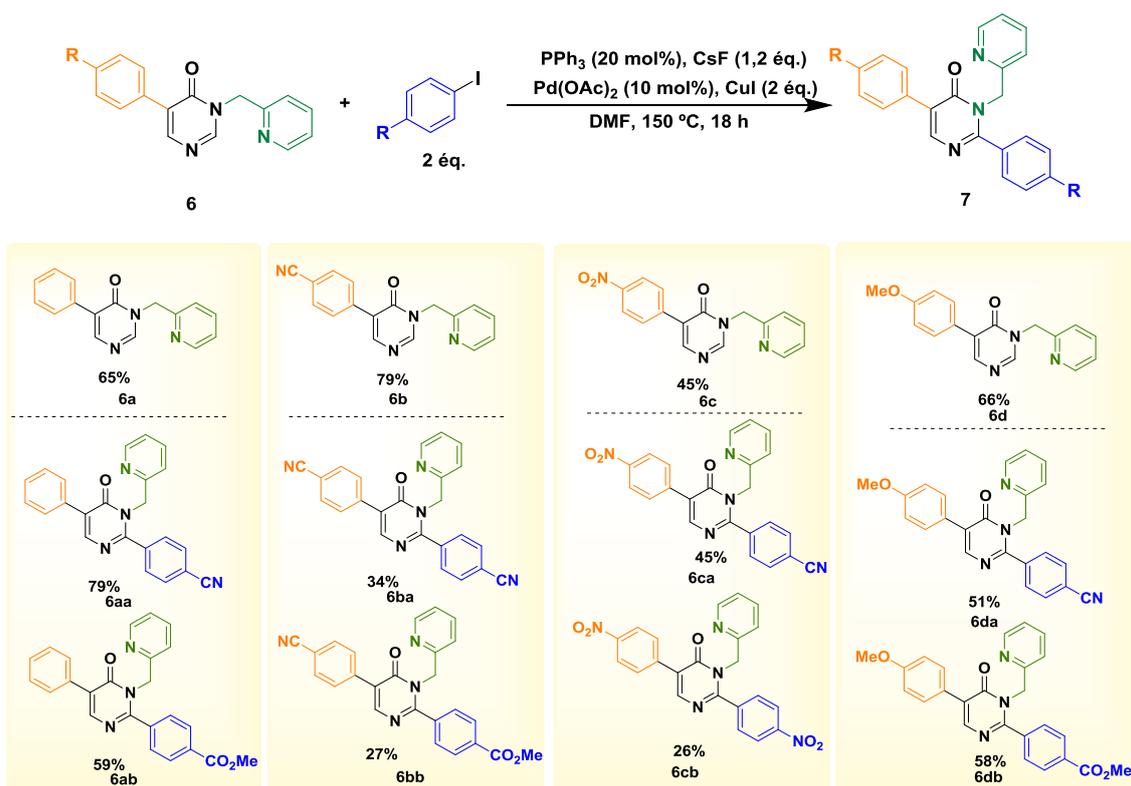


Schéma 67 : Production de purimidin-4-ones C2,5 bisarylées

#### 4. Etude de la déprotection des *N*-picolinyl pyrimidin-4-ones C2,5-diarylées

Afin de permettre l'accès aux pyrimidines polyfonctionnalisées, une étude de clivage du groupement picolinyle des *N*-picolinyl pyrimidin-4-ones C2,5-diarylées a été envisagée. La séquence de Boeckelheide, d'oxydation, d'acétylation et de traitement basique utilisée avec succès pour la déprotection de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one exposée précédemment, a été tout d'abord réitérée. La première étape d'oxydation au *m*CPBA s'est toutefois révélée peu efficace probablement en raison de l'enrichissement en électrons important apporté par les deux noyaux aromatiques, permettant la production du dérivé *N*-oxydé avec un rendement faible de 29%. Par ailleurs, l'étape suivante de traitement à l'anhydride acétique a été un échec (Schéma 68).

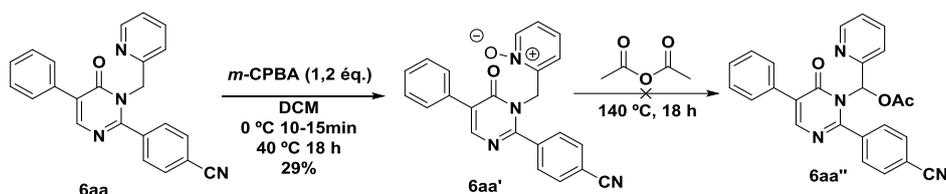


Schéma 68: Tentative de déprotection de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one C2,5-diarylée *via* la méthodologie de Boeckelheide

Face à ces difficultés, les conditions de déprotection classiquement utilisées pour la déprotection des groupements benzyles ont été testées, à savoir l'hydrogénolyse en présence de Pd/C et le traitement au trichlorure d'aluminium (Schéma 69). Cependant, seule une dégradation des pyrimidinones a été observée.

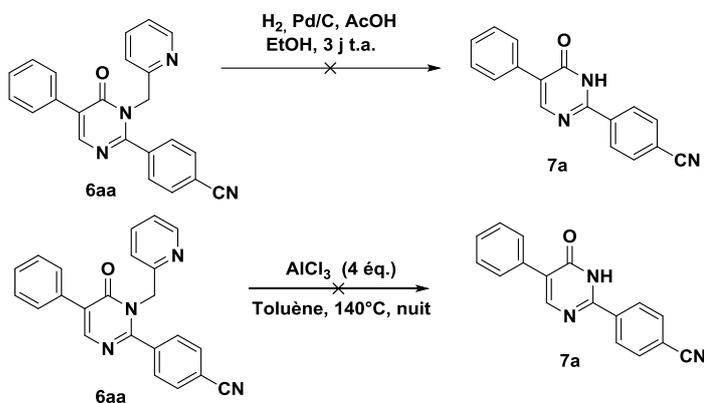


Schéma 69 : Tentative de déprotection de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one C2,5-diarylée par hydrogénolyse et traitement à l' $\text{AlCl}_3$

En conclusion, la déprotection des *N*-picolinyl pyrimidin-4-ones C2,5-diarylées reste un défi synthétique encore non solutionné.

## 5. Arylation directe de la liaison C2-H des *N*-picolinyl 5-méthoxypyrimidin-4-ones

Plusieurs molécules bio-actives d'intérêt pharmacologique, dont quelques exemples sont exposés dans la partie introductive de ce manuscrit, possèdent dans leur squelette une unité pyrimidin-4-one et notamment fonctionnalisées en position 5 par un groupement hydroxy ou méthoxy.<sup>87</sup>

Il a donc été envisagé d'étendre la méthodologie précédemment développée d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one à la série 5-méthoxy pyrimidin-4-one. La préparation d'un intermédiaire de synthèse d'inhibiteur de l'influenzavirus<sup>88</sup> a été plus particulièrement ciblée (Schéma 70) :

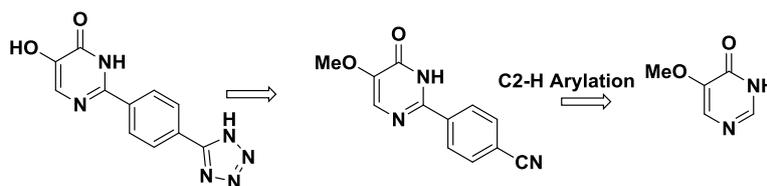


Schéma 70 : retrosynthèse d'un inhibiteur de l'influenzavirus

La première étape a consisté en la synthèse de la 5-méthoxy-pyrimidin-4-one **8** qui a été préparée selon une méthodologie de condensation décrite dans la littérature<sup>89</sup> (Schéma 71) avec un rendement faible de 17% à partir de réactifs très peu onéreux.

<sup>87</sup> C. V. Credille, Y. Chen, S. M. Cohen, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6444–6454.

<sup>88</sup> S. T. Harrison, M. S. Poslusney, J. J. Mulhearn, Z. Zhao, N. R. Kett, J. W. Schubert, J. Y. Melamed, T. J. Allison, S. B. Patel, J. M. Sanders, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 318–323.

<sup>89</sup> H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135–5149.

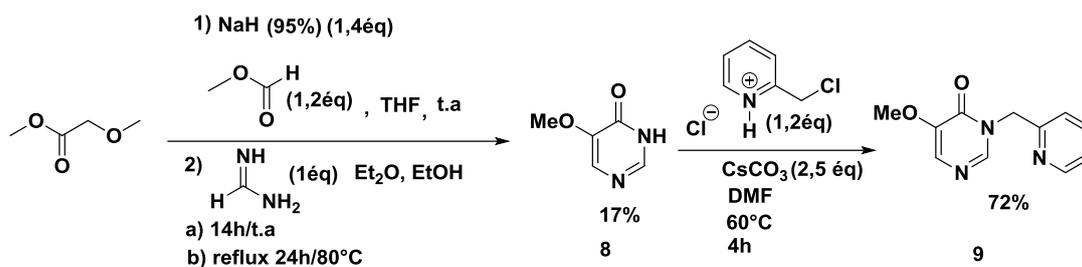


Schéma 71 : Préparation de la *N*-picolinyl-5-méthoxy-pyrimidin-4-one

La protection par le groupement picolinyle a ensuite été réalisée avec un bon rendement de 72%.

L'évaluation de la *N*-picolinyl 5-méthoxy pyrimidin-4-one **9** dans la méthodologie d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one avec des arènes halogénés par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) développée précédemment a été ensuite engagée (Schéma 72). L'utilisation des conditions optimisées s'est révélée immédiatement fructueuse en utilisant le 4-iodobenzonitrile comme électrophile permettant d'obtenir la *N*-picolinyl-5-méthoxy-pyrimidin-4-one C2-arylée **10a** avec un rendement de 67%. Par contre, le couplage du 1-iodo-4-nitrobenzène a été peu efficace puisque la 5-méthoxy pyrimidin-4-one C2-arylée **10b** a été isolée avec un rendement de 29%.

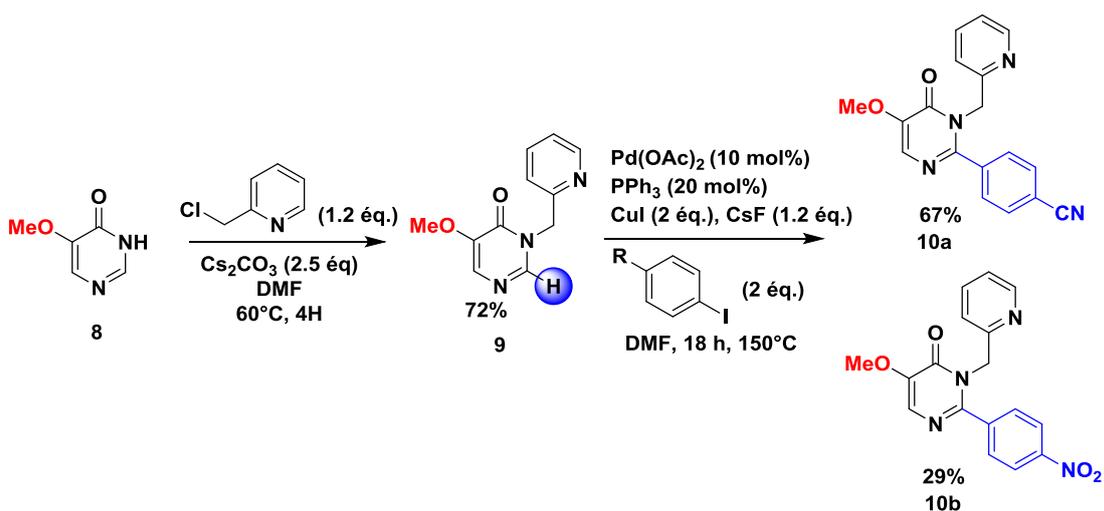


Schéma 72 : Arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl 5-méthoxypyrimidin-4-one par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

A ce stade, leclivage du groupement picolinyle a été entrepris. La mise en œuvre de la méthodologie de Boekelheide a permis l'obtention de la 5-méthoxy pyrimidin-4-one C2-arylée **11a** mais avec un très faible rendement global de 14% sur les trois étapes d'oxydation, d'acétylation et de traitement basique (Schéma 73).

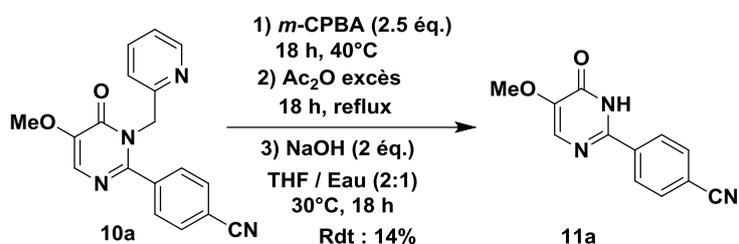


Schéma 73 : Clivage de la picoline et obtention de l'intermédiaire de synthèse de l'inhibiteur d'endonuclease de l'influenzavirus

De même qu'en série C5-arylée, l'hydrogénéolyse et le traitement au trichlorure d'aluminium n'ont pas été fructueux (Schéma 74).

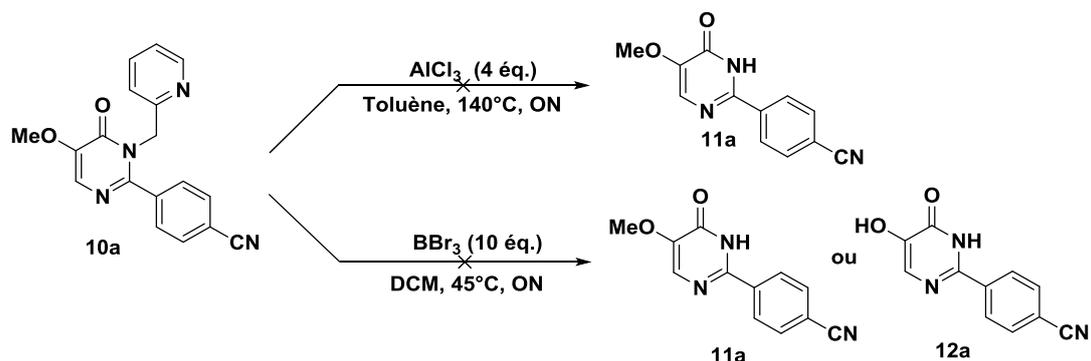


Schéma 74 : Essais de clivage du groupement picolinyle pour l'obtention d'un intermédiaire de synthèse de l'inhibiteur d'endonuclease de l'influenzavirus

En conclusion, l'ensemble de cette étude a révélée la difficulté inhérente à la déprotection du groupement picolinyle qui est un facteur limitant dans l'application des méthodologies d'arylation CH de la position C2 des *N*-picolinyl pyrimidin-4-one nue, C2-arylée et C5-méthoxylée. Les travaux ont donc été poursuivis vers la recherche d'une alternative au groupement picolinyle pour protéger l'atome d'azote tout en assistant le processus de d'arylation CH.

### III. Etude de l'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one diversement protégée par un groupement *ortho*-directeur des processus de métallation catalytique

La protection picolinyle s'est révélée efficace pour l'arylation CH de la pyrimidin-4-one avec les arènes halogénés par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I). Elle permet notamment d'assister le processus de métallation catalytique et de stabiliser les intermédiaires hétéroaryl métaux. L'inconvénient principal réside dans la difficulté de clivage et notamment la faible généralité de la méthodologie de Boekelheide, seule disponible. Par ailleurs, ce groupement n'est pas valorisable pour la préparation des molécules d'intérêt biologique. Face à ce constat, plusieurs groupements protecteurs et ou chimiquement aménageables et permettant d'assister les processus de métallation catalytique ont été évalués. Ils sont rassemblés dans la figure 22.

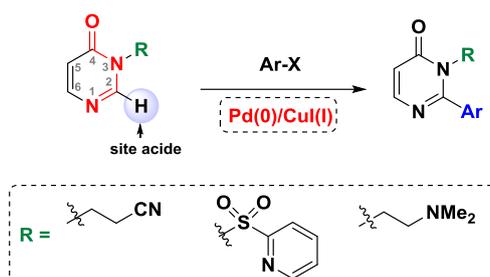


Figure 22 : Arylation CH de la position C2 de pyrimidin-4-ones diversement protégées par des groupements assistants les processus de métallation catalytique

#### 1. Arylation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthyl pyrimidin-4-ones

Le groupement cyanoéthyle a été utilisé par l'équipe de Yu pour orienter des processus de palladation catalytique du noyau benzénique à longue distance.<sup>90</sup> De façon intéressante, installé sur l'atome d'azote d'une fonction amide, son clivage peut être

<sup>90</sup>a) Igarashi, M.; Nakagawa, N.; Doi, N.; Hattori, S.; Naganawa, H.; Hamada, M. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 580–583; b) Igarashi, M.; Takahashi, Y.; Shitara, T.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Miyake, T.; Akamatsu, Y. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 327–337; c) Takeuchi, T.; Igarashi, M.; Naganawa, H.; Hamada, M. JP 2003012687, **2001**; d) Miyake, M.; Igarashi, M.; Shidara, T.; Takahashi, Y. WO 2004067544, 2004

envisagé par traitement basique *via* une réaction d'élimination de rétro-Michael (schéma 75).<sup>91</sup>

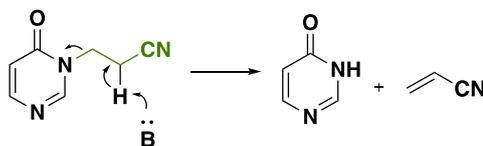


Schéma 75 : Clivage de la protection cyanoéthyle par réaction de rétro-Michael

La protection de l'azote en position 3 a pu être réalisée avec succès par addition lente de la pyrimidin-4-one sur l'acrylonitrile en présence de CsF dans l'acétonitrile (Schéma76).

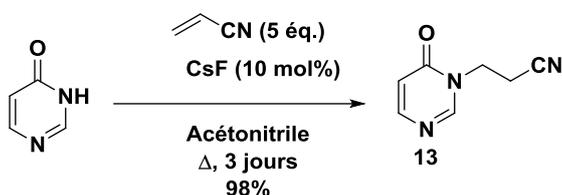
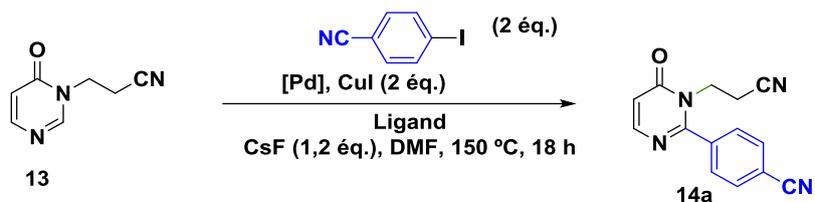


Schéma 76 : Synthèse de la *N*-cyanoéthylpyrimidin-4-one

Les résultats de l'étude préliminaire d'arylation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthylpyrimidin-4-one **13** avec le 4-iodobenzonitrile sont rassemblés dans le tableau 9. De façon satisfaisante, une première réaction de couplage dans les conditions optimisées précédemment pour l'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinylpyrimidin-4-one (entrée 1) s'est révélée concluante, permettant l'obtention de la *N*-cyanoéthylpyrimidin-4-one C2-arylée **14a** avec un rendement de 51%. L'emploi de ligands plus riches en électrons a conduit par contre à une diminution du rendement. L'emploi d'autres phosphines plus riches en électrons telles que la PCy<sub>3</sub> et la P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> s'est révélé pénalisant (entrée 2, 3). Seul l'emploi de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>a permis d'obtenir un résultat similaire à celui issu de l'utilisation des conditions optimisées (entrées 4).

<sup>91</sup>Tanino, T.; Yamaguchi, M.; AkiraMatsuda, A.; Ichikawa, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1836–1840



| Entrée   | Ligand                         | [Pd](10 mol%)                 | Rendement (%) |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|
| 1        | PPh <sub>3</sub>               | Pd(OAc) <sub>2</sub>          | 51            |
| 2        | P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub>          | 29            |
| 3        | PCy <sub>3</sub>               | Pd(OAc) <sub>2</sub>          | 45            |
| <b>4</b> | -                              | <b>Pd(dppf)Cl<sub>2</sub></b> | <b>52</b>     |

Tableau 9: Optimisation de l'arylation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthyl pyrimidinone

La réactivité de la *N*-cyanoéthyl pyrimidin-4-one **13** avec différents iodoarènes a été ensuite évaluée. De façon similaire aux résultats obtenus en série *N*-picolinylpyrimidin-4-one, les 4-cyano- et 4-nitroiodobenzènes ont pu être couplés avec des rendements satisfaisants de 52 et 49% respectivement. Cependant, le couplage du 4-iodoanisole plus électro-enrichi s'est révélé peu concluant et, de façon surprenante, de très faibles rendements ont été observés lors de l'emploi des 4-iodoarènes électro-appauvris substitués par les fonctions ester, formyle et trifluorométhyle (Schéma 77).

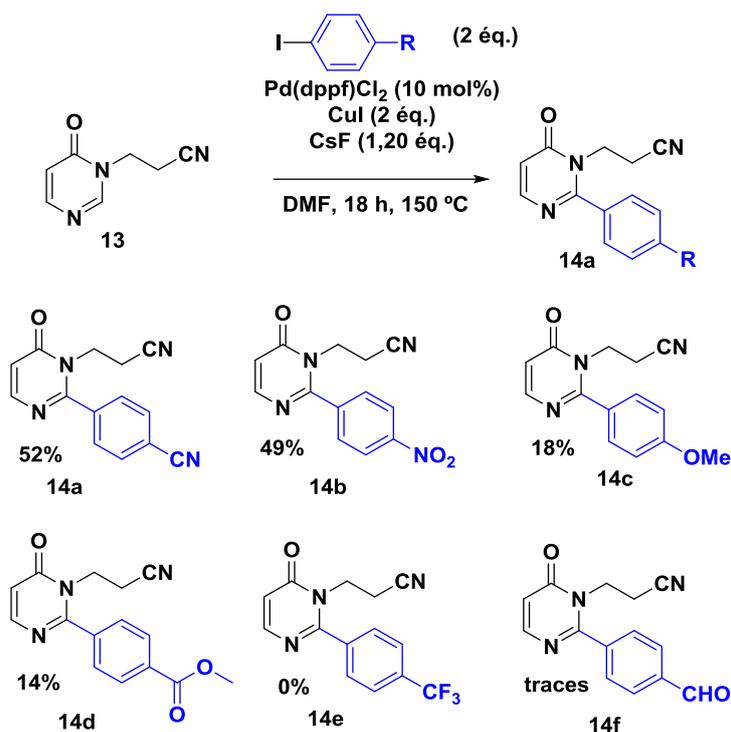


Schéma 77 : Arylation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthyl pyrimidin-4-one avec divers halogénures d'aryle

À ce stade, une étude de clivage du groupement cyanoéthyle a été entreprise en opérant par traitement basique une réaction d'élimination de rétro-Michael. Le traitement combiné aux bases diéthylamine et DBU à 60°C a permis d'obtenir la pyrimidin-4-one correspondante **15** avec un rendement faible de 20% (Schéma 78).

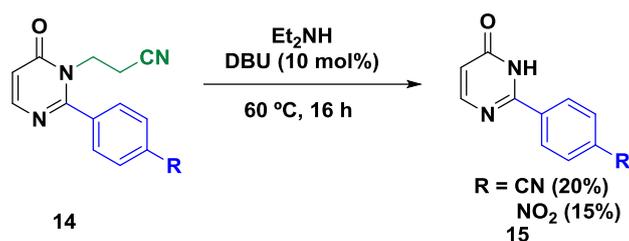


Schéma 78 : Essais de clivage du groupement éthylcyano par traitement basique

Un deuxième essai a été réalisé toujours en présence de la diéthylamine et de la DBU à une température de 40°C pendant 4 heures aux ultrasons. Cependant, cet essai s'est révélé être infructueux (Schéma 79).

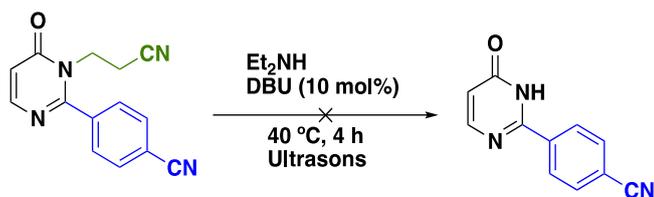


Schéma 79 : Essai de déprotection du groupement éthylcyano par ultrasons

En conclusion, l'utilisation du groupement cyanoéthyle s'est révélée très mitigée puisque l'arylation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthyle pyrimidin-4-one a été moins efficace qu'avec le groupement picolinyne et la déprotection s'est révélée difficile.

## 2. Etude de l'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one protégée par un groupement *N*-(2-pyridyl)sulfonyle et diméthylaminoéthyle

Un analogue structural du groupement picolinyne est la fonction utilisée par l'équipe de Carretero<sup>92</sup>, le groupe *N*-(2-pyridyl)sulfonyle. En 2010, il l'avait mis à profit pour *ortho*-diriger la vinylation CH de Fujiwara-Moritani pallado-catalysée en milieu oxydant d'indoles et de pyrroles sur la position C2 (Schéma 80).

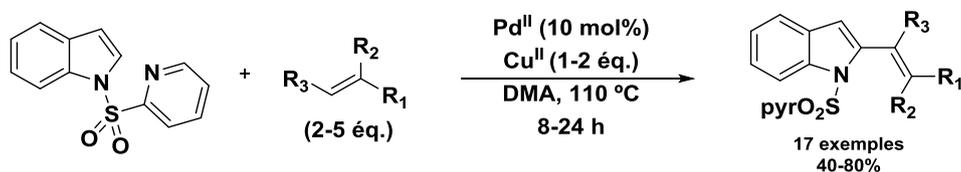


Schéma 80 : Vinylation CH de Fujiwara-Moritani d'indoles et de pyrroles *ortho*-dirigée en position C2 par le *N*-(2-pyridyl)sulfonyle

En parallèle, les mêmes auteurs ont utilisé la protection *N*-(2-pyridyl)sulfonyle pour *ortho*-diriger la vinylation CH de Fujiwara-Moritani du pyrrole sur les positions C2 et C5- (Schéma 81).<sup>93</sup>

<sup>92</sup> A. García-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 9676–9685

<sup>93</sup> A. García-Rubia, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511–6515

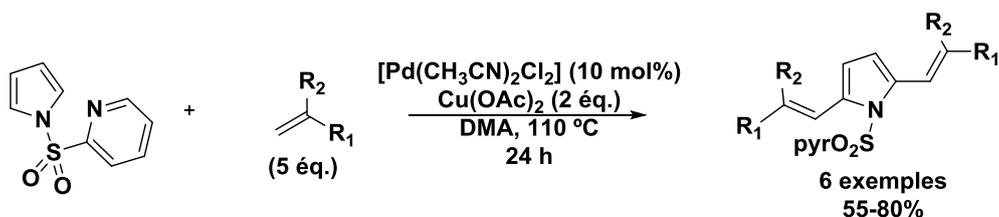


Schéma 81 : Vinylation CH de Fujiwara-Moritani d'indoles et de pyrroles ortho-dirigée en position C2 et C5 par le *N*-(2-pyridyl)sulfonyle

De façon intéressante, le clivage a pu être réalisé par réduction au zinc ou au magnésium (Schéma 82).

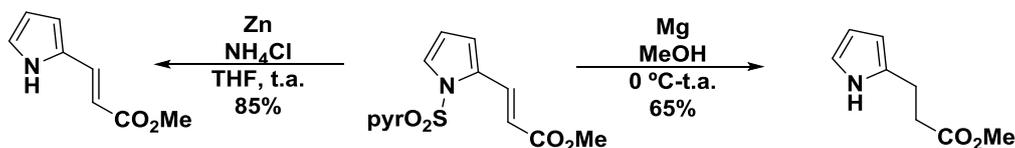


Schéma 82 : Déprotection du groupement *N*-(2-pyridyle)sulfonyle en série pyrrole

Au vu de cette analyse bibliographique, le groupement *N*-(2-pyridyle)sulfonyle apparaît comme un groupement de choix pour la fonctionnalisation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one.

La première difficulté identifiée a été la synthèse du chlorure de pyridinesulfonyle qui est peu décrite dans la littérature. Par ailleurs, le pyridinesulfonyle s'est révélé très instable. L'autre contrainte réside dans la présence de deux sites de réactivité du système *N*-acylamidine de la pyrimidin-4-one. L'ensemble de ces difficultés expliquent en grande partie la faible production de la *N*-(2-pyridyl)sulfonyle pyrimidin-4-one **16** obtenue avec un faible rendement de 13% (schéma 83)<sup>92</sup>.

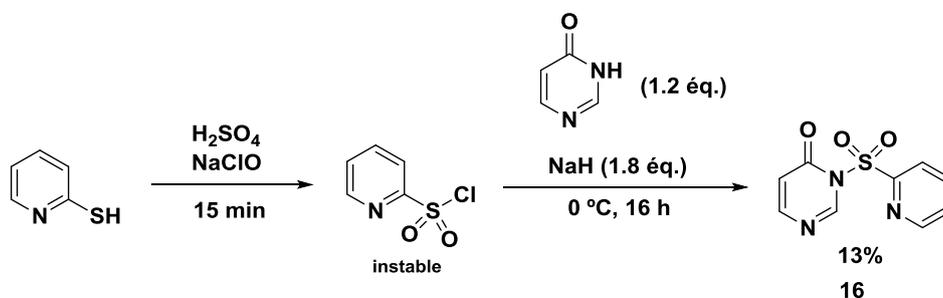


Schéma 83 : Préparation de la *N*-(2-pyridyl)sulfonyle pyrimidin-4-one

De façon inattendue, le premier essai d'arylation CH de la position C2 de la *N*-(2-pyridyl)sulfonylpyrimidin-4-one avec le 4-iodobenzonitrile en utilisant les conditions optimisées en série *N*-picolinylpyrimidin-4-one n'a pas permis l'obtention de la pyrimidin-4-one **17a** souhaitée (Schéma 84).

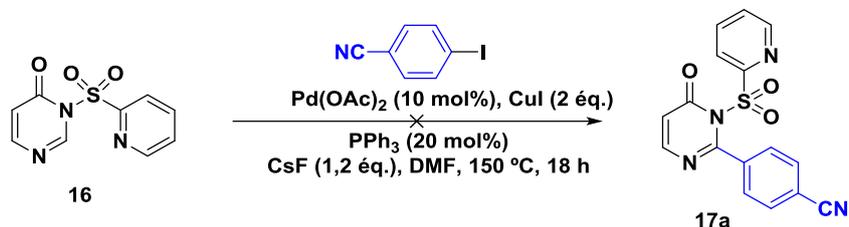


Schéma 84 : Tentative d'arylation CH de la position C2 de la *N*-(2-pyridyl)sulfonylpyrimidin-4-one

Pour terminer cette étude d'arylation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one diversement protégée, le groupement diméthylaminoéthyle ou DMAE, qui est un bon complexant du cuivre, a été évalué.

Après préparation de la pyrimidin-4-one *N*-diméthylaminoéthyle **18**, cette dernière a été engagée dans une réaction d'arylation CH de la position C2 en utilisant à nouveau les conditions catalytiques optimisées en série *N*-picolinylpyrimidin-4-one avec le 4-iodobenzonitrile. Là encore, de façon surprenante et contrairement à nos observations en série imidazolone, la pyrimidin-4-one attendue **19a** n'a pas été obtenue (Schéma 85).

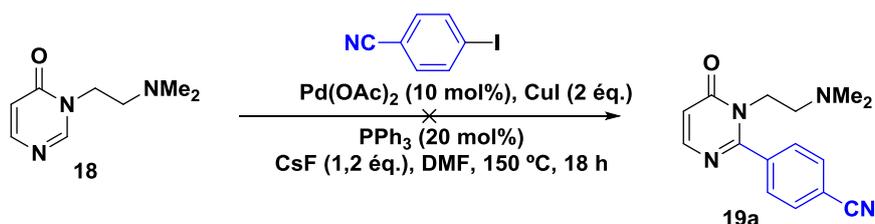


Schéma 85 : Arylation directe de la liaison C2-H de la *N*-éthyl diméthylaminopyrimidin-4-one



*CHAPITRE 2 : Augmentation du rendement  
quantique par rigidification des systèmes  
4-arylidène imidazolones via ortho-  
palladation*



## CHAPITRE 2 : Augmentation du rendement quantique par rigidification des systèmes 4-arylidène imidazolones via ortho-palladation

### I. Introduction

#### 1. Luminescence

La lumière est un élément essentiel à la vie. Depuis le début de l'humanité, les sources de lumière qui ont permis de s'éclairer et se réchauffer sont principalement le Soleil et le feu. La lumière solaire n'a pas seulement permis d'éclairer, mais aussi de « nourrir » la vie sur terre grâce à la photosynthèse, cycle de respiration des végétaux. L'importance de cette lumière a été constatée par l'Homme pendant des siècles. Louis Victor de Broglie, mathématicien et physicien français découvreur de la nature ondulatoire des électrons l'avait déjà dit : « La lumière joue dans notre vie un rôle essentiel : elle intervient dans la plupart de nos activités. Les Grecs de l'Antiquité le savaient déjà, eux qui pour dire « mourir » disaient « perdre la lumière » »<sup>94</sup>.

L'émission de lumière par un corps à haute température, comme la lumière du Soleil ou du feu, est nommée *incandescence*. La couleur de cette lumière peut changer en fonction de la température du corps, mais aussi des éléments qui le composent. Quand l'origine de cette lumière n'est pas thermique, dite froide, elle reçoit le nom de *luminescence* par le physicien allemand E. Wiedemann en 1888. La couleur de cette lumière, contrairement à l'incandescence, provient de la nature du corps, et pas de sa température (Figure 23).

---

<sup>94</sup> B. Valeur, *Lumière et Luminescence : Ces Phénomènes Lumineux Qui Nous Entourent*, 2005.



Figure 23 : Représentation schématique du phénomène de l'incandescence et la luminescence

Quand un corps reçoit une radiation incidente, cette énergie est transférée aux électrons qui passent dans un état excité. Quand les électrons reviennent à leur état fondamental, l'énergie résultante est ré-émise sous forme de lumière (Figure 24).

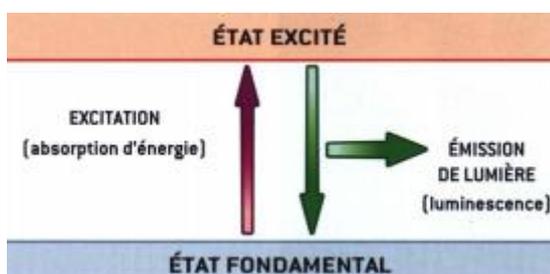


Figure 24 : Représentation schématique du principe de la luminescence

En fonction de la nature des espèces luminescentes, les composés peuvent être classifiés en quatre groupes<sup>95</sup> :

- Composés organiques : des produits aromatiques (phenanthrène, naphthalène...), la fluorescéine, les rhodamines, les coumarines, les oxazines, les polyènes, les acides aminés porteurs d'un noyau aromatique (tryptophane, phénylalanine, tyrosine...)
- Composés inorganiques : par exemple l'ion uranyle ( $\text{UO}_2^+$ ), les surfaces dopées avec divers éléments métalliques pour le domaine optique (Nd, Mn, Ce, Sn, Cu...), des nanocristaux (Quantum Dots ou QD's) à base de ZnS, CdS, ZnSe, CdSe, GaS...)
- Composés organométalliques : complexes de ruthénium ( $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ ), les complexes de lanthanides ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ...)

<sup>95</sup>B. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, 2001.

- Composés d'origine bioorganique : protéines, oligonucléotides, certains coenzymes...

En fonction de l'origine de cette lumière et du mode d'excitation, la luminescence peut être classée en différents groupes (Tableau 10).

| Mode d'excitation                                     | Type de luminescence |
|---|----------------------|
| Absorption de la lumière (photons)                    | Fluorescence         |
| Absorption de la lumière (photons)                    | Phosphorescence      |
| Réaction chimique                                     | Chimiluminescence    |
| Réaction biochimique                                  | Bioluminescence      |
| Rayons X, rayonnements $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ | Radioluminescence    |
| Électrons accélérés                                   | Cathodoluminescence  |
| Champ électrique                                      | Electroluminescence  |
| Elévation de la température                           | Thermoluminescence   |
| Friction, rupture et déformation                      | Triboluminescence    |
| Ultrasons   | Sonoluminescence     |

Tableau 10 : Types de luminescence

Dans le contexte de cette thèse, nous nous sommes intéressés uniquement au phénomène de la photoluminescence. Selon la nature de l'état excité, le phénomène pourra être classé entre fluorescente et phosphorescente (Figure 25).

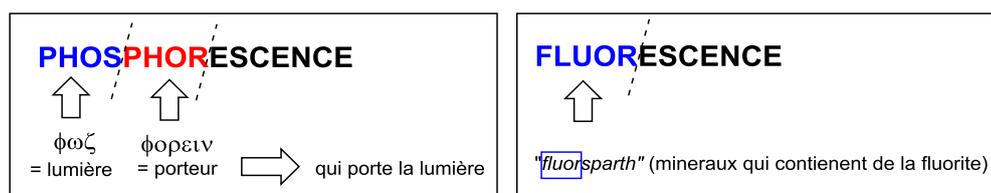


Figure 25 : étymologie de la phosphorescence et la fluorescence

Dans le cas de la photoluminescence, l'absorption de la lumière favorise la population des états excités de l'état fondamental ( $S_0$ ). Selon les règles de sélection, les états  $S_1$ ,  $S_2$ ,... seront occupés. Dès l'état  $S_1$ , la molécule peut libérer l'excès d'énergie pour arriver à l'état  $S_0$ . L'émission de l'énergie sous forme de lumière qui se produit pendant la transition  $S_1$ - $S_0$  reçoit le nom de fluorescence (Figure 26). Ce concept a été utilisé pour

la première fois par G.G. Stokes en 1852<sup>96</sup>. Le processus non radiatif entre deux systèmes vibrationnels ( $S_1-T_1$ ) est connu sous le nom de conversion inter-système (CIS). L'incorporation de métaux de transition dans la structure des fluorophores organiques apporte des changements d'un point de vue de l'émission de la lumière. La présence d'une constante de couplage élevée spin-orbite du centre métallique permet des transitions entre des états de multiplicités différents ( $T_1-S_0$ ). L'émission de lumière résultante reçoit le nom de phosphorescence.

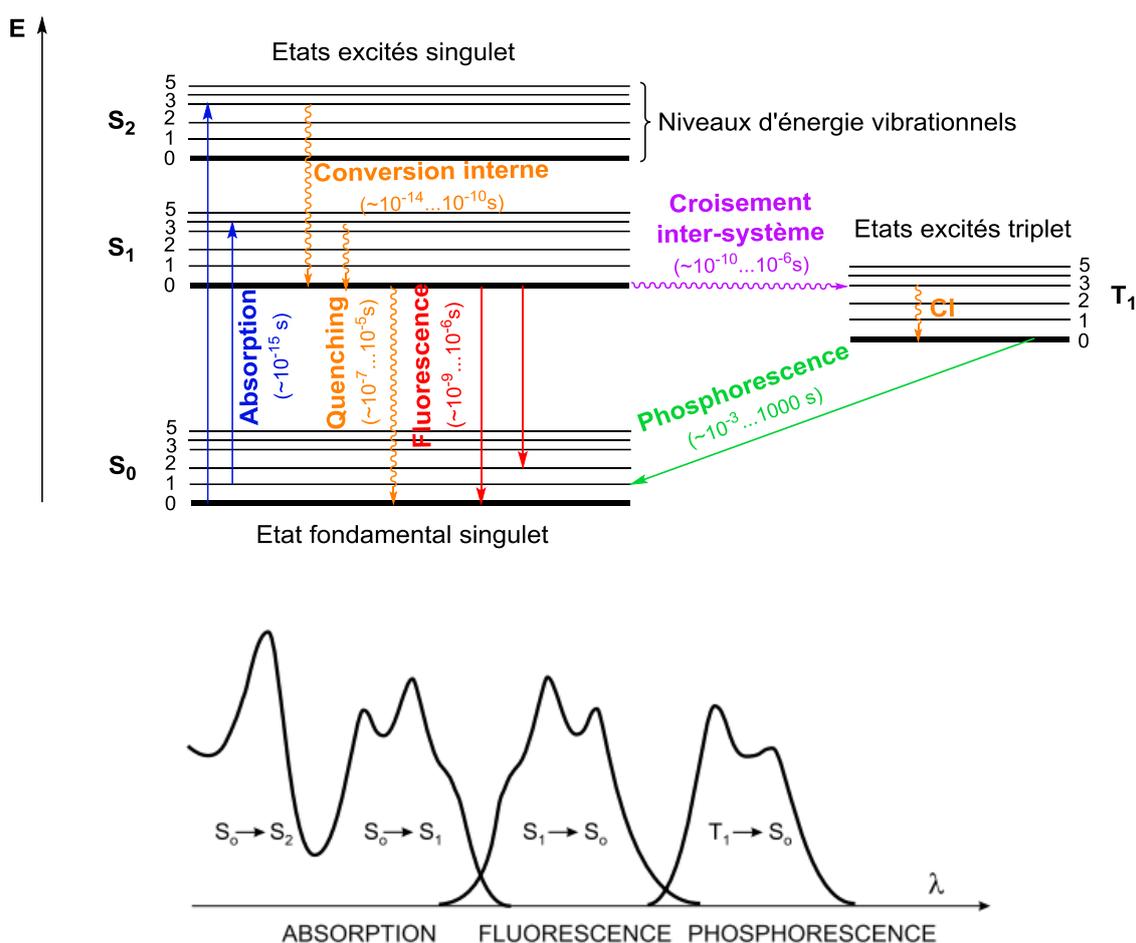
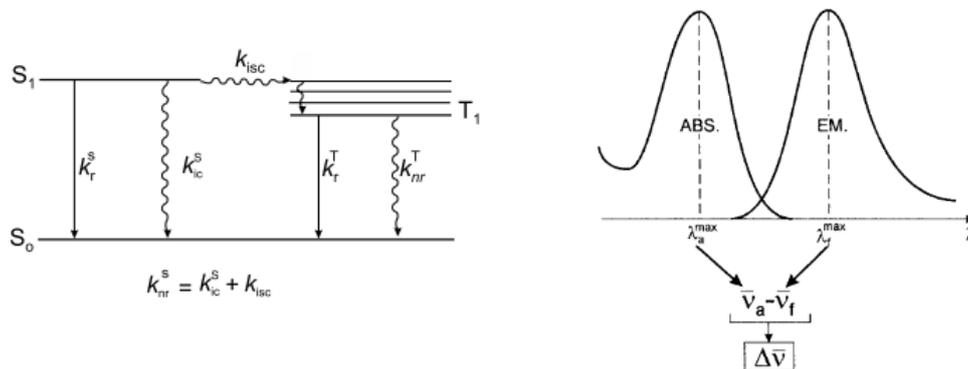


Figure 26 : diagramme de Perrin-Jablonski sur l'absorption, la fluorescence et la phosphorescence

Cinq paramètres sont généralement mesurés pour caractériser la fluorescence : la durée de vie, le déplacement de Stokes, le rendement quantique, la brillance et le coefficient d'extinction molaire (Figure 27).

<sup>96</sup> Stokes G. G. *Phil. Trans.* **1852**, 142,463–562.



$$\tau = \frac{1}{(k_r + k_{nr})}$$

$$\Phi_f = \frac{N_{émis}}{N_{absorbés}} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

- $\tau$  = durée de vie de l'état excité
- $k_r$  = constante de vitesse pour la désexcitation radiative
- $k_{nr}$  = constante radiative pour la désexcitation non radiative
- $\Phi_f$  = rendement quantique
- $B_s$  = brillance
- $\varepsilon$  = coefficient d'extinction molaire

$$B_s = \Phi_f \varepsilon$$

Figure 27 : Paramètres associés à la fluorescence

L'irradiation lumineuse à temps 0 génère une transition de \$S\_0\$ vers l'état excité \$S\_1\$ par absorption de photons (Figure 26). Ces molécules excitées retournent alors à l'état \$S\_0\$ ou \$T\_1\$ par croisement inter-système. La durée caractéristique pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à l'état fondamental est nommée comme la durée de vie (\$\tau\$). Le déplacement de Stokes (\$\Delta\bar{\nu}\$) est l'intervalle entre le maximum de la première bande d'absorption et le maximum du spectre d'émission. Plus large est le déplacement de Stokes, plus précises seront les mesures de fluorescence. La brillance, qui peut donner une idée de l'efficacité du fluorophore, est définie par le produit entre le coefficient d'extinction molaire (\$\varepsilon\$) et le rendement quantique (\$\Phi\_f\$).

La grandeur qui porte une meilleure efficacité pour mesurer la luminescence d'un fluorophore est la brillance (\$B\_s\$). Ce paramètre est associé à la quantité de photons émise par la molécule excitée divisée par la quantité de photons absorbée.

Grâce à tous ces paramètres, une large variété de fluorophores a été étudiée. La Figure 25 représente une compilation de fluorophores organiques les plus connus, classés par famille en fonction de leur longueur d'onde et leur brillance<sup>97</sup>.

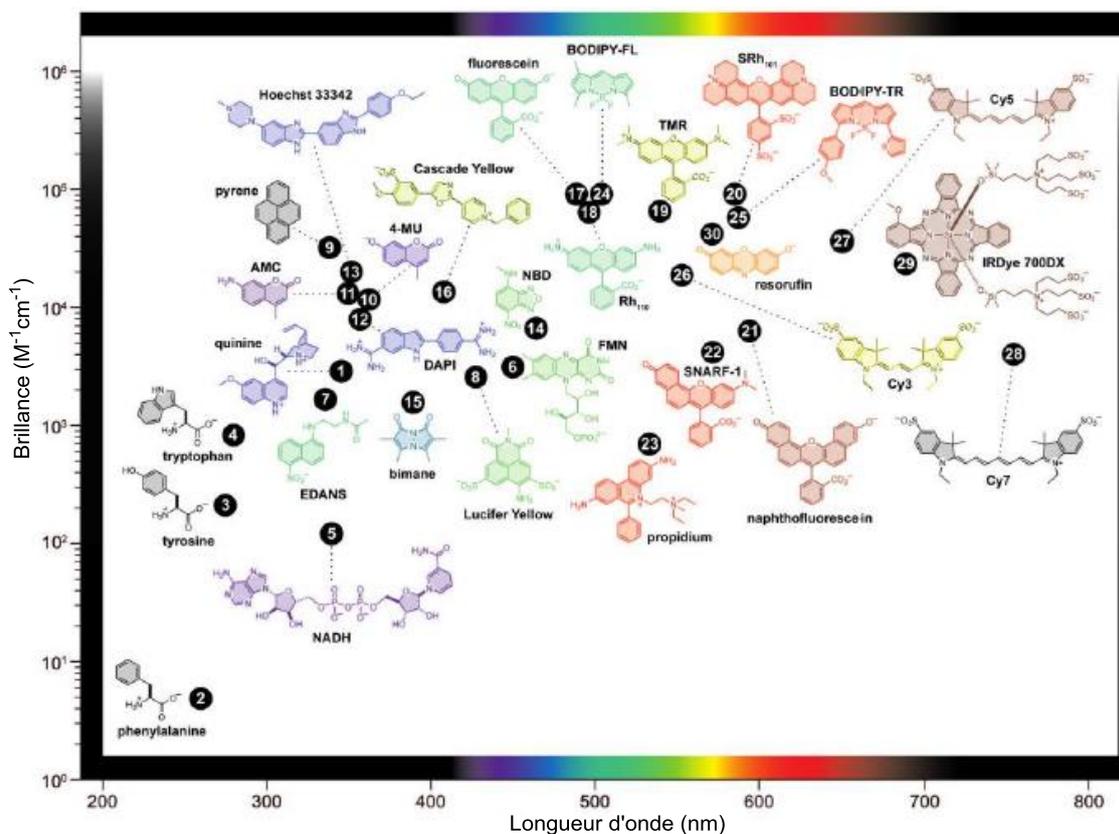


Figure 28 : Représentation schématique des familles de fluorophores organiques en fonction du  $\lambda_{\max}$  et la brillance

## 2. Imidazolones et « Green Fluorescent Protein »

En ce qui concerne ce projet, nous nous sommes centrés sur le fluorophore des protéines fluorescentes, comme la « Green Fluorescent Protein » (GFP), ainsi que ses analogues.

Comme nous avons déjà mentionné dans l'introduction de ce manuscrit, l'intérêt des imidazolones a été accentué depuis la découverte des applications en imagerie des propriétés photophysiques de la protéine fluorescente découverte dans « *Aequoria*

<sup>97</sup> L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2007**, 3, 142-155.

*Victoria* », une méduse qui synthétise la GFP et qui a révolutionné le domaine du marquage biologique à l'époque actuelle. Ces travaux innovants des Dr. O. Shimomura, Pr. M. Chalfie et Pr. R. Tsien ont été récompensés en 2008 par un Prix Nobel de Chimie. La méduse émet une lumière due à un transfert énergétique entre une apo-protéine dépendante des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et la coelentérazine (Figure 29), un chromophore qui est oxydé et s'incorpore à l'apoaéguorine. Un changement conformationnel est ensuite provoqué par catalyse par des ions  $\text{Ca}^{2+}$ . Cette énergie est transférée à la GFP, qui émet une lumière bleue, nous avons alors un phénomène de bioluminescence<sup>98</sup>. La lumière bleue émise est ensuite captée par la GFP ou d'autres protéines fluorescentes, émettant à leur tour diverses couleurs, allant du bleu au rouge.

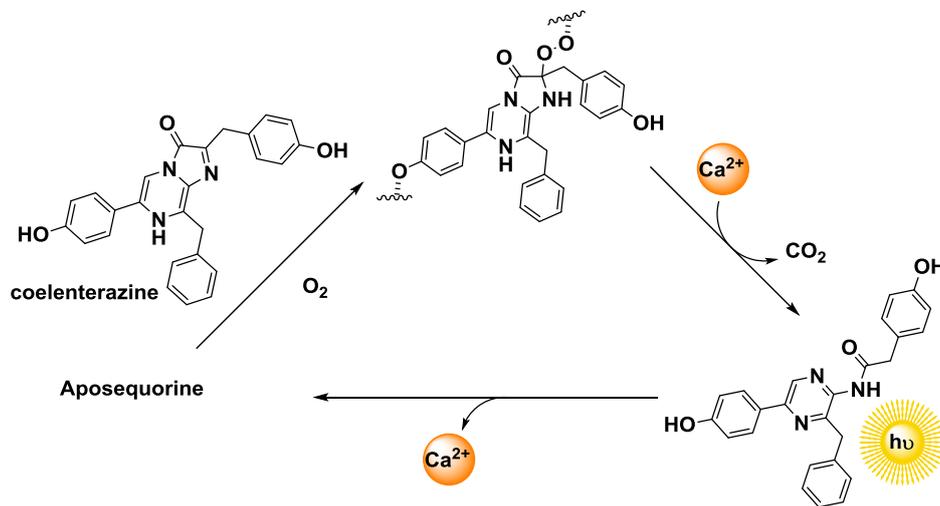


Figure 29 : Représentation schématique du phénomène de bioluminescence de la « Aequorea Victoria »

Dans le cas de la GFP, YFP, Kaede..., le chromophore commun est noyau imidazolone, synthétisé à l'intérieur de la structure de la GFP par condensation oxydative d'acides aminés<sup>99</sup> (Schéma 86).

<sup>98</sup> D. M. Chudakov, S. Lukyanov, K. A. Lukyanov, *Trends Biotechnol.* **2005**, 23, 605–613.

<sup>99</sup> M. Orm, A. B. Cubitt, K. Kallio, L. A. Gross, R. Y. Tsien, S. J. Remington, *Science (80- )*. **1996**, 273, 1392–1395.

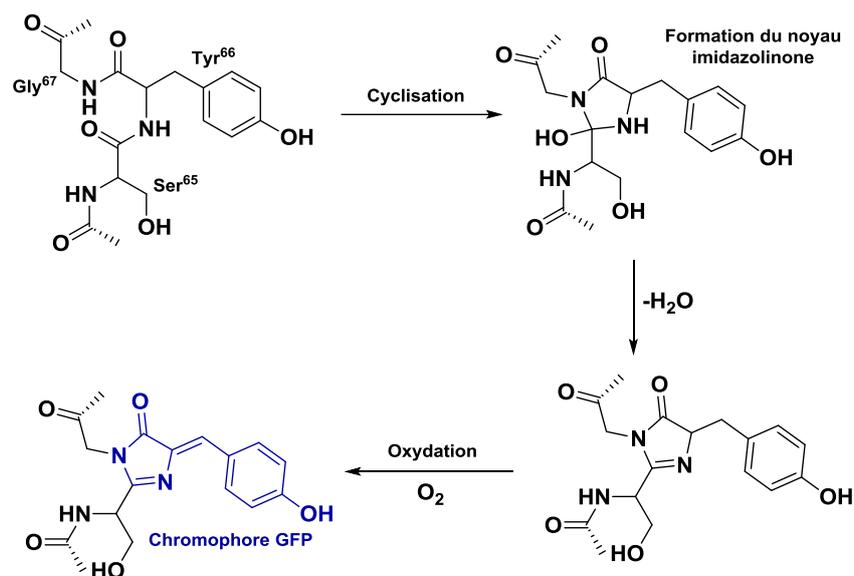


Schéma 86: Mécanisme proposé de la formation de la GFP

Ce chromophore a été à l'origine de multiples études. Dans ce contexte, nous allons nous focaliser concrètement sur les 4-arylidènes imidazolones. La modification des différents groupes en positions 2 et 4 de ce système offre une large variété de fluorophores de longueurs d'ondes d'absorption et d'émission différentes. L'introduction de différents groupements sur ce système push-pull (combinaison des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs) permet l'obtention de composés qui montrent un large spectre de longueur d'onde, l'un des objectifs majeurs étant l'émission de lumière dans le proche infra-rouge, longueurs d'ondes pour lesquelles les tissus biologiques sont généralement perméables, permettant une application *in vivo*. La première synthèse du chromophore de la GFP a été proposée par Shimomura en 1979<sup>100</sup>. La structure proposée est montrée dans le schéma 86 comme structure analogue de la coelentérazine.

Des nombreuses études des propriétés photophysiques sur les analogues de la GFP ont été faites. L'équipe de Lukyanov<sup>101</sup> a regroupé les principaux résultats obtenus selon les paramètres généralement analysés en fluorescence.

<sup>100</sup> O. Shimomura, *FEBS Lett.* **1979**, *104*, 220–222.

<sup>101</sup> P. E. Ivashkin, I. V Yampolsky, K. A. Lukyanov, *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2009**, *35*, 652–669.

Cependant, ce chromophore présente d'excellentes propriétés fluorescentes au sein de la protéine, comparé aux systèmes 4-arylidènes imidazolones isolés, synthétisés hors du milieu naturel. Cette perte d'énergie est due à la conformation du cœur imidazolone au sein de la protéine. Ce phénomène a été étudié par plusieurs groupes. La raison pour laquelle le rendement quantique diminue grandement sur les imidazolones libres est une torsion lors de l'état excité qui provoque ainsi une conversion interne. L'évolution de la 4-arylidène imidazolone a été suivie à l'état excité par des analyses de l'énergie potentiel de surface des torsions des liaisons. Ce mouvement de rotation entre les liaisons double et simple du côté arylidène reçoit le nom de « Hula-twist »<sup>102</sup> (Figure 30).

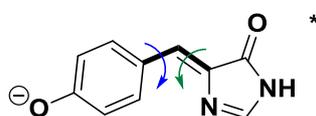


Figure 30 : Représentation de la torsion « Hula-twist » à l'état excité

Afin d'éviter ce phénomène, plusieurs études de rigidification des imidazolones ont été effectuées. L'équipe de Pi-tai Chou<sup>103</sup> a mis au point une méthodologie de rigidification du groupement arylidène par utilisation d'un groupement hydroxy en 2007 (Figure 31a). Ce groupement hydroxy crée une liaison hydrogène intramolécule entre le -OH et l'azote du cœur imidazolone. En outre, cette interaction permet un phénomène de transfert de proton intramolécule à l'état excité (Excited-State Intramolecular Proton Transfer – « ESIPT »), conduisant à une émission supplémentaire fortement déplacée vers le rouge. En ce qui concerne la rigidification, la liaison hydrogène n'est pas la plus efficace, en particulier dans les milieux aqueux où l'eau peut elle-même interagir avec l'hydroxyle et l'atome d'azote. Afin de palier à ce problème, quelques années plus tard, cette même équipe<sup>69</sup> a développé une méthodologie de double rigidification des

<sup>102</sup> M. E. Martin, F. Negri, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5452–5464.

<sup>103</sup> K. Chen, Y. Cheng, C. Lai, M. Ho, G. Lee, P. Chou, **2007**, 4534–4535.

systèmes *o*-HBDI qui a eu un impact bénéfique sur l'exaltation du rendement quantique avec une amélioration de l'ordre de  $10^4$  (Figure 31)

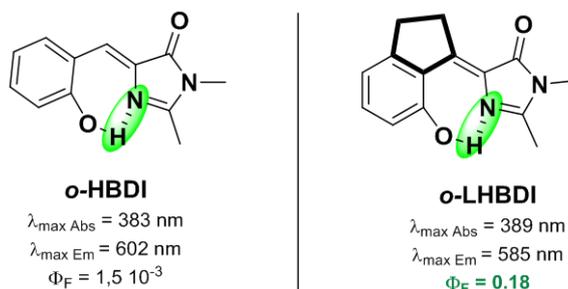


Figure 31 : Propriétés photophysiques des molécules *o*-HBDI et *o*-LHBDI

### 3. Présentation des travaux antérieurs du laboratoire sur les systèmes 4-arylidène imidazolones

Dans l'introduction générale de ce manuscrit, nous avons montré l'intérêt de notre laboratoire pour les systèmes *N*-acylamidines. Concrètement, les premiers travaux de notre laboratoire sur ce système ont été effectués sur la fonctionnalisation directe en série imidazolone. Dans ce contexte, une étude a été effectuée afin de connaître les différentes voies de synthèse d'imidazolones.

Pendant de nombreuses années, la synthèse la plus ancienne, décrite en 1893 par Erlenmeyer<sup>104</sup>, a été utilisée comme méthode de référence. Cette synthèse repose sur une condensation entre un dérivé carbonyle (aldéhyde), et un dérivé de *N*-acylglycine en présence d'acétate de sodium et d'anhydride acétique, fournissant une oxazolone par condensation de type Knoevenagel (Schéma 87).

<sup>104</sup> Erlenmeyer, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1

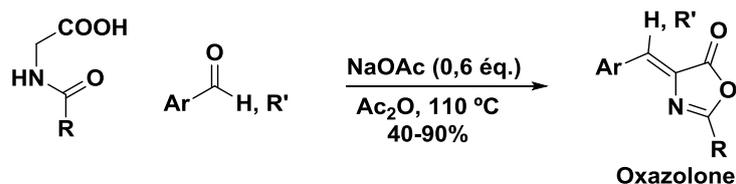


Schéma 87 : Synthèse des oxazolones par réaction d'Erlenmeyer

La 4-arylidène imidazolone est ensuite obtenue par ouverture de l'oxazolone par attaque d'une amine, un diamide est alors formé et celui-ci est à nouveau condensé pour conduire à l'imidazolone. Il est à noter que l'ouverture de l'oxazolone par un nucléophile est une réaction facile, l'électrophilie de l'oxazolone étant comparable à celle des esters activés utilisés en couplage peptidique. La condensation ultérieure du diamide est beaucoup plus difficile à réaliser, ce type de molécule étant très stable (Figure 32).

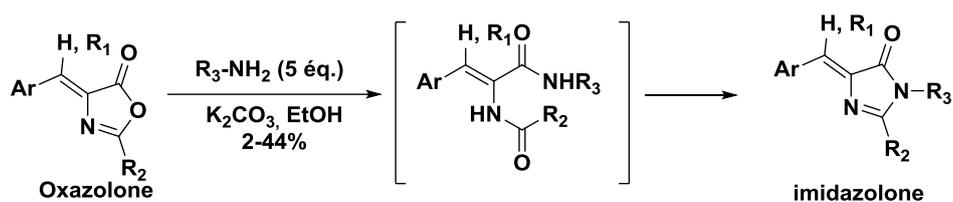


Figure 32 : Synthèse de 4-arylidène imidazolones par aminolyse de l'oxazolone

Cependant, cette méthode présente quelques limitations. Concrètement, lors de la première étape, les rendements deviennent très faibles lors de l'utilisation d'aldéhydes hétéroaromatiques ou aliphatiques. D'autre part, les rendements de l'étape d'aminolyse diminuent lors de l'emploi d'une amine moins nucléophile (amine aromatique par exemple), ou de fort encombrement stérique. Cette problématique a été étudiée par l'équipe de Chien<sup>105</sup> qui a amélioré la méthode d'aminolyse par deux étapes : une première étape qui consiste en une ouverture de l'oxazolone par une amine dans l'éthanol, suivie par une cyclisation du diamide dans la pyridine à reflux (Schéma

<sup>105</sup> C. Y. Lee, Y. C. Chen, H. C. Lin, Y. Jhong, C. W. Chang, C. H. Tsai, C. L. Kao, T. C. Chien, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5898–5907.

33). Cependant, le temps de réaction de cette dernière étape est souvent long notamment pour les substrats peu réactifs (jusqu'à 3 jours de réaction).

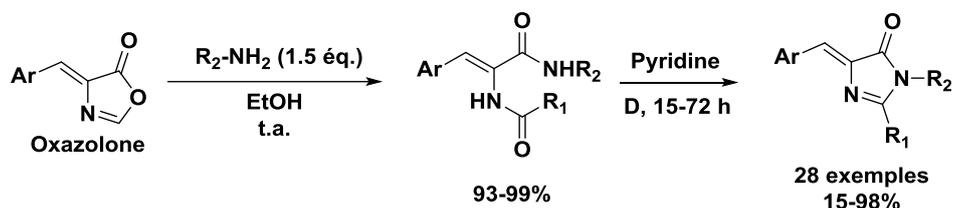


Figure 33 : M\u00e9thode de cyclisation propos\u00e9e par Chien

Plusieurs m\u00e9thodes ont \u00e9t\u00e9 propos\u00e9es par diff\u00e9rentes \u00e9quipes pour la synth\u00e8se des 4-arylid\u00e8nes imidazolones. Dans l'introduction de ce manuscrit, nous avons montr\u00e9 l'int\u00e9r\u00eat de la fonctionnalisation C-H des 4-arylid\u00e8nes imidazolones. Pour cela, notre laboratoire<sup>106</sup> a mis au point une m\u00e9thode de synth\u00e8se des imidazolones « one pot » avec l'intervention d'un agent de cyclocondensation (*N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide ou « BSA »). Cette \u00e9tude a permis d'augmenter consid\u00e9rablement la diversit\u00e9 des imidazolones accessibles, mais n'a pas r\u00e9solu le probl\u00e8me de rigidification de ces mol\u00e9cules. Les c\u00e9tones \u00e9tant peu r\u00e9actives dans la condensation d'Erlenmeyer, nous avons cherch\u00e9 une voie de rigidification et/ou post-fonctionnalisation d'imidazolones pr\u00e9alablement synth\u00e9tis\u00e9es facilement \u00e0 partir d'ald\u00e9hydes (Figure 34).

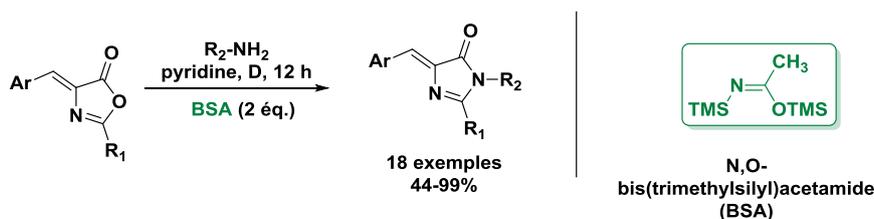


Figure 34 : M\u00e9thode d\u00e9velopp\u00e9e par notre laboratoire avec du BSA

<sup>106</sup> M. Muselli, L. Colombeau, J. H\u00e9douin, C. Hoarau, L. Bischoff, *Synlett* **2016**, 27, 2819–2825.

#### 4. Étude bibliographique des réactions d'*ortho*-palladation en série imidazolone et oxazolone

Un outil connu pour la fonctionnalisation sélective des molécules organiques en conditions douces, avec des processus catalytiques ou stoechiométriques, est l'*ortho*-métallation, nous allons examiner plus spécifiquement le cas de l'*ortho*-palladation. En général, un palladacycle est défini comme une molécule qui contient une liaison carbone-palladium intramoléculaire stabilisée par un ou deux atomes donneurs neutres (Y) et composé d'un cœur organique (C) qui joue le rôle de ligand anionique donneur (Figure 35).

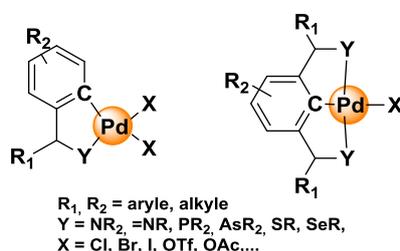


Figure 35 : Définition de « palladacycle »

Le premier exemple d'*ortho*-métallation décrit dans la littérature a été rapporté par Kleiman et Dubeck en 1963<sup>107</sup>, avec l'obtention d'un métallacycle à cinq chaînons par réaction entre le complexe NiCp<sub>2</sub> et l'azobenzène (Schéma 88a). Cette méthodologie a été étendue par Cope et Siekman deux ans plus tard avec l'utilisation des complexes de métaux de transition du groupe X, platine et palladium<sup>108</sup>. Ils observent une réaction analogue avec les complexes de PdCl<sub>2</sub> ou Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (Schéma 88b).

<sup>107</sup> J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544–1545.

<sup>108</sup> (a) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273 (b) A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909–913.

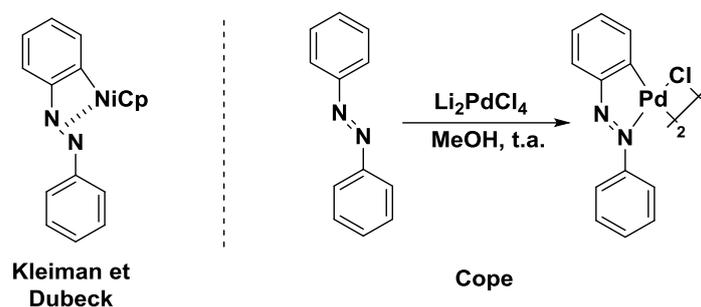


Schéma 88a : Métallacycle proposé par Kleiman et Dubeck

Schéma 88b : Premier palladacycle proposé par Cope *et al*

En 1995, l'équipe de Herrmann a décrit un complexe « exo »-palladié de la tri-*o*-tolylphosphine qui a été utilisé comme catalyseur de la réaction pallado-catalysée de Heck ou d'autres réactions de couplage croisé<sup>109</sup> (Figure 36). Cette méthodologie a permis d'élargir l'étude des palladacycles souvent employés comme intermédiaires catalytiques.

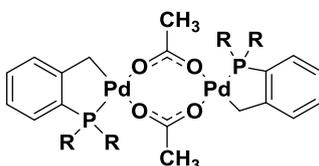


Figure 36 : Métallacycle utilisé comme précurseur des réactions de couplage croisé

Les palladacycles peuvent être classés en deux familles en fonction du fragment organique : anionique à quatre électrons ou anionique à six électrons. Les palladacycles de type anionique à quatre électrons normalement possèdent un ligand halogéné ou des ponts acétate sous forme dimérique (Figure 37).

<sup>109</sup> W. A. Herrmann, M. Elison, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374.

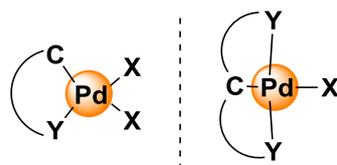


Figure 37 : types de palladacycles

La méthode proposée par Cope (Schéma 88b) à partir de sels de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  en présence d'une base est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'activation directe assistée au palladium de la liaison C-H ainsi que l'utilisation de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  dans l'acide acétique ou le benzène (Schéma 89).

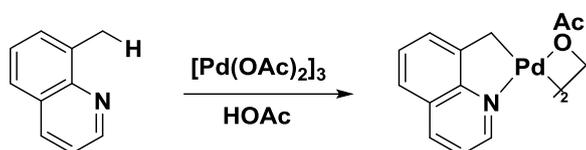


Schéma 89 : *Ortho*-palladation avec acétate de palladium et acide acétique

L'équipe du Pr Esteban Urriolabeitia a mis au point une méthode d'*ortho*-palladation directe des 4-arylidène oxazolones en utilisant l'azote comme groupement *ortho*-directeur<sup>110</sup> (Schéma 90). Il a été montré que le solvant joue un rôle important lors de l'*ortho*-palladation et que l'efficacité de la réaction est optimale lorsque l'acidité du solvant est importante.

<sup>110</sup> G.D. Roiban, E. Serrano, T. Soler, G. Aullón, I. Grosu, C. Cativiela, M. Martínez, E. P. Urriolabeitia, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8132–43.

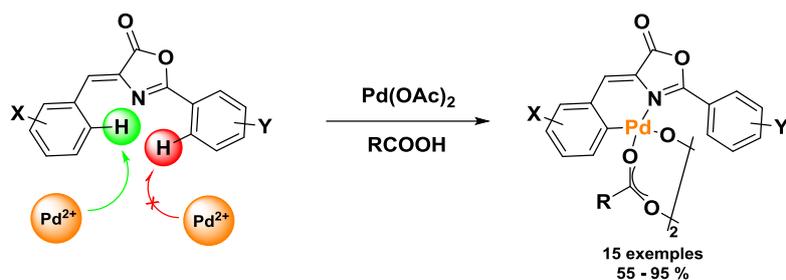


Schéma 90 : *Ortho*-palladation des 4-arylidène oxazolones

Dans ce cadre, un intérêt pour les composés organiques et organométalliques luminescents a émergé depuis les dernières décennies et plus particulièrement sur leurs applications pour les dispositifs émetteurs de lumière organique (Organic Light-Emitting Devices – « OLED »)<sup>111</sup>. L'introduction d'un métal lourd facilite le phénomène d'intercroisement des systèmes entre les états excités singulet et triplet, grâce à une forte interaction spin-orbite. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation des complexes d'iridium<sup>112</sup>. Concernant les palladacycles, il est rare d'obtenir des fluorophores efficaces, de nombreux complexes n'étant fluorescents qu'à très basse température dans des solvants gelés. Cependant, la palladation peut être utilisée, comme il sera montré dans ce chapitre, comme méthode de rigidification, sans intervention électronique du métal, mais comme source d'amélioration du rendement quantique d'un composé déjà fluorescent.

Le premier exemple mettant en évidence les propriétés luminescentes des complexes *ortho*-palladiés est décrit en 1985 par l'équipe de Kutal<sup>113</sup>. Cette étude montre l'importance des interactions de caractère intraligand : dans le cas des molécules A et B la luminescence produite est de type  $\pi-\pi^*$  tandis que la luminescence du produit C est du type  $n-\pi^*$  (Figure 38).

<sup>111</sup> M. A. Baldo, D. F. O'Brien, Y. You, A. Shoustikov, S. Sibley, M. E. Thompson, S. R. Forrest, *Nature* **1998**, *395*, 151–154.

<sup>112</sup> S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H. E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4304–4312.

<sup>113</sup> Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, P. A. Grutsch, M. Santhanam, C. Kutal, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8153–8159.



Quelques années plus tard, la même équipe a étendu cette étude comparative à différents complexes *orthopalladiés* portant le ligand acétylacétonate (acac)<sup>115</sup>.

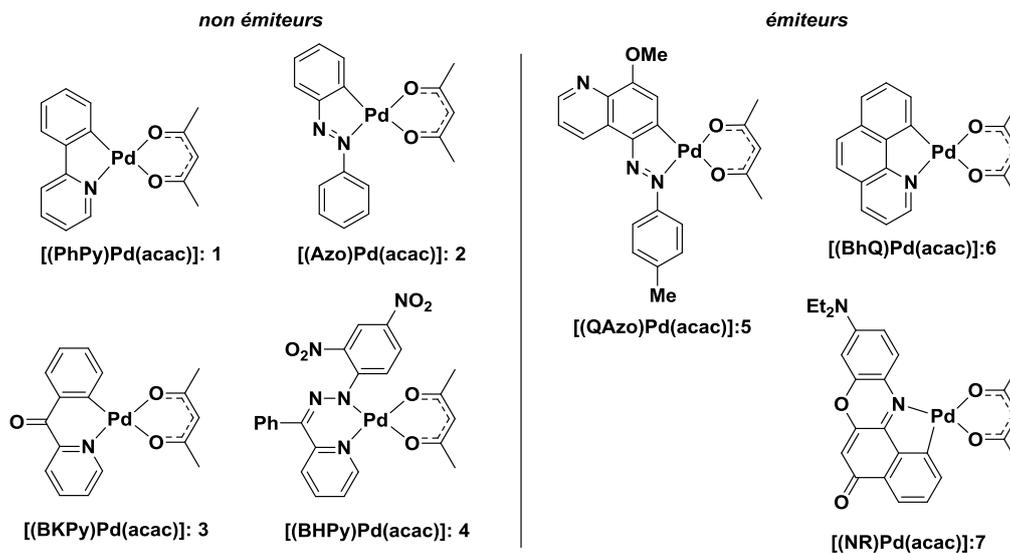


Figure 39 : Etude des propriétés photophysiques des complexes avec le ligand acac de Ghedini

Les analogues de **2**, **1**, **3** et **4** ne montrent aucune émission à température ambiante, tandis que les molécules **5**, **6** et **7**, montrent une émission déplacée vers le rouge (déplacement bathochrome) (Figure 39).

<sup>115</sup> J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2571.

## II. Étude de l'*ortho*-palladation des 4-arylidène imidazolones

Dans cette introduction, nous avons montré le contexte général de l'importance des applications des imidazolones dans le domaine de la luminescence. Dans ce contexte et dans un premier temps, nous avons décidé de focaliser notre attention sur la recherche d'une nouvelle méthodologie pour mettre en œuvre la rigidification des 4-arylidène imidazolones afin d'exalter les propriétés photophysiques (Schéma 91).

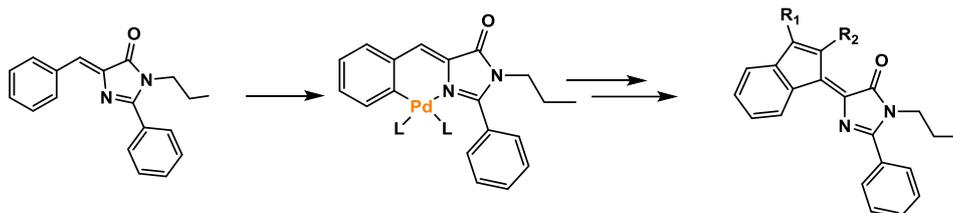


Schéma 91 : Schéma réactionnel de la rigidification de 4-arylidène imidazolones

Dans un premier temps, il m'a été confié comme projet l'obtention de cette première espèce *ortho*-palladiée, par analogie avec la palladation des oxazolones. Pour cela, une collaboration avec le Dr. Esteban Urriolabeitia à Saragosse (Espagne) dans le cadre d'un projet COST a été menée en profitant de son expertise sur l'*ortho*-palladation des oxazolones mentionnées précédemment<sup>14</sup>.

Afin d'obtenir les molécules nécessaires à ce projet, nous nous sommes appuyés sur les travaux réalisés précédemment par le laboratoire pour la préparation des imidazolones à orthopalladier<sup>13</sup>. Les modèles d'imidazolones préparés initialement possèdent un groupement neutre (phényle), alors que les groupements du côté arylidène ont été modifiés (Schéma 92). Des rendements variables qui oscillent entre 32 et 96% ont été obtenus. Afin d'améliorer ultérieurement les propriétés photophysiques, d'autres modèles ont été étudiés. Une inversion des groupements a aussi été mise en œuvre, le groupement phényle étant conservé du côté arylidène, avec l'introduction d'un groupement électro donneur (PhNMe<sub>2</sub>) en position C2. Deux types de systèmes « push-pull » ont donc été envisagés.

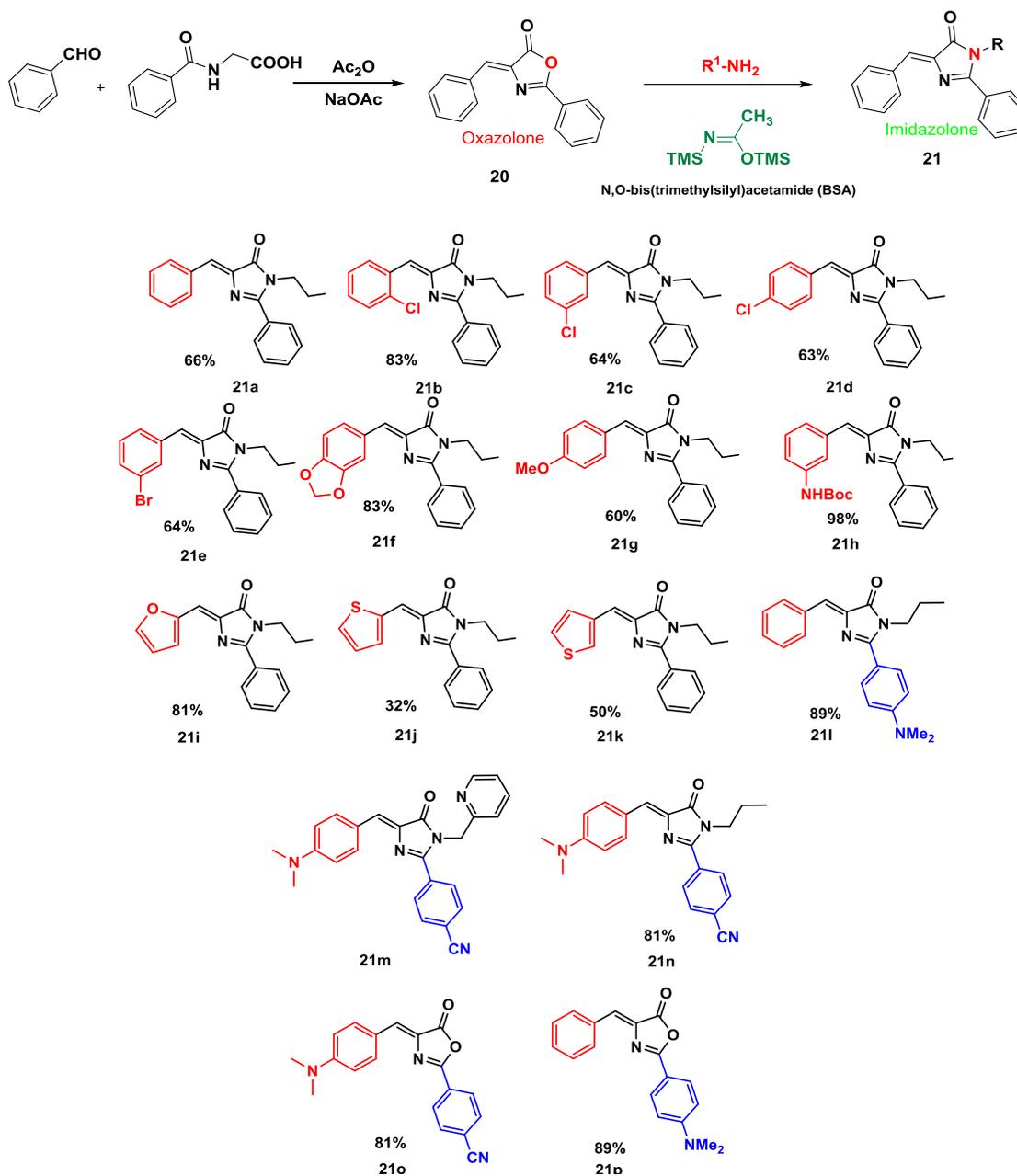


Schéma 92 : Exemplification des imidazolones synthétisées

Une première étape permettant l'accès aux palladacycles est effectuée par réaction avec l'acétate de palladium en présence d'acide acétique ou trifluoroacétique (Schéma 93). Suite aux observations précédentes de l'équipe du Pr. Urriolabeitia, le processus d'activation C-H a été amélioré dans un milieu fortement acide (acide trifluoroacétique,  $\text{pK}_a = 0.23$ ), et dans la majorité des cas, à  $75\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 4 h. Cependant, dans le cas de

l'imidazolone **21p** (avec PhNMe<sub>2</sub> en position 2) et du fait de la basicité de l'amine, nous avons observé une décomposition du produit dans ces conditions, la réaction a donc été conduite à température ambiante et dans un temps réduit à 2 h. Un point important, qui a été exploité lors de la palladation des oxazolones, est le fait que ces structures dimériques sont photosensibles. En effet, des réactions de photocycloaddition [2+2] ont déjà été décrites en présence de lumière sur des oxazolones. Par conséquent, ces réactions ont dû être réalisées à l'abri de la lumière.

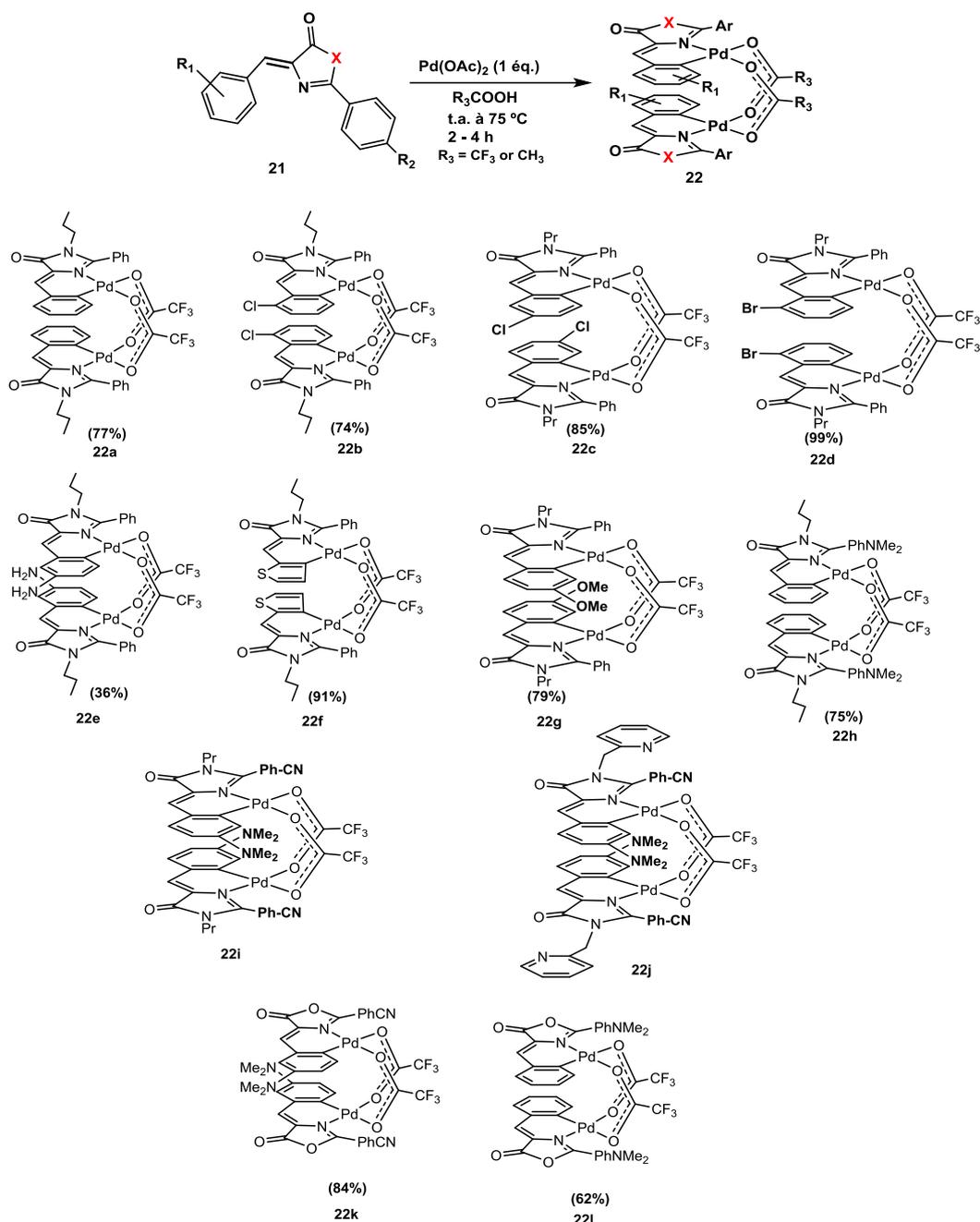


Schéma 93 : *ortho*-palladation des oxazolones et imidazolones

À ce stade, les propriétés photophysiques de ces composés ont été examinées. De façon surprenante, ces produits ne montrent pas de propriétés de luminescence. Cette absence de fluorescence peut être due à la flexibilité de ces dimères en solution, et par conséquent, la perte concomitante d'énergie par des voies non radiatives. Nous avons alors cherché à rigidifier la structure en modifiant les ligands en vue d'améliorer la fluorescence. Dans l'introduction de ce chapitre, nous avons décrit des structures qui présentaient des propriétés photophysiques variant fortement en fonction des ligands du métal. Le ligand choisi comme meilleur candidat pour cette exaltation de fluorescence est le ligand acétylacétonate, qui apporterait également une meilleure solubilité, ainsi qu'une rigidification de la structure. Pour la synthèse de ce produit monomérique il est nécessaire d'utiliser le dimère avec les ponts chlorure en présence d'un excès de LiCl. Ces produits dimériques présentent une très faible solubilité et ils ne présentent pas de fluorescence (Schéma 94).

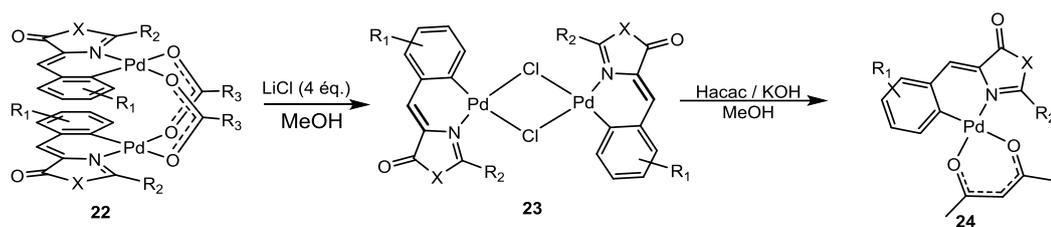


Schéma 94 : Voie de synthèse pour les imidazolones et oxazolones *ortho*palladiées avec l'acétylacétonate comme ligand

Les complexes portant les ligands acétylacétonates ont été obtenus avec des très bons rendements par réaction du produit dimérique chloré en présence d'acétylacétone et d'une base telle que KOH dans le méthanol (Schéma 95). Ces produits ont ensuite été examinés pour leurs propriétés photophysiques, en comparaison avec leurs analogues non *ortho*-palladiés.

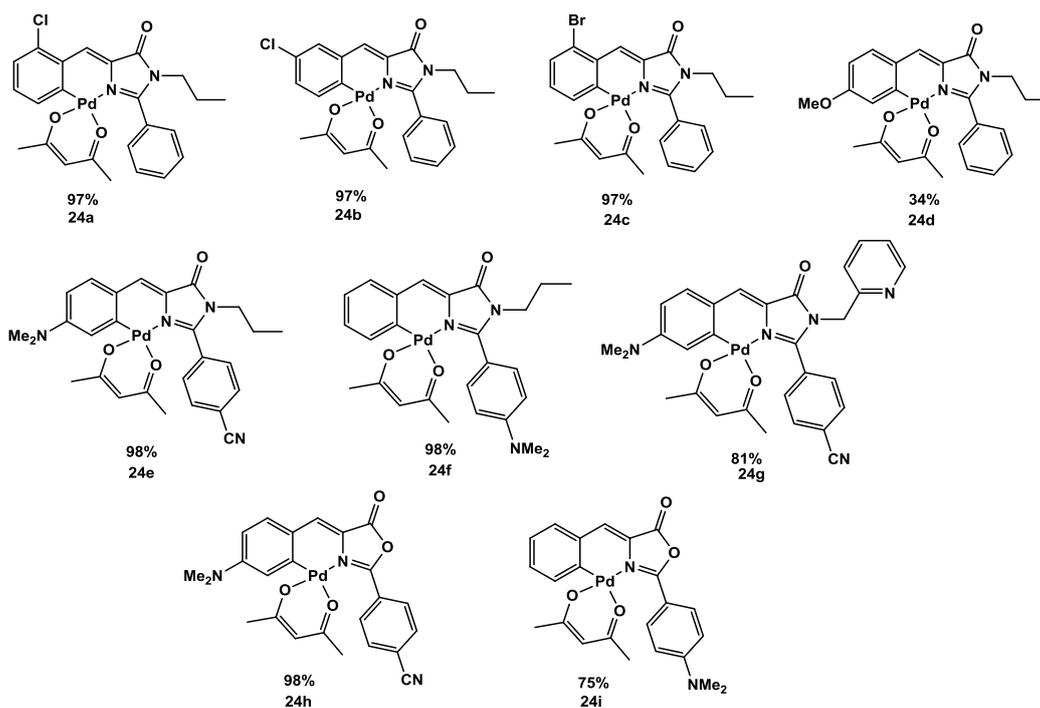


Schéma 95 : Imidazolones et oxazolones *ortho*-palladiées avec le ligand acétylacétonate

### III. Étude des propriétés photophysiques des nouvelles 4-arylidènes imidazolones

Dans l'introduction de ce chapitre, nous avons montré l'intérêt des 4-arylidène imidazolones dans le domaine de la luminescence. Dans ce contexte, nous avons décidé d'exploiter les propriétés photophysiques de plusieurs molécules dans le but d'améliorer les rendements quantiques. Pour cela, nous avons effectué des mesures d'absorption et d'émission des oxazolones et des imidazolones, ainsi que leurs analogues *ortho*-palladiés (Figure 40).

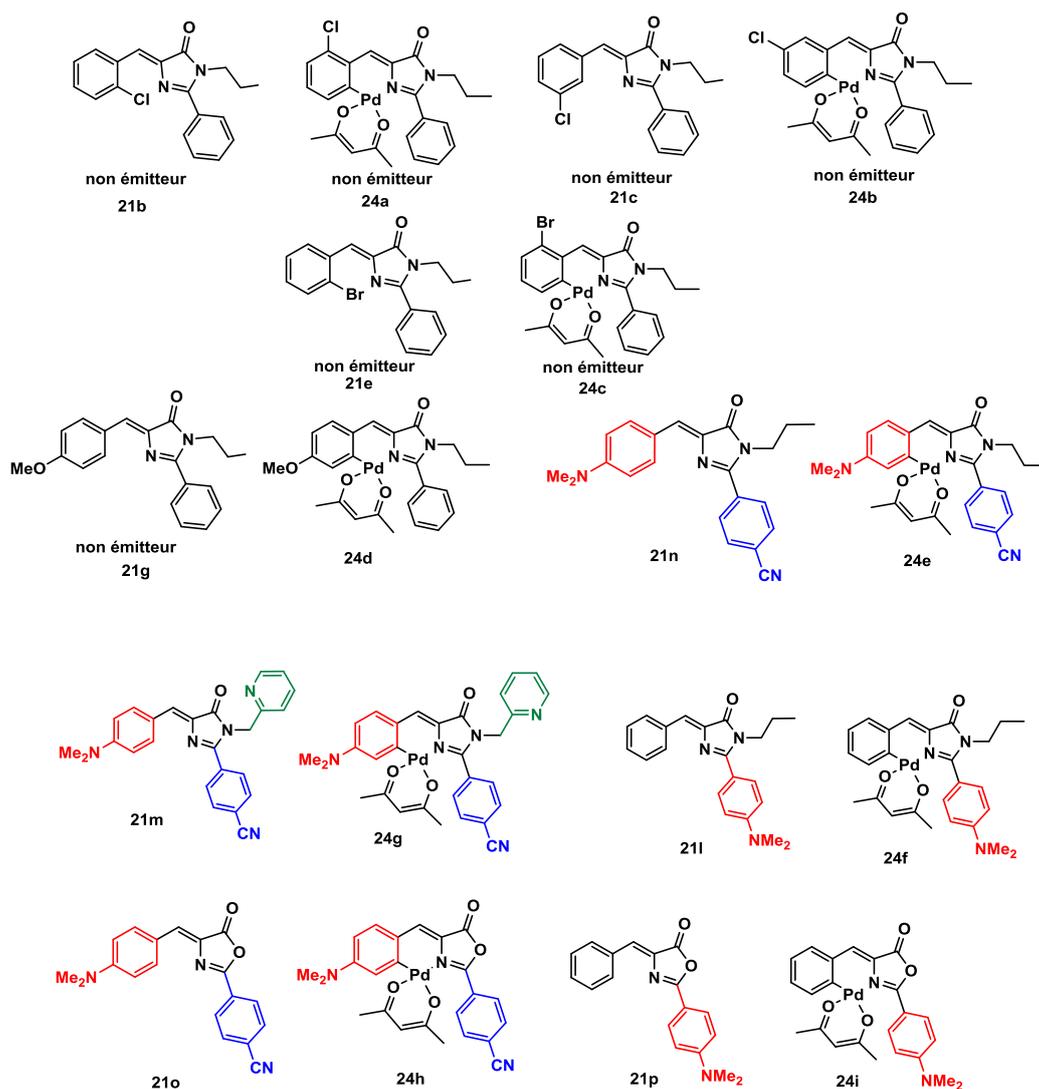


Figure 40 : Structures palladiées et non-palladiées mis à l'étude

Les résultats des mesures photophysiques sont regroupés sur le Tableau 12. Les composés **21b**, **24a**, **21c**, **24b**, **21e**, **24c** n'ont montré aucune fluorescence. En ce qui concerne les oxazolones et imidazolones **21o**, **21n** et leurs analogues respectifs *ortho*palladiés, elles présentent des longueurs d'onde d'absorption ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) vers le violet/bleu. Les structures qui possèdent des systèmes « push-pull » ont montré une différence significative par rapport aux autres structures. D'un côté, l'introduction d'un groupement diméthylamino (électro-donneur) sur la position C2, en série oxazolone (**21p**) et imidazolone (**21i**) et sur les analogues *ortho*-palladiés, donne de bons résultats ainsi que l'introduction d'un groupement nitrile (électro-attracteur) sur la position C2 en combinaison avec un groupement diméthylamino sur la partie arylidène, en série

oxazolone (**21o**) et imidazolone (**21n**), et ses analogues. Nous avons pu observer que le changement du groupement diméthylamino sur la position C2 par un groupement méthoxy (moins électro-donneur) a eu une répercussion sur la luminescence.

| Entrée    | Molécules                | $\lambda_{abs}$<br>(nm) | $\lambda_{exc}$<br>(nm) | $\lambda_{em}$<br>(nm) | Stokes shift<br>( $cm^{-1}$ ) | $\epsilon$<br>( $M^{-1}cm^{-1}$ )  | $\phi$ (%)               |
|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 1         | 21m <sup>[b]</sup>       | 482                     | 450                     | 617                    | 4539                          | $3.3 \cdot 10^4$                   | 0.2 <sup>[c]</sup>       |
| 2         | 21m <sup>[c]</sup>       | 478                     | 450                     | 592                    | 4028                          | $4.4 \cdot 10^4$                   | 0.2 <sup>[c]</sup>       |
| 3         | 24g <sup>[b]</sup>       | 535                     | 550                     | 638                    | 3018                          | $2.5 \cdot 10^4$                   | 0.6 <sup>[e]</sup>       |
| 4         | 24g <sup>[c]</sup>       | 534                     | 550                     | 610                    | 2333                          | $2.9 \cdot 10^4$                   | 1.0 <sup>[e]</sup>       |
| 5         | 21p <sup>[c]</sup>       | 436                     | 430                     | 518                    | 3630                          | $5.5 \cdot 10^4$                   | 59.1 <sup>[c]</sup>      |
| 6         | 21p <sup>[b]</sup>       | 442                     | 430                     | 594                    | 5789                          | $7.5 \cdot 10^4$                   | 1.7 <sup>[c]</sup>       |
| 7         | 24j <sup>[c]</sup>       | 445                     | 450                     | 524                    | 3387                          | $1.9 \cdot 10^4$                   | 1.8 <sup>[c]</sup>       |
| 8         | 24j <sup>[b]</sup>       | 419                     | 450                     | 527                    | 4891                          | $6.9 \cdot 10^4$                   | 1.7 <sup>[c]</sup>       |
| 9         | 21l <sup>[c]</sup>       | 422                     | 430                     | 505                    | 3895                          | $1.5 \cdot 10^4$                   | 5.4 <sup>[d]</sup>       |
| 10        | 21l <sup>[b]</sup>       | 433                     | 430                     | 568                    | 5489                          | $1.7 \cdot 10^4$                   | 0.6 <sup>[d]</sup>       |
| 11        | 21o <sup>[c]</sup>       | 496                     | 485                     | 550                    | 1979                          | $5.3 \cdot 10^4$                   | 0.8 <sup>[d]</sup>       |
| 12        | 21o <sup>[b]</sup>       | 496                     | 485                     | 550                    | 1979                          | $5.3 \cdot 10^4$                   | 2.7 <sup>[d]</sup>       |
| 13        | 24h <sup>[c]</sup>       | 504                     | 485                     | 555                    | 1823                          | $8.0 \cdot 10^3$                   | 0.8 <sup>[d]</sup>       |
| 14        | 24h <sup>[b]</sup>       | 504                     | 485                     | 555                    | 1823                          | $9.1 \cdot 10^3$                   | 1.9 <sup>[d]</sup>       |
| <b>15</b> | <b>21n<sup>[c]</sup></b> | <b>473</b>              | <b>485</b>              | <b>562</b>             | <b>3348</b>                   | <b><math>4.6 \cdot 10^4</math></b> | <b>0.3<sup>[c]</sup></b> |
| 16        | 21n <sup>[b]</sup>       | 479                     | 485                     | 613                    | 4565                          | $2.5 \cdot 10^4$                   | 0.8 <sup>[c]</sup>       |
| <b>17</b> | <b>24e<sup>[c]</sup></b> | <b>529</b>              | <b>485</b>              | <b>597</b>             | <b>2153</b>                   | <b><math>5.4 \cdot 10^3</math></b> | <b>4.2<sup>[d]</sup></b> |
| 18        | 24e <sup>[b]</sup>       | 529                     | 485                     | 626                    | 2929                          | $4.8 \cdot 10^3$                   | 0.0 <sup>[d]</sup>       |
| 19        | 24d <sup>[b]</sup>       | 447                     | 450                     | 516                    | 2991                          | $1.3 \cdot 10^3$                   | 0.1                      |

[a] Les spectres ont été enregistrés à 25 °C. [b] Les spectres ont été mesurés en DMSO [c] Les spectres ont été mesurés en DCM [d] Le rendement quantique ( $\pm 10\%$ ) de fluorescence a été déterminé avec : [c] Coumarine-153 ( $\Phi_F = 0.38$  dans EtOH,  $\lambda_{exc} = 430$  ou  $450$  nm); [d] Rhodamine 6G ( $\Phi_F = 0.94$  dans EtOH,  $\lambda_{exc} = 488$  nm), ou [e] Cresyl violet ( $\Phi_F = 0.56$  dans EtOH),  $\lambda_{exc} = 550$  nm comme standard

Tableau 12 : Mesures photophysiques des 4-arylidène imidazolones

La comparaison des produits portant un système « push-pull » (**21m**, **24g**, **21o**, **24h**, **21n**, **24e**) permet de confirmer l'importance du cœur de la structure. Nous avons constaté que le changement de la structure de cœur oxazolone en imidazolone provoque un déplacement des longueurs d'ondes vers le bleu (hypsochrome). De façon inattendue, la modification du groupement associé à l'azote en position 3 peut également légèrement modifier les longueurs d'ondes : l'introduction du groupement pycolinyleen comparaison avec le groupement propyle conduit à un effet hypsochrome (Figure 41).

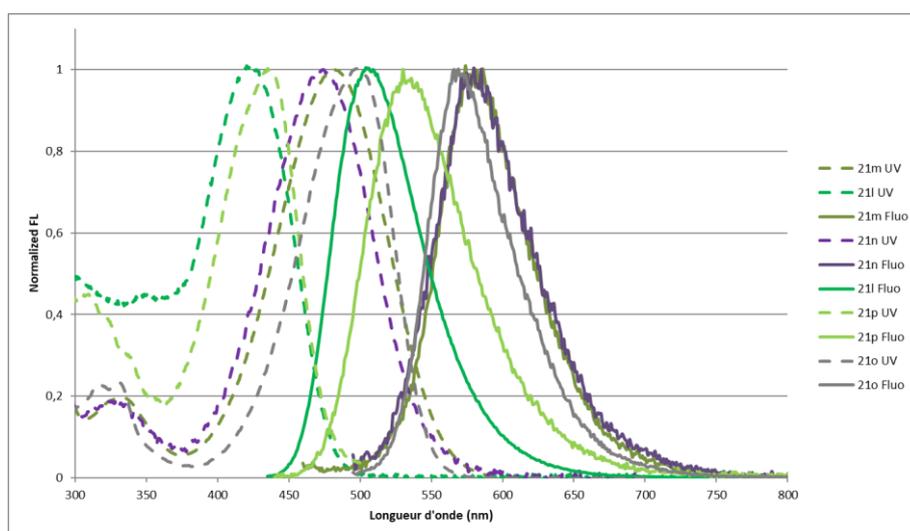


Figure 41 : Spectres d'absorption et émission normalisés des oxazolones et imidazolones

L'analyse des analogues oxazolones et imidazolones *ortho*-palladiés « push-pull » montre un déplacement important vers le rouge d'absorption et émission, cependant, le coefficient molaire d'extinction ( $\epsilon$ ) est fortement diminué (Tableau 12, entrées 13, 14, 17, 18). Néanmoins, le produit *ortho*-palladié, qui possède l'inversion du groupement diméthylamino, ne présente aucune fluorescence.

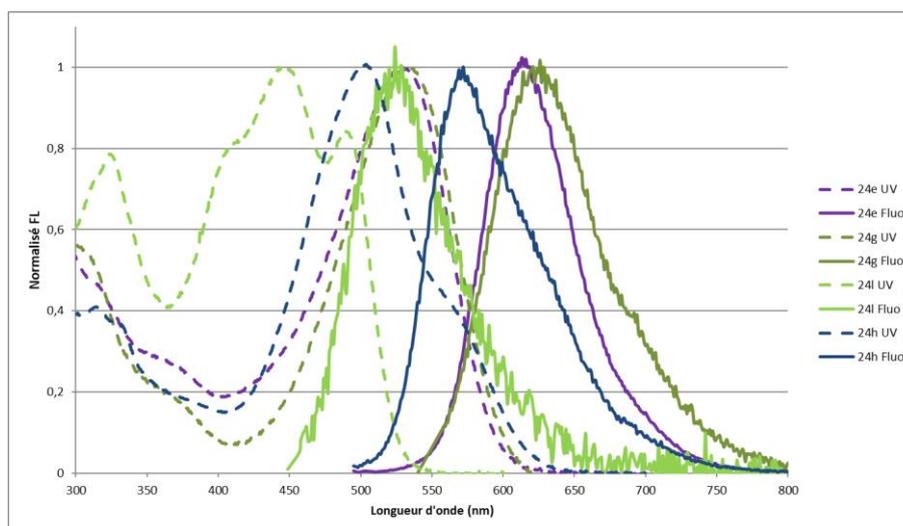


Figure 42 : Spectres d'absorption et émission normalisés des oxazolones et imidazolones *ortho*-palladiés

#### IV. Fonctionnalisation des imidazolones palladiées

L'objectif initial de ce projet était la rigidification par fermeture du côté arylidène de l'imidazolone en vue d'améliorer les rendements quantiques de fluorescence. Une fois validée la première étape de ce projet grâce à l'*ortho*-palladation des imidazolones, nous avons tenté la fonctionnalisation de cette position *ortho*.

Nous avons commencé par des essais de fonctionnalisation de structures dimériques en utilisant l'expertise en fonctionnalisation des oxazolones. Cependant, les structures dimériques ne montraient aucune réactivité (Figure 43).

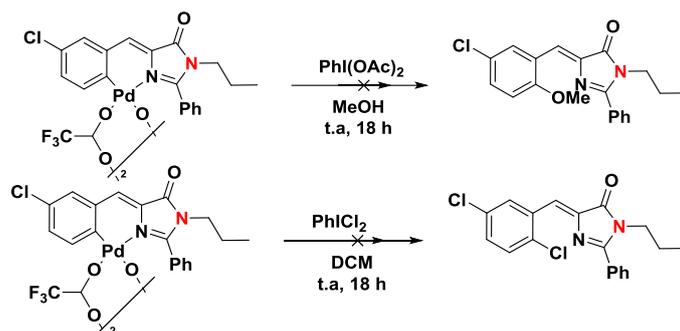


Figure 43 : Réactions de fonctionnalisation des produits *ortho*-palladiés dimériques

Nous avons alors décidé de nous focaliser sur une autre méthodologie de fermeture du côté arylidène. Partant d'un composé palladié, nous avons cherché à appliquer les méthodes classiques de la chimie du palladium, en envisageant la cascade réactionnelle suivante. La rigidification serait obtenue par une double insertion migratoire sur un alcyne puis sur l'arylidène, suivie d'une  $\beta$ -élimination (Schéma 96).

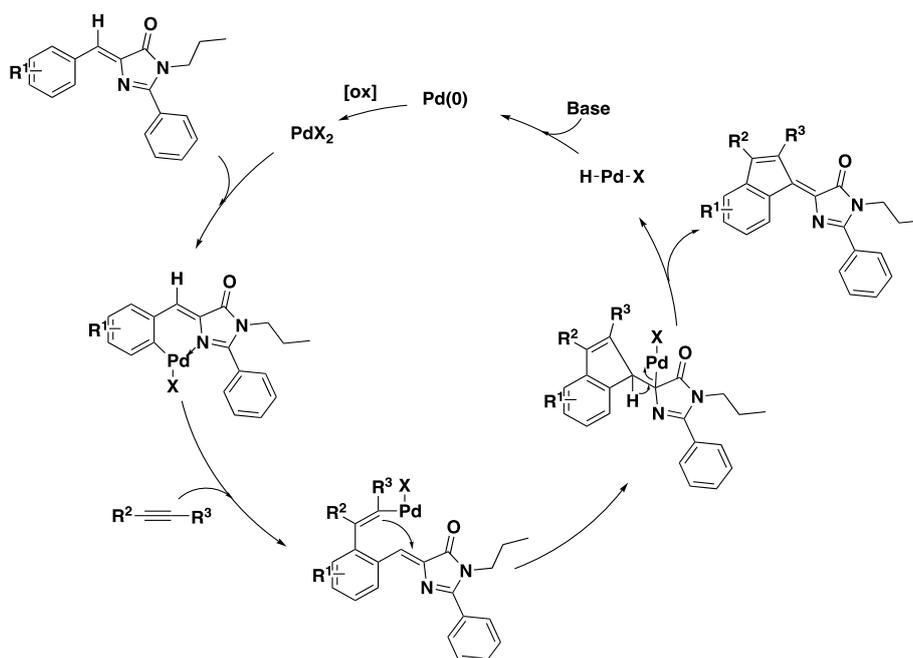


Schéma 96 : Réactions de fonctionnalisation des produits *ortho*-palladiés dimériques

L'emploi de conditions de Sonogashira, mais en conditions stœchiométriques, a été efficace pour la fonctionnalisation de cette position *ortho* (Schéma 97). Cependant, aucune trace du produit cyclisé sur le carbone éthylénique n'a été observée.

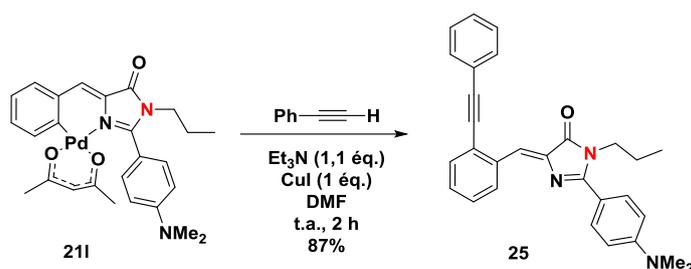


Schéma 97 : Réactions de fonctionnalisation des produits *orthopalladiés* dimériques

## V. Conclusion

Dans ce chapitre, qui a fait l'objet d'une publication<sup>116</sup>, nous nous sommes centrés sur une nouvelle méthodologie d'*ortho*-palladation des 4-arylidène imidazolones et l'étude de l'impact du palladium sur leurs propriétés photophysiques.

L'analyse bibliographique et l'expérience des deux équipes ont permis de mettre au point cette première étape de rigidification des imidazolones. Au premier abord, la réactivité, ainsi que la luminescence des produits résultants de cette activation C-H se sont avérés décevants. Cependant, la structure des complexes *ortho*-palladiés dimériques comportant des ponts carboxylates a pu être modifiée efficacement par métathèse des ligands carboxylates par des ligands chlorures, conduisant à une structure dimérique planaire. Par contre, des problèmes de solubilité ont été observés pour ces dimères, ainsi qu'une absence de fluorescence. La restauration des propriétés photophysiques a pu être obtenue par l'emploi du ligand acétylacétonate. Sa structure monomérique a alors confirmé l'importance de la rigidification (Figure 44).

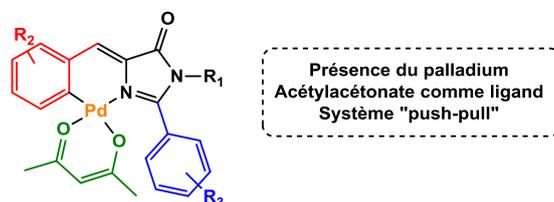


Figure 44 : Exaltation des propriétés photophysiques des complexes de palladium obtenus à partir des 4-arylidène imidazolones

<sup>116</sup> S. Collado, A. Pueyo, C. Baudequin, L. Bischoff, A. I. Jimenez, C. Cativiela, C. Hoarau, E. P. Urriolabeitia, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI 10.1002/ejoc.201800966.

Néanmoins, plusieurs solutions ont été envisagées pour améliorer ces résultats. L'utilisation de systèmes tridentates peut faciliter la rigidification du système (Schéma 45, a). En parallèle, nous avons constaté l'importance de l'introduction d'un système « push-pull », l'ajout de chromophores additionnels permettant une augmentation de la luminescence (Schéma 45, b). En dernier lieu, nous avons choisi d'étudier l'insertion du palladium. Cependant, les analyses bibliographiques ont montré l'intérêt de l'utilisation des autres métaux, comme le platine ou l'iridium, qui peuvent avoir un impact important sur les rendements quantiques (Figure 45, c).

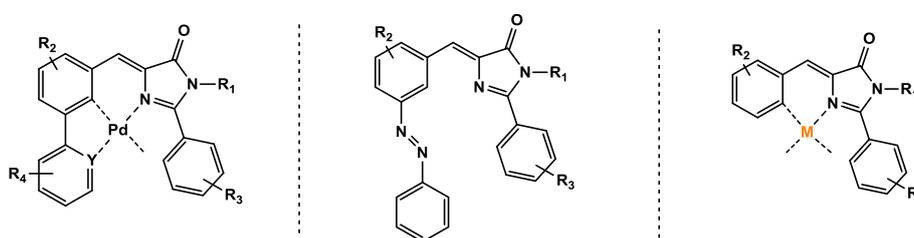


Figure 45 : Propositions des solutions envisagées pour améliorer les propriétés photophysiques

En revanche, les essais de cyclisation à partir du carbone de l'arylidène n'ont pas montré les résultats escomptés. L'équipe de Liu a développé en 2015 une méthodologie de cyclisation d'alcynes catalysée par des complexes d'or<sup>117</sup>, nous proposons comme perspective à ce projet d'appliquer leur méthodologie à la rigidification d'imidazolones (Schéma 98).

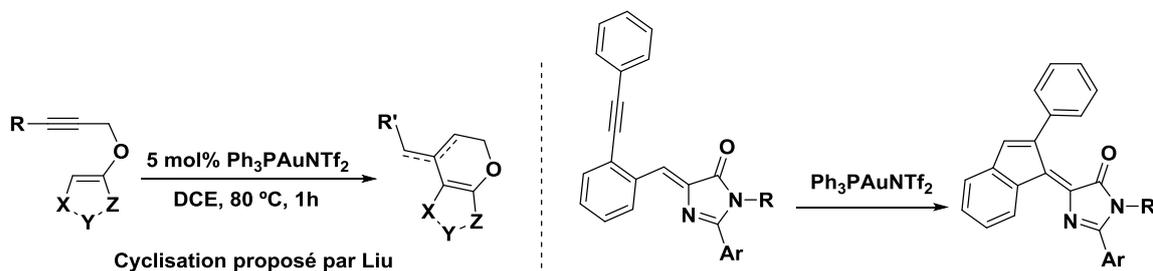


Schéma 98 : Perspectives envisagées pour la cyclisation des 4-arylidène imidazolones catalysée à l'or

<sup>117</sup> S. Jin, C. Jiang, X. Peng, C. Shan, S. Cui, Y. Niu, Y. Liu, Y. Lan, Y. Liu, M. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 680–683.

## *Conclusion générale*



## Conclusion générale

La fonctionnalisation CH pallado-catalysée d'hétérocycles avec les dérivés halogénés est actuellement explorée activement en premier lieu pour pallier les contraintes des techniques standards de couplage croisé en évitant la génération intermédiaire hétéroarylmétaux comme partenaire de couplage qui sont très souvent instables et parfois même non accessibles. En second lieu, cette méthodologie est basée sur plusieurs modes de métallation catalytique de la liaison C-H, de type électrophile, métallation-déprotonation concertée et non concertée et une séquence de carbométallation/ $\beta$ -H élimination. Cette richesse des modes de métallation catalytique aux paramètres stéréoélectroniques très divers, impliquant les propriétés nucléophiles et acides des sites C-H concernés, permet une application de la catalyse sur une gamme élargie d'hétérocycles. En outre, de façon peut-être encore importante, cette diversité des modes de métallation catalytique ouvre des perspectives importantes dans la diversité des sites de substitution (que l'on nomme actuellement l'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation) pour l'élaboration de stratégies de fonctionnalisation CH orthogonales impliquant au moins deux liaisons C-H.

La partie introductive de ce manuscrit expose tout d'abord un bilan des progrès de la fonctionnalisation CH pallado-catalysée avec les dérivés halogénés depuis les travaux pionniers de Miura selon l'argumentation évoquée préalablement. Elle traite ensuite, en lien avec le sujet de thèse confié, de l'importance dans les sciences pharmaceutiques et des matériaux des grandes classes d'hétérocycles pro-aromatiques intégrant une ou plusieurs unités *N*-acylamidines, que sont principalement les uraciles, les quinazolines et les imidazolones. Un bilan des méthodologies actuellement développées de fonctionnalisation CH catalytique dans ces séries hétérocycliques met en exergue un domaine de recherche encore juvénile. C'est dans ce contexte que notre laboratoire, impliqué depuis 2002 dans le développement de méthodologies de fonctionnalisation CH d'hétérocycles avec les dérivés halogénés, a engagé récemment

un programme de recherche sur les séries pro-hétéromatiques intégrant une unité *N*-acylamidine encore restées vierges que sont les imidazolones et les pyrimidinones.

Une étude exhaustive de fonctionnalisation CH de la position C2 pallado-catalysée des 4,4'-dialkylimidazolones et des 4-arylidène imidazolones avec des arènes et alcènes halogénés a été réalisée entre 2015 et 2017. La nouvelle expertise a été appliquée à la préparation de nouvelles plateformes fluorogéniques analogues de la GFP (Figure14).

Mes travaux de thèse s'incrivent dans la poursuite de ce programme de recherche avec deux objectifs principaux :

- 1- La mise au point d'une première méthodologie de fonctionnalisation CH pallado-catalysée de pyrimidin-4-ones avec des dérivés halogénés ;
- 2- L'amélioration des propriétés photophysiques des fluorophores à cœur 4-arylidène imidazolone analogue de la GFP par création d'un lien rigidifiant. Dans le cadre de cette thèse les travaux ont été plus particulièrement axés sur une phase préliminaire d'élaboration de complexes palladiés de 4-arylidène imidazolones par *ortho*-palladation en collaboration avec le Pr Esteban Urriolabeitia de l'Université de Saragosse en Espagne.

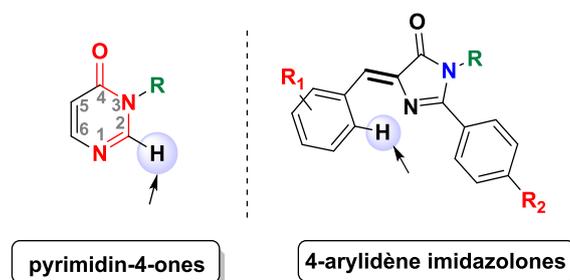


Figure 46 : Projet de thèse: Fonctionnalisation CH des pyrimidin-4-ones et 4-arylidène imidazolones

## 1. Étude de la fonctionnalisation C-H de la position C2 de la pyrimidin-4-one

Forts de l'expertise acquise par notre équipe en série imidazolone, une exploration minutieuse de l'arylation CH pallado-catalysée et de la réactivité de la

pyrimidin-4-one avec des arènes halogénées a été engagée. Après avoir montré la nécessité d'une protection sur l'atome d'azote, les premiers résultats encourageants ont pu être obtenus en série *N*-benzyl pyrimidin-4-one en utilisant une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I). Deux bases de choix, le DBU et le CsF ont pu être identifiées ainsi que la nécessité d'opérer à haute température (130-150°C).

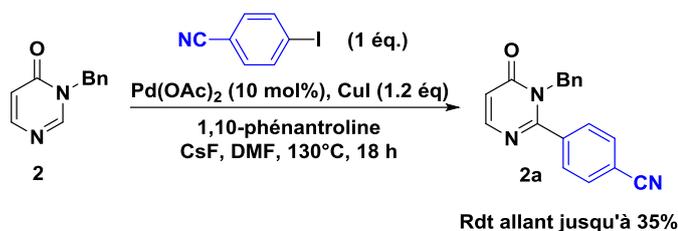


Schéma 99 : Fonctionnalisation CH de la *N*-benzylpyrimidin-4-one avec le 4-cyanoiodobenzène par catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

Par analogie avec les travaux réalisés en série 4-arylidene imidazolone, les performances réactionnelles ont pu être définitivement améliorées en utilisant une protection azotée et notamment dans un premier lieu le groupement picolinyle. Ainsi, une méthodologie d'arylation CH de la position C2 de la *N*-picolinylpyrimidin-4-one avec des iodoarènes a été mise au point. L'introduction d'arènes halogénés substitués par des groupements électro-attracteurs est plus performante que pour l'iodobenzène et les dérivés électro-enrichis (Schéma 100).

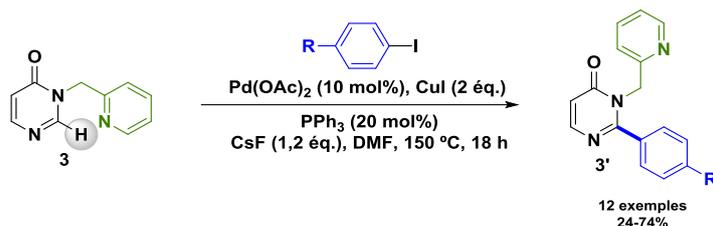


Schéma 100 : Méthodologie de fonctionnalisation C-H de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one mono-substituées

L'amélioration décisive de la performance réactionnelle effectuée en utilisant un groupement protecteur capable de stabilisation de l'intermédiaire hétéroarylmétal et/ou d'*ortho*-diriger le processus de métallation catalytique plaide principalement pour une étape clé de métallation catalysée par le cuivre avec une assistance basique. Ainsi l'hypothèse mécanistique prioritairement retenue est la catalyse coopérative pour

laquelle le palladium opère les étapes clés du couplage croisé standard (addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice) tandis que la co-catalyse au cuivre(I) délivre l'agent de transmétallation hétéroarylcuivre par cupratation-métallation assistée par la base (Schéma 101).

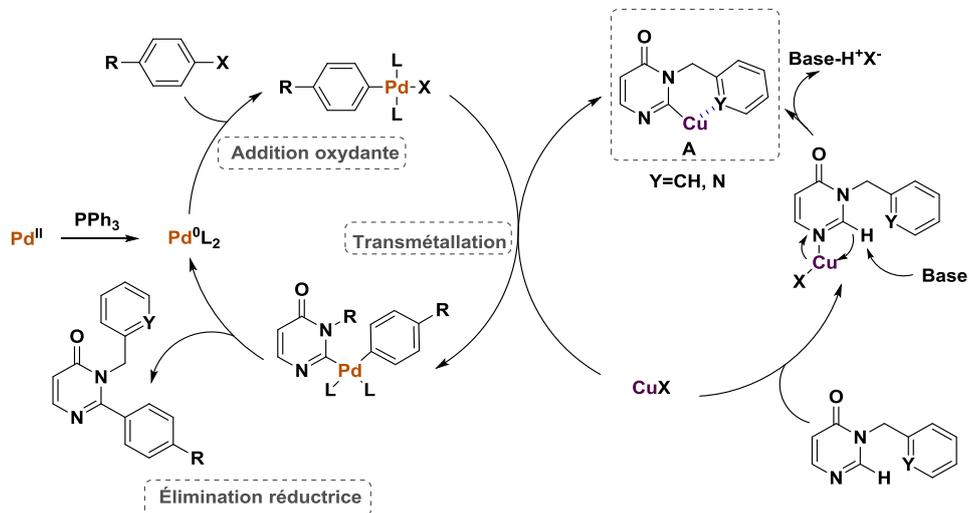


Schéma 101 : Hypothèse mécanistique de fonctionnalisation CH de la position C2 de la *N*-picolinyl pyrimidin-4-one catalysée au Pd(0) et assistée par le Cu(I)

Bien que le mode cupratation-déprotonation non concerté soit actuellement privilégié par analogie avec les études en série aromatiques analogues. Toutefois, formellement, deux autres hypothèses de métallation-déprotonation concertée ne peuvent être totalement écartées sur la base des travaux théoriques de l'équipe de Gorelsky présentés dans la figure 47. Une étude théorique par calculs DFT pourrait apporter un éclairage supplémentaire.

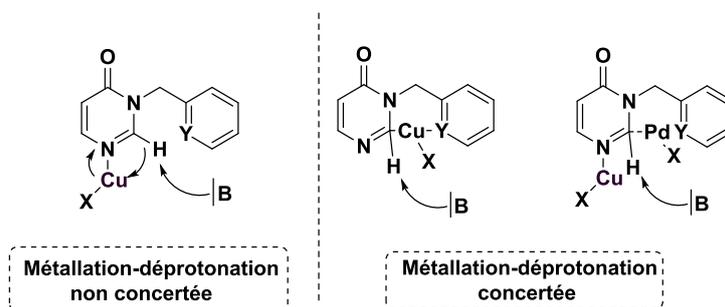


Figure 47 : Hypothèse de métallation-déprotonation concertée et non concertée au cuivre et au palladium

L'efficacité de la séquence réactionnelle de Boekelheide d'oxydation, d'acétylation de la fonction *N*-oxyde, et de traitement basique a été évaluée positivement (Schéma 102).

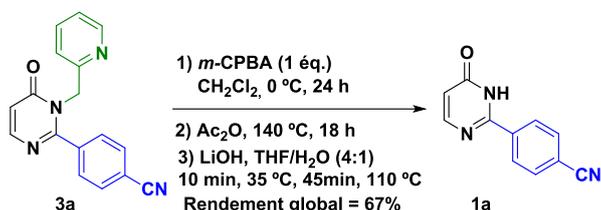


Schéma 102: Etude de la déprotection des *N*-picolinyl pyrimidin-4-ones fonctionnalisées

La méthodologie de fonctionnalisation CH de la position C2 de la *N*-picolinylpyrimidin-4-one développée a ensuite été évaluée à d'autres analogues *N*-picolinylpyrimidin-4-ones C5-préfonctionnalisés. Tout d'abord, les pyrimidin-4-ones arylées en position C5 par couplage de Suzuki-Miyaura de la 5-bromo *N*-picolinylpyrimidin-4-one bromée avec des acides boroniques. Les conditions catalytiques optimisées se sont ensuite révélées performantes pour opérer l'arylation de la position C2 conduisant aux pyrimidin-4-ones bis-arylées (schéma 103).

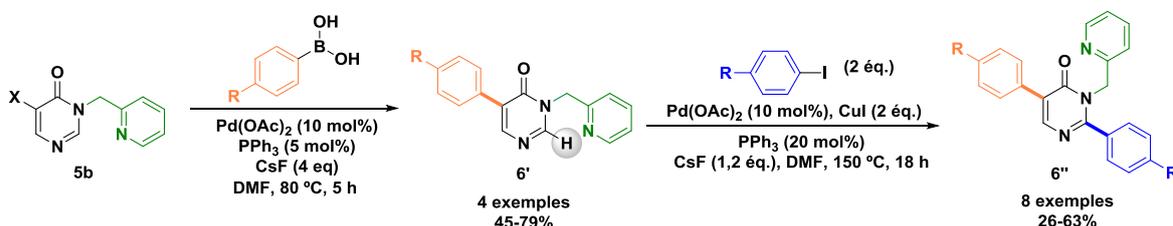


Schéma 103 : Fonctionnalisation en C5 et C2 des pyrimidin-4-ones par réaction de Suzuki-Miyaura suivie de la fonctionnalisation C-H

De façon remarquable, la méthodologie a pu être ensuite appliquée avec succès à l'arylation CH de la *N*-picolinyl 5-méthoxy- pyrimidin-4-one avec des iodoarènes, et ce malgré la présence cette fois d'un groupement fortement électro-donneur qui induit une perte de l'acidité du proton C2-H (Schéma 104).

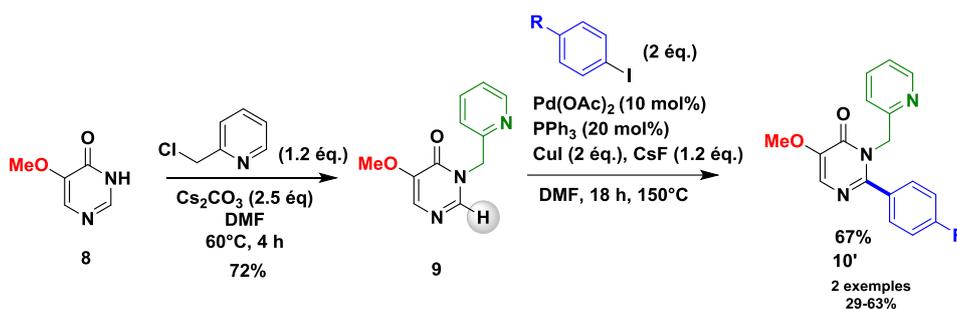


Schéma 104 : Fonctionnalisation C-H de la position C2 de la *N*-picolinyl-5-méthoxy-pyrimidin-4-one

La dernière partie de l'étude a été consacrée à l'évaluation d'autres groupements protecteurs et directeurs des processus de métallation catalytique. Dans un premier temps, afin de pallier la technique fastidieuse de clivage du groupement picolinyle, notre choix s'est porté sur le groupement cyanoéthyle dont la déprotection peut être envisagée par traitement basique *via* une réaction d'élimination de type rétro-Michael. La réaction d'arylation sur la *N*-cyanoéthyl pyrimidin-4-one avec le 4-iodobenzonitrile s'est révélée concluante dans les conditions optimisées précédemment (Rdt = 45%). La réaction de couplage a pu être également améliorée lors de l'emploi du Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (Rdt = 52%). Malheureusement, le procédé s'est révélé peu efficace pour l'introduction d'une gamme variée d'iodoarènes diversement substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs (Schéma 105). Par ailleurs, les deux essais de déprotection en milieu basique n'ont pas permis de délivrer la pyrimidin-4-one non protégée souhaitée. Ces travaux n'ont donc pas été poursuivis plus en avant.

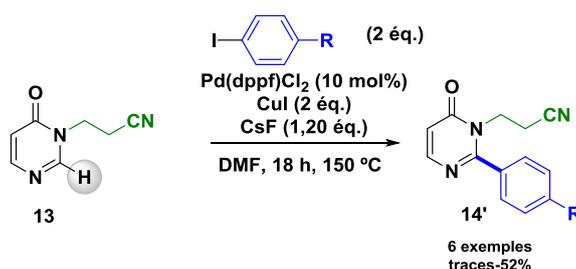


Schéma 105 : Fonctionnalisation CH de la position C2 de la *N*-cyanoéthyl pyrimidin-4-one

L'autre axe de recherche actuellement envisagé porte sur l'utilisation sur l'atome d'azote de chaîne alkyle équipé d'une fonction oxazoline hautement modulable pour permettre la préparation de pyrimidin-4-ones d'intérêt biologiques qui sont C2-, C5- et *N*- trisubstituées tel que l'inhibiteur d'élastase présenté dans le schéma 106.

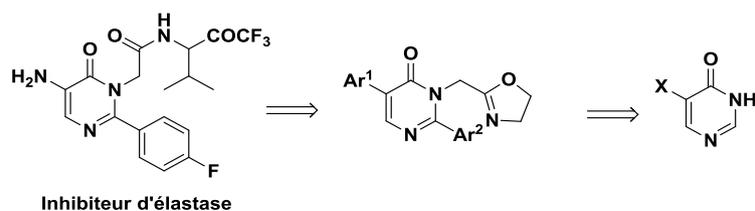


Schéma 106 :Schéma rétrosynthétique de préparation d'un inhibiteur d'élastase impliquant une étape de fonctionnalisation CH de la position C2 de la pyrimidin-4-one.

## 2. Augmentation du rendement quantique par rigidification des systèmes 4-arylidène imidazolones via *ortho*-palladation

Le deuxième chapitre a été axé sur la rigidification des 4-arylidène imidazolones afin d'étudier les propriétés photophysiques. À partir des travaux réalisés précédemment par le laboratoire, nous avons synthétisé des 4-arylidène imidazolones (Schéma 107).

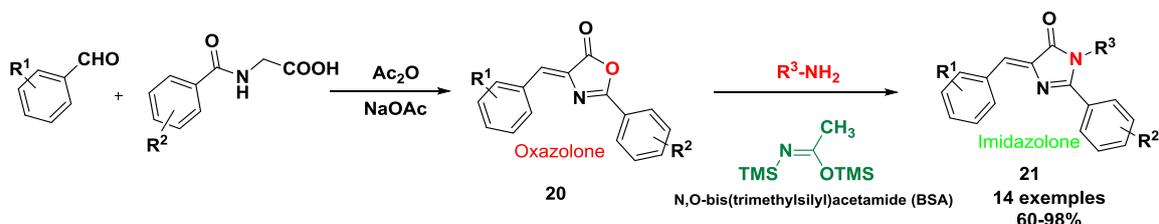


Schéma 107 : 4-arylidène imidazolones envisagées pour l'*ortho*-palladation

Dans un premier temps, nous avons profité de l'expérience de l'équipe du Pr Esteban Urriolabeitia sur l'*ortho*-palladation des oxazolones et nous avons mis au point une méthodologie pour effectuer l'*ortho*-palladation des 4-arylidènes imidazolones (Schéma 108).

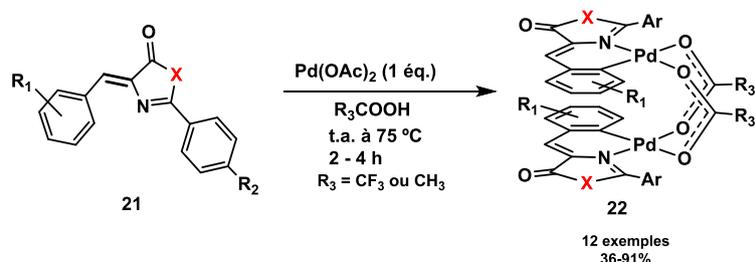


Schéma 108 :Méthodologie d'*ortho*-palladation des 4-arylidène imidazolones

Ensuite, nous avons mesuré les propriétés photophysiques des produits résultants. Cependant, ces molécules dimériques ont montré des faibles rendements quantiques dus à la flexibilité de la molécule. Nous avons envisagé donc une méthodologie pour la synthèse des monomères *ortho*-palladiés avec le ligand acétylacétonate, couramment utilisé pour la fluorescence (Schéma 109).

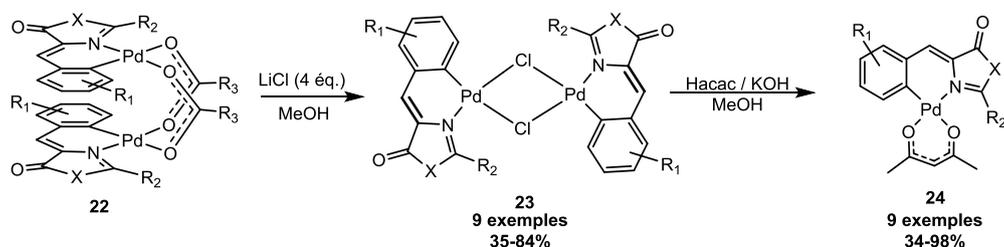


Schéma 109 : Méthodologie de synthèse des complexes *ortho*-palladiés avec le ligand acétylacétonate

Des résultats encourageants ont été obtenus avec les imidazolones qui possèdent des systèmes « push-pull » (Figure 48).

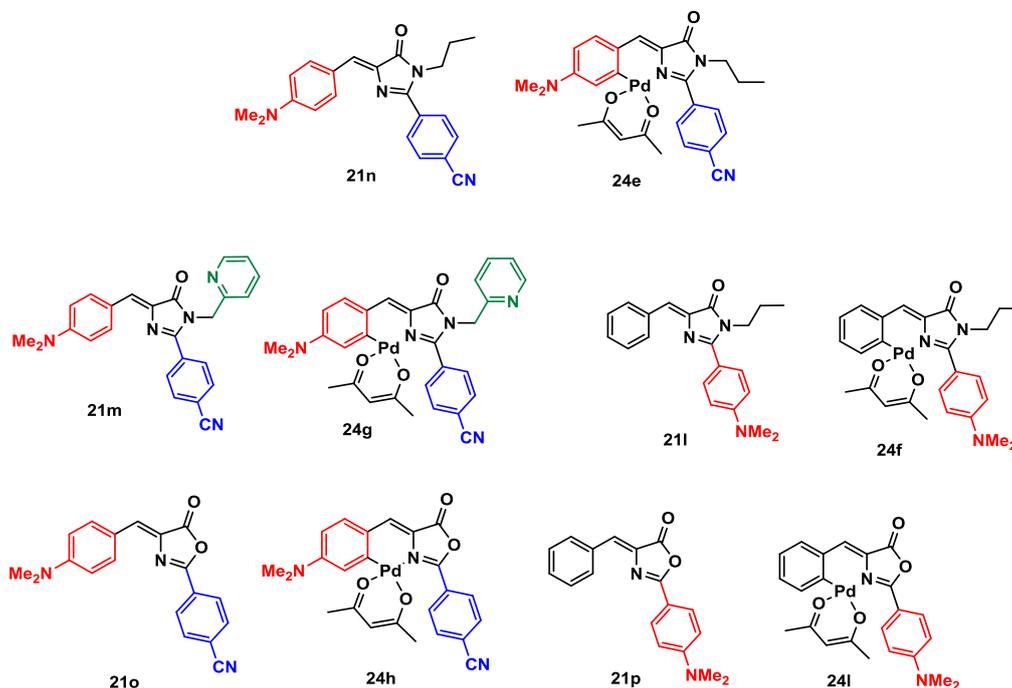


Figure 48 : Imidazolones et imidazolones *ortho*-palladiés qui ont présenté des résultats des propriétés photophysiques favorables

Néanmoins, les résultats obtenus de la fluorescence peuvent être améliorés. Le changement du centre métallique, l'utilisation des autres systèmes « push-pull », ou un autre choix de stratégie pour la rigidification du côté arylidène de l'imidazolone peuvent être envisagés comme voies d'amélioration des propriétés photophysiques.

*Experimental part*



## Experimental part

### General information

#### *Solvents and reagents*

All Commercially available reagents were used throughout without further purification, except otherwise specified. Palladium catalysts and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganics bases after drying over  $P_2O_5$  *in vacuo* at high temperature. Extra dry solvents, as 1,4-dioxane, DMF, DMAc, DMSO were obtained from Acros Organics® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves and stored under dried nitrogen. Other dry solvents or organics bases, as toluene, dichloromethane, diethyl ether, triethylamine, and others, were distilled over calcium hydride or potassium hydroxide.

#### Purification

Normal phase chromatography: Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 60-80 mesh). TLC were performed from Merck® TLC Silica gel 60 F254 and product revealed by UV irradiation ( $\lambda = 254$  nm) or revealed, if it specified, with acidic solution of  $KMnO_4$ , or with solution of Ninhydrin on TLC and then warmed up to high temperature.

Reversed-phase chromatography: Some purifications were carried out by flash column chromatography system, Interchim®, puriflash 430, equipped with a dual UV-Vis spectrophotometer (200–600 nm), a fraction collector (176 tubes), a dual piston pump (1 to 200 mL/min,  $P_{max} = 30$  bar) allowing quaternary gradients and an additional inlet for air purge. Samples can be injected in solid mode, with dry loader, as celite® dry load. Using Interchim® puriflash C18-HP 15 $\mu$ m F0004 (4 g) flash column.

## Analysis

<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for <sup>1</sup>H and 77.16 for <sup>13</sup>C in CDCl<sub>3</sub>, or 2.50 for <sup>1</sup>H and 39.52 for <sup>13</sup>C in DMSO-*d*<sub>6</sub>). Splitting patterns are indicating as follow: br: broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quarted; qt: quintuplet; sp: septuplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; tt: triplet of triplet; qt: quintuplet; m: multiplet.

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers.

Microanalyses were carried out on the Flash 2000 series from Thermo Fisher.

Melting points were measured on a Fisher Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

GC/MS analysis (EI, 70 eV) were performed on the Agilent GC: 6850, MS: 5975 using HP-5MS column (30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m) with the following method: 50 °C (2 min) to 250 °C (15 min) with invrease of 25 °C.min<sup>-1</sup>.

TLC/MS analysis were performed on CAMAG® TLC-MS Interface 2, Waters® Acquity Isocratic Solvent Manager (0.180 mL/min, ethanol + 0.1% formic acid), and Waters® AcquityQDa as QDa detector, following parameters: Probe temperature 600 °C, ESI Capillary 1 kV, Cone 25 V, and Source temperature 120 °C. Mass analysis (ESI) were performed on a LCQ Advantage. Fluorescence spectroscopic studies (emission/excitation spectra) were performed with a Varian Cary Eclipse spectrophotometer with a semi-micro quartz fluorescence cell (Hellma, 104F-QS, light path, 10×4 mm, chamber volume 1400  $\mu$ L, excitation filter: auto and emission filter: open, excitation and emission slit: 5 nm). Fluorescence quantum yields were measured at 25 °C by a relative method using Cresyl Violet ( $\Phi^F$  = 56% in EtOH), Coumarine 153 ( $\Phi^F$  = 38% in EtOH), or Rhodamine 6G ( $\Phi^F$  = 94% in EtOH), as a standard. The following equation was used to determine the relative fluorescence quantum yield:

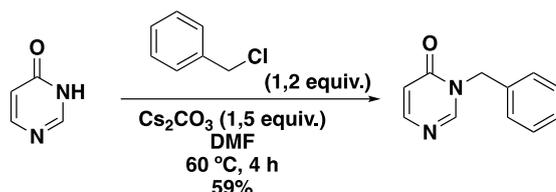
$$\Phi_F(x) = \frac{A_s}{A_x} \times \frac{F_x}{F_s} \times \left(\frac{n_x}{n_s}\right)^2 \Phi_F(s)$$

Where A is the absorbance (in the range of 0.01 – 0.1 A.U.),  $\Phi$  is the area under the emission curve, *n* is the refractive index of the solvents (at 25 °C) used in measurements,

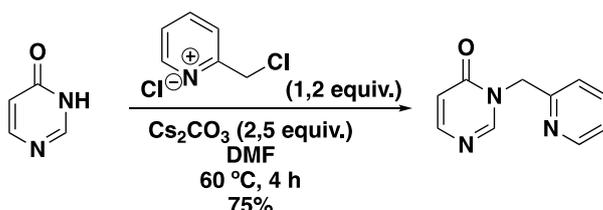
and the subscripts *s* and *x* represent standard and unknown, respectively. The following refractive index values were used: 1.479 for DMSO, 1.361 for EtOH and 1.421 for CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## General procedures

### Synthesis of 3-(pyridin-2-ylmetil)-4(3H)-one

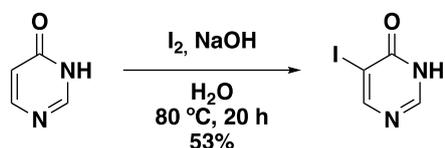


To a stirred mixture of pyrimidin-3(4*H*)-one (2 g, 20,8 mmol) and benzyl chloride (3,16 g, 24,98 mmol) in DMF (250 mL), cesium carbonate (10,17 g, 31,2 mmol) was added at room temperature. The mixture was heated at 60 °C for 4 h (monitored by TLC). Then, the mixture was filtered through Celite<sup>®</sup> and concentrated under pressure. The product (white solid) was purified by silica gel column chromatography, using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) to give the corresponding pale yellow solid (2,27 g, 59%).



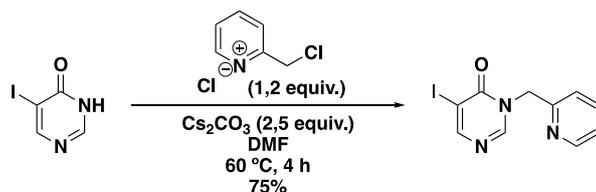
To a stirred mixture of pyrimidin-3(4*H*)-one (2,75 g, 28,6 mmol) and 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (5,63 g, 34,34 mmol) in DMF (300 mL), cesium carbonate (23,31 g, 71,5 mmol) was added at room temperature. The mixture was heated at 60 °C for 4 h (monitored by TLC). Then, the mixture was filtered through Celite<sup>®</sup> and concentrated under pressure. The product (brown solid) was purified by silica gel column chromatography, using AcOEt (100%) to give the corresponding pale yellow solid (4,04 g, 75%).

### Synthesis of 5-iodo-pyrimidin-4(3H)-one

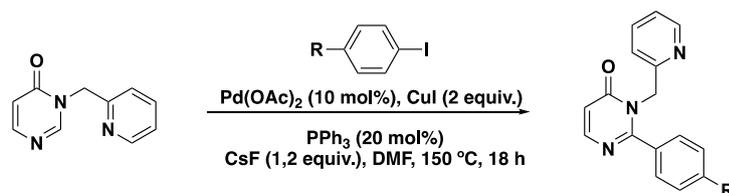


A mixture of pyrimidin-3(4H)-one (2 g, 20,8 mmol), I<sub>2</sub> (5.28 g, 20,8 mmol) and NaOH (1,08 g, 27,3mmol) was heated at 80 °C for 20 h. After neutralization with AcOH, the precipitated was recrystallized (EtOH) to give the corresponding brown solid (2.44 g, 53%).

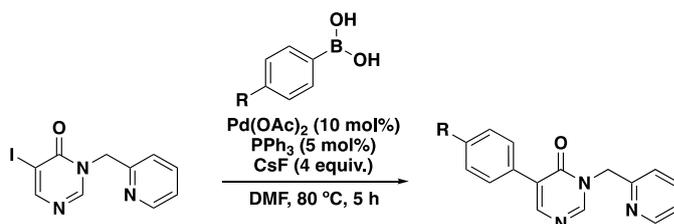
### Synthesis of 5-iodo-3-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-4(3H)-one



A stirred mixture of 5-iodo-pyrimidin-4(3H)-one (1.80 g, 8,11 mmol) and 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (1.59 g, 9.7 mmol) in DMF (200 mL), cesium carbonate (6,60 g, 20.2 mmol) was added at room temperature. The mixture was heated at 60 °C for 4 h (monitored by TLC). Then, the mixture was filtered through Celite® and concentrated under pressure. The product (brown solid) was purified by silica gel column chromatography, using AcOEt (100%) to give the corresponding pale yellow solid (1,47 g, 58%).

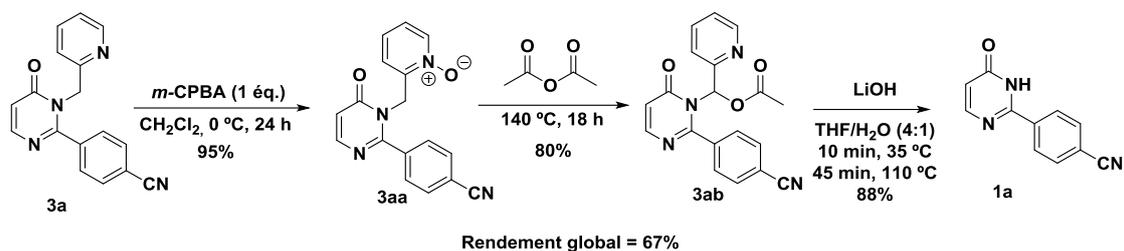


**General Procedure – Palladium-Copper-catalysed direct intermolecular arylation of C-H bond:** Pyrimidinone (0.5 mmol) was placed in an over-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%), CuI (2 equiv.) and CsF (1,2 equiv.). A solution of halide (2 equiv.) in DMF (1.5 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 150°C overnight. After dilution with DCM, filtration on cotton, washing with 5% aqueous ammonia (2x25 mL), brine (2x25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydrous and concentrated in vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure arylated product.



**General Procedure – Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction:** 5-iodo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-4(3H)-one was placed in an over-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (10 mol%), CsF (4 equiv.) and the boronic acid (2.2 equiv.) in DMF. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 80°C during 5 h. After dilution with AcOEt, washing with brine (3x15mL), dried over MgSO<sub>4</sub> anhydrous and concentrated in vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure arylated product.

## Synthesis of 4-(6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)benzonitrile

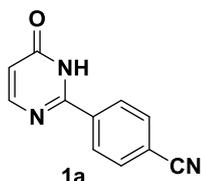


**Step 1:** To a solution of 4-(6-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)benzonitrile (0.2 g, 0.705 mmol) in DCM (20 mL), *m*-CPBA 70% (0.2 g, 1.19 mmol) is added at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture is stirred at room temperature overnight.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.116 g, 0.846 mmol) is added and stirred during 10 min. The solution is filtered and evaporated in vacuo to obtain a pale yellow solid (0.2025 g, 95%).

**Step 2:** compound 3aa (0.2025 g, 0.6 mmol) was treated with  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 mL) at  $140^\circ\text{C}$  during 18 h. The crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using AcOEt/DCM (6:4) as eluent to give a pale orange product (0.184 g, 80%).

**Step 3:** to a solution of compound 3ab (0.184 g, 0.53 mmol) in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) was added LiOH (0.0127 g, 0.53 mmol) and it was stirred at  $35^\circ\text{C}$  during 10 minutes. Then, it was heated at  $110^\circ\text{C}$  during 45 minutes. After the mixture was cooled, AcOH (0.03 mL, 0.53 mmol) was added. After evaporation in vacuo, the product was purified by flash column chromatography through silica gel using AcOEt/DCM (6:4) to give a white solid (0.092 g, 88%).

### Synthesis of 2-benzonitrilepyrimidinone (1a)



$C_{11}H_7N_3O$   
Molecular Weight: 197,20

**Yield:** 50%

**Aspect:** White powder

**Mp:** 234-237 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EP)

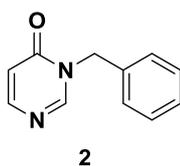
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 6.49 (d, 1H,  $J$  = 5.8Hz), 8.10 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz), 12.87 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 112.5 (CH), 113.8 (C), 118.6 (C), 128.7 (CH), 132.8 (CH), 137.9 (C), 155.3 (CH), 158.0 (C), 164.9 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3047, 2927, 2849, 2227, 1667, 1591, 1548, 985, 840, 532 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 198.0666, found 198.0667.

### Synthesis of 3-benzylpyrimidin-4(3H)-one (2)



$C_{11}H_{10}N_2O$   
Molecular Weight: 186,21

**Aspect:** white solid

**Mp** = 105 – 107 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE)

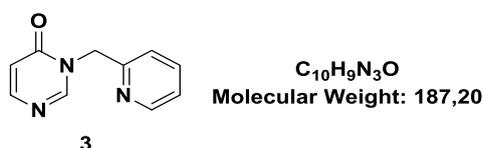
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.02 (s, 2H), 6.39 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz), 7.25 (m, 5H, aromatics), 7.78 (d, 1H,  $J$  = 6.6 Hz), 8.08 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** 49.6 (CH<sub>2</sub>), 116.1 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 136.4 (CH), 152.84(CH), 153.7 (CH), 159.6 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3057, 3005, 2957, 1665, 834, 735, 696, 542, 501 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 187.0871, found 187.0871.

### Synthesis of 3-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-4(3H)-one (3)



**Aspect:** yellow solid

**Mp:** 124 – 126 °C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

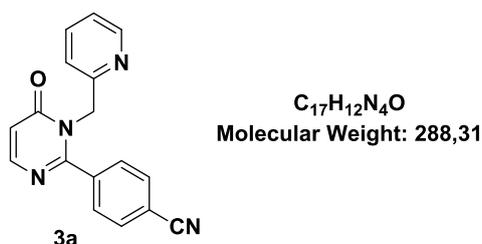
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.20 (s, 2H), 6.41 (d, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 7.30 (t, 1H,  $J$  = 6.2 Hz), 7.37 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 7.79 (td, 1H,  $J$  = 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.95 (d, 1H,  $J$  = 6.7 Hz), 8.48 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz), 8.60 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 50.3 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH), 122.1 (CH), 122.7 (CH), 136.9 (CH), 149.2 (CH), 153.6 (CH), 153.8 (CH), 154.9 (C), 160.0 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 3004, 2946, 1658, 1569, 1532, 1435, 1425, 1373, 853, 755, 546, 503 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 188.0824, found 188.0822.

### Palladium-Copper-catalysed direct intermolecular arylation of C-H bond :



**Yield:** 74%

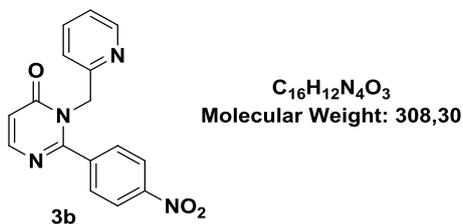
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.13 (s, 2H), 6.53 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz), 7.20 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 7.25 (t, 1H,  $J$  = 6.3 Hz), 7.69 (td, 1H,  $J$  = 1.1, 7.4 Hz), 7.79 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 8.06 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz), 8.24 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 8.45 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 49.5 (CH<sub>2</sub>), 112.5 (CH), 114.0 (C), 118.1 (C), 121.8 (CH), 122.5 (CH), 128.8 (CH), 132.3 (CH), 136.7 (CH), 139.0 (C), 148.95 (CH), 152.5 (CH), 154.7 (C), 160.0 (C), 160.7 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3070, 2922, 2852, 2236, 1674, 1497, 1179, 838, 757, 555cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 289.1089, found 289.1093.



**Yield:** 71%

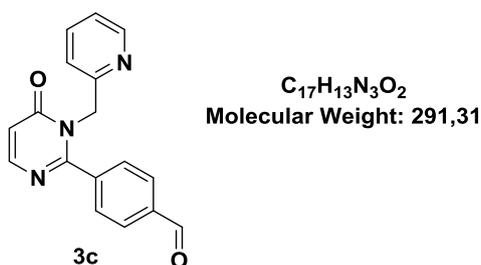
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 5.13 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.25 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz), 7.69 (td, 1H, *J* = 1.1, 7.4 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 8.24 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.45 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):** δ = 49.6(CH<sub>2</sub>), 114.1 (CH), 121.9 (CH), 122.5 (CH) 123.4 (CH), 129.5 (CH), 136.8 (CH), 140.6 (C), 148.0 (C), 148.99 (CH), 152.57(CH), 154.72 (C), 159.73 (C), 160.69 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3049, 1674, 1506, 1349, 755, 702 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 309.0984, found 309.0988.



**Yield:** 62%

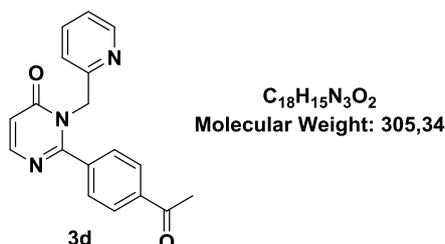
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 5.12 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 7.2, 5.1 Hz), 7.62 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 8.04 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 8.42 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 193.1 (C), 161.2 (C), 160.8 (C), 154.9 (C), 152.9 (CH), 149.2 (CH), 140.1 (C), 137.1 (C), 136.9 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 122.8 (CH), 121.9 (CH), 114.2 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3058, 2922, 2853, 1680, 1516, 1432, 1262, 832, 749, 592cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 292.1086, found 292.1092.



**Yield:** 52%

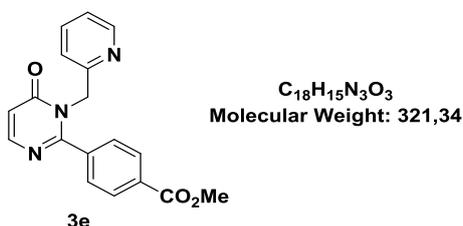
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.15 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 6.3, 4.8 Hz), 7.69 (td, 1H, *J* = 1.1, 7.4 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8.07 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz), 8,45 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 49.5 (CH<sub>2</sub>), 113.8 (CH), 121.6 (CH), 122.4 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 136.7 (CH), 139.8 (C) 148.9 (CH), 152.6 (CH), 154.6 (C), 160.5 (C), 160.8 (C), 192.7 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2922, 2736, 1674, 1523, 834, 754cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 306.1243, found 306.1244.



**Yield:** 75%

**Aspect:** brown oil

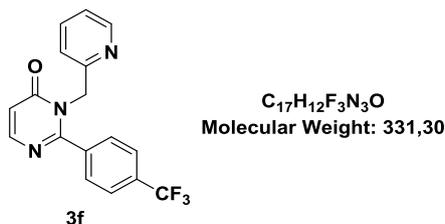
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 3.84 (s, 1H), 5.14 (d, 2H), 6.51 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 6.9, 4.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (td, 1H, *J* = 7.4, 6.1 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**

δ = 50.7 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 114.6 (CH), 121.8 (CH), 122.6 (CH), 128.2 (CH), 129.8 (CH), 131.2 (C), 131.7 (C), 136.8 (CH), 138.8 (C), 149.6 (CH), 152.5 (CH), 154.8 (C), 161.1 (C), 161.9 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3057, 2947, 1721, 1672, 1425, 1276, 1104, 858, 758, 709 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 322.1197, found 322.1192.



**Yield:** 40%

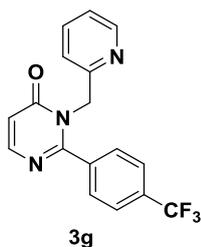
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 5.13 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.44 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.69 (td, 1H, *J* = 8.1, 1.3 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz), 8.45 (s, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):** δ = 50.7 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH), 121.9 (CH), 122.6 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 128.69 (CH), 136.7 (CH), 138.2 (C), 149.5 (CH), 152.4 (CH), 154.6 (C), 160. (C), 161.74 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3051, 3011, 2920, 2854, 1668, 1327, 1165, 1108, 1065, 853, 753, 505cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 332.1011, found 332.1011.



**C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O**  
Molecular Weight: 331,30

**Yield:** 66%

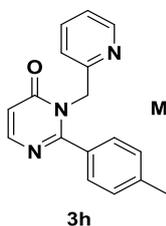
**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 3.76 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.43 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 6.94 (d, 2H, 7.9 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 4.6 Hz), 7.46 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.30 (d, 1H, 6.5 Hz), 8.46 (d, 1H, 4.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 51.2 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 113.7 (CH), 113.9 (CH), 121.5 (CH), 122.4 (CH), 127.0 (C), 129. (CH), 136.7 (CH), 149.5 (CH), 152.3 (CH), 155.5 (C), 161.1 (C), 162.4 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3051, 3005, 2920, 1668, 1500, 1254, 1180, 839 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 294.1243, found 294.1243.



**C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O**  
Molecular Weight: 277,33

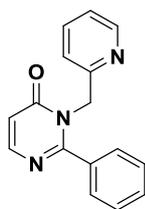
**Yield:** 34%

**Aspect:** brown oil

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 2.30 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.45 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 6.94 (d, 2H, 7.9 Hz), 7.18 (t, 1H, 6.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.46 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.71 (td, 1H, J = 7.8 Hz, J = 2.4 Hz), 8.02 (d, 1H, 6.6 Hz), 7.45 (d, 1H, 4.8 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 50. (CH<sub>2</sub>), 113.2 (CH), 121. (CH), 122.4 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 132.0 (C), 136.7 (CH), 139.7 (C), 148.9 (CH), 152.7 (CH), 155.2 (C), 161.1 (C).

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calculated for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M+H] 278.1293 found 278.1287



$C_{16}H_{13}N_3O$   
Molecular Weight: 263,30

3i

**Yield:** 26%

**Aspect:** brown oil

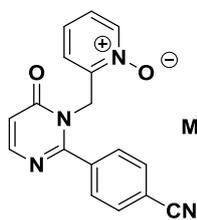
**$^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.15 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 6.9 Hz), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.70 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 4.3 Hz).

**$^{13}C$  NMR (DMSO, 75 MHz):**

$\delta$  = 49.8 (CH<sub>2</sub>), 113.4 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 129.8 (C H), 134.7 (C), 136.7 (CH), 148.8 (CH), 152.6 (CH), 155.0 (C), 151.4 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2959, 1672, 1524, 1485, 1431, 1044, 840, 766, 700, 497, 583 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [M+H] 264.1137 found 264.1136.



$C_{17}H_{12}N_4O_2$   
Molecular Weight: 304,31

3aa

**Aspect:** pale yellow powder

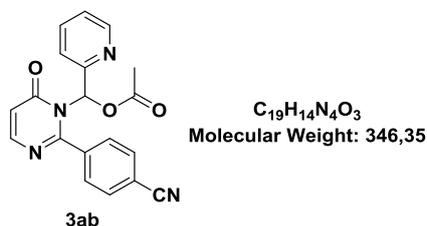
**Mp:** 196 – 199 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**$^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 5.17 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.19 (dd, 2H, J = 8.5, 4.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 8.03 (s, 1H).

**$^{13}C$  NMR (DMSO, 75 MHz):** 46.7 (CH<sub>2</sub>), 114.2 (C), 114.6 (CH), 117.8 (CH), 125.3 (CH), 125.6(CH), 127.0 (C), 128.8 (CH), 132.4 (CH), 138.8 (C), 138.4 (CH), 144.4 (C), 152.4 (CH), 160.3 (C), 161.7 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2771, 2228, 1652, 1499, 1244, 982, 837, 765, 497, 443 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for  $C_{17}H_{12}N_4O_2$ :  $[M+H]^+$  305.1039, found 305.1033.



**Aspect:** pale yellow powder

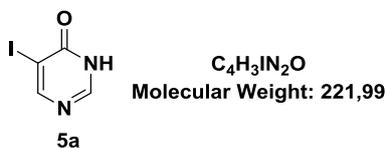
**Mp:** 84 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 2.19 (s, 3H), 6.43 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz), 7.19 (dd, 2H,  $J$  = 8.5, 4.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.57 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.73 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.99 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz), 8.35 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 20.8 (CH<sub>3</sub>), 85.7 (CH), 112.7 (CH), 114.0 (C), 118.4 (C), 121.2 (CH), 122.9 (CH), 128.2 (CH), 132.3 (CH), 136.3 (CH), 139.0 (C), 147.3 (CH), 148.9 (C), 152.6 (CH), 154.7 (C), 160.0 (C), 160.9 (C), 168.2 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3063, 2349, 2119, 1686, 1524, 1500, 1192, 1040, 837, 757 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Anal. Calcd for  $C_{19}H_{14}N_4O_3$ :  $[M+H]^+$  347.1144, found 347.1139.



**Aspect:** brown solid

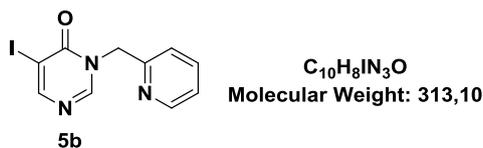
**Mp:** 209-216°C (EtOH)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):**  $\delta$  = 8.19 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.84 (broad, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz):**  $\delta$  = 91.1 (C), 150.4 (CH), 158.9 (C), 160.0 (CH).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3027, 1635, 1250, 1007, 767, 569, 416 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for  $C_4H_3IN_2O$ : 263.9634; found 263.9634.



**Aspect:** white solid

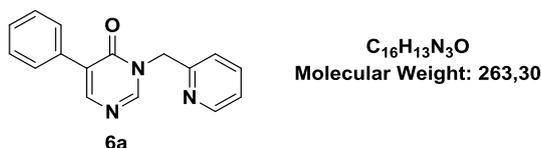
**Mp:** 148 °C (EtOH/EP)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.13 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, *J* = 5.9 Hz, 4.9 Hz, 1.6 Hz), 7.41 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.8 Hz), 8.32 (d, 2H, *J* = 1.1 Hz), 8.47 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 52.6 (CH<sub>2</sub>), 90.1 (C), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 137.4 (CH), 149.8 (CH), 151.7 (CH), 153.4 (C), 158.5 (C), 160.1 (CH).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3043, 1660, 1585, 1384, 1067, 759, 663, 572 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>O: 313,9790; found 313.9795.



**Aspect:** white solid

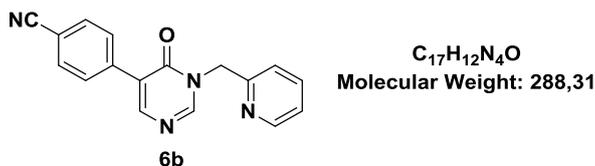
**Mp:** 124-125 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.26 (s, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (ddd, 3H, *J* = 15.5, 7.7, 1.4 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.8 (CH<sub>2</sub>), 123.4 (CH), 123.7 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (C), 133.1 (C), 137.2 (CH), 149.8 (CH), 150.7 (CH), 150.9 (CH), 154.2 (C), 160.2 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3028, 1648, 1388, 1193, 792, 760, 697, 579, 546, 404 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 264.1137; found 264.1141.



**Aspect:** white solid

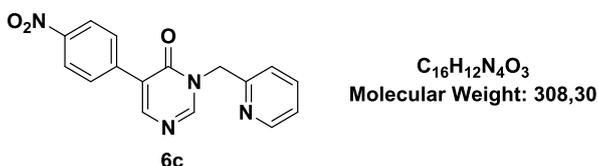
**Mp:** 167 – 169 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.24 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H, *J* = 7.2, 5.5 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.9 (CH<sub>2</sub>), 111.9 (C), 118.7 (CH), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 125.9 (C), 129.1 (CH), 132.2 (CH), 137.2 (CH), 137.8 (C), 149.3 (CH), 151.9 (CH), 151.9 (CH), 153.2 (C), 159.7 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2222, 1658, 1589, 1524, 1195, 847, 847, 759, 583, 514, 443 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O 289.1089; found 289.1082.



**Aspect:** pale yellow solid

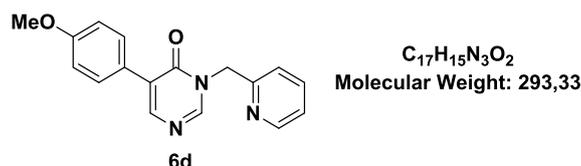
**Mp:** 191 – 194 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.19 (s, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.52 – 8.47 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.9 (CH<sub>2</sub>), 123.5 (C), 123.6 (CH), 125.6 (C), 129.3 (CH), 137.2 (CH), 139.8 (C), 147.5 (C), 149.9 (CH), 152.1 (CH), 152.3 (CH), 153.7 (CH), 159.7 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3101, 3069, 1655, 1506, 1338, 862, 762, 694, 581, 543, 455 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> : 309.0988; found 309.9999.



**Aspect:** white solid

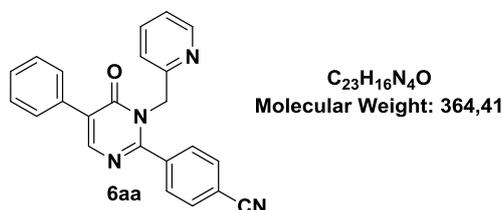
**Mp:** 136-137 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EP)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.83 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 7.0, 5.2 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.56 (broad, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.8 (CH<sub>2</sub>), 5.3 (CH<sub>3</sub>), 113.9 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 125.4 (C), 127.3 (C), 129.8 (CH), 137.1 (CH), 149.7 (CH), 150.0 (CH), 150.1 (CH), 154.3 (C), 159.8 (C), 160.3 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3012.7, 2840.5, 1647.01, 1247.12, 1174.25, 1030.77, 834.94, 759.04, 581.37, 567.04, 546.66 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 294.1243; found 294.1246.



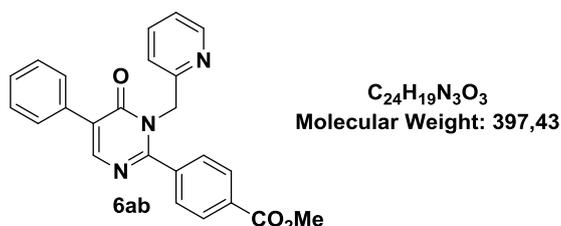
**Aspect:** white solid

**Mp:** 96-97 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EP)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.15 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.62 (m, 4H), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.44 (broad, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.3 (CH<sub>2</sub>), 114.1 (C), 117.9 (C), 122.4 (CH), 122.7 (CH), 126.3 (C), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 132.3 (CH), 132.9 (CH), 136.8 (CH), 139.0 (C), 149.4 (CH), 149.6 (CH), 154.6 (C), 158.6 (C), 160.8 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2962, 2840, 2227, 1650, 1593, 1249, 1174, 1032, 836, 758, 569, 546, 415 cm<sup>-1</sup>.



**Aspect:** white solid

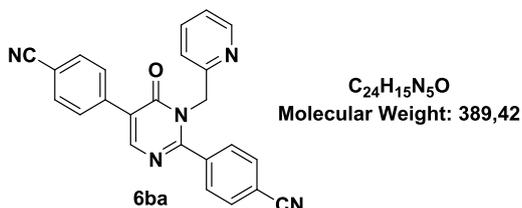
**Mp:** 137-139 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EP)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ= 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.09 (dd, 2H, *J* = 7.6 Hz, 5.3 Hz), 7.30 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.72 - 7.57 (m, 4H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.4 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 121.9 (CH), 122.5 (CH), 125.9 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.8 (CH), 131.6 (C), 133.2 (C), 136.7 (CH), 138.9 (C), 149.4 (CH), 149.8 (CH), 154.9 (C), 159.7 (C), 161.0 (C), 166.2 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2923, 2850, 2344, 1667, 1467, 1279, 1109, 787, 696, 633, 425cm<sup>-1</sup>..

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 398.1505; found 398.1505.



**Aspect:** yellow solid

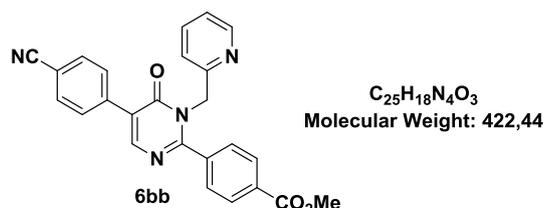
**Mp:** 204 – 206.5 °C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.27 (s, 2H), 7.28 (dt, 2H, *J* = 7.5, 3.3 Hz), 7.81 – 7.68 (m, 6H), 7.93 – 7.85 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.5 (CH<sub>2</sub>), 112.0 (C), 114.5 (C), 117.9 (C), 118.8 (C), 122.5 (CH), 123.0 (CH), 124.5(C), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 132.2 (CH), 132.5 (CH), 137.0 (CH), 137.8 (C), 138.7 (C), 149.6 (CH), 150.7 (CH), 154.2 (C), 159.2 (C), 160.5 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2227, 1670, 1503, 839, 560, 417 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O: 390.1355; found 390.1363.



**Aspect:** yellow solid

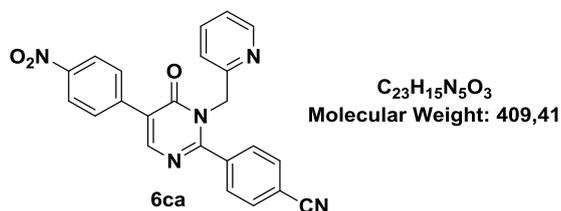
**Mp:** 213 – 216 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.93 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.19 (dd, 2H, *J* = 7.5, 2.3 Hz), 7.76 – 7.59 (m, 6H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.5 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 111.9 (C), 118.8 (C), 122.0(CH), 122.8 (CH), 124.1 (C), 128.44(CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 132.0 (CH), 132.22 (C), 136.0 (CH), 138.0 (C), 138.6 (C), 149.6 (CH), 150.9 (CH), 154.5 (C), 160.6 (C), 161.0 (C), 166.2 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2999, 2952, 2227, 1720, 1665, 1272, 1098, 847, 778, 754, 559, 526 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 423.1457; found 423.1444.



**Aspect:** yellow solid

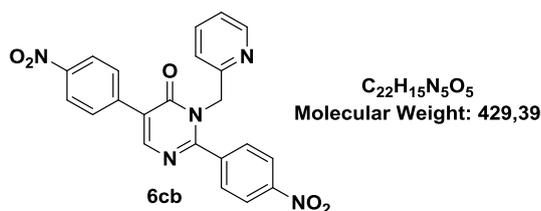
**Mp:** 196 – 198 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.24 (s, 2H), 7.25 (dd, 3H, *J* = 8.6, 5.8 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.89 (dd, 4H, *J* = 14.0, 8.6 Hz), 8.32 – 8.21 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.4 (CH<sub>2</sub>), 114.4 (C), 117.8 (C), 122.4 (CH), 122.9 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (C), 129.2 (CH), 132.4 (CH), 137.0 (CH), 138.6 (C), 139.6 (C), 147.5 (C), 149.5 (CH), 150.9 (CH), 154.0 (C), 160.0 (C), 160.3 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2985, 2229, 1670, 1504, 1340, 849, 751, 550 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 410.1253; found 410.1240.



**Aspect:** grey solid

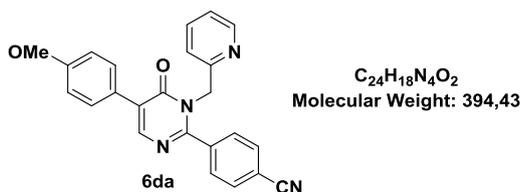
**Mp:** 201 – 203 °C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 5.18 (s, 2H), 7.12 – 7.24 (m, 3H), 7.61 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 7.86 (t, 4H, *J* = 9.0 Hz), 8.15 – 8.26 (m, 5H), 8.47 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.5 (CH<sub>2</sub>), 122.6 (CH), 123.1 (CH), 123.7 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (C), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 137.1 (CH), 139.7 (C), 140.4 (C), 147.7 (C), 149.0 (C), 149.6 (CH), 151.0 (CH), 154.1 (C), 159.9 (C), 160.4 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3314, 3011, 1668, 1513, 1346, 850, 761, 713 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 430.1151; found 430.1162.



**Aspect:** yellow solid

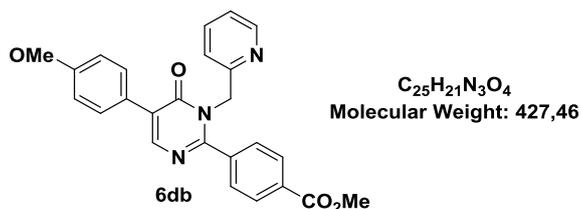
**Mp:** 188 – 190 °C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.82 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.75 – 7.61 (m, 5H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.55 – 8.43 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 51.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (CH), 114.1 (C), 118.1 (C), 122.4 (CH), 122.8 (CH), 125.3 (C), 126.0 (C), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 132.1 (C), 132.2 (C), 132.4 (CH), 136.9 (CH), 139.2 (C), 148.8 (CH), 149.5 (CH), 154.8 (C), 158.0 (C), 160.0 (C), 161.0 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2905, 2227, 1670, 1503, 1429, 838, 758, 558, 415 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 395.1508 ; found 395.1506.



**Aspect:** white solid

**Mp:** 149 – 161 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

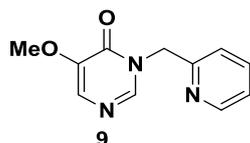
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 8.06 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 50.4 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (CH), 114.1 (C), 118.1 (C), 122.4 (CH), 122.8 (CH), 125.3 (C), 126.0 (C), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 132.1 (C), 132.2 (C), 132.4 (CH), 136.9 (CH), 139.2 (C), 148.8 (CH), 149.5 (CH), 154.7 (C), 158.2 (C), 160.1 (C), 162.1 (C), 166.2 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3007, 2840, 1722, 1660, 1511, 1434, 1277, 1248, 1177, 1107, 1022, 840, 776, 759, 544 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 428.1610; found 428.1600.

### Synthesis of 5-methoxy-3-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-4(3*H*)-one



**C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**  
**Molecular Weight : 217,23**

**Aspect:** white solid

**Mp** = 108 – 112 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

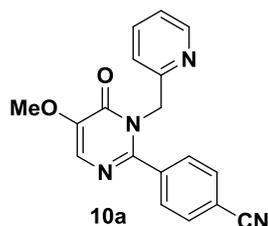
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.82 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H, Haro), 7.42 (m, 2H, Haro), 7.66 (m, 1H, Haro), 8.07 (s, 1H, Haro), 8.52 (m, 1H, Haro).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** 51.2 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 123.3 (CH), 123.5 (CH), 128.7 (CH), 137.2 (CH), 143.5 (CH), 147.3 (C), 148.8 (CH), 154.4 (C), 157.3 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) :** 3043, 2933, 2843, 1680, 1599, 1269, 770, 594 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>218.0930, found 218.0930.

### Synthesis of 4-(5-methoxy-6-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)benzotrile



**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**  
**MolecularWeight : 318.33**

**Aspect:** orange solid

**Mp** = 171 – 174 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

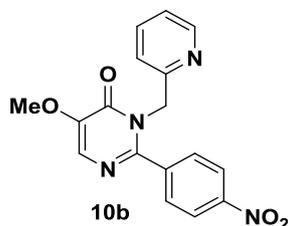
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.89 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H, Haro), 7.53 (bs, 1H, Haro), 7.58-7.64 (m, 5H, Haro), 8.46 (m, 1H, Haro)

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** 51.0 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 113.9 (C), 118.2 (C), 122.4 (CH), 122.9 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 136.9 (CH), 139.1 (C), 146.3 (C), 149.6 (CH), 151.3 (C), 154.6 (C), 158.0 (C).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) :** 3037, 2946, 2222, 2112, 1674, 1594, 1425, 1250, 1077, 840, 757, 560cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>319.1195, found 319.1193.

### Synthesis of 5-methoxy-2-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-4(3H)-one



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>**  
**MolecularWeight : 338.32**

**Aspect:** orange solid

**Mp** = 198 – 202 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

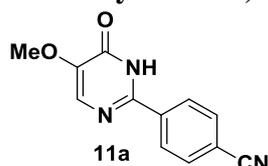
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 3.91 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.17 (m, 2H, Haro), 7.55 (bs, 1H, Haro), 7.63 (m, 1H, Haro), 7.73 (m, 2H, Haro), 7.22 (m, 2H, Haro), 8.46 (m, 1H, Haro)

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz):** 51.0 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 122.4 (C), 122.9 (C), 123.8 (CH), 127.8 (CH), 130.0 (CH), 136.9 (CH), 140.9 (C), 146.4 (C), 148.6 (C), 149.6 (CH), 151.0 (C), 154.5 (C), 158.0 (C) .

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) :** 3064, 2344, 2113, 1993, 1587, 1518, 1347, 866 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup>339.1093, found 339.1082.

## Synthesis of 4-(5-methoxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)benzonitrile



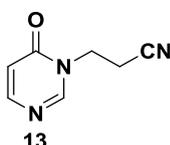
$C_{12}H_9N_3O_2$   
Molecular Weight : 227.22

**Aspect:** orange-brown solid

**Mp** = 157-158.9 °C ( $CH_2Cl_2$ /Pentane)

The product was not able to be analysed (NMR). Deprotection was not successful enough to have the minimum quantity to analyse the product properly.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** Calcd for  $C_{12}H_9N_3O_2$ :  $[M+H]^+$ 228.0773, found 228.0777.



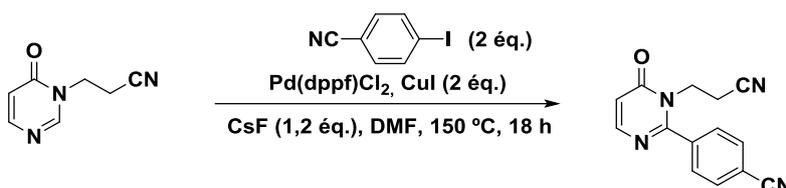
$C_7H_7N_3O$   
Molecular Weight: 149,15

**Aspect:** white solid

**$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 8.51 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.01 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H).

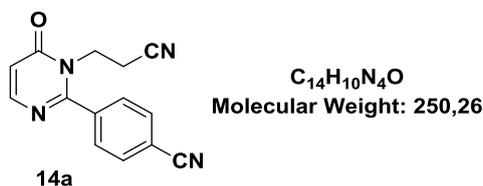
**$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):**  $\delta$  = 159.9 (C), 153.9 (C), 152.6 (C), 118.1 (CH), 115.0 (CH), 41.9 ( $CH_2$ ), 16.7 ( $CH_2$ ).

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** calcd for  $C_7H_7N_3O$  : 150.0667; found 150.0668.



**General Procedure – Palladium-Copper-catalysed direct intermolecular arylation of C-H bond :** Pyrimidinone (0.5 mmol) was placed in an over-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mol%), CuI (2 equiv.) and CsF (1,2 equiv.). A solution of halide (2 equiv.) in DMF (1.5 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 150°C overnight. After dilution with DCM, filtration on cotton, washing with 5% aqueous ammonia (2x25 mL), brine (2x25

mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydrous and concentrated in vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure arylated product.



**Aspect:** white solid

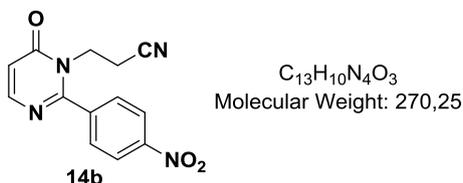
**Mp:** 165-166.7 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):** δ = 7.92 (t, 1H, *J* = 10.3 Hz), 7.78 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.13 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.80 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz):** δ = 191.2 (C), 161.6 (C), 159.2 (C), 152.7 (CH), 137.8 (C), 132.9 (CH), 132.5 (CH), 131.1 (CH), 129.4 (CH), 117.7 (C), 116.6 (C), 115.0 (C), 114.8 (CH), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2233, 1674, 1524, 1500, 1445, 1185, 852, 837, 589, 558, 541 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O : 251.0933; found 251.0927.



**Aspect:** white solid

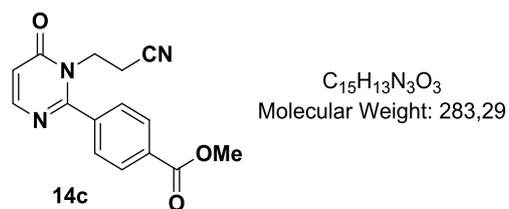
**Mp:** 191-193 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):** δ = 8.34 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 6.49 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.14 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.81 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz):** δ = 161.3 (C), 158.9 (C), 152.6 (CH), 149.0 (C), 139.4 (C), 129.9 (CH), 124.4 (CH), 116.5 (C), 115.1 (CH), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3104, 1678, 1517, 1347, 1181, 863, 838, 752, 708, 458 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> : 271.0831; found 271.0822.



**Aspect:** white solid

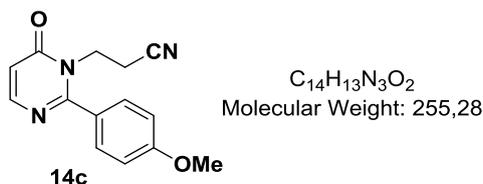
**Mp:** 191-193 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentane)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):** δ = 8.14 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.49 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.99 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz):** δ = 165.1 (C), 162.8 (C), 158.8 (C), 152.4 (CH), 148.7 (C), 139.6 (C), 129.5 (CH), 124.3 (CH), 116.7 (C), 115.2 (CH), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 16.2 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1702, 1676, 1527, 1437, 1188, 1119, 834, 710, 542 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : 284,0927; found 284,0920.



**Aspect:** white solid

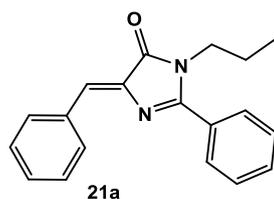
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.94 (t, 1H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.36 (t, 2H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.68 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.42 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 6.47 (d, 1H,  $J$  = 6.6 Hz), 4.45 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.95 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 165.1 (C), 158.9 (C), 152.2 (CH), 147.6 (C), 136.4 (C), 129.1 (CH), 124.3 (CH), 115.6 (C), 113.7 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> :256.1086; found 256.1089.

### General synthesis of the imidazolones

The synthesis of the imidazolones **21a-21n** has been carried out following previously reported methods with some minor modifications.<sup>[21]</sup> Imidazolone **1o** was prepared via C-H arylation by reported procedures.<sup>[22]</sup> The yellow or orange starting oxazolone (1.36 mmol) was suspended in pyridine (4 mL) and treated with *n*-propylamine (11.2  $\mu$ L, 1.36 mmol) with strong stirring for 20 minutes at 25 °C. A white suspension is formed at this point. After this time, bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (66.7  $\mu$ L, 2.73 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred while heated at 110 °C for 15 h. After the reaction time, the cool suspension was evaporated to dryness. The remaining residue was redissolved in the minimal amount of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1-2 mL) and treated with *n*-hexane (10 mL). A cream-colored solid precipitated, which was filtered, dried by suction, and characterized as the imidazolone.



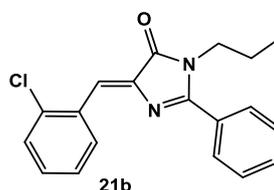
$C_{19}H_{18}N_2O$   
Molecular Weight: 290,37

Yield: 66% yield. Cream-colored solid.

**$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 8.30 (d, broad, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7.87 (d, broad, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 7.62 (t, broad, 3H,  $H_p(C_6H_5)$  +  $2H_m(C_6H_5)$ ), 7.47 (t, broad, 3H,  $H_p(C_6H_5)$  +  $2H_m(C_6H_5)$ ), 7.20 (s, 1H, =CH), 3.71 (t, 2H,  $NCH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7$  Hz), 1.43 (tq, 2H,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7$  Hz), 0.73 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl $_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  = 166.79 (CO), 166.57 (C=N), 133.81 (C=), 132.87 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 132.26 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 129.87 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 129.21 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 128.84 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 128.70 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 128.67 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 127.69 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 41.80 ( $NCH_2$ ), 22.62 ( $CH_2$ ), 11.44 ( $CH_3$ ).

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :**  $[M]^+$  calcd for  $C_{19}H_{18}N_2O$  291.1497, obtained 291.1493



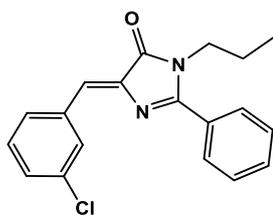
$C_{19}H_{17}ClN_2O$   
Molecular Weight: 324,81

Yield: 82%. Beige solid.

**$^1H$  NMR (CDCl $_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 8.96 (dd, 1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{HH} = 7.5$ ), 7.76 (dm, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{HH} = 7.8$ ), 7.71 (s, 1H, =CH), 7.53-7.50 (m, broad, 3H,  $H_p + H_m(C_6H_5)$ ), 7.38 (dd, 1H,  $C_6H_4Cl$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$ ), 7.27-7.23 (m, 2H,  $C_6H_4Cl$ ), 3.73 (m, 2H,  $NCH_2$ ), 1.57 (tq, 2H,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.5$ ), 0.82 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH} = 7.4$ ).

**$^{13}C$  NMR (CDCl $_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  = 171.5 (C=O), 164.0 (CN), 140.0 (C=), 136.4 (C-Cl,  $C_6H_4Cl$ ), 133.8 (CH,  $C_6H_4Cl$ ), 132.2 (C,  $C_6H_4Cl$ ), 131.6 ( $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 131.0 (CH,  $C_6H_4Cl$ ), 129.7 (CH,  $C_6H_4Cl$ ), 129.6 ( $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 128.9 ( $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 128.3 ( $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 127.0 (CH,  $C_6H_4Cl$ ), 123.2 (=CH), 43.4 ( $NCH_2$ ), 22.4 ( $CH_2$ ), 11.1 ( $CH_3$ ).

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :**  $[M]^+$  calcd for  $C_{19}H_{17}ClN_2O$  325.1108, obtained 325.1114.



21c

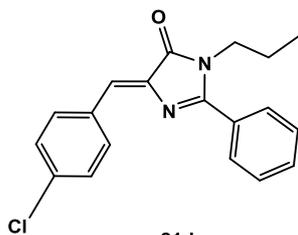
C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 324,81

Yield: 64%. Cream-colored solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.13 (s, 1H, H<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.91 (m, 1H, H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0), 7.65 (d, broad, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.43-7.40 (m, 3H, H<sub>p</sub> + H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.22, 7.15 (AB spin system, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1), 6.99 (s, 1H, =CH), 3.60 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.45 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4), 0.70 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 171.6 (C=O), 163.6 (CN), 139.9 (C=), 136.1 (C-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 134.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 131.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 131.6 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.5 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 130.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 129.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 129.6 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.6 (=CH), 43.5 (NCH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O 325.1108, obtained 325.1107).



21d

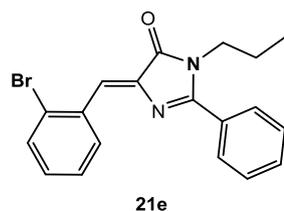
C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 324,81

Yield: 63%. Cream-colored solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.12 (s, 1H, H<sub>1</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)), 7.91 (t, 1H, H<sub>4</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), <sup>3</sup>J = 4.0 Hz), 7.70 – 7.60 (d, broad, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.41 (m, 3H, H<sub>p</sub> + 2H<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.19 (d, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>5</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), <sup>3</sup>J = 5.1 Hz), 6.99 (s, 1H, =CH), 3.59 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz), 1.44 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 0.70 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 171.56 (CO), 163.63 (C=N), 139.85 (C<sub>2</sub>, C=), 136.06 (C-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 134.58 (C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 131.88 (C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 131.58 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.54 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 130.07 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 129.89 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 128.95 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.41 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.10 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.64 (=CH), 43.47 (NCH<sub>2</sub>), 22.40 (CH<sub>2</sub>), 11.09 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O 325.1108, obtained 325.1107.



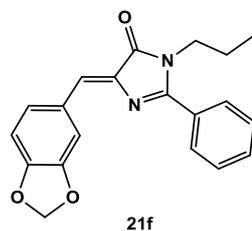
$C_{19}H_{17}BrN_2O$   
Molecular Weight: 369,26

Yield: 49%. Beige solid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 8.91 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br,  $^3J_{HH}$  = 7.8), 7.77 (dd, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.8), 7.67 (s, 1H, =CH), 7.62 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br,  $^3J_{HH}$  = 8.1), 7.58-7.50 (m, broad, 3H, H<sub>p</sub> + H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.37 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br,  $^3J_{HH}$  = 7.6), 7.19 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.74 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5), 1.60 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5), 0.85 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.4).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 171.5 (C=O), 164.1 (CN), 140.1 (C=), 133.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 133.8 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 133.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 131.5 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 129.7 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.9 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.6 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 127.2 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 126.2 (=CH-), 43.4 (NCH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M]<sup>+</sup>** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O 371.0581, obtained 371.0585.

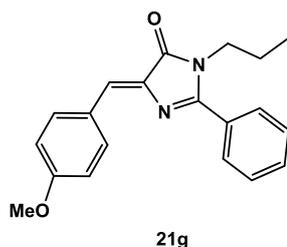


$C_{20}H_{18}N_2O_3$   
Molecular Weight: 334,38

Yield: 82%. Off-white solid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.88 (d, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $J$  = 7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, H<sub>p</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $J$  = 7.2 Hz), 7.45 (t, 2H, H<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $J$  = 7.5 Hz), 6.94 (d, broad, 2H ((=CH) + H<sub>o1</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Me)), 6.89 (s, 1H, H<sub>o2</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Me)), 6.74 (d, 1H, H<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Me)),  $J$  = 7.9 Hz), 3.29 (q, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  = 6.7 Hz), 1.57 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7.3 Hz), 1.25 (s, 9H, NH<sub>2</sub>Boc), 0.93 (t, 3H, Me,  $J$  = 7.4 Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 166.05 (C=N), 148.12 (CO), 147.95 (C=C), 132.98 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.30 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.76 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.00 - 127.79 (2C, CO(O)Me), 127.56 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 124.33 (C<sub>o2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Me), 108.76 (2C, C<sub>o1</sub> + C<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Me)), 41.84 (NCH<sub>2</sub>), 29.70 (O(O)Me), 22.72 (CH<sub>2</sub>), 11.42 (CH<sub>3</sub>).

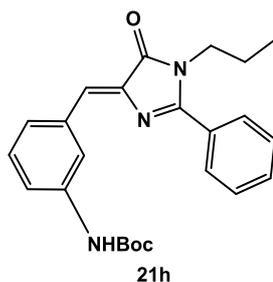


$C_{20}H_{20}N_2O_2$   
Molecular Weight: 320,39

Yield: 60%. Beige solid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.88 (d, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz), 7.56 (td, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7,5 Hz), 7.47 (td, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz), 7.38 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OMe), 7.08 (s, 1H, =CH), 6.85 (td, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.33 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz), 1.60 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz), 0.95 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.4 Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 172.48 (C=N), 165.90 (CO), 160.02 (C-OMe), 133.11 (C=), 132.28 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.84 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 129.12 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.53 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.01 (=CH), 114.39 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 55.26 (OMe), 41.80 (NCH<sub>2</sub>), 22.78 (CH<sub>2</sub>), 11.43 (CH<sub>3</sub>).

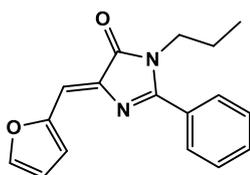


$C_{24}H_{27}N_3O_3$   
Molecular Weight: 405,50

Yield: 99%. Beigesolid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.37 (d, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz), 7.33 (m,broad, 2H (H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + H<sub>1</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc)), 7.25 (t, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz), 7.04 (d, broad, 2H (H<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc + H<sub>3</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc)), 6.92 (d, broad, 1H, H<sub>4</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 6.73 (s, 1H, =CH), 3.09 (t,broad,2H, (NCH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.29 (m, broad, 11H (2H (CH<sub>2</sub>) + 9H (-Me NHBoc))), 0.76 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 166.52 (C=N), 164.13 (CO), 152.73 (CO NHBoc), 138.77 (C=), 134.56 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 132.91 (C-C Boc), 132.14 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.30 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 129.22 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 128.56 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.80 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 125.23 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.67 (=CH), 123.68 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 119.24 (C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 118.86 (C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc), 41.81(NCH<sub>2</sub>), 28.28 (Me Boc) , 22.65 (CH<sub>2</sub>), 11.45 (CH<sub>3</sub>).



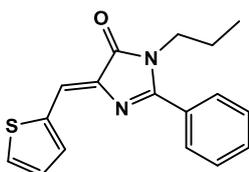
$C_{17}H_{16}N_2O_2$   
Molecular Weight: 280,33

21i

Yield: 81%. Beigesolid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.60 (d, 2H, H<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.49 (s, 1H, H<sub>3</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 7.43 – 7.35 (m, broad, 3H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, + H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.28 (d, 1H, H<sub>3</sub>, (OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>)),  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz), 7.01 (s, 1H, =CH), 6.43 (d, broad, 1H H<sub>2</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 3.59 (t, 2H, (NCH<sub>2</sub>),  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz), 1.46 (td, broad, 2H, (CH<sub>2</sub>)) 0.69 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.4 Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 171.10 (CO), 162.21 (C=N), 151.10 (C<sub>3</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 146.15 (C<sub>i</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 136.19 (C=), 131.28 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.82 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.87 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.35 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 119.29 (C<sub>1</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 115.63 (=CH), 113.39 (C<sub>2</sub>, OC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 43.40 (NCH<sub>2</sub>), 22.39 (CH<sub>2</sub>), 11.05 (CH<sub>3</sub>).



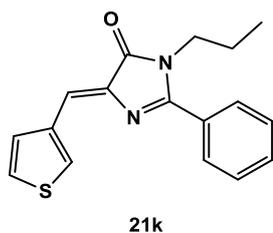
$C_{17}H_{16}N_2OS$   
Molecular Weight: 296,39

21j

Yield: 32%. Beigesolid.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.82 (d, broad, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.63 (t, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz), 7.59-7.52 (m, 4H, H<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) + 2H (SC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)), 7.48 (s, 1H, =CH), 7.11 (dd, 1H, SC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  = 5.5 Hz,  $^3J_{HH}$  = 4.2 Hz), 3.76 (dd, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6 Hz), 1.60 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7 Hz), 0.86 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 170.87 (CO), 161.25 (C=N), 138.08 (C<sub>2</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 134.53 (C<sub>5</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 133.97 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.26 (C<sub>3</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 129.81 (C=), 128.86 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.42 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.58 (C<sub>4</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 125.98 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 122.08 (=CH), 43.43 (NCH<sub>2</sub>), 22.46 (CH<sub>2</sub>), 11.06 (CH<sub>3</sub>).

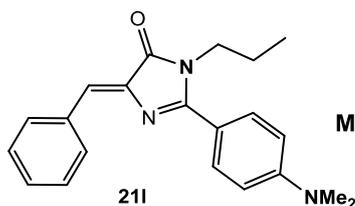


**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS**  
Molecular Weight: 296,39

Yield: 53%. Beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 7.93 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz), 7.53 (t,broad, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.45 (t,broad, 2H, H<sub>m</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.37 (s, 1H, (S)C=C), 7.24 (dd, broad, 1H, C<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl), 7.16 (dd, 1H, C<sub>1</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz), 7.03 (s, 1H, =CH), 3.22 (td, broad, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.52 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 0.90 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 166.41 (C=N), 166.13 (CO), 134.99 (C<sub>3</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>Cl), 132.80 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.32 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.76 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.18 (C=), 127.70 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.65 (C<sub>1</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>Cl), 127.31 (C<sub>4</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>Cl), 126.12 (C<sub>2</sub>, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>Cl), 122.78 (=CH), 41.82 (NCH<sub>2</sub>), 22.60 (CH<sub>2</sub>), 11.40 (CH<sub>3</sub>).



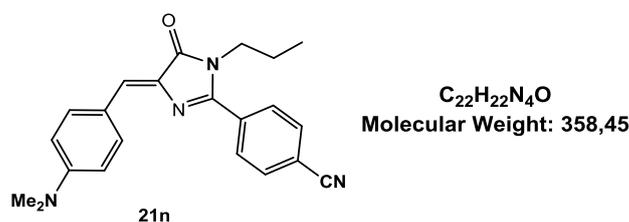
**C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O**  
Molecular Weight: 333,44

Yield: 89%. Yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.23 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 7.79 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9), 7.43–7.34 (m, 3H, H<sub>p</sub> + H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.11 (s, 1H, =CH), 6.77 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9), 3.81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.66 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 0.90 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 172.4 (CO), 162.7 (C=N), 152.4 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 139.5 (=C), 135.0 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.3 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.0 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 129.7 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 125.9 (=CH), 116.4 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 111.6 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N), 43.7 (NCH<sub>2</sub>), 40.2 (NMe<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O 334.1919, obtained 334.1915.



Yield: 81%. Redsolid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 8.14 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6), 7.92 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.80 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.28 (s, 1H, =CH), 6.70 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6), 3.75 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7), 1.58 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 0.85 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 171.2 (C=O), 156.9 (C=N), 152.2 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 135.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 134.9 (=C), 134.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 132.6 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 132.3 (=CH), 129.0 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 122.3 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 118.3 (CN), 114.2 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 111.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 43.4 (NCH<sub>2</sub>), 40.2(NMe<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>).

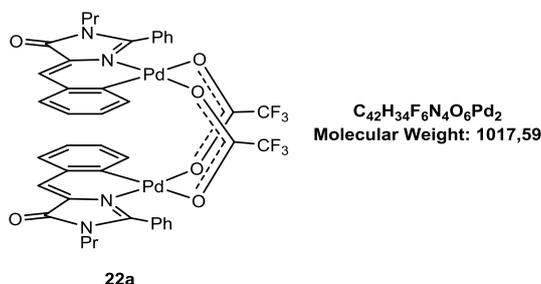
**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O 359.1872, obtained 359.1862.

### General synthesis of the orthopalladated derivatives **22a-22j** through C-H activation

**Method A** (compounds **22a-22f**, **22i-22n**): To a suspension of Pd(OAc)<sub>2</sub> (1equiv.) in CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, the stoichiometric amount of the oxazolone or theimidazolone (1:1 molar ratio) was added. The resulting suspensionwas heated to 75 °C for 4 h. During this time, the suspension changes notably its aspect, from a brown color to a yellow or red color. After thereaction time, the resulting suspensionwas cooled to room temperature, and then treated with water (25 mL). The amount of precipitated solid increased. This solid was filtered, washed with additional water until the strong smell of CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H was not detected (2×25 mL), dried *in vacuo*, and characterized as complexes **22a-22f**, **22i-22n**.

**Method B** (Compounds **22h**, **22l**): To a suspension of Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 equiv.) in CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, the stoichiometric amount of the imidazolone **21l** or **21p** (1:1 molar ratio) was added. Theresulting suspension was stirred at room temperature for 2 h. During this time, the suspension changes notably its aspect, from a brown color to ayellow or red color. After

the reaction time, the resulting suspension was treated with water (25 mL). The amount of precipitated solid increased. This solid was filtered, washed with additional water until the strong smell of  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  was not detected ( $2 \times 25$  mL), dried *in vacuo*, and characterized as complexes **22hor** **22p**.

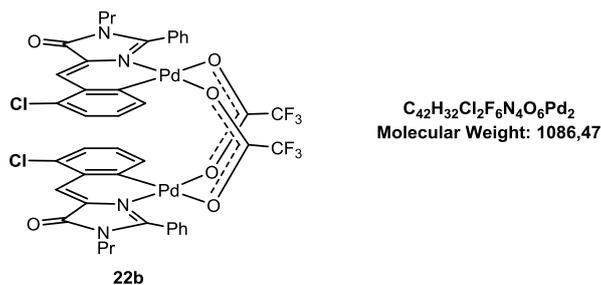


Yield: 77% yield. Red solid.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 7.57 (s, 1H, =CH), 7.50 (t, 1H,  $\text{H}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.5 Hz), 7.40 (t, 2H,  $\text{H}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.5 Hz), 7.30-7.27 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , overlapped with  $\text{CDCl}_3$ ), 7.19-7.17 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.07 (d, broad, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.47 (ddd, 1H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  = 16,  $^3J_{\text{HH}}$  = 10,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6 Hz), 3.13 (ddd, 1H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  = 15,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6 Hz), 1.26-1.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.63 (t, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.5 Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  = 165.13 (s, CN), 164.90 (s, CO), 163.90 (q,  $\text{CF}_3\text{CO}_2$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  = 37.7 Hz), 136.42 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 135.52 (s, =CH), 134.25 (s, CH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 132.81 (s, CH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 132.18 (s, CH,  $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.73 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 129.45 (s, CH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 128.69 (s, CH,  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.62 (s, CH,  $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.51 (s,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.45 (s,  $\text{C}_q$ ), 125.23 (s, CH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 114.59 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  = 289 Hz), 43.32 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 21.62 (s,  $\text{CH}_2$ ), 10.79 (s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , r.t.)**  $\delta$  = -74.37 (s).



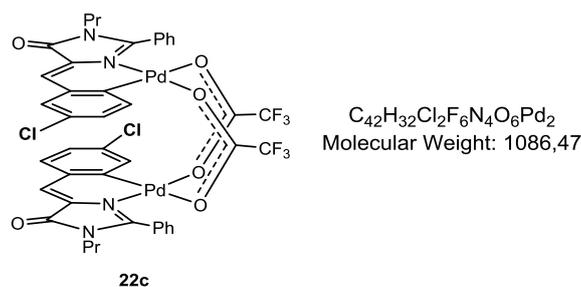
*Method A.* Acetylacetone (33 mg, 0.329 mmol) and KOH (18 mg, 0.329 mmol) in MeOH (10 mL) were stirred at room temperature during 15 min. Then, **21b** (75 mg, 0.149 mmol) was added and stirred at room temperature during 2 hours. The solution was evaporated to dryness, and the solid residue was washed with H<sub>2</sub>O. The remaining residue was redissolved in the minimal amount of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1-2 mL) and treated with petroleum ether (10 mL). A solid precipitated, which was filtered, dried by suction, and identified as **4i**. Orange solid. Obtained: 76 mg (97% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.14 (s, 1H, =CH), 7.50 (t, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 7.37 (t, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 7.31 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2), 7.10 (d, broad, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 7.03 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8), 6.95 (d, very broad, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.69 (ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 3.21 (ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 1.34-1.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.64 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 166.5 (C=N), 164.2 (CO), 164.1 (q, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38.5), 137.8 (=C), 134.9 (C-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.5 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.4 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.5 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.2 (=CH), 128.7 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.2 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 126.7 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 114.4 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 288), 43.5 (NCH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):** δ = -74.35 (s).

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*:** [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> calcd for C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pd<sub>2</sub> 1194.9555, obtained 1194.9554.



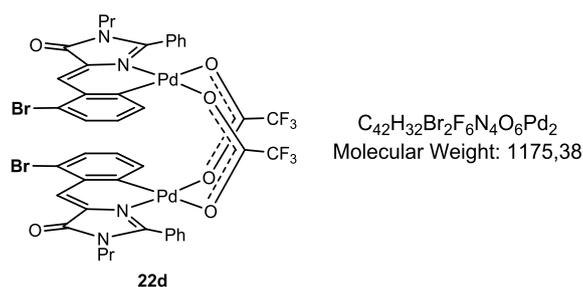
*Method A.* Pd(OAc)<sub>2</sub> (311.04 mg, 1.39 mmol) was reacted with **21c** (450 mg, 1.39 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (8 mL) to give **22c** as a yellow solid. Obtained: 0.48 mg, 72% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 7.55 (t, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7), 7.47 (s, 1H, =CH), 7.45 (t, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 7.28 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2), 7.19 (d, very broad, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.15 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2), 7.09 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7), 3.49 (ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 3.28 (ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 1.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.69 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 165.9 (C=N), 165.0 (C=O), 164.1 (q, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38.5 Hz), 135.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.9 (=CH), 133.4 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.6 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.6 (=C), 131.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 131.0 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.4 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 128.9 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7 (2C overlapped, CH (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) + C<sub>o</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 126.1 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 114.4 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 287.5), 43.7 (NCH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.):** δ = -74.44.

**HRMS (ESI-TOF) *m/z*·[M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>** calcd for C<sub>42</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pd<sub>2</sub> 1194.9555, obtained 1194.9551.



*Method A* Pd(OAc)<sub>2</sub> (607.9 mg, 2.71 mmol) was reacted with **21e** (1 g, 0.271 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (8 mL) to give **22d** as a yellow solid. Obtained: 1.4256 g, 99% yield.

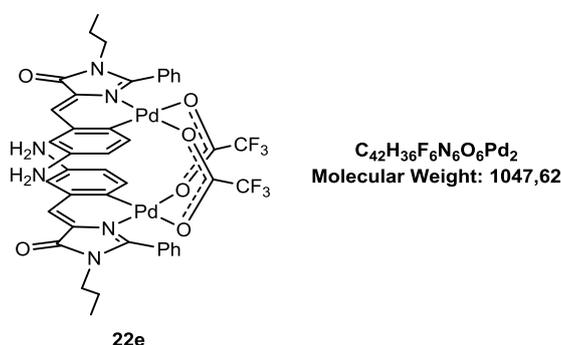
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.11 (s, 1H, =CH), 7.57-7.48(m, 2H, H<sub>p</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) + H (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)), 7.37(t, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 7.15 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8), 6.96-6.91(d, very broad, 3H, H<sub>o</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) + H (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)), 3.78(ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 3.21

(ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 1.62 – 1.12(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.67 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 166.6 (CN), 164.8 (CO), 138.5 (=C), 134.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.0 (=CH), 132.7 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.0 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 128.8 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.5 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 126.2 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 43.9 (NCH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 10.9 (CH<sub>3</sub>). Signals due to CF<sub>3</sub>COO group were not observed clearly, even using long accumulation times.

<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.): δ = -74.34 (s).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> calcd for C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pd<sub>2</sub> 1282.8545, obtained 1282.8528.

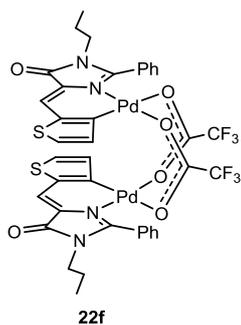


*Method A.* Pd(OAc)<sub>2</sub> (138.2 mg, 0.62mmol) was reacted with **21e** (250 mg, 0.62mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (10 mL) to give **22e** as a red solid. Obtained: 116 mg, 36% yield.

<sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>, r.t.) δ = 7.89 (d, broad, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.74 (t, 1H, H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8 Hz), 7.69 (s, 1H, =CH), 7.66 (t, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8 Hz), 7.53 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz), 7.34 (broad, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.29 (pseudo t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz), 3.62 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.66 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ = 165.70 (s, CN), 165.14 (s, CO), 135.15 (s, =CH), 132.86 (s, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.51 (s, C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.35 (s, CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.15 (s, C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.33 (s, =C), 129.05 (s, C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.19 (s, C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.70 (2C overlapped, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 43.83 (s, NCH<sub>2</sub>), 21.62 (s, CH<sub>2</sub>), 11.20 (s, CH<sub>3</sub>). Three quaternary carbons were not observed, as well as signals due to the group CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>.

<sup>19</sup>F NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>, r.t.) δ = -74.37 (s).



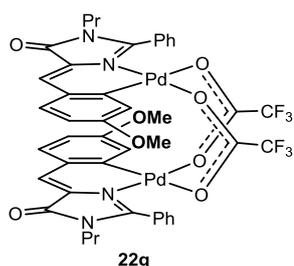
Chemical Formula:  $C_{38}H_{30}F_6N_4O_6Pd_2S_2$   
Molecular Weight: 1029,63

22f

*Method*  $APd(OAc)_2$  (75.7 mg, 0.34mmol) was reacted with **21k** (100 mg, 0.34mmol) in  $CF_3COOH$  (5 mL) to give **22f** as a red solid. Obtained: 158 mg, 91% yield.

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 7.63 (d, 1H,  $SC_4H_2$ ,  $^3J_{HH}$  = 5 Hz), 7.58 (s, 1H, =CH), 7.52 (t, 1H,  $H_p$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{HH}$  = 8 Hz), 7.43 (t, 2H,  $H_m$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{HH}$  = 8 Hz), 7.23 (broad, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 6.91 (d, 1H,  $SC_4H_2$ ,  $^3J_{HH}$  = 5 Hz), 3.58 (ddd, 1H,  $NCH_2$ ,  $^2J_{HH}$  = 15,  $^3J_{HH}$  = 9,  $^3J_{HH}$  = 6 Hz), 3.24 (ddd, 1H,  $NCH_2$ ,  $^2J_{HH}$  = 15,  $^3J_{HH}$  = 10,  $^3J_{HH}$  = 6 Hz), 1.27 (m, 2H,  $CH_2$ ), 0.64 (t, 3H, Me,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz).

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  = 164.54 (s, CN), 164.49 (q,  $CF_3CO_2$ ,  $^2J_{CF}$  = 38.5 Hz), 163.82 (s, CO), 136.81 (s, Cq,  $SC_4H_2$ ), 133.57 (s, CH,  $SC_4H_2$ ), 132.20 (s,  $C_p$ ,  $C_6H_5$ ), 130.62 (s, CH,  $SC_4H_2$ ), 128.95 (s, broad,  $C_o$ ,  $C_6H_5$ ), 128.69 (s,  $C_m$ ,  $C_6H_5$ ), 127.03 (s, Cq,  $SC_4H_2$ ), 126.77 (s,  $C_i$ ,  $C_6H_5$ ), 126.48 (s, Cq, =C), 126.13 (s, =CH), 114.30 (q,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF}$  = 287 Hz), 43.47 (s,  $NCH_2$ ), 21.67 (s,  $CH_2$ ), 10.83 (s,  $CH_3$ ).  **$^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , r.t.)**  $\delta$  = -74.04 (s).



$C_{44}H_{38}F_6N_4O_8Pd_2$   
Molecular Weight: 1077,64

22g

*Method A.*  $Pd(OAc)_2$ (168 mg, 0.748 mmol) was reacted with **21g** (240 mg, 0.748 mmol) in  $CF_3COOH$ (5 mL) to give **22g** as a yellow solid. Obtained: 320 mg, 79.5 % yield.

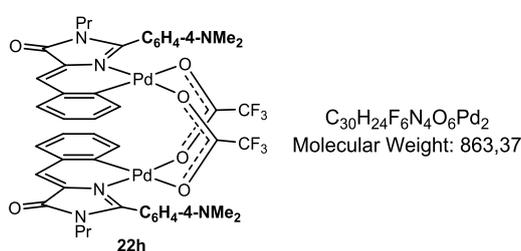
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 7.53 (s, 1H, =CH), 7.50 (t, 1H,  $H_p$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.2), 7.39 (t, 2H,  $H_m$ ,  $C_6H_5$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.8), 7.21 (d, 1H,  $C_6H_3$ ,  $^3J_{HH}$  = 6.7), 7.08 (d, very broad, 2H,  $H_o$ ,  $C_6H_5$ ), 6.77 (dd, 1H,  $C_6H_3$ ,  $^3J_{HH}$  = 7,  $^4J_{HH}$  = 1.2), 6.72 (d, 1H,  $C_6H_3$ ,  $^4J_{HH}$  = 1.2), 3.84

(s, 3H, OMe), 3.53(ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 3.16 (ddd, 1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6), 1.28 – 1.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.63 (t, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5).

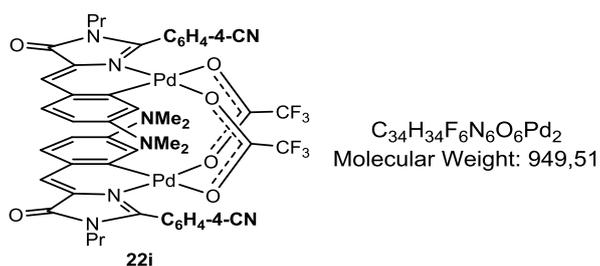
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.0 (C=O), 163.0 (C=N), 163.8 (q, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38.5), 159.6 (C-O, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 139.3 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 135.7 (=CH), 134.0 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.0 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.6 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.8 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.7 (=C), 123.1 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 116.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 114.6 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285), 113.7 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 55.3 (OMe), 43.3 (NCH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.) δ = -74.11 (s).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pd<sub>2</sub> 1076.0663; obtained 1076.0681.



*Method B.* Pd(OAc)<sub>2</sub> (172 mg, 8.9 mmol) was reacted with **21i** (300 mg, 8.9 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (6 mL) to give **22h** as a yellow solid. Obtained: 0.312 mg, 75% yield. This compound was too insoluble in usual deuterated solvents to perform a proper characterization by NMR methods. Only IR and HRMS data could be obtained. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> calcd for C<sub>48</sub>H<sub>44</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Pd<sub>2</sub> 1213.1178, obtained 1213.1191. IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 1783 vs (C=O).

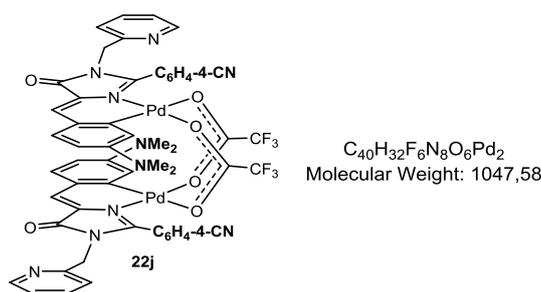


*Method A.* Pd(OAc)<sub>2</sub> (213 mg, 1.11 mmol) was reacted with **21n** (400 mg, 1.11 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (8 mL) to give **22i** as a red solid. Obtained: 0.416 mg, 57% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 MHz): δ = 7.62 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz), 7.43 (s, 1H, (=CH), 7.21 – 7.02 (m, 3H, H<sub>1</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>Pd) + H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 6.60 (d, 1H, H<sub>2</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>Pd) ), 6.33 (d, (s, 1H, H<sub>5</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>Pd), 3.69 – 3.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.23 –

2.94 (m, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.37 – 1.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.62 (tq, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz). <sup>19</sup>F NMR (282.40 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.): δ = -74.36 (s).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 164.7 (CO), 158.1 (C=N), 150.6 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 139.9 (C-Pd, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 137.6 (=CH), 135.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 132.5 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 130.1 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 124.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 119.5 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 118.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 117.1 (CN), 114.2 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CN), 43.6 (NCH<sub>2</sub>), 40.6 (NMe<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 10.9 (CH<sub>3</sub>). Two quaternary C atoms (=C and C<sub>i</sub> of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN) were not observed due to low solubility. **HRMS (ESI-TOF) m/z:**[M+H]<sup>+</sup>calcd for C<sub>48</sub>H<sub>43</sub>F<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Pd<sub>2</sub> 1151.1311, obtained 1151.1302

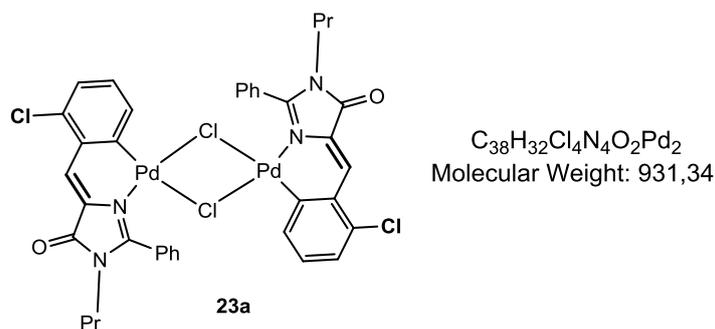


*Method A.* Pd(OAc)<sub>2</sub> (141 mg, 0.736 mmol) was reacted with **21m** (300 mg, 0.736 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (6 mL) to give **22j** as a red solid. Obtained: 405 mg, 88% yield. This compound was too insoluble in usual deuterated solvents to perform a proper characterization by NMR methods. Only IR and HRMS data could be obtained.

**HRMS (ESI-TOF) m/z:**[M+H-CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H]<sup>+</sup>calcd for C<sub>52</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub> 1135.1288, obtained 1135.1285. IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 1683 vs (C=O).

### General synthesis of the orthopalladated chloride-bridge derivatives **23a-**

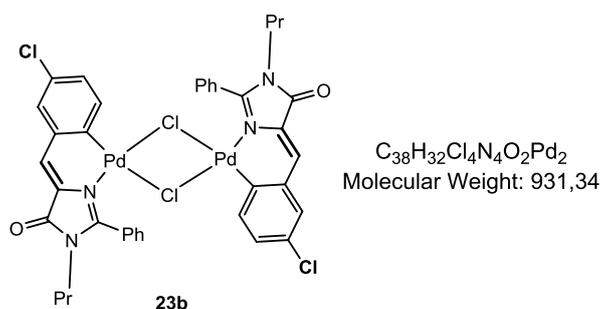
The synthesis of **23a** from **22a** is detailed here. The synthesis of **23b-23** has been carried using the same experimental method from the respective starting materials **22b-22**, which will be detailed on each case. To a suspension of **22a** (475.2 mg, 0.51 mmol) in methanol (20 mL) at room temperature, LiCl (86 mg, 2.03 mmol) was added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 24 h, then filtered through a glass sintered funnel. The precipitated solid was kept, and the solution was discarded. This solid was washed with cold methanol (5 mL) and Et<sub>2</sub>O (20 mL), dried by suction, and characterized as **23a**. Obtained: 266.6 mg (67.2% yield)



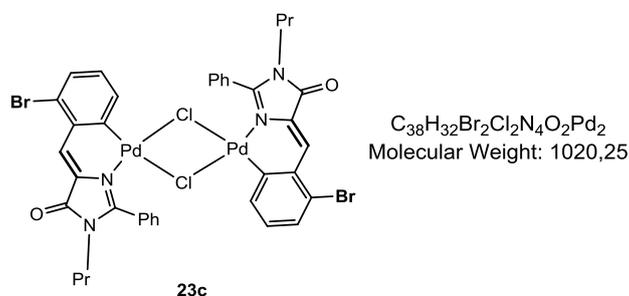
Complex **23a** was obtained from **22b** (200 mg, 0.196 mmol) and LiCl (33 mg, 0.784 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Yellow solid. Obtained: 93 mg (51 % yield).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1731 vs (C=O).

**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[M+Cl]^-$  calcd for  $C_{38}H_{32}Cl_5N_4O_2Pd_2$  960.9052, obtained 960.9069.

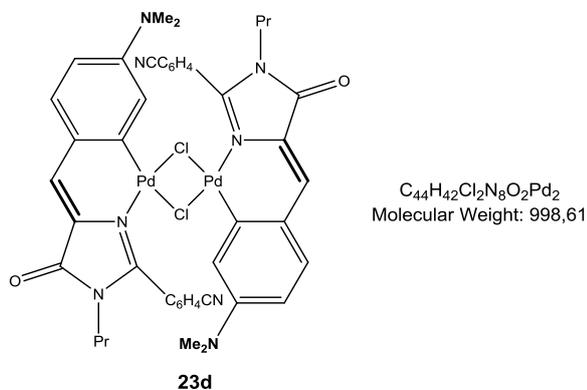


Complex **23b** was obtained from **22c** (130 mg, 0.127 mmol) and LiCl (21 mg, 0.508 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Orange solid. Obtained: 54 mg (45 % yield). **IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1725 vs (C=O). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$ :  $[M+Cl]^-$  calcd for  $C_{38}H_{32}Cl_5N_4O_2Pd_2$  960.9060; found: 960.9069.

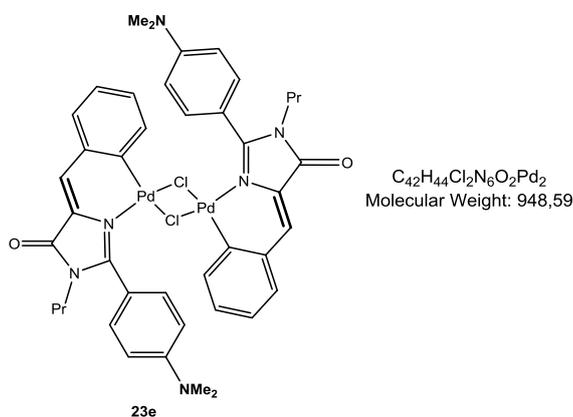


Complex **23c** was obtained from **22d** (400 mg, 0.341 mmol) and LiCl (58 mg, 1.36 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Yellow solid.

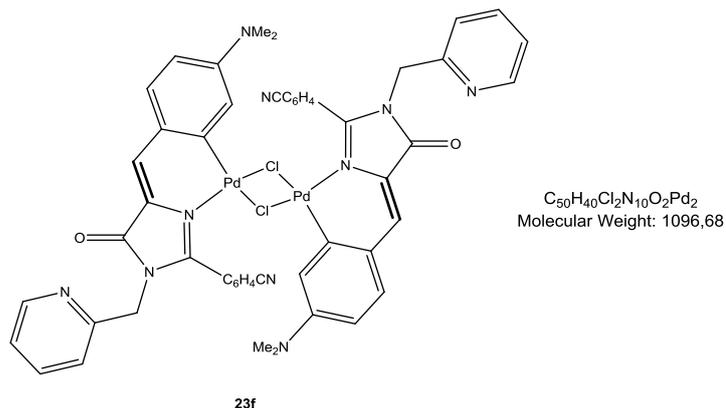
Obtained: 246 mg (66% yield). **IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 1732 vs (C=O). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+Cl]<sup>-</sup> calcd for C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub> 1048.8059; found: 1048.8043.



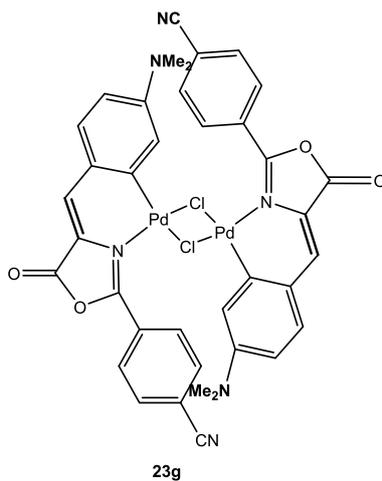
Complex **23d** was obtained from **22i** (200 mg, 0.196 mmol) and LiCl (33 mg, 0.784 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Red solid. Obtained: 54 mg (35% yield). **IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 1715 vs (C=O). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+Cl]<sup>-</sup> calcd for Chemical Formula: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub> 1031.0566; found: 1031.0544.



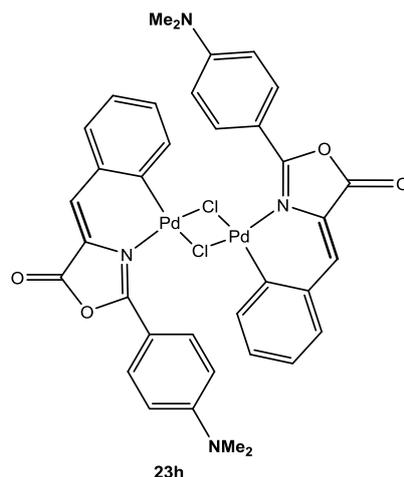
Complex **23e** was obtained from **22h** (200 mg, 0.196 mmol) and LiCl (33 mg, 0.784 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Yellow solid. Obtained: 61 mg (30 % yield). **IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 1715 vs (C=O). **[HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+Cl]<sup>-</sup> calcd for Chemical Formula: C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub> 979.0693; found: 979.0697.



Complex **23f** was obtained from **22j** (200 mg, 0.196 mmol) and LiCl (33 mg, 0.784 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Red solid. Obtained: 139 mg (84% yield). IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 1695 vs (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+Cl]<sup>-</sup> calcd for C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub> 1129.0471; found: 1129.0468.

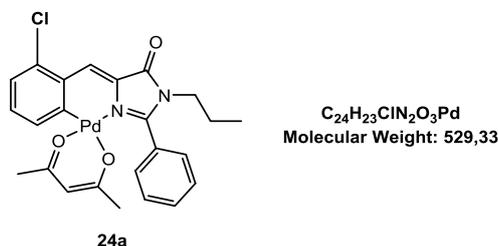


Complex **23g** was obtained from **22k** (600 mg, 0.489 mmol) and LiCl (100 mg, 2.352 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Red solid. Obtained: 210 mg (47% yield). IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 1766 vs (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+Cl]<sup>-</sup> calcd for C<sub>38</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub> 946.9339, obtained 946.9319.



Complex **23h** was obtained from **221** (200 mg, 0.196 mmol) and LiCl (33 mg, 0.784 mmol) following the same experimental method than that described for **23a**. Obtained: 93 mg (51 % yield). IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1783 vs (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Pd}_2$  829.0067, obtained 827.0029.

#### General synthesis of the orthopalladatedacetylacetonate derivatives **24a-24i**



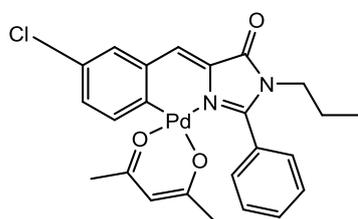
The synthesis of **24a** is described here in detail. *Method B*. Acetylacetonate (33 mg, 0.329 mmol) and KOH (18 mg, 0.329 mmol) in MeOH (10 mL) were stirred at room temperature during 15 min. Then, **23a** (75 mg, 0.149 mmol) was added and stirred at room temperature during 2 hours. The solution was evaporated to dryness, and the solid residue was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ . The remaining residue was redissolved in the minimal amount of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1-2 mL) and treated with petroleum ether (10 mL). A solid precipitated, which was filtered, dried by suction, and identified as **24a**. Orange solid. Obtained: 76 mg (97% yield).

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  = 8.21 (s, 1H, =CH-), 7.90 (d, 2H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.65 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Pd}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.59-7.54 (m, 3H,  $\text{H}_m + \text{H}_p$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.18 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Pd}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.09 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Pd}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 5.06 (s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ , acac), 3.75 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,

$^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ), 1.93 (s, 3H, Me, acac), 1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 1.18 (s, 3H, Me, acac), 0.79 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^n\text{Pr}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta = 187.0$  (CO, acac), 185.7 (CO, acac), 166.1 (C=O), 164.1 (C=N), 148.2 (C-Pd, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 135.4 (C-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.7 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.3 (=CH), 131.9 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.7 (=C), 130.0 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.8 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 128.6 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 126.4 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 99.7 (C<sub>3</sub>H, acac), 44.0 (NCH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 27.6 (Me, acac), 26.2 (Me, acac), 22.3 (CH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 11.1 (CH<sub>3</sub>,  $^n\text{Pr}$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd [M+CH<sub>3</sub>O]<sup>-</sup>: 559.0631; found: 559.0616.



**C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Pd**  
**Molecular Weight: 529,33**

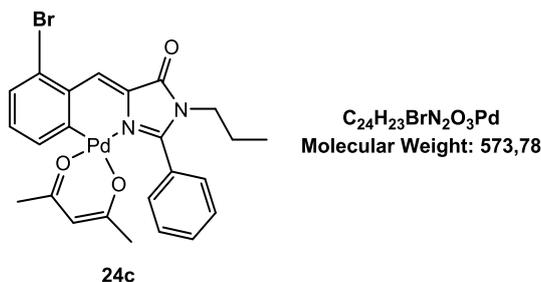
**24b**

Complex **24b** was obtained from **23b** (54 mg, 0.058 mmol), acacH (12.6 mg, 0.126 mmol) and KOH (7 mg, 0.126 mmol) following the same experimental method than that described for **4i**. Orangesolid. Obtained: 76 mg (97% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta = 7.92$  (m, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.74 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ), 7.62-7.52 (m, 3H, H<sub>m</sub> + H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.48 (s, 1H, =CH), 7.26 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.22 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 5.08 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.75 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 1.97 (s, 3H, Me, acac), 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 1.20 (s, 3H, Me, acac), 0.81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^n\text{Pr}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta = 187.0$  (CO, acac), 185.5 (CO, acac), 165.9 (C=O), 164.0 (C=N), 142.5 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 135.9 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 135.6 (C-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.7 (=CH-), 131.8 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.8 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.2 (=C), 129.8 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.3 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 128.4 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 99.6 (C<sub>3</sub>H, acac), 43.9 (NCH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 27.4 (Me, acac), 26.1 (Me, acac), 22.2 (CH<sub>2</sub>,  $^n\text{Pr}$ ), 11.0 (CH<sub>3</sub>,  $^n\text{Pr}$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd [M+CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>: 559.0618; found: 559.0616.

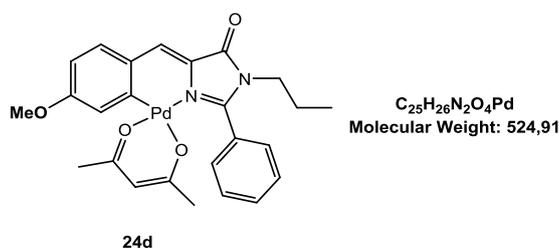


Complex **24c** was obtained from **23c** (100 mg, 0.183 mmol), acacH (40 mg, 0.403 mmol) and KOH (22 mg, 0.403 mmol) following the same experimental method than that described for **24c**. Orange solid. Obtained: 99 mg (97% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 8.18 (s, 1H, =CH-), 7.89 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9), 7.68 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8), 7.59-7.54 (m, 3H, H<sub>m</sub>+ H<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.39 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7), 7.00 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8), 5.06 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.75 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7), 1.93 (s, 3H, Me, acac), 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 1.18 (s, 3H, Me, acac), 0.79 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 186.9(CO, acac), 185.6 (CO, acac), 166.0(C=O), 164.1 (C=N), 148.5 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 135.0 (=CH-), 134.3 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 131.8 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.9 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.7 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 130.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.8 (C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 129.7 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.5 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (=C), 126.6(C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 99.6 (C<sub>3</sub>H, acac), 43.9(NCH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 27.4 (Me, acac), 26.0 (Me, acac), 22.1 (CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 11.0 (CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PdBr [[M-H<sub>2</sub>O]+H]<sup>+</sup>: 552.9905; found:552.9906.



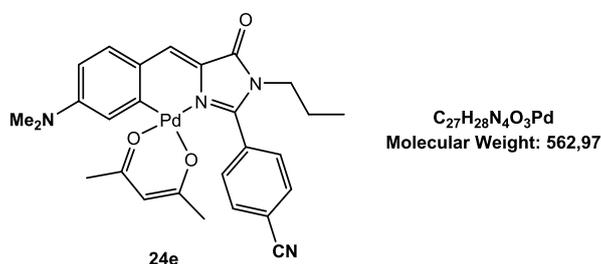
Complex **24d** was obtained from **23d** (115.0 mg, 0.124 mmol) and Tl(acac) (76 mg, 0.249 mmol) following the same experimental method than that described for **24d** (*method A*). Yellow solid. Obtained: 44.3 mg (34 % yield)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.91 (m, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.57 – 7.54 (m, 4H, =CH- + H<sub>m</sub>, H<sub>p</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.42 (d, 1H, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2), 7.26 (d, 1H, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0), 6.71 (dd, 1H, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2), 5.08 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.92 (s, 3H, OMe),

3.74 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 1.97 (s, 3H, Me, acac), 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 1.20 (s, 3H, Me, acac), 0.80 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 187.1 (CO, acac), 185.3 (CO, acac), 165.8 (C=O), 161.3 (C=N), 160.2 (C-O, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 148.3 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 137.2 (=CH-), 134.3 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 131.2 (C<sub>p</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.8 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.3 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.3 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 126.0 (=C), 118.6 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 112.4 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 99.5 (C<sub>3</sub>H, acac), 55.2 (OMe), 43.6 (NCH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 27.4 (Me, acac), 26.1 (Me, acac), 22.2 (CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 11.0 (CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>Pd [M+Na]<sup>+</sup>: 547.0932; found: 524.0935.

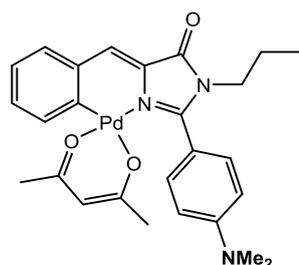


Complex **24e** was obtained from **23e** (50 mg, 0.05 mmol), acacH (11 mg, 0.110 mmol) and KOH (6 mg, 0.110 mmol) following the same method (*method B*) than that described for **24e**. Red solid. Obtained: 52 mg (98 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.01 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.79 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.54 (s, 1H, =CH), 7.19 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7), 7.14 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4), 6.47 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4), 5.07 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.71 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7), 3.13 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.93 (s, 3H, Me, acac), 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 1.19 (s, 3H, Me, acac), 0.77 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 187.0 (CO, acac), 185.7 (CO, acac), 165.1 (CO), 155.7 (C=N), 151.2 (C-N, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 148.7 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 139.2 (=CH-), 136.2 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 133.9 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 131.9 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 130.6 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 124.4 (=C), 121.7 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 118.2 (CN), 117.4 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 114.1 (C-CN), 109.5 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 99.7 (C<sub>3</sub>H, acac), 43.6 (NCH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 40.2 (CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>), 27.6 (Me, acac), 26.3 (Me, acac), 22.6 (CH<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pr), 11.1 (CH<sub>3</sub>, <sup>n</sup>Pr).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Pd [M]<sup>+</sup>: 562.1196; found: 562.1193.



$C_{26}H_{29}N_3O_3Pd$   
Molecular Weight: 537,96

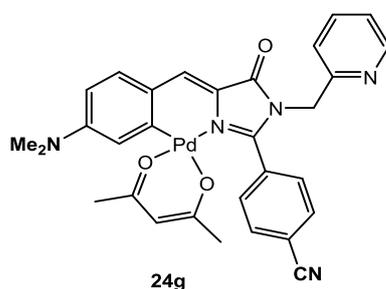
24f

Complex **24f** was obtained from **23f** (60 mg, 0.063 mmol), acetylacetonone (14 mg, 0.139 mmol) and KOH (8 mg, 0.139 mmol) following the same experimental method than that described for **24f**. Yellow solid. Obtained: 65 mg (98 % yield).

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  = 7.88 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 8.8), 7.76 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd,  $^3J_{HH}$  = 7.8), 7.46 (s, 1H, =CH), 7.27 (1H, overlapped with the CDCl<sub>3</sub> signal, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd), 7.21 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd,  $^3J_{HH}$  = 7.5), 7.10 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd,  $^3J_{HH}$  = 7.2), 6.77 (d, 1H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 8.8), 5.08 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.76 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 6.7), 3.07 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, Me, acac), 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^nPr$ ), 1.23 (s, 3H, Me, acac), 0.84 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^nPr$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.4).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  = 187.1 (CO, acac), 185.7 (CO, acac), 166.7 (CO), 163.5 (C=N), 152.8 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 144.1 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 134.8 (=CH), 134.7 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 133.0 (C=), 131.8 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 131.7 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 130.0 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 129.5 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 125.0 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 114.8 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 111.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 99.5 (C<sub>3</sub>-H, acac), 44.1 (NCH<sub>2</sub>,  $^nPr$ ), 40.3 (NMe<sub>2</sub>), 27.7 (Me, acac), 26.6 (Me, acac), 22.4 (CH<sub>2</sub>,  $^nPr$ ), 11.2 (CH<sub>3</sub>,  $^nPr$ ).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Pd [M]<sup>+</sup>: 537.1289; found: 537.1268.



$C_{30}H_{27}N_5O_3Pd$   
Molecular Weight: 612,00

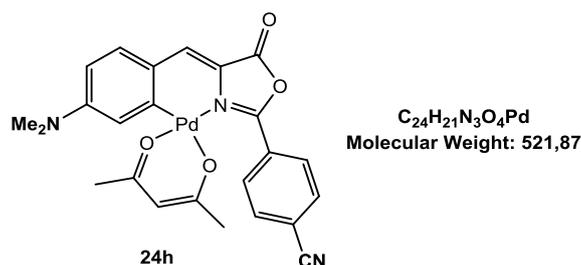
24g

Complex **24g** was obtained from **23g** (50 mg, 0.05 mmol), acetylacetonone (11 mg, 0.110 mmol) and KOH (6 mg, 0.110 mmol) following the same experimental method than that described for **24g**. Violet solid. Obtained: 92 mg (81% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.49 (d, 1H, H<sub>o</sub>,C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6), 8.08 (d, 2H, H<sub>o</sub>,C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.68 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2), 7.63 (m, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 7.58 (s, 1H, =CH), 7.28 (m, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 7.23-7.16 (m, 3H, 1H(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) + 2H(C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd), 6.48 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4), 5.08 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 4.99 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>py), 3.15(s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, Me, acac), 1.15 (s, 3H, Me, acac).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**δ = 186.9 (CO, acac), 185.5 (CO, acac), 164.9 (CO), 155.9 (C=N), 155.0 (C-NMe<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>Pd), 151.0, 149.5 (C<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N)), 148.97 (C-Pd, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>Pd), 139.3 (=CH-), 137.0 (C<sub>1</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N)), 136.2 (C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>Pd), 135.2 (C<sub>i</sub>, (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N)), 133.3, 132.3, 131.5 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 130.9 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 129.2, 123.9 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 122.8 (C<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N)), 122.2 (C<sub>4</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N)), 121.6 (C-CN), 118.1 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>Pd), 117.2, 113.8, 111.8, 109.4, 99.6 (CH<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)), 47.0 (C<sub>3</sub>H, acac), 40.0 (CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>), 27.4 (Me, acac), 26.1 (Me, acac).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd [M+H]<sup>+</sup>: 612.1209; found: 612.1223.

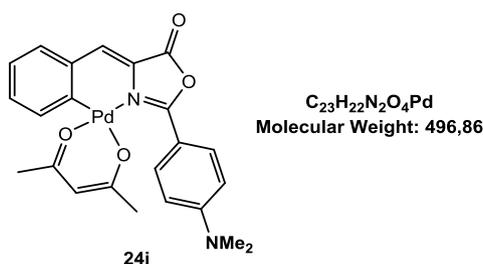


Complex **24h** was obtained from **23g** (200 mg, 0.2 mmol), acacH (48 mg, 0.440 mmol) and KOH (24 mg, 0.440 mmol) following the same method (*method B*) than that described for **24h**. Red solid. Obtained: 215mg (98% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.44 (d, 2H, H<sub>o</sub>,C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4), 7.72 (d, 2H, XX <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz), 7.50(s, 1H, =CH), 7.19 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N), 6.49 (d, XX *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.18 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.(s, 3H, Me, acac), 1.22 (s, 3H, Me, acac).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 187.3 (CO, acac), 186.1 (CO, acac), 162.4 (C=N), 159.9 (CO), 151.8 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 150.2(C-Pd, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 141.9(=CH-), 137.0 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 131.4 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 130.3 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 129.6 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 122.4 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 118.2 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 117.4 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 115.1 (C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 109.8 4 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 100.1 (C<sub>3</sub>H, acac), 40.2 (CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>), 27.7 (Me, acac), 26.8 (Me, acac).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) [m/z]:** Calc. for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Pd [M]<sup>+</sup>: 521.0567; found: 521.0570.

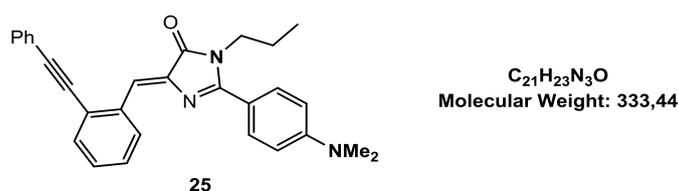


Complex **24i** was obtained from **23i** (100 mg, 0.1 mmol), acacH (24 mg, 0.220 mmol) and KOH (12 mg, 0.220 mmol) following the same method (*method B*) than that described for **24i**. Orange solid. Obtained: 86 mg (75% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8.38 (d, 2H, H<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0), 7.73 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz), 7.40 (s, 1H, =CH), 7.22 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 7.12 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Pd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz), 6.67 (d, 2H, H<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1), 5.24 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H, acac), 3.11 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.03 (s, 3H, Me, acac), 1.39 (s, 3H, Me, acac).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 187.3 (CO, acac), 186.8 (CO, acac), 165.9 (C=N), 158.3 (CO), 154.3 (C-N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 148.5 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 143.8 (=CH), 136.2 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 133.2 (C=), 132.0 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 131.6 (C<sub>o</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 130.5 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 128.9 (C, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 125.2 (CH, PdC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 111.5 (C<sub>i</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 110.87, 110.3 (C<sub>m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 100.0 (C<sub>3</sub>-H, acac), 37.0 (NMe<sub>2</sub>), 27.7 (Me, acac), 27.2 (Me, acac).

**MALDI-TOF [m/z]:** Calc. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd [M]<sup>+</sup>: 496.0609; found: 496.0609.



Imidazolone ortho-palladié **24f** (100 mg, 0.184 mmol), phenylacétylène (0.022 mL, 0.202 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.028 mL, 0.202 mmol), CuI (35 mg, 0.184 mmol) in DMF (2 mL) were stirred at room temperature during 2 hours. The solution was filtrated through celite, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using 100% DCM to obtain **25** (yield 87%).

**Aspect:** yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 9.07 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 6H), 6.78

(d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.71 (dq,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta = 172.2, 163.1, 152.4, 140.0, 136.12, 132.3, 131.9, 131.7, 130.1, 129.06, 128.4, 128.4, 125.4, 123.1, 122.9, 116.1, 111.5, 95.7, 87.5, 43.7, 40.1, 22.5, 11.2.$

**IR:** 2923, 1707, 1604, 1490, 1363, 1196, 1158, 756, 691 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O:334.1919 ; found334.1924.

## Références bibliographiques

1. (a) M. Z. Zhang, Q. Chen, G. F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421–441 (b) H. Khanam, Shamsuzzaman, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483–504 (c) S. Agasti, A. Dey, D. Maiti, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6544–6556.
2. Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483.
3. Brewster, J. H. *Aspects of Mechanism and organometallic chemistry*, Springer : **1978**, ISBN : 978- 1-4684-3395-1.
4. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *52*, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, *Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866-867.
5. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
6. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
7. G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.
8. (a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819-869. (b) Cadot, P.; Chodkiewicz, W. *In Chemistry of Acetylenes* Viehe, H. G., ed.; Dekker: New York, **1969**, 597.
9. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
10. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
11. Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169.
12. (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236-10254. ; Pour exemples de couplages oxydant CH/CH : (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292. (d) Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3079-3117. (e) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787-8863.
13. A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.
14. A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
15. Revues Activation C-H: (a) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769. (b) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, I. C. Gerhardt, **2010**, 749–823. (c) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126. (d) L. Ackermann, I. Metalation, **2011**, 1315–1345.
16. S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.
17. (a) Campeau, L. C. ; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 1253-1254 (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193 (c) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 630-651 (d) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584-1601. (d) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 3183-3194. (e) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058-1068. (f) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. (g) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714. (h) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866-4877. (i) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *34*, 6495-6516. (j) Schnürch, M.; Dastbaravardeh, N.; Ghobrial, M.; Mrozek, B.; Mihovilovic, M. D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2694-2730. (k) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294-307 (l) Shibahara, F.; Murai, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *25*, 624-636. (m) Hirano, K.; Miura, M. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 878-889. (n) Bonin, H.; Sautier, M.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 645-671. (o) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth.*

- Catal.* **2014**, *356*, 17-117. (p) Gayakhe, V.; Sanghvi, Y. S.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11944-11960. (q) Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683-8716 (r) Beromeo Bhetter, C.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005-2049. (s) Rossi, R.; Lessi, M.; Manzini, C.; Marianetti, G.; Bellina, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1795-1896.
18. L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49-55.
19. J. X. Wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923-2926.
20. S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622-14623.
21. S. Y. Tang, Q. X. Guo, Y. Fu, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 13866-13876.
22. B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.
23. V. G. Choul-Hong Park, Victoria Ryabova, Ilya V. Seregin, Anna W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159-1162.
24. P. E. M. Siegbahn, M. R. A. Blomberg, *Dalt. Trans.* **2009**, *0*, 5832-5840.
25. Gol'dshleger, N. F.; Tyabin, M. B.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, *43*, 2174-2175.
26. A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272-3273.
27. A. D. Ryabov, *J. Chem. Soc.. Dalt. Trans.* **1985**, 2629-2638.
28. M. Gómez, J. Granell, M. Martinez, *Organometallics* **1997**, *16*, 2539-2546.
29. S. Sakaki, S. Kai, M. Sugimoto, *Organometallics* **1999**, *18*, 4825-4837.
30. J. J. González, N. García, B. Gómez-Lor, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1286-1291.
31. D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067
32. M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.
33. M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.
34. S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.
35. S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658-668.
36. M. Wang, T. Fan, Z. Lin, *Organometallics* **2012**, *31*, 560-569.
37. S. De Ornellas, T. E. Storr, T. J. Williams, C. G. Baumann, I. J. S. Fairlamb, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 79-101.
38. F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997-4005.
39. (a) H. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404-12405 (b) H. Do, R. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185-15192
40. F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774-790.
41. M. Lesieur, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8927-8929.
42. (a) I. Čerňa, R. Pohl, M. Hocek, *Chem. Commun.* **2007**, 4729-4730 (b) T. E. Storr, C. G. Baumann, R. J. Thatcher, S. De Ornellas, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810-5821.
43. S. Sahnoun, S. Messaoudi, J. F. Peyrat, J. D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7279-7283.
44. R. Vabre, F. Chevot, M. Legraverend, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9542-9547.

- 45.(a) F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.***2006**, 47, 2929–2932. (b) R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.***2007**, 129, 5824–5825 (b)
46. (a) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8573-8577.(b) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909-2912. (c) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383-7386. (d) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.***2011**, 17, 14450-14463. (e) L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron***2013**, 69, 4375–4380.
48. M. Čerňová, R. Pohl, M. Hocek, *European J. Org. Chem.***2009**, 3698–3701.
49. M. Čerňová, I. Čerňa, R. Pohl, M. Hocek, *J. Org. Chem.***2011**, 76, 5309–5319.
50. (a) Deng, X.; Hu, J.; Ewton, D. Z.; Friedman, E. *Carcinogenesis***2014**, 35, 1968. (b) Deng, X.; Mercer, S. E.; Sun, C. Y.; Friedman, E. *Genes & Cancer***2014**,5, 337. (c) Deng, X.; Hu, J.; Cunningham, M. J.; Friedman, E. *Genes & Cancer***2014**, 5, 201. (d) Deng, X.; Mercer, S. E.; Sun, C. Y.; Friedman, E. *Genes & Cancer* **2014**, 5, 22
51. A. Carrër, J. D. Brion, M. Alami, S. Messaoudi, *Adv. Synth. Catal.***2014**, 356, 3821–3830.
52. H. Zhao, R. Wang, P. Chen, B. T. Gregg, M. M. Hsia, W. Zhang, *Org. Lett.***2012**, 14, 1872–1875
53. E. Demory, D. Farran, B. Baptiste, P. Y. Chavant, V. Blandin, *J. Org. Chem.***2012**, 77, 7901–7912.
54. L. Campeau, D. R. Stuart, J. Leclerc, E. Villemure, H. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.***2009**, 3291–3306.
55. A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, Arshia, M. Ishtiaq, K. M. Khan, *Expert Opin. Ther. Pat.***2018**, 28, 281–297.
56. a) Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10645-10649 b) Harayama, T., Morikami, Y., Shigeta, Y., Abe, H., &Takeuchi, Y. *Synlett*, **2003**, 6, 847-848
57. Herr, J.; Nacro, K.; Zha, C. C.; Guzzo, P. R.; Peace, D.; Friedrich, T.D. *Biorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 4237-4246
58. Kusrkar, R. S.; Naik, N. H.; Urmode, T. D.; Sikder, A. K.;. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 1112–1114
59. R. Tamura, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chemie - Int. Ed.***2012**, 51, 5679–5682.
60. S. Laclef, M. Harari, J. Godeau, I. Schmitz-Afonso, L. Bischoff, C. Hoarau, V. Levacher, C. Fruit, T. Besson, *Org. Lett.***2015**, 17, 1700–1703.
61. Thèse de Mickael Muselli : <https://www.theses.fr/2017NORMIR10>
62. M. Harari, F. Couly, C. Fruit, T. Besson, *Org. Lett.***2016**, 18, 3282–3285.
63. M. Chalfie, Y. Tu, G. Euskirchen, W. W. Ward, D. C. Prasher, *Science (80- )*.**1994**, 263, 802–805.
64. (a) R. Ando, H. Hama, M. Yamamoto-Hino, H. Mizuno, A. Miyawaki, *Proc. Natl. Acad. Sci.***2002**, 99, 12651–12656. (b) D. M. Chudakov, S. Lukyanov, K. A. Lukyanov, *Trends Biotechnol.***2005**, 23, 605–613. (c) L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.***2008**, 130, 4089–4096.
65. C. B. Mickael Muselli, Christophe Hoarau, Laurent Bischoff, *Chem. Commun.***2015**, 51, 745–748.

66. (a) M.S Malamas, J. J. Erdei, W. F. Fobare, D. A. Quagliato, S. A. Antane, A. J. Robichaud, US PCT, 0072925, 2007; (b) S. Berg, J. Holenz, K. Hoegdin, J. Kihlstrom, K. Kolmodin, J. Lindstrom, N. Plobeck, D. Rotticci, F. Sehgelmeble, M. Wirstam, WO PCT 145569 A1, 2007; (c) S. Berg, J. Hallberg, K. Hoegdin, S. Karlstrom, A. Kers, N. Plobeck, L. Rakos, WO PCT 076044A1, 2008. 5 P. J. Connolly, T. L. Lu, M. H. Parker, D. Ludovici, C. Meyer, L. Meerpoel, K. Smans, C. Rocaboy, WO PCT 039769, 2014.
67. (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379; (b) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1970; (c) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8543.
68. C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 647-650.
69. Y.-H. Hsu, Y.-A. Chen, H.-W. Tseng, Z. Zhang, J.-Y. Shen, W.-T. Chuang, T.-C. Lin, C.-S. Lee, W.-Y. Hung, B.-C. Hong, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11805–12.
70. (a) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O. Reilly, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5898. (b) T. Godfraind, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2006**, 11, 49–73.
71. D. A. Nagib, D. W. C. Macmillan, *Nature* **2011**, 480, 224–228.
72. P. Z. Zhang, J. A. Li, L. Zhang, A. Shoberu, J. P. Zou, W. Zhang, *Green Chem.* **2017**, 19, 919–923.
73. S. Colarusso, M. Girardin, I. Conte, F. Narjes, *Synthesis (Stuttg)*. **2006**, 2006, 1343–1350.
74. Pinner, A. *Chem. Ber.* **1889**, 22, 1612–1636
75. Jezewski, A.; Jurczak, J.; Lidert, Z.; Tice, C. M. *Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 645–648
76. (a) Yamamoto, Y.; Morita, Y.; Minami, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1980–1986 (b) Jeong, J. U.; Chen, X.; Rahman, A.; Yamashita, D.; Luengo, J. I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1013–1016 (c) Takahashi, T.; Hirokami, S.; Nagata, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2653–2662.
77. Colarusso, S.; Girardin, M.; Conte, I.; Narjes, F. *Synthesis*, **2006**, 8, 1343-1350.
78. Harrison, S. T.; Poslusney, M. S.; Mulhearn, J. J.; Zhao, Z.; Kett, N. R.; Schubert, J. W.; Melamed, J. Y.; Allison, T. J.; Patel, S. B.; Sanders, J. M.; Sharma, S.; Smith, R. F.; Hall, D. L.; Robinson, R. G.; Sachs, N. A.; Hutson, P. H.; Wolkenberg, S. E.; Barrow, J. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 318-323.
79. Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349-4352.
80. Sun, Q.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3473-3476.
81. a) Capito, E.; Brown, J. M.; Ricci, A. *Chem. Comm.* **2005**, 1854
82. Boekhelheide, V.; Linn, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1286–1291.
83. (a) Patterson, S. E. ; Clouser, C. L. ; Clauhan, J. ; Bess, M. A. ; Oploo, J. L. ; Zhou, D. ; Dimick-Gray, S. ; Mansky, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6642 – 6646 (b) Ghosh, U. ; Ganessunker, D. ; Sattigeri, V. J. ; Carlson, K. E. ; Mortensen, D. J. ; Katzenellenbogen, B. S. ; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 11, 629 – 657.
84. Z. Peng, Z. Yu, T. Li, N. Li, Y. Wang, L. Song, C. Jiang, *Organometallics*, **2017**, 36, 2826–2831.
85. a) N. A. Hassan, *Molecules* **2000**, 5, 827; b) M. Pemmsin, C. Lnu-Due, F. Hoguet, C. Gaultier, J. Narcisse, *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 23, 543; c) A. Cannito, M. Pemmsin, C. Lnu-Due, F. Hoguet, C. Gaultier, J. Narcisse, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 635-716; d) P. A. S. Smith, R. O. Kan, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2256-2261; e) S. Nega, J. Aionso, A. Diazj,

- F. Junquere, J. Heterocycl. Chem. **1990**, 27, 269-273; f) S. Tetsuo, T. Mikio, H. Hidetoshi, H. Daijiro, I. Akira, *Jpn. KokaiTokyoKoho JP* **1987**, 62, 132, 884; *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 198350h; g) P. K. Chakaravorty, W. J. Grelnee, K. Dooseap, N. B. Mantlo, A. A. Patchett, A.P.C.T. Int. Appl. WO 92.20.687.156, 1992; *Chem. Abstr.* **1993**, 118, 213104d; h) C. J. Shishoo, K. S. Jain, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 883.
86. Sakamoto, T, Kondo, Y., Watanabe, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 7, 2719–2724.
87. P. T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic, M. Plewe, X. Huang, H. Wang, S. Bagrodia, S. Sun, D. R. Knighton, C. M. Lafleur Rogers, et al., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5098–5103.
88. C. V. Credille, Y. Chen, S. M. Cohen, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 6444–6454.
89. S. T. Harrison, M. S. Poslusney, J. J. Mulhearn, Z. Zhao, N. R. Kett, J. W. Schubert, J. Y. Melamed, T. J. Allison, S. B. Patel, J. M. Sanders, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 318–323.
90. H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5135–5149.
9. a) Igarashi, M.; Nakagawa, N.; Doi, N.; Hattori, S.; Naganawa, H.; Hamada, M. J. *Antibiot.* **2003**, 56, 580–583; b) Igarashi, M.; Takahashi, Y.; Shitara, T.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Miyake, T.; Akamatsu, Y. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 327–337; c) Takeuchi, T.; Igarashi, M.; Naganawa, H.; Hamada, M. JP 2003012687, **2001**; d) Miyake, M.; Igarashi, M.; Shidara, T.; Takahashi, Y. WO 2004067544, 2004
92. Tanino, T.; Yamaguchi, M.; AkiraMatsuda, A.; Ichikawa, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1836–1840
93. A. García-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16, 9676–9685
94. A. García-Rubia, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48, 6511–6515
95. B. Valeur, *Lumière et Luminescence : Ces Phénomènes Lumineux Qui Nous Entourent*, **2005**.
96. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2001**.
97. Stokes G. G. *Phil. Trans.* **1852**, 142, 463–562.
98. L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2007**, 3, 142–155.
99. D. M. Chudakov, S. Lukyanov, K. A. Lukyanov, *Trends Biotechnol.* **2005**, 23, 605–613.
100. M. Orm, A. B. Cubitt, K. Kallio, L. A. Gross, R. Y. Tsien, S. J. Remington, *Science (80)*. **1996**, 273, 1392–1395.
10. O. Shimomura, *FEBS Lett.* **1979**, 104, 220–222.
02. P. E. Ivashkin, I. V Yampolsky, K. A. Lukyanov, *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2009**, 35, 652–669.
03. M. E. Martin, F. Negri, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5452–5464.
04. K. Chen, Y. Cheng, C. Lai, M. Ho, G. Lee, P. Chou, **2007**, 4534–4535.
05. Y.-H. Hsu, Y.-A. Chen, H.-W. Tseng, Z. Zhang, J.-Y. Shen, W.-T. Chuang, T.-C. Lin, C.-S. Lee, W.-Y. Hung, B.-C. Hong, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11805–11812.
06. Erlenmeyer, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1
07. C. Y. Lee, Y. C. Chen, H. C. Lin, Y. Jhong, C. W. Chang, C. H. Tsai, C. L. Kao, T. C. Chien, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5898–5907.

08. M. Muselli, L. Colombeau, J. Hédouin, C. Hoarau, L. Bischoff, *Synlett* **2016**, *27*, 2819–2825.
09. J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544–1545.
10. (a) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273 (b) A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909–913.
11. W. A. Herrmann, M. Elison, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374.
112. G.-D. Roiban, E. Serrano, T. Soler, G. Aullón, I. Grosu, C. Cativiela, M. Martínez, E. P. Urriolabeitia, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8132–43.
13. M. A. Baldo, D. F. O’Brien, Y. You, A. Shoustikov, S. Sibley, M. E. Thompson, S. R. Forrest, *Nature* **1998**, *395*, 151–154.
14. S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H. E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4304–4312.
15. Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, P. A. Grutsch, M. Santhanam, C. Kutal, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8153–8159.
16. M. Ghedini, D. Pucci, G. Calogero, F. Barigelletti, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *267*, 341–344.
17. J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2571.
18. S. Collado, A. Pueyo, C. Baudequin, L. Bischoff, A. I. Jimenez, C. Cativiela, C. Hoarau, E. P. Urriolabeitia, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI 10.1002/ejoc.201800966.
19. S. Jin, C. Jiang, X. Peng, C. Shan, S. Cui, Y. Niu, Y. Liu, Y. Lan, Y. Liu, M. Cheng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 680–683.

# RESUME

Depuis ces dix dernières années, notre laboratoire a développé une expertise dans le domaine de la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène (dite fonctionnalisation C-H) d'hétérocycles par catalyse aux métaux de transition. Le sujet de thèse s'inscrit dans un programme de recherche dirigé vers les hétérocycles pro-aromatiques à système *N*-acylamidine. Les travaux antérieurs ont porté sur les 4-alkyl et 4-arylidène imidazolones avec la production de nouvelles sondes GFP. Le présent travail de thèse vise à poursuivre le développement méthodologique en série pyrimidin-4-ones, encore très peu concernée dans ce domaine de recherche. Une méthode d'arylation C2-H de la pyrimidin-4-one substituée sur l'atome d'azote par divers chélates directeurs a été mise au point en utilisant une catalyse coopérative Pd(0)-Cu(I) et des halogénures d'aryles comme partenaires de couplage. L'étendue de la réactivité a été examinée de façon exhaustive puis la méthodologie a été évaluée pour l'arylation C2-H d'analogues structuraux fonctionnalisés en positions C5. Une seconde étude s'inscrit dans le projet de rigidification des sondes GFP à cœur 4-arylidène imidazolone. Un travail préliminaire d'*ortho*-palladation C-H a été effectué en collaboration avec le Dr Esteban Urriolabeitia de l'université de Saragosse en Espagne. Les propriétés photophysiques des palladacycles originaux ainsi préparés ont été déterminées et leurs réactivités aux agents de couplage et aux oxydants évaluées.

# ABSTRACT

Since past decade, our laboratory is concerned with transition-metal catalyzed C-H functionalization of heterocycles. A recent research program is dedicated to the class of *N*-acyl amidine pro-aromatic heterocycles. This present thesis work is first directed to the pyrimidin-4-one series that remains highly sparsely evaluated. As main results, Pd(0)-catalyzed and Cu(I)-assisted C2-H arylation of pyrimidin-4-one flanked with picolinyl and other *ortho*-directed groups at the nitrogen atom was set up using arylhalides as coupling partners. The C5-substituted pyrimidin-4-ones were also evaluated. To pursue recent investigations in 4-alkyl and 4-arylidene imidazolone series leading to innovative GFP probes, the second work aims at evaluating the first step of an ultimate intramolecular C-H/C-H coupling to stiffen the 4-arylidene imidazolone core. For that, the intramolecular *ortho*-palladation was achieved in collaboration with Dr. Esteban Urriolabeitia of the University of Zaragoza in Spain providing a broad panel of original imidazolone-based palladacycles. Their photophysical properties were determined and their reactivity towards cross-coupling as well as oxidating agents were also evaluated.