

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE 3MPL

Année 2012

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Synthèse de nouveaux systèmes
polyaza-hétérocycliques pyridaziniques et pyrroliques :
nouvelles méthodologies de synthèse et application en
chimie supramoléculaire

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie Organique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Christophe AUBÉ

Le 23 novembre 2012, devant le jury ci-dessous

Président	M. Vincent LEVACHER, Directeur de Recherche, Université de Rouen
Rapporteurs	M. Jean-Luc PARRAIN, Directeur de Recherche, Université de Marseille M. Vincent LEVACHER, Directeur de Recherche, Université de Rouen
Examineurs	Mme Isabelle PARROT, Maître de Conférences, Université de Montpellier M. Didier DUBREUIL, Professeur, Université de Nantes M. Eric LÉONEL, Professeur, Université Paris-Est Créteil Melle Muriel PIPELIER, Maître de Conférences, Université de Nantes
Membres invités	M. Ivan HUC, Directeur de Recherche, Université de Bordeaux Mme Sylvie CONDON, Professeur, Université Paris-Est Créteil

*Directeurs de thèse : M. Didier DUBREUIL, Professeur, Université de Nantes
M. Eric LÉONEL, Professeur, Université Paris-Est Créteil*

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE 3MPL

Année 2012

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Synthèse de nouveaux systèmes
polyaza-hétérocycliques pyridaziniques et pyrroliques :
nouvelles méthodologies de synthèse et application en
chimie supramoléculaire

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie Organique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Christophe AUBÉ

Le 23 novembre 2012, devant le jury ci-dessous

Président	M. Vincent LEVACHER, Directeur de Recherche, Université de Rouen
Rapporteurs	M. Jean-Luc PARRAIN, Directeur de Recherche, Université de Marseille M. Vincent LEVACHER, Directeur de Recherche, Université de Rouen
Examineurs	Mme Isabelle PARROT, Maître de Conférences, Université de Montpellier M. Didier DUBREUIL, Professeur, Université de Nantes M. Eric LÉONEL, Professeur, Université Paris-Est Créteil Melle Muriel PIPELIER, Maître de Conférences, Université de Nantes
Membres invités	M. Ivan HUC, Directeur de Recherche, Université de Bordeaux Mme Sylvie CONDON, Professeur, Université Paris-Est Créteil

*Directeurs de thèse : M. Didier DUBREUIL, Professeur, Université de Nantes
M. Eric LÉONEL, Professeur, Université Paris-Est Créteil*

Remerciements

Ce projet de thèse a été effectué au sein du groupe « Synthèse Multiétapes et Bioscience » du laboratoire CEISAM et du groupe « Electrochimie et Synthèse Organique » de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est. Je tiens à remercier le docteur Bruno Bujoli, directeur du laboratoire CEISAM et le professeur Patrick Hémerly, directeur de l'ICMPE, pour m'avoir accueilli au sein de leurs locaux. Je souhaite également remercier le professeur Thierry Martens, chef d'équipe du groupe ESO.

Ce travail a été réalisé sous la direction du professeur Didier Dubreuil et sous la co-direction du professeur Eric Léonel. Je les remercie de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma thèse sous leur direction. Je souhaite également leur témoigner toute ma gratitude et ma reconnaissance pour le projet qu'ils m'ont confié, leurs conseils et leur disponibilité pendant ces trois années de thèse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à M. Jean-Luc Parrain, directeur de recherche à l'iSm2, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille et à M. Vincent Levacher, directeur de recherche à l'IRCOF, Institut de Recherche en Chimie Organique Fine de Rouen, pour m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail de thèse.

J'adresse également mes remerciements à Mme Isabelle Parrot, maître de conférences à l'IBMM, Institut des Biomolécules Max Mousseron de Montpellier, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie sincèrement M. Ivan Huc, directeur de recherche à l'IECB, Institut de Chimie et Biologie de Bordeaux, pour m'avoir associé pleinement à la collaboration avec son équipe et pour avoir accepté l'invitation à ma soutenance. Je tiens à remercier Mme Sylvie Condon, professeur à l'ICMPE, pour sa disponibilité, ses conseils autour de la chimie des bismuths et pour avoir également accepté l'invitation à ma soutenance.

Je souhaite remercier le professeur Jacques Lebreton, pour toutes les discussions en rapport avec la chimie des hétérocycles. J'adresse également mes remerciements au docteur Yann Ferrand, chargé de recherche à l'IECB, pour tous les résultats sur la chimie des foldamères.

Un grand merci aux docteurs Muriel Pipelier, Virginie Blot et Christine Thobie-Gautier pour m'avoir aidé, conseillé et donné toute l'énergie nécessaire pour mener à bien ce travail. Je tiens également à remercier le docteur Arnaud Tessier pour la bonne ambiance à la paillasse au cours de cette dernière année de thèse.

Je remercie les docteurs Stéphane Sengmany et Erwan le Gall pour nos discussions scientifiques, votre sympathie et pour l'amour que vous portez à « Francky ». Un grand merci au docteur Christophe Pichon, pour ses blagues toujours inspirées et sa très bonne humeur.

Je souhaite remercier Isabelle Louvet, pour sa jovialité et son aide précieuse en CPG (n'oublie pas les kinder), Julie Hemez pour sa disponibilité et les analyses HRMS ainsi que Muriel Bermon et Nathalie Glinel-Resson pour leur gentillesse. Je remercie, du laboratoire de Thiais, Christine Jakubowicz, Pascal Thomas et Gladys Bernari pour tous les moments de rire et leur convivialité. Je n'oublie pas de remercier également tous les permanents des deux laboratoires.

Merci au docteur Karène Urgin pour tout le travail qui a été réalisé en amont de ma thèse sur la chimie des Bismuths et qui m'a été d'une grande aide. Merci beaucoup au docteur Jean-Cédric Frison pour tous les moments partagés au cours de ma première année de thèse. Tu m'as toujours donné de bons conseils et de la motivation lorsque la chimie n'allait pas.

Merci à Sameh et Esmâ pour leur très grand cœur, leur gentillesse et les supers bons moments passés à Annecy et à Prague. Merci à mon bon ami Ahn-Ngoc pour sa joie et sa convivialité. Je tiens à faire une spéciale dédicace à Sandrach, Marianeschka, Ouassila, Adrien (dit Jésus, où est Christ ?), Caroline (Caro pour les intimes), Kristen et Romarik (mon Roro) qui ont eu le courage de supporter mon métal, « Francky » et mon rire dévastateur tout au long de cette dernière année. J'espère que vous avez bien aimé mes blagues douteuses, mes répliques (c'est une hérésie !) et mon amour pour les bonnes choses. Je souhaite bon courage à Maxime et Simon qui viennent de débiter leur thèse. Je tiens à faire une autre spéciale dédicace à Antoine (Toinou pour les intimes), geek du poker à plein temps et personne incontournable du labo 208. Je me rappelle tous ces bons moments passés autour du shoot aveugle, des verres de quinoa, du shoot le chevreuil et des boulettes de wasabi. Bon courage pour la fin de ta thèse. Je souhaite également remercier Camille et Bénédicte pour leur joie et pour la superbe bonne ambiance au bureau et lors des pauses cafés.

Merci à Marine qui a travaillé sur ce sujet et qui m'a beaucoup aidé. Je te souhaite bon courage pour ta dernière année de thèse. Merci également à tous les non-permanents que j'ai croisés au cours de ces trois années, en particulier Kevin, Hajer (c'est nickel), Xavier, Aurélien, Elodie et Laura.

Je remercie énormément tous mes proches qui m'ont soutenu et entouré durant ces trois années. Je remercie particulièrement du fond du cœur mes parents et mes beaux-parents qui ont toujours cru en moi, ma petite belle-sœur Lavin (c'était un beau mariage) et mon beau frère Vincent. Merci à mes amis, Matthieu, Denis et Emilie (encore toutes mes félicitations), pour les soirées.

Et enfin, je dédie mon travail de thèse à ma magnifique femme Rozhin qui a toujours été présente dans les moments difficiles et qui m'a toujours motivé.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

A

Ac : acétyle
ADN : acide désoxyribonucléique
AdNC : adamantylisonitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
aq. : aqueux
ARN : acide ribonucléique
Ar : aryle

B

Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bpy : 2,2'-bipyridine

C

CCM : chromatographie sur couche mince
CI₅₀ : concentration inhibitrice 50, représente la concentration d'un inhibiteur nécessaire pour observer *in vitro* une inhibition de 50% d'un système cellulaire
CLHP : chromatographie liquide haute performance
CMI : concentration minimale inhibitrice, représente la plus petite concentration d'un inhibiteur requise pour observer *in vitro* une inhibition d'un système cellulaire
CoA : coenzyme A
CPG : chromatographie en phase gazeuse

D

DC : dichroïsme circulaire
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DCM : dichlorométhane
dia. : diastéréoisomère
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
D-*t*-BPF : 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène

E

ECS : électrode au calomel saturé
EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique
ed : excès diastéréoisomérique
ee : excès énantiomérique
énant. : énantiomère
E.P.C. : électrolyse à potentiel contrôlé
éq. : équivalent(s)

G

GF : groupement fonctionnel

Liste des abréviations

H

h : heure(s)
HétAr : hétéroaryle

L

LDA : diisopropylamidure de lithium
LTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium

M

min : minute(s)
MO : micro-onde
MV : méthylviologène

N

NHC : carbène *N*-hétérocyclique
NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

O

Oct : octyle

P

PEPPSI : préparation, stabilisation et initiation d'un précatalyseur amélioré à base de pyridine
Ph : phényle
ppm : partie par million
PPy : polypyrrole
PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium
pyl : pyrrole
pyr : pyridine
pyz : pyridazine

R

Rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
RX : rayons X

T

t.a. : température ambiante
TAS-F : difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBAT : difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium
TEOA : triéthanolamine
Tf : triflate
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMSE : 2-triméthylsilyléthanol
Tp : tampon

Les produits de la littérature sont numérotés de la manière suivante : C_n (n = 1 à X) et les substrats préparés et utilisés sont numérotés par ordre d'apparition dans le texte en gras.

Sommaire

Sommaire

Présentation du sujet de recherche	1
Chapitre I – Les hétérocycles pyridazine et pyrrole : intérêts et méthodologies de synthèse	15
I. Intérêts des dérivés pyridaziniques et pyrroliques	17
I.A. La pyridazine et ses dérivés	17
I.A.1. Intérêts biologiques et agrochimiques.....	17
I.A.2. Intérêts en chimie supramoléculaire	21
I.B. Le pyrrole et ses dérivés.....	28
I.B.1. Intérêts biologiques et agrochimiques.....	28
I.B.2. Intérêts en électronique, catalyse et chimie supramoléculaire	33
II. Voies de synthèse du cycle pyridazinique	38
II.A. Construction du cycle pyridazinique	38
II.A.1. A partir de précurseurs linéaires	38
II.A.2. A partir de précurseurs cycliques.....	39
II.B. Réactivité du cycle pyridazinique	42
II.B.1. La pyridazine en tant que réactif nucléophile	42
II.B.2. La pyridazine en tant que réactif électrophile.....	45
II.B.3. Préparation des précurseurs pyridaziniques activés.....	53
III. Voies de synthèse du cycle pyrrolique	54
III.A. Construction du cycle pyrrolique à partir de précurseurs linéaires.....	55
III.B. Construction du cycle pyrrolique à partir de précurseurs cycliques	56
III.B.1. Stratégies d'expansion de cycles à trois et quatre chaînons et de régression de cycles à sept chaînons.....	56
III.B.2. Stratégie de régression de cycles à six chaînons.....	57
IV. Conclusion générale du Chapitre I	69
Chapitre II – Méthodologie de synthèse de dérivés pyridaziniques dissymétriques : accès <i>via</i> les organobismuth	71
I. Rappels bibliographiques	73
I.A. Formation de liaisons C-C palladocatalysées : application à la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines	73
I.B. Les organobismuth.....	76
I.B.1. Généralités	76
I.B.2. Les triorganobismuth (III).....	78
I.B.3. Préparation des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths	80
I.B.4. Réactivités des triarylbismuths dans des réactions palladocatalysées	84
II. Synthèse des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths	87
II.A. Méthodes de préparation des arylzinciques	87
II.B. Application à la synthèse de triarylbismuths fonctionnalisés	90

II.B.1.	Mise au point de la méthode de préparation des triarylbismuths.....	90
II.B.2.	Généralisation de la méthode.....	91
II.C.	Préparation des trihétéroarylbismuths.....	93
II.C.1.	Méthode <i>via</i> la catalyse au cobalt.....	93
II.C.2.	Méthode <i>via</i> l'échange lithium-zinc.....	94
III.	Synthèse de 3-chloro-6-aryl- et 6-hétéroaryl-pyridazines	95
III.A.	Travaux préliminaires sur la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines.....	95
III.B.	Généralisation de la méthode.....	99
III.B.1.	Préparation de différentes 3-aryl-6-chloropyridazines.....	99
III.B.2.	Préparation de différentes 3-chloro-6-hétéroarylpyridazines.....	101
III.C.	Etude de la réaction d'homocouplage.....	102
III.C.1.	Etude des paramètres réactionnels.....	102
III.C.2.	Généralisation de la méthode.....	105
IV.	Synthèse des dérivés pyridaziniques dissymétriques	106
V.	Conclusion générale du Chapitre II	109
Chapitre III – Etude d'encapsulation de substrats par des foldamères à base d'espaceurs centraux pyridazinique ou pyrrolique..... 111		
I.	Rappels bibliographiques : foldamères, mimes de récepteurs biologiques.....	113
I.A.	Concept et intérêts.....	113
I.B.	Les foldamères développés par le groupe du Dr. Ivan Huc.....	116
I.B.1.	Conception.....	116
I.B.2.	Hélices mono-brin.....	117
I.B.3.	Encapsulation de substrats par des foldamères.....	120
II.	Synthèse des espaceurs centraux de type pyridazine et pyrrole	124
II.A.	Synthèse de l'espaceur central de type pyridazine 1	125
II.B.	Synthèse de l'espaceur central de type pyridazine 2	127
II.B.1.	Par déprotection régiosélective d'un diester.....	128
II.B.2.	Par estérification régiosélective.....	129
II.C.	Synthèse de l'espaceur central de type pyrrole 3	131
II.C.1.	Techniques analytiques et préparatives en électrochimie.....	131
II.C.2.	Préparation des substrats à électrolyser.....	134
II.C.3.	Etape de régression électrochimique des pyridazines diester 88 et 89	136
II.C.4.	Etape de saponification.....	141
III.	Etude d'encapsulation par des foldamères de troisième génération	142
III.A.	Stratégie de synthèse des foldamères de troisième génération.....	142
III.B.	Etude d'encapsulation par le foldamère de troisième génération 94	143
III.C.	Etude d'encapsulation par le foldamère de troisième génération 95	147
IV.	Tests de réduction du foldamère de type pyridazine 94	150
IV.A.	Etude analytique par voltampérométrie cyclique.....	150
IV.B.	Test d'électrolyse préparative.....	152
IV.C.	Test de réduction par voie chimique.....	154
V.	Conclusion générale du Chapitre III.....	154

Chapitre IV – Développement de nouveaux espaceurs centraux pour la synthèse de foldamères à plus grande cavité	157
I. Synthèse de l'espaceur central de type bipyridazine 4	160
I.A. Synthèse des précurseurs bipyridaziniques 101 à 104	160
I.B. Etape de couplage C-C palladocatalysé	162
I.B.1. Etude du couplage de type Stille	162
I.B.2. Etude du couplage de type Negishi	164
I.C. Etape de formation des fonctions acides carboxyliques	168
I.C.1. Oxydation des groupements méthyle en acides carboxyliques	168
I.C.2. Déprotection des acétals et oxydation des fonctions aldéhydes	169
II. Synthèse de l'espaceur central de type bipyrrrole 5	170
II.A. Etape clé d'Electrolyse à Potentiel Contrôlé	171
II.A.1. A partir du précurseur bipyridazinique diacide 4	171
II.A.2. A partir du précurseur bipyridazinique acétal 107	172
II.B. Etape de déprotection et d'oxydation du bipyrrrole 126	174
III. Synthèse de l'espaceur central de type bipyridazine 6	175
III.A. Etude du couplage C-C palladocatalysé	176
III.B. Etape de coupure oxydante des furanes en acides carboxyliques	177
IV. Synthèse de l'espaceur central de type bipyrazine 7	178
IV.A. Synthèse du précurseur bipyrazinique 133	179
IV.B. Préparation des bipyrazines 134 et 135	179
IV.B.1. Synthèse de la bipyrazine nitrile 134	179
IV.B.2. Synthèse de la furyl-bipyrazine 135	181
IV.C. Etape de formation des fonctions acides carboxyliques	182
IV.C.1. Hydrolyse des fonctions nitrile en acides carboxyliques	182
IV.C.2. Coupure oxydantes des furanes en acides carboxyliques	183
V. Synthèse de la bipyrazine diacide substituée par une chaîne pentyle 138	184
V.A. Préparation de la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine 140	184
V.B. Synthèse de la bipyrazine diacide 138	185
VI. Conclusion générale du Chapitre IV	186
Conclusion générale et perspectives	189
Partie expérimentale	207
I. Synthesis of triaryl-bismuths and use for cross-coupling reactions with pyridazines (Chapter II)	209
I.A. General conditions (ICMPE – Thiais)	209
I.B. General procedures	210
I.B.1. Monitoring of reactions	210
I.B.2. Procedures	210
I.C. Protocols and characterizations	213
I.C.1. Synthesis of the precursors	213
I.C.2. Synthesis of triaryl- and triheteroaryl-bismuths	214

Sommaire

I.C.3.	Synthesis of 3-chloro-6-aryl- or heteroaryl-pyridazines	225
I.C.4.	Synthesis of dissymmetrical pyridazines	235
I.C.5.	Synthesis of linear bipyridazines	240
II.	Synthesis of central linkers (Chapters III and IV).....	241
II.A.	General conditions (CEISAM – Nantes)	241
II.B.	General procedures	243
II.C.	Protocols and characterizations.....	247
II.C.1.	Synthesis of the precursors	247
II.C.2.	Synthesis of linear derivatives	252
II.C.3.	Synthesis of alternated derivatives.....	262
Annexe	279
Bibliographie	283

Présentation du sujet de recherche

Les hétérocycles insaturés, découverts en 1833 avec la quinoléine, sont présents aussi bien dans de nombreuses substances naturelles, comme dans les bases de l'ADN et de l'ARN, que dans des composés de synthèse, comme les peintures ou les explosifs. Beaucoup de travaux ont fait l'objet des hétérocycles d'où leur implication dans deux tiers des publications de chimie organique et de chimie thérapeutique. Ces motifs se prêtent facilement à diverses transformations chimiques donnant lieu à de nouvelles espèces complexes dont les applications sont diverses (santé, agrochimie, matériaux, électronique, catalyse).¹

Parmi les principales familles d'hétérocycles azotés, les pyridazines et les pyrroles illustrent la diversité fonctionnelle qu'il est possible de rencontrer. Les dérivés pyridaziniques simples sont impliqués dans des domaines comme la pharmacologie et l'agrochimie. Dans les années 1970, Henri Laborit, neurobiologiste français, a introduit la Minaprine **C1** en thérapie,² un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé comme antidépresseur et commercialisé sous le nom de Cantor®. Il existe également des structures **C2** complexées à des métaux,³ par analogie à la cisplatine utilisée dans le traitement de plusieurs cancers (**Figure 1**). Il est également possible de les rencontrer dans des enchaînements hétérocycliques plus complexes dont leurs propriétés de chélation les rendent intéressants en chimie supramoléculaire et en catalyse organique.

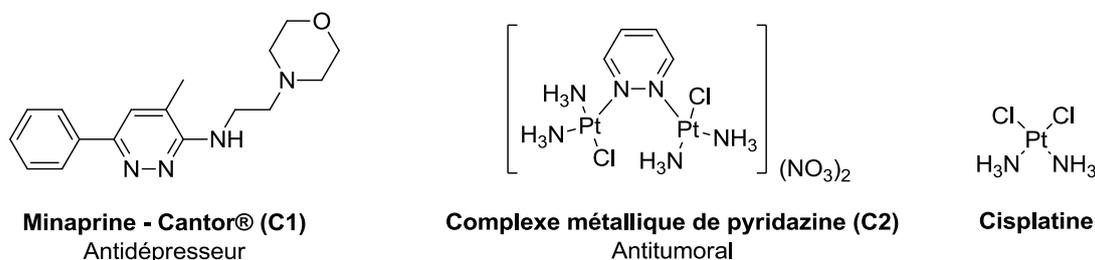


Figure 1 : Exemples de pyridazines à activité biologique

Tout comme les cycles pyridaziniques, les domaines d'applications des hétérocycles pyrroliques, découverts par Friedrich Runge (chimiste allemand du XIX^{ème} siècle) est vaste. Ils se retrouvent aussi bien dans des structures simples que dans des architectures supramoléculaires, allant de la biologie aux matériaux. Ils apparaissent ainsi sous forme de monomère dans de nombreuses molécules d'intérêts biologiques comme, par exemple, la

¹ Nylund, K.; Johansson, P. *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*; Nova, **2010**.

² Contreras, J.-M.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J.-J.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730-741.

³ Komeda, S.; Kalayda, G. V.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Yamanaka, Y.; Sato, T.; Chikuma, M.; Reedijk, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1210-1219.

Ningaline A **C3**,⁴ et la Lamellarine K **C4**,⁵ deux alcaloïdes naturels issus du milieu marin et possédant une activité antitumorale (**Figure 2**). Sous formes d'oligomères, ils participent à la structure de composés complexes, comme les porphyrines de l'hème et les chlorines de la chlorophylle.

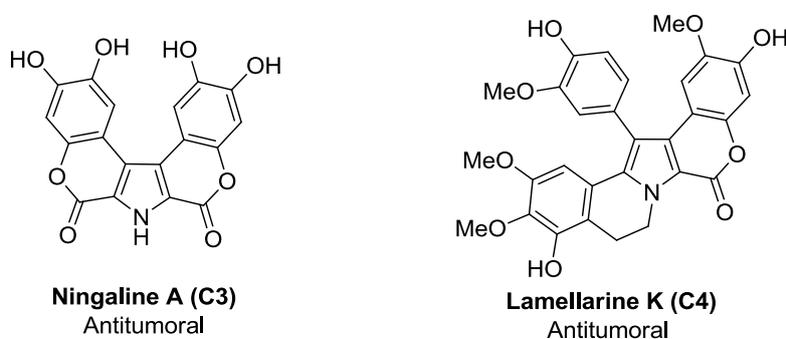


Figure 2 : Exemples de pyrroles à activité biologique

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse de composés pyrroliques⁶ qui utilisent principalement des précurseurs linéaires (comme les synthèses de Paal-Knorr et de Hantzsch). Cependant, ces méthodologies sont souvent peu généralisables et parfois difficiles à mettre en œuvre, notamment lorsque certaines fonctionnalités sont requises. Les procédés de régression de cycles à partir d'hétérocycles à six chaînons représentent une alternative intéressante pour la synthèse de dérivés pyrroliques fonctionnalisés difficiles d'accès.⁷ L'intérêt du procédé réside dans la diversité et le mode de fonctionnalisation de ces précurseurs hétérocycliques. Selon ce concept, les pyridazines dont la synthèse, développée dans le premier chapitre, est relativement aisée, représentent des candidats de choix pour produire des dérivés pyrroliques par extrusion d'un atome d'azote. Cette stratégie originale peut s'envisager selon deux voies possibles : une voie réductive chimique ou électrochimique.

Notre équipe, au laboratoire CEISAM, s'intéresse depuis plusieurs années à la régression de cycles pyridaziniques **A** en cycles pyrroliques **B** correspondants par un procédé de réduction électrochimique plus tolérant que le procédé chimique vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. En effet, ce dernier requiert des conditions plus drastiques dans

⁴ Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.

⁵ Malla Reddy, S.; Srinivasulu, M.; Satyanarayana, N.; Kondapi, A. K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9242-9247.

⁶ Jones, R. A. *Pyrroles. 1, The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrrole Ring*; Jones, R. A. ed.; John Wiley and Sons, **1990**.

⁷ Joshi, U.; Pipelier, M.; Naud, S.; Dubreuil, D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261-288.

lequel du zinc activé est utilisé dans un milieu acide acétique porté à reflux.⁸ Le procédé électrochimique, qui est réalisé selon une procédure d'Electrolyse à Potentiel Contrôlé (E.P.C.), procède dans des conditions plus douces en présence d'une électrode de travail au mercure et d'un système binaire ou tertiaire de solvant dont la source de protons est assurée par une solution tamponnée faiblement acide. Nos études préliminaires ont permis de montrer que l'extrusion d'un atome d'azote à partir des précurseurs pyridaziniques **A** pouvait conduire aux dérivés pyrroliques **B** selon un processus de réduction mettant en jeu un total de quatre électrons et de quatre protons.⁹ Les premiers résultats ont ainsi permis de proposer un mécanisme tenant compte d'un réarrangement du cycle pyridazinique suivant un procédé d'électroréduction en milieu acide, qui sera discuté plus en détail par ailleurs, mais qui sera résumé par le **Schéma 1**.

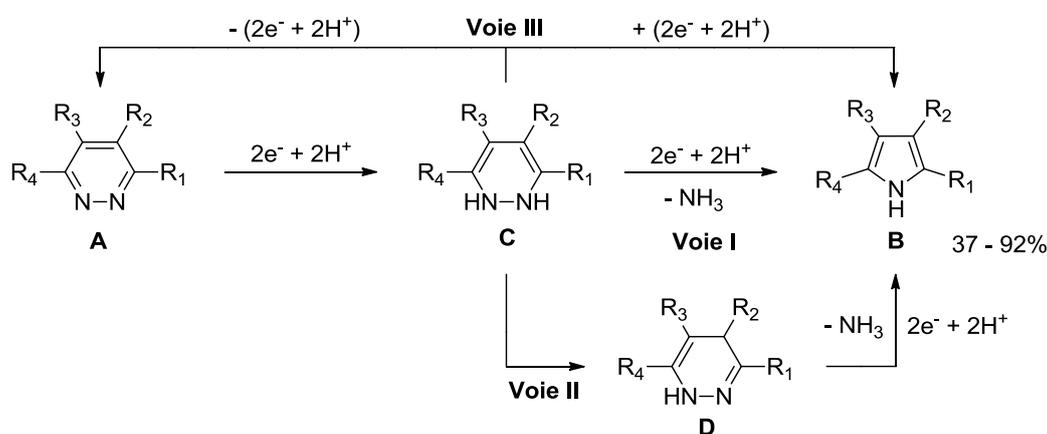


Schéma 1 : Procédé d'électroréduction de pyridazines en pyrroles en milieu acide

Le transfert de deux électrons et de deux protons sur l'enchaînement diazoté de la pyridazine conduit, tout d'abord, à un intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C**, qui peut ensuite évoluer selon différents processus conduisant au pyrrole ; soit directement, par extrusion d'un des atomes d'azote suivie d'une recyclisation de l'intermédiaire acyclique formé (**voie I**), soit indirectement, *via* une isomérisation préalable vers un intermédiaire 1,4-dihydropyridazinique **D**, qui peut ensuite subir l'extrusion d'un atome d'azote (**voie II**). Nous avons, par ailleurs, observé que l'orientation de la réaction dépendait des substituant R_{1-4}

⁸ a) Boger, D. L.; Coleman, R. S.; Panek, J. S.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4405-4409. b) Boger, D. L.; Hong, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515-8519. c) Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479-2483.

⁹ a) Manh, G. T.; Hazard, R.; Pradère, J. P.; Tallec, A.; Raoult, E.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 647-650. b) Manh, G. T.; Hazard, R.; Tallec, A.; Pradere, J. P.; Dubreuil, D.; Thiam, M.; Toupet, L. *Electrochim. Acta* **2002**, *47*, 2833-2841. c) Bakkali, H.; Marie, C.; Ly, A.; Thobie-Gautier, C.; Graton, J.; Pipelier, M.; Sengmany, S.; Léonel, E.; Nédélec, J.-Y.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2156-2166.

initialement présents sur le précurseur pyridazinique **A** et que dans certains cas, la dismutation de l'intermédiaire **C** prévalait (**voie III**). Selon ces paramètres, les rendements de conversion des pyridazines en pyrroles varient de 37 à 92%.

Cette méthodologie a été adaptée à la synthèse de nouveaux C-nucléosides **C5** comportant un cycle pyrrolique,¹⁰ ainsi qu'à celle de composés 2,5-bis-pyrroliques **C6** alternés par un noyau pyridinique¹¹ à potentialité thérapeutique (**Figure 3**).

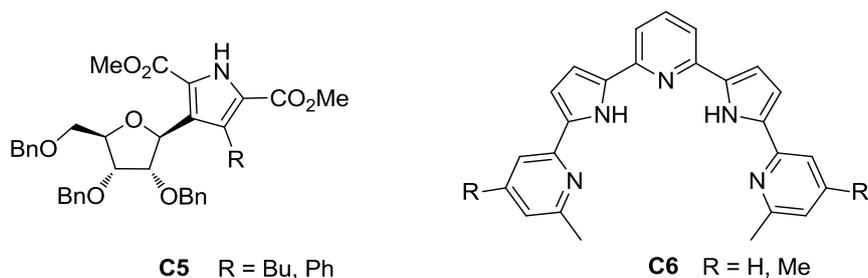


Figure 3 : Structures des C-nucléosides et des 2,5-bis-pyrroles synthétisés

L'intérêt et l'efficacité du procédé électrochimique, que nous avons développé pour la préparation de dérivés pyrroliques 2,5-fonctionnalisés par un groupement ester ou pyridinyle, nous a conduit à explorer de nouvelles méthodologies de synthèse pour étendre l'accès à des dérivés pyridaziniques 3,6-disubstitués, précurseurs potentiels de nouvelles structures pyrroliques.

Bien qu'il existe déjà de nombreux moyens pour construire le cycle pyridazinique,¹² les méthodes disponibles sont souvent restrictives en terme de variation fonctionnelle. En collaboration avec le Pr. Eric Léonel et le Pr. Sylvie Condon (groupe Electrochimie et Synthèse Organique, ICMPE - UMR CNRS 7182, Thiais), nous avons alors étudié la réactivité d'halogénures de pyridazines dans la formation de liaison C-C par voie électrochimique. L'équipe de Thiais a ainsi développé une première approche en particulier

¹⁰ Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier, M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031-1033.

¹¹ Tabatchnik-Rebillon, A.; Aubé, C.; Bakkali, H.; Delaunay, T.; Manh, G. T.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Renault, E.; Soulard, M.; Planchat, A.; Le Questel, J.-Y.; Le Guével, R.; Guguen-Guillouzo, C.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I.; Urgin, K.; Condon, S.; Léonel, E.; Evain, M.; Lebreton, J.; Jacquemin, D.; Pipelier, M.; Dubreuil, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11876-11889.

¹² Brown, D. J. *The pyridazines Supplement 1, the Chemistry of Heterocyclic compounds*; Taylor, E. C. and Wipf, P. eds; J. Wiley and Sons, **2000**.

pour la synthèse d'hétérocycles azotés difficiles d'accès que représentent les dérivés pyridaziniques dissymétriques (**Schéma 2**).¹³

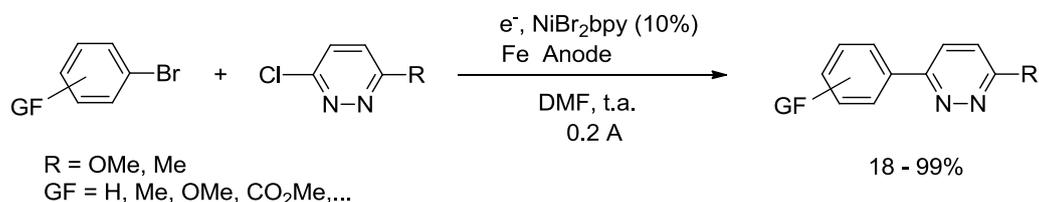


Schéma 2 : Couplage C-C d'une halogéno-pyridazine par voie électrochimique

Ce procédé électroréductif à anode consommable permet ainsi l'hétérocouplage entre une 3-chloro-6-méthoxy-pyridazine ou une 3-chloro-6-méthyl-pyridazine et des halogénures aromatiques, ou hétéroaromatiques, pour fournir un large éventail de composés monopyridaziniques avec des rendements variant de 18 à 99%.

Cependant, la méthodologie élaborée présente des limitations. D'une part, il n'est pas possible de coupler n'importe quels halogénures d'aryles ou hétéroaryles (GF = 2-CO₂Me, 2-CN, 2-CF₃ et 2-pyridinyle ne donnent aucun résultat) et d'autre part, ce procédé est limité à la préparation de 3-méthoxy- et 3-méthyl-6-arylpyridazines ce qui réduit la fonctionnalisation possible pour la préparation de synthons plus complexes. Ces résultats montrent l'intérêt d'élaborer de nouvelles procédures mieux adaptées à la synthèse des dérivés pyridaziniques 3,6-disubstitués, tant pour étudier de nouvelles méthodologies de couplage métallocatalysées, que pour la préparation de nouveaux précurseurs d'analogues pyrroliques.

La première partie de ce travail de thèse s'est donc inscrite dans ce contexte et dans la continuité des études d'électrosynthèse dont le but était d'accéder à des motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique **E**, **F** et **G**, par de nouvelles méthodologies de synthèse avant de les soumettre aux conditions d'électroréduction (**Figure 4**).

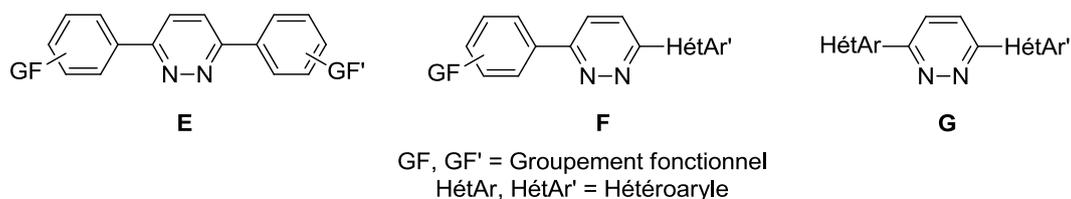


Figure 4 : Structures de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine envisagées

¹³ Sengmany, S.; Leonel, E.; Polissaint, F.; Nedelec, J.-Y.; Pipelier, M.; Thobie-Gautier, C.; Dubreuil, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5631-5636.

L'objectif de mon travail a donc été d'explorer de nouvelles méthodologies de synthèse vers des composés pyridaziniques 3,6-disubstitués et leur transformation en pyrroles correspondants dans l'optique d'évaluer leurs potentiels pour des applications dans les domaines biologique et supramoléculaire.

Après un rappel bibliographique sur l'intérêt et les principales méthodes de synthèse des cycles pyridaziniques et pyrroliques, qui constituera le premier chapitre de mon document, je présenterai le premier objectif qui m'a été fixé et qui découle d'une étude préalable réalisée dans le cadre de la thèse de Karène Urgin.¹⁴ Au cours de ces travaux préliminaires, deux nouvelles approches, l'une par voie chimique et l'autre électrochimique, ont été initiées afin de parvenir aux enchaînements pyridaziniques ciblés.

La stratégie, que nous avons développée, s'articule autour de la formation de liaisons C-C successives à partir d'un précurseur 3,6-dihalogéno-pyridazine **H** (Schéma 3). Pour cela, nous avons envisagé de synthétiser les composés dissymétriques de type **E**, **F** et **G** en deux étapes *via* un intermédiaire pyridazinique mono-halogéné clef de type **I** (Y = halogène). Dans cette optique, les couplages croisés successifs mettant en jeu des espèces organométalliques préalablement préformées de type organozincique et organobismuth aromatique à partir des dérivés halogénés **J**, ont été étudiés.

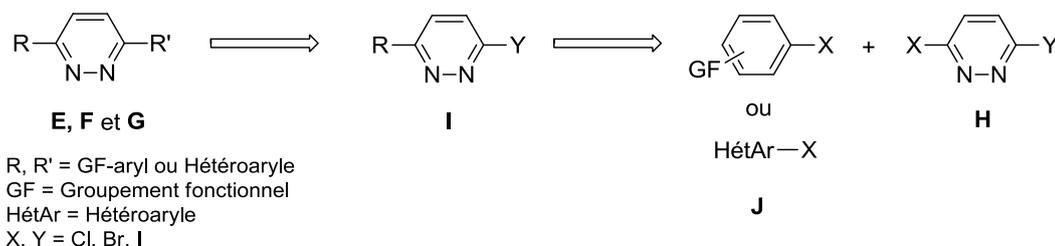


Schéma 3 : Voie rétrosynthétique générale

Cette étude fondamentale, qui fera l'objet du deuxième chapitre, comporte deux aspects principaux : le premier concerne la préparation de réactifs triaryl- et trihétéroaryl-bismuths par une nouvelle procédure que nous avons optimisée et le second porte sur leur performance dans la synthèse de composés 3-aryl-, ou 3-hétéroaryl-6-halogéno-pyridazine de type **I**. L'utilisation d'une série de dérivés 6-halogéno-pyridazines **I** pour accéder aux

¹⁴ Urgin, K. Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Paris-Est Créteil, 2010.

structures pyridaziniques dissymétriques **E**, **F** et **G** sera ensuite illustrée par la mise en jeu d'aryl- et d'hétéroaryl-zinciques.

Cette première partie de nos travaux a conduit à une série de dérivés pyridaziniques **E**, **F** et **G** originaux dont une évaluation biologique *in vitro* sur des cellules cancéreuses sera réalisée dans le cadre du canceropôle Grand-Ouest en collaboration avec le Dr. Rémy Le Guével, responsable de la Plateforme ImPACcell à l'université de Rennes.

Parallèlement à ces travaux de réactivité, nous nous sommes dirigés vers une application dans un domaine de la chimie supramoléculaire dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Ivan Huc et le Dr. Yann Ferrand (groupe Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets, IECB - UMR CNRS 5248, Pessac).

Le groupe de Jean-Marie Lehn a été le premier à montrer qu'un assemblage de cycles pyridaziniques constituait un enchaînement de choix pour la formation d'édifices auto-assemblés sous forme d'une hélice mettant en jeu des interactions de type dipôle-dipôle et plus particulièrement de type π - π stacking (**Figure 5**).¹⁵

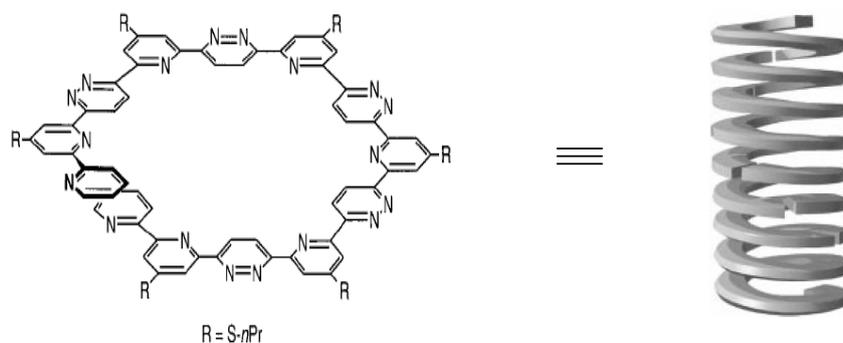


Figure 5 : Exemples de pyridazines dans des structures supramoléculaires

De mêmes, les cycles pyrroliques apparaissent dans des structures présentant, comme leurs analogues pyridaziniques, des capacités d'auto-assemblage mais cette fois par des interactions de type donneur de liaison hydrogène pour créer des édifices sous forme hexagonale (**Figure 6**).¹⁶

¹⁵ Cuccia, L. A.; Lehn, J.-M.; Homo, J.-C.; Schmutz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 233-237.

¹⁶ Yin, Z.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7875-7879.

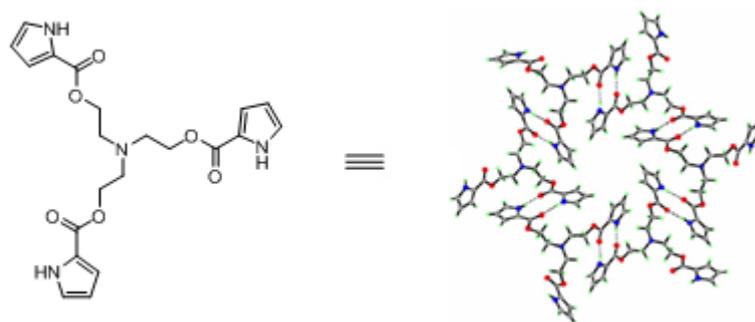


Figure 6 : Exemples de pyrroles dans des structures supramoléculaires

Depuis plusieurs années, l'équipe du Dr. Ivan Huc élabore des architectures supramoléculaires auto-organisées hélicoïdales à partir d'enchaînements constitués d'oligomères poly-azahétéroaromatiques reliés par des ponts peptidiques. Ces arrangements programmés s'autoreplient grâce à l'effet répulsif dipôle-dipôle en associant des interactions attractives de type liaison hydrogène.¹⁷

Plus récemment, ses efforts se sont concentrés sur l'élaboration de foldamères, mimes de récepteurs biologiques, dans la mesure où ils seraient capables d'encapsuler des substrats naturels. Deux premières capsules moléculaires **C7** et **C8** ont ainsi été obtenues et leur capacité à encapsuler une à deux molécules d'eau (Foldamère dit de première génération)¹⁸ puis des alcools (Foldamère dit de deuxième génération),¹⁹ ont encouragé l'extension de ce concept à des architectures supramoléculaires plus performantes (**Figure 7**).

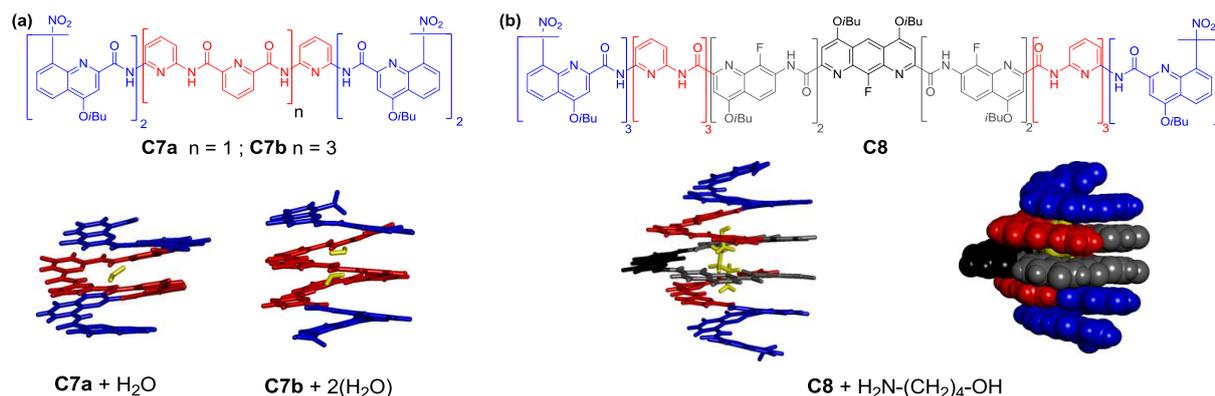


Figure 7 : Foldamères de première génération (a) et de deuxième génération (b)

¹⁷ a) Berl, V.; Krische, M. J.; Huc, I.; Lehn, J.-M.; Schmutz, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938-1946. b) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809. c) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810-2820. d) Jiang, H.; Maurizot, V.; Huc, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10029-10038. e) Haldar, D.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6322-6330.

¹⁸ a) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1954-1958. b) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8454-8462.

¹⁹ Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153-4156.

Depuis 2009, notre collaboration avec le Dr. Ivan Huc, porteur du projet ANR Blanc « Foldapsules 2010-2013 » s'intègre dans ce contexte de recherche. Notre investissement consistait à élargir la cavité centrale de la capsule en introduisant un espaceur central de type pyridazine en son cœur de façon à observer de nouvelles aptitudes d'encapsulation de ligands naturels. Ces travaux, présentés dans le troisième chapitre, ont débuté par l'insertion d'une séquence pyridine-pyridazine-pyridine (**pyr-pyz-pyr**) dans l'enchaînement oligoamidique symétrique de type quinoléine-pyridine-naphtyridine (**Q₃PN₂**) (**Figure 8**). Les résultats très probants que nous avons observés sur l'encapsulation diastéréosélective de l'acide tartrique à partir de cette nouvelle capsule, seront discutés.²⁰

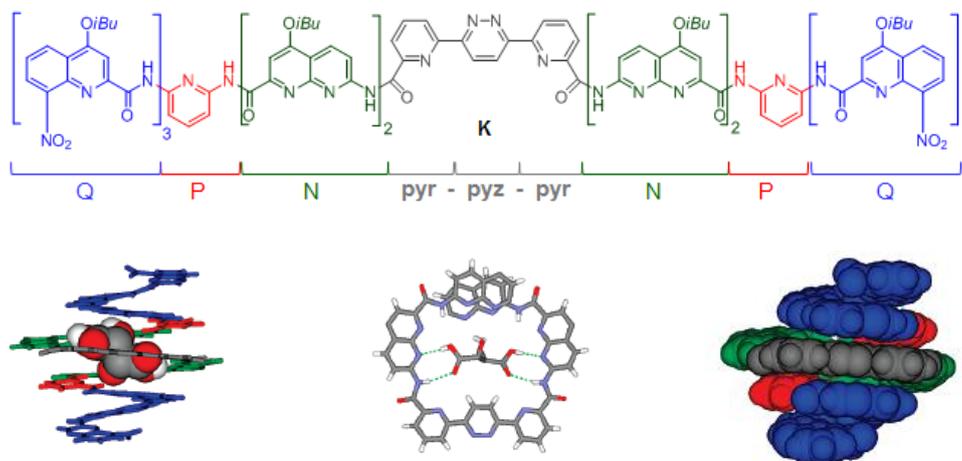


Figure 8 : Foldamère avec un espaceur central de type **pyr-pyz-pyr**

L'objectif, non avoué, de notre démarche était à termes de pouvoir soumettre ce foldamère pyridazinique **K** aux conditions de régression de cycle afin d'étudier son comportement. Dans la mesure où le cœur du foldamère serait sensible aux conditions d'électroréduction que nous avons mises au point, la transformation de la séquence pyridazinique centrale en pyrrole dans la capsule devait induire consécutivement une modification de la conformation globale du foldamère. L'hypothèse, que nous avons formulée, anticipait ainsi la possibilité d'initier le relargage d'un ligand sélectivement reconnu par la capsule pyridazinique **K** au cours de sa transformation en capsule pyrrolique **L**, et par là-même d'échanger éventuellement la nature du ligand reconnu par le foldamère. Bien entendu, l'élaboration d'un foldamère de référence **L** incluant un motif pyridine-pyrrole-pyridine (**pyr-pyl-pyr**) par une voie de synthèse conventionnelle était une nécessité de façon à pouvoir établir sa structure supramoléculaire sans ambiguïté (**Figure 9**).

²⁰ Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7858-7859.

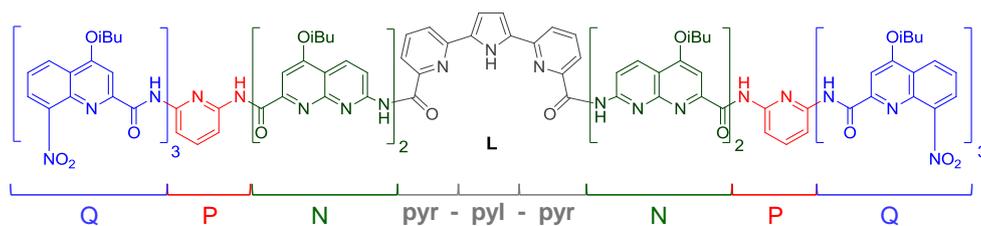


Figure 9 : Foldamère avec un espaceur central de type pyr-pyl-pyr

Les résultats plus qu'encourageants, que nous avons enregistrés avec le premier foldamère pyridazinique **K**, nous ont conduits ensuite à moduler la taille de ce nouveau récepteur moléculaire pour la reconnaissance stéréosélective de nouveaux ligands naturels. Pour cela, deux stratégies étaient envisageables :

- La première était de différencier les deux bras du foldamère de façon à élaborer des capsules dissymétriques de conformations variables. Pour cela, la synthèse d'un motif 3,6-bipyridinyl-pyridazine dicarboxylique **2** (**Figure 10**), pouvant être engagé successivement dans deux couplages peptidiques distincts, était une nécessité.
- La seconde possibilité, plus intuitive, consistait à proposer de nouveaux enchaînements hétérocycliques centraux **4** à **7** (**Figure 11**) pouvant être introduits au cœur du foldamère. Bien entendu, l'angle de courbure propre à chacun de ces motifs devait conduire les propriétés des capsules correspondantes.

La synthèse des premiers espaceurs centraux **1** à **3** devant être insérés dans la séquence oligoamidique fera l'objet du troisième chapitre et les premières études d'encapsulation sélective de substrats seront décrites. Les molécules choisies correspondent à des enchaînements alternés de type poly-azahétéromatique incluant des noyaux pyridiniques, pyridaziniques et pyrroliques avec à leurs extrémités des fonctions acides carboxyliques afin d'être liés au reste de l'enchaînement oligoamidique par couplage peptidique (**Figure 10**).

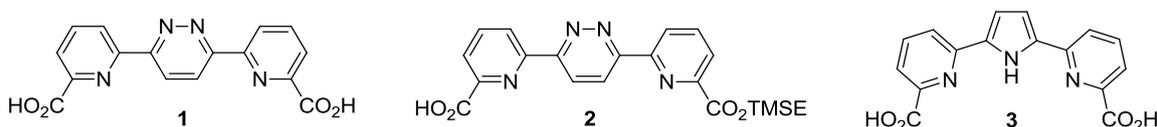


Figure 10 : Espaceurs centraux de foldamère

Afin d'élargir le volume de la cavité formée au cœur du foldamère, de nouveaux types d'espaceurs centraux **4** à **7** ont été proposés (**Figure 11**). Ces travaux feront l'objet du quatrième et dernier chapitre de ce mémoire.

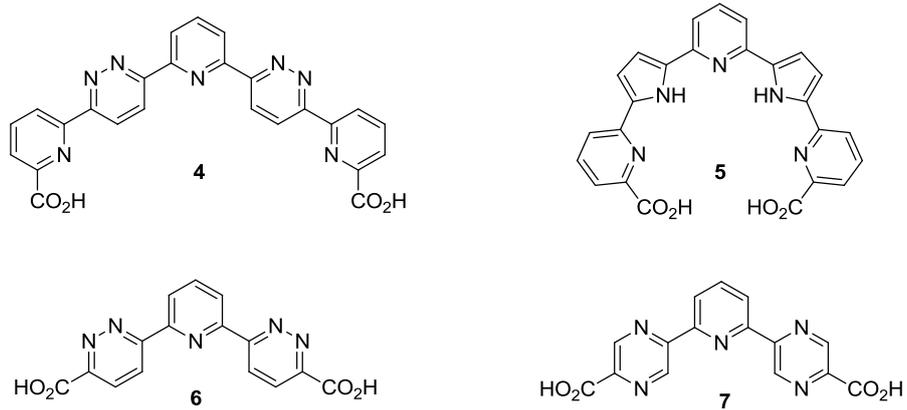


Figure 11 : Nouveaux espaceurs centraux choisis

Chapitre I – Les hétérocycles pyridazine et pyrrole : intérêts et méthodologies de synthèse

Ce premier chapitre présente les hétérocycles pyridazine et pyrrole en décrivant leurs intérêts respectifs dans les domaines biologiques, agrochimiques et en chimie supramoléculaire. Afin de parvenir à ces hétérocycles, leurs différentes voies de synthèse par construction de cycle et transformation d'hétérocycles seront décrites. En ce qui concerne les dérivés pyridaziniques, nous nous attacherons à décrire leurs réactivités et en particulier dans des réactions mettant en jeu des espèces organométalliques.

I. Intérêts des dérivés pyridaziniques et pyrroliques

Les cycles pyridaziniques et pyrroliques sont présents dans de nombreuses molécules possédant des applications dans des domaines aussi variés que ceux de la santé, de l'agrochimie, de la chimie supramoléculaire et des matériaux.

I.A. La pyridazine et ses dérivés

Le noyau pyridazinique se retrouve dans des composés mono- ou poly-cycliques. Les monopyridazines sont présentes dans des structures relativement simples alors que les polypyridazines se rencontrent principalement sous forme de structures non-macrocycliques.

I.A.1. Intérêts biologiques et agrochimiques

La majorité des molécules d'intérêts biologiques ou agrochimiques possédant un motif pyridazine est d'origine synthétique. Ceci explique un grand nombre d'ouvrages référencés dans la littérature.²¹ Il existe cependant des exemples de composés issus du milieu naturel.

I.A.1.1. Intérêts biologiques des pyridazines

Historiquement, le premier composé naturel isolé comportant cet hétérocycle est la Pyridazomycine **C9**, isolée de la bactérie *Streptomyces violaceoniger griseofuscus*.²² Ce dérivé possède des activités antifongiques et antibiotiques tout comme l'Azamerone **C10**,²³ terpénoïde isolé très récemment de la même souche bactérienne (**Figure 12**).

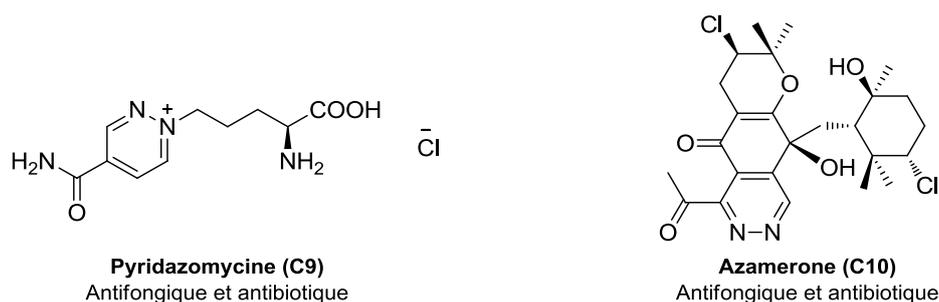


Figure 12 : Structures de la Pyridazomycine et de l'Azamerone

²¹ a) Heinisch, G.; Kopelent-Frank, H. *Pharmacologically active pyridazine derivatives Part 2, Progress in Medicinal Chemistry*; Ellis, G. P.; Luscombe D. K.; Elsevier, **1992**; Vol. 29. b) Elnagdi, M. H.; Al-Awadi, N. A.; Abdelhamid, I. A. *Recent Developments in Pyridazine and Condensed Pyridazine Synthesis*; WILEY-VCH Verlag, **2009**; Vol. 40.

²² a) Grote, R.; Chen, Y.; Zeeck, A.; Chen, Z.; Hner, H.; Mischnick-Lübbecke, P.; Nig, W. A. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 595-601. b) Bockholt, H.; Beale, J. M.; Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1648-1651.

²³ Winter, J. M.; Jansma, A. L.; Handel, T. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 767-770.

De manière générale, les activités biologiques exprimées par les composés incluant un cycle pyridazinique sont les suivantes :

- antihypertenseur,²⁴
- antiulcéreux,²⁵
- antidépresseur,²⁶
- antiépileptique,²⁷
- anti-inflammatoire,²⁸
- anticancéreux,²⁹
- antibiotique,³⁰
- traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson,³¹
- traitement des maladies respiratoires,³²
- traitement de l'obésité.³³

²⁴ a) Pifferi, G.; Parravicini, F.; Carpi, C.; Dorigotti, L. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 741-746. b) Coates, W. J.; Prain, H. D.; Reeves, M. L.; Warrington, B. H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1735-1741. c) Awadallah, F. M.; El-Eraky, W. I.; Saleh, D. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 14-21.

²⁵ a) Yamada, T.; Nobuhara, Y.; Shimamura, H.; Yoshihara, K.; Yamaguchi, A.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3433-3439. b) Sun, M.; Zhao, C.; Gfesser, G. A.; Thiffault, C.; Miller, T. R.; Marsh, K.; Wetter, J.; Curtis, M.; Faghih, R.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A.; Cowart, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6482-6490.

²⁶ a) Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, W. B.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lippa, A. S.; Greenblatt, E. N. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 592-600. b) Kneubuehler, S.; Thull, U.; Altomare, C.; Carta, V.; Gaillard, P.; Carrupt, P.-A.; Carotti, A.; Testa, B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3874-3883. c) Alhambra, C.; Becker, C.; Blake, T.; Chang, A.; Damewood Jr, J. R.; Daniels, T.; Dembofsky, B. T.; Gurley, D. A.; Hall, J. E.; Herzog, K. J.; Horchler, C. L.; Ohnmacht, C. J.; Schmiesing, R. J.; Dudley, A.; Ribadeneira, M. D.; Knappenberger, K. S.; Maciag, C.; Stein, M. M.; Chopra, M.; Liu, X. F.; Christian, E. P.; Arriza, J. L.; Chapdelaine, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2927-2938.

²⁷ a) Toja, E.; Tarzia, G.; Barone, D.; Luzzani, F.; Gallico, L. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1314-1319. b) Hallot, A.; Brodin, R.; Merlier, J.; Brochard, J.; Chambon, J. P.; Biziere, K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 369-375. c) Harrison, P. W.; Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Mátyus, P.; Wong, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 651-662. d) Hu, T.; Stearns, B. A.; Campbell, B. T.; Arruda, J. M.; Chen, C. X.; Aiyar, J.; Bezverkov, R. E.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Liu, W. S.; Venkatraman, S.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2031-2034.

²⁸ a) Dolle, R. E.; Hoyer, D.; Rinker, J. M.; Ross, T. M.; Schmidt, S. J.; Helaszek, C. T.; Ator, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1003-1006. b) Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y.-Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungate, R.; Dominguez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2409-2413. c) Hu, W.; Ralay Ranaivo, H.; Roy, S. M.; Behanna, H. A.; Wing, L. K.; Munoz, L.; Guo, L.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 414-418.

²⁹ a) Chen, Z.; Kim, S.-H.; Barbosa, S. A.; Huynh, T.; Tortolani, D. R.; Leavitt, K. J.; Wei, D. D.; Manne, V.; Ricca, C. S.; Gullo-Brown, J.; Poss, M. A.; Vaccaro, W.; Salvati, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 628-632. b) Xia, Z.; Farhana, L.; Correa, R. G.; Das, J. K.; Castro, D. J.; Yu, J.; Oshima, R. G.; Reed, J. C.; Fontana, J. A.; Dawson, M. I. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3793-3816.

³⁰ Thaker, H. D.; Sgolastra, F.; Clements, D.; Scott, R. W.; Tew, G. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2241-2254.

³¹ a) Sharples, C. G. V.; Karig, G.; Simpson, G. L.; Spencer, J. A.; Wright, E.; Millar, N. S.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3235-3245. b) Novaroli, L.; Daina, A.; Favre, E.; Bravo, J.; Carotti, A.; Leonetti, F.; Catto, M.; Carrupt, P.-A.; Reist, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6264-6272.

³² Brown, R. N.; Cameron, R.; Chalmers, D. K.; Hamilton, S.; Luttick, A.; Krippner, G. Y.; McConnell, D. B.; Nearn, R.; Stanislawski, P. C.; Tucker, S. P.; Watson, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2051-2055.

³³ Liu, G.; Lynch, J. K.; Freeman, J.; Liu, B.; Xin, Z.; Zhao, H.; Serby, M. D.; Kym, P. R.; Suhar, T. S.; Smith, H. T.; Cao, N.; Yang, R.; Janis, R. S.; Krauser, J. A.; Cepa, S. P.; Beno, D. W. A.; Sham, H. L.; Collins, C. A.; Surowy, T. K.; Camp, H. S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3086-3100.

Voici quelques exemples de structures pyridaziniques possédant les activités décrites précédemment (**Figure 13**).

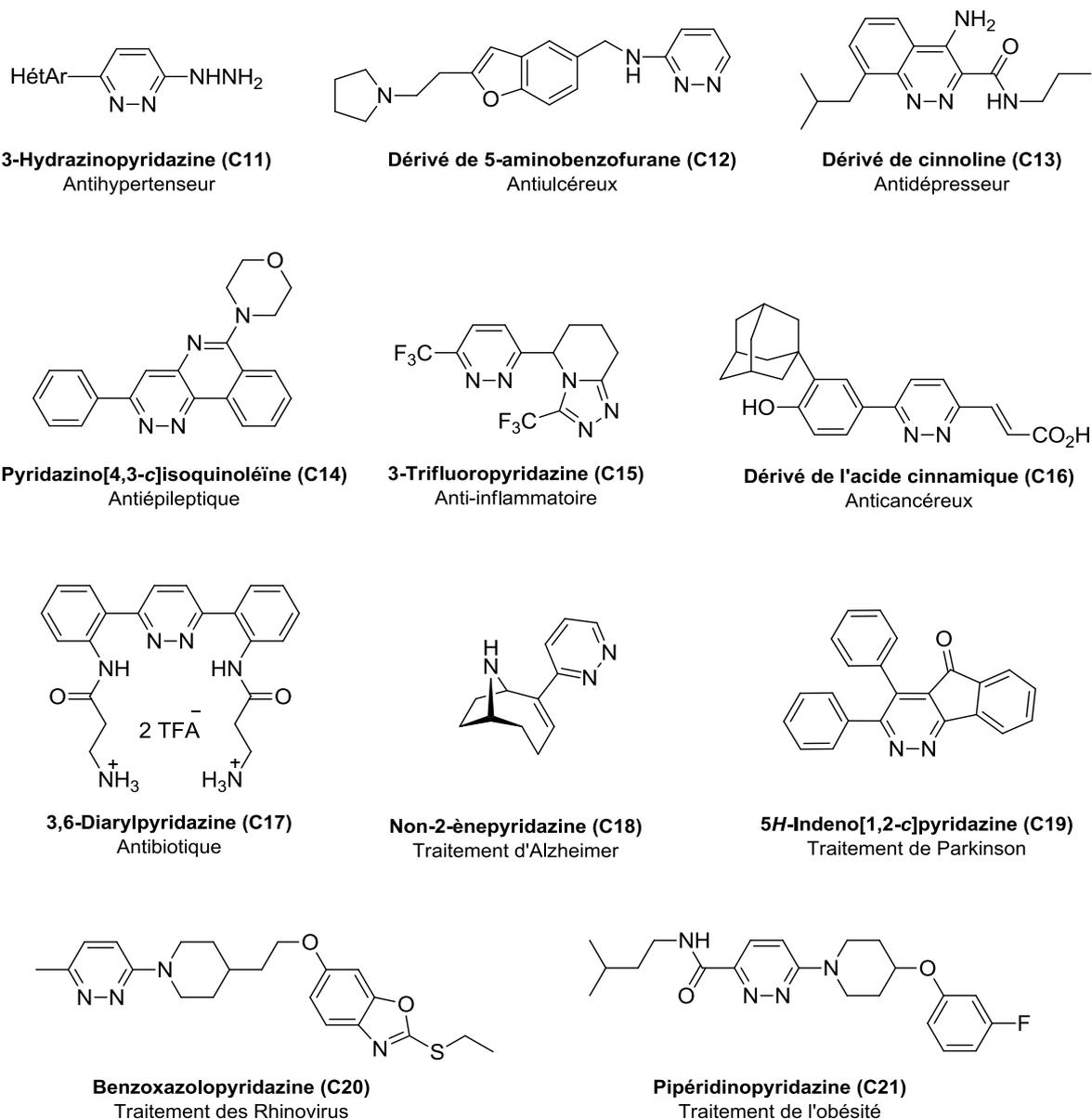


Figure 13 : Structures de dérivés pyridaziniques à activité biologique

Il existe également des dérivés pyridaziniques complexés à des métaux comme le cuivre³⁴ (**C22**) et le fer³⁵ (**C23**) avec des applications contre la leucémie et le cancer du côlon (**Figure 14**). D'autres complexes métalliques à base de zinc, nickel, cobalt et cadmium (**C24**) ont été étudiés pour leurs activités antifongiques et antibactériennes.³⁶

³⁴ Sung, N.-D. *PCT Int. Appl.* **2007**, WO 2007007943 A1.

³⁵ Easmon, J.; Pürstinger, G.; Heinisch, G.; Roth, T.; Fiebig, H. H.; Holzer, W.; Jäger, W.; Jenny, M.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2164-2171.

³⁶ Sönmez, M.; Berber, İ.; Akbaş, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 101-105.

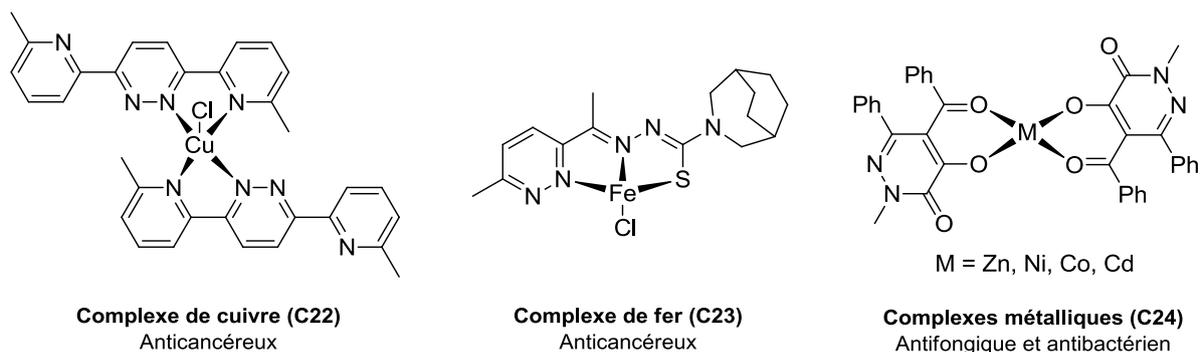


Figure 14 : Complexes métalliques de pyridazines à activité biologique

Plusieurs dérivés pyridaziniques sont déjà au stade d'étude clinique voir même commercialisés en tant que médicaments. Les composés les plus représentatifs possèdent des activités biologiques comme antibiotique³⁷ (Cefozopran **C25**, 4^{ème} génération de céphalosporine), antidépresseur³⁸ (Pipofezine - Azafen® **C26**, inhibiteur du recaptage de la sérotonine) ou antihypertenseur³⁹ (Hydralazine **C27**, Cadralazine **C28** et Endralazine **C29**, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) (**Figure 15**).

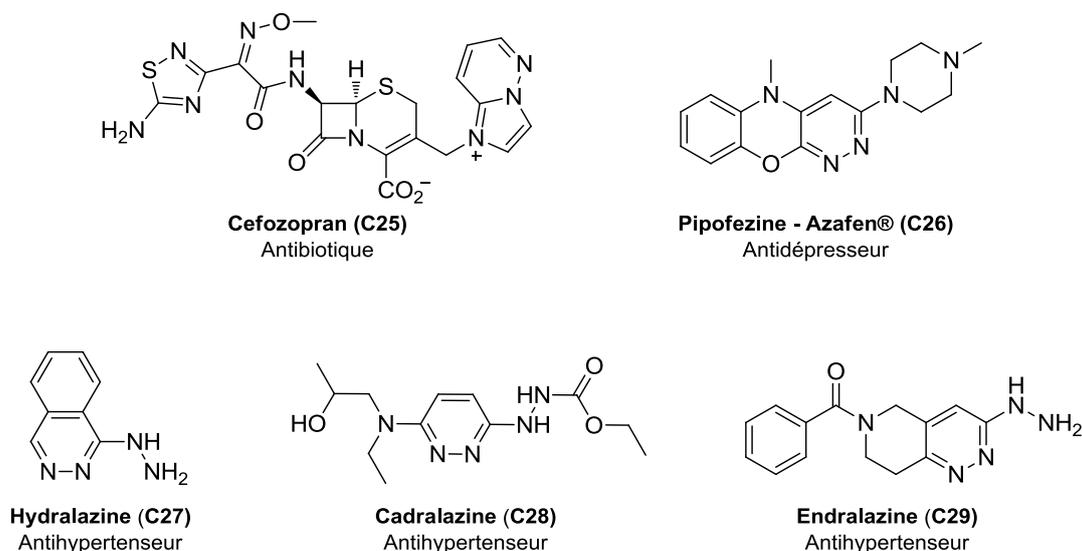


Figure 15 : Structures de divers médicaments avec un cycle pyridazine

La grande réactivité et fonctionnalisation possibles du cycle pyridazinique justifie la grande variété d'activité biologique rencontrée.

³⁷ a) Miyake, A.; Yoshimura, Y.; Yamaoka, M.; Nishimura, T.; Hashimoto, N.; Imada, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 709-720. b) Nakao, M.; Noji, Y.; Iwahi, T.; Yamazaki, T. *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *29*, 509-518.

³⁸ Aleeva, G.; Molodavkin, G.; Voronina, T. *B. Exp. Biol. Med+*. **2009**, *148*, 54-56.

³⁹ a) Semeraro, C.; Dorigotti, L.; Banfi, S.; Carpi, C. *J. Cardiovasc. Med.* **1981**, *3*, 455-467. b) Cohn, J. N.; Carson, P. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001017528 A1.

I.A.1.2. Intérêts agrochimiques des pyridazines

Il existe un grand nombre de composés incluant le motif pyridazine dans le domaine agrochimique. La première structure décrite pour son activité d'herbicide est le Chloridazon **C30**,⁴⁰ utilisé dans les cultures de betteraves sucrières et fourragères. D'autres herbicides⁴¹ (Norflurazon **C31**, l'Oxapyrazon **C32**, Flufenpyr **C33**, Credazine **C34**, Pyridafol **C35** et Pyridate **C36**) ainsi que des fongicides (Diclomezine **C37**) sont actuellement utilisés (**Figure 16**).

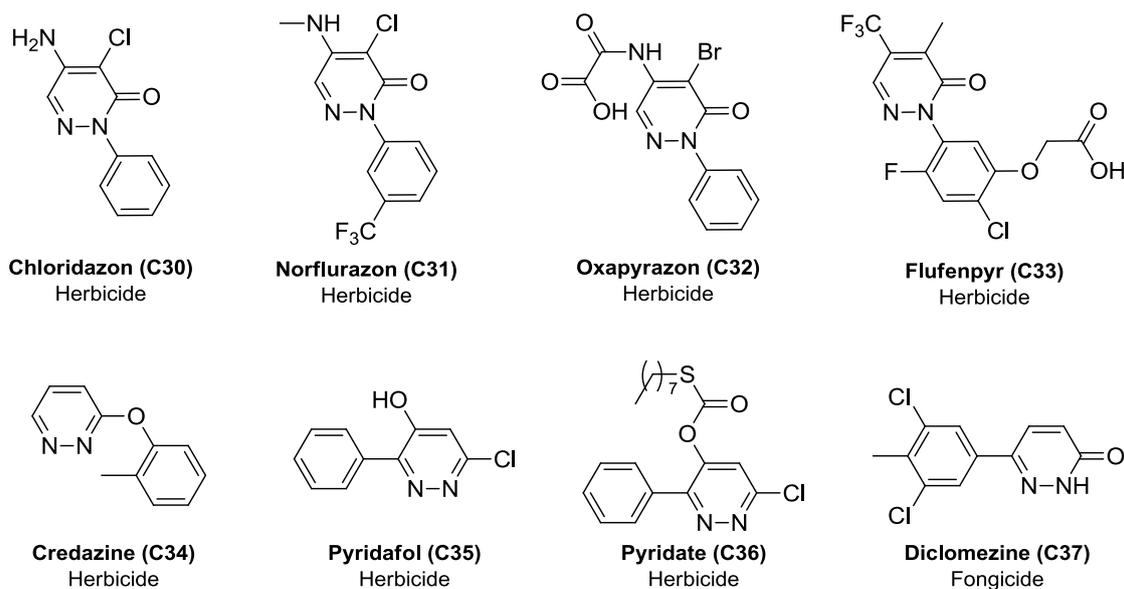


Figure 16 : Structures de dérivés pyridaziniques en agrochimie

Outre ces diverses applications en biologie et en agrochimie, le motif pyridazine se retrouve également au sein de composés dans le domaine de la chimie supramoléculaire pour des applications multiples.

I.A.2. Intérêts en chimie supramoléculaire

Le domaine de la chimie supramoléculaire connaît des applications dans les matériaux (propriété photoluminescente, auto-cicatrisante...), les capteurs de substrats biologiques, les mimes de la photosynthèse, la médecine (liposomes et cyclodextrines pour la vectorisation) et dans la catalyse (conception d'enzymes artificielles et de réactifs moléculaires).

⁴⁰ Sandmann, G.; Kunert, K. J.; Böger, P. *Pest. Biochem. Physiol.* **1981**, *15*, 288-293.

⁴¹ Xu, H.; Hu, X.-H.; Zou, X.-M.; Liu, B.; Zhu, Y.-Q.; Wang, Y.; Hu, F.-Z.; Yang, H.-Z. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 6567-6572.

Les dérivés pyridaziniques présents dans des structures supramoléculaires peuvent être classés en deux catégories. Les composés sont synthétisés par auto-assemblage autour de métaux ou auto-organisés par des interactions de type non-covalentes intra- ou inter-moléculaire (liaison hydrogène, recouvrement par π - π Stacking ou interactions dipôle-dipôle). Ainsi, différentes structures sont obtenues comme des grilles, des hélices ou des films.

1.A.2.1. Structures complexées à des métaux à propriété électronique

Les composés comportant un ou plusieurs cycles pyridaziniques peuvent se retrouver chélatés à des métaux afin de former des structures possédant diverses applications comme dans l'électronique organique. En effet, Kropf *et al.*⁴² ont développé un complexe de 3,3'-bipyridazines linéaires avec du ruthénium **C38** servant de sensibilisateurs pour mimer la réaction de photosynthèse (**Schéma 4**). Afin de tester ce modèle, deux réactions types ont été étudiées : les réductions sacrificielles de l'eau en dihydrogène et du dioxyde de carbone en méthane par irradiation lumineuse.

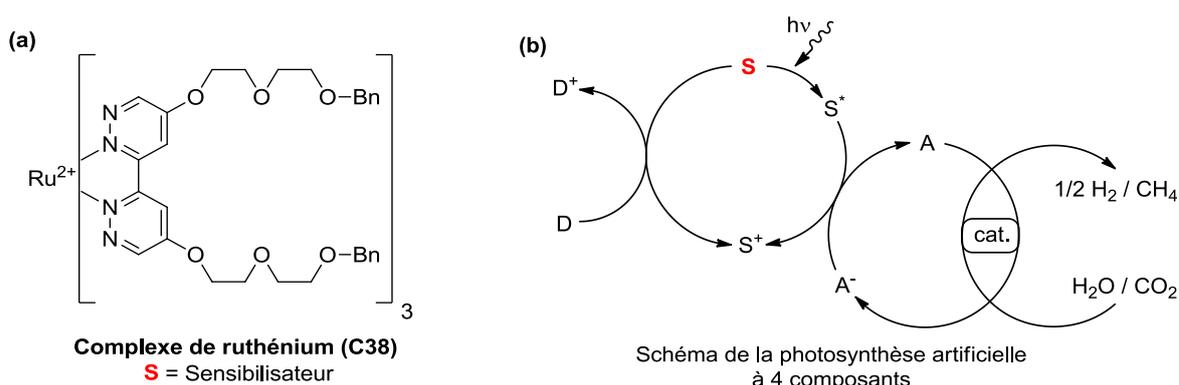


Schéma 4 : Complexe de pyridazine (a) et réaction étudiée pour la photosynthèse artificielle (b)

La réaction oxydoréductrice étudiée pour mimer la photosynthèse fait apparaître quatre espèces : un donneur d'électrons D (EDTA ou TEOA), un sensibilisateur **S** **C38**, un accepteur d'électrons A (MV^{2+}) et un catalyseur ($TiO_2(P25)-Pt$). Les résultats sont comparés avec un sensibilisateur standard, le $Ru(bpy)_3^{2+}$, utilisé en premier lieu par Grätzel.⁴³ Pour la réduction de l'eau en dihydrogène, le sensibilisateur **C38** reste moins efficace que le $Ru(bpy)_3^{2+}$ avec quatre fois moins de dihydrogène produit. La réaction de réduction du dioxyde de carbone en méthane montre des résultats plus intéressants. Le sensibilisateur **C38** possède une activité trois fois supérieure au $Ru(bpy)_3^{2+}$.

⁴² Kropf, M.; van Loyen, D.; Schwarz, O.; Durr, H. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5499-5505.

⁴³ Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *91*, 759-765.

Liu *et al.*⁴⁴ ont décrit un complexe d'argent **C39** à base de pyridazine et de pyridine (Py) afin de former des agrégats possédant, à l'état solide, des propriétés de luminescence (**Figure 17**). Cependant, il n'y a que peu d'explications sur le mécanisme de fluorescence.

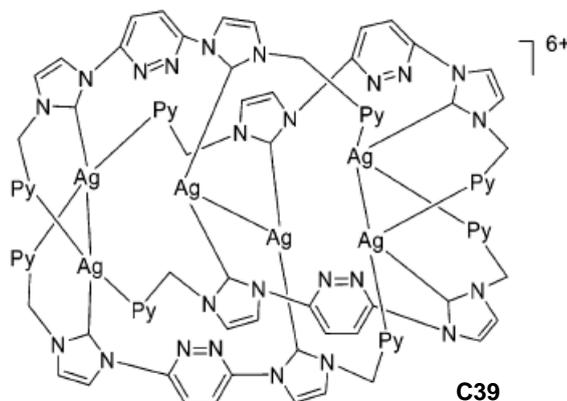


Figure 17 : Agrégat Ag-Ag stabilisé par des carbènes à base de pyridazines

D'autres complexes métalliques de cuivre **C40**, de nickel **C41** et d'iridium **C42**, incluant des bipyridazines linéaires, ont été décrits pour leurs propriétés électronique et électrochimique (**Figure 18**).⁴⁵

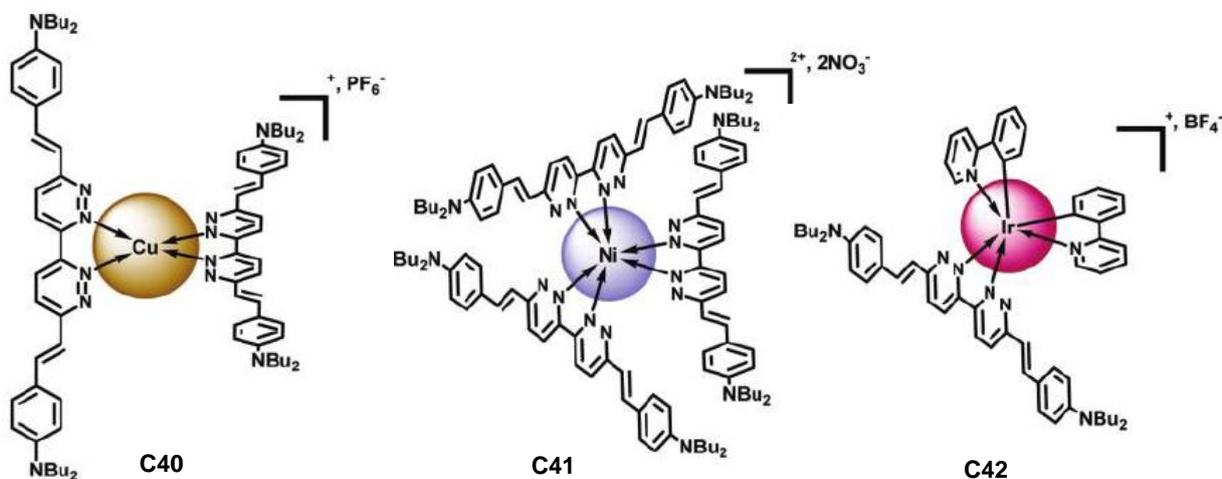


Figure 18 : Complexes de pyridazines à propriétés électronique et électrochimique

Ces complexes métalliques peuvent être utilisés pour la synthèse de films organiques solvants-sensitifs grâce à la fluorescence solvatochromique des ligands.⁴⁶ La bipyridazine

⁴⁴ Liu, B.; Chen, W.; Jin, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 3660-3667.

⁴⁵ Lincker, F. d. r.; Kreher, D.; Attias, A.-J.; Do, J.; Kim, E.; Hapiot, P.; Lemaître, N. I.; Geffroy, B.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3991-4001.

⁴⁶ Do, J.; Huh, J.; Kim, E. *Langmuir* **2009**, *25*, 9405-9412.

C43, en solution dans différents solvants (CHCl_3 , AcOEt, DCM et DMSO) et après irradiation lumineuse, donne des spectres de fluorescence différents (**Figure 19**). Le but est de pouvoir réaliser des capteurs pour des applications en biologie.⁴⁷

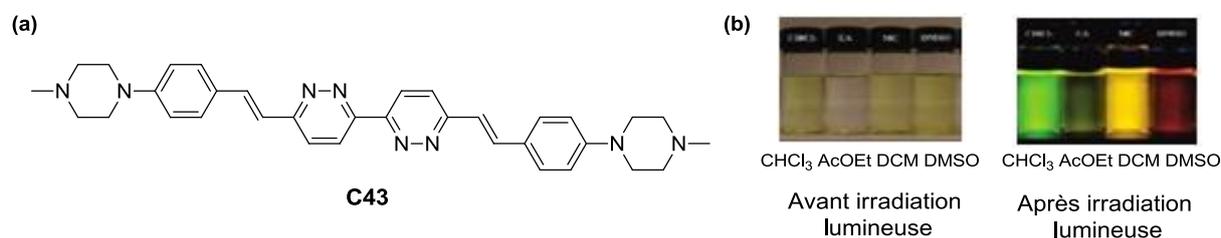


Figure 19 : Ligand bipyridazinique (a) et fluorescence solvatochromique du ligand (b)

I.A.2.2. Structures complexées à des métaux pour la catalyse

Les structures pyridaziniques chélatées à des métaux peuvent servir de catalyseurs comme par exemple dans des réactions d'oxydation et d'addition énantiosélective. Catalano *et al.*⁴⁸ ont développé un catalyseur hétéroleptique au ruthénium **C44**, comportant une di(pyridinyl)pyridazine et une terpyridine comme ligands, pour l'oxydation d'alcools benzyliques primaires et secondaires respectivement en aldéhydes et cétones (**Schéma 5**).

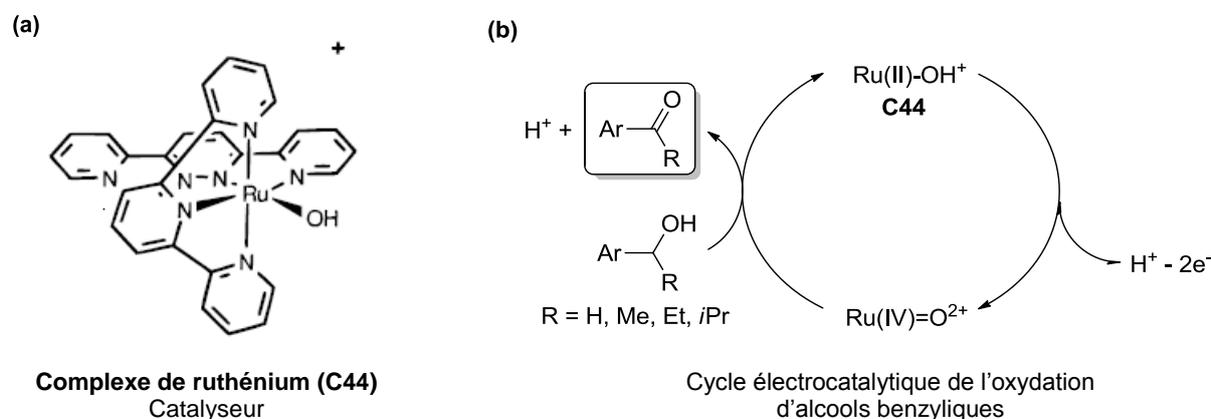


Schéma 5 : Représentations du complexe de pyridazine (a) et de l'oxydation catalytique d'alcools (b)

La réaction se déroule sous la forme d'un cycle électrocatalytique. Le catalyseur Ru(II)=OH^+ **C44** est oxydé à l'électrode en Ru(IV)=O^{2+} qui oxyde ensuite l'alcool benzylique en aldéhyde ou en cétone correspondante. Le catalyseur réduit **C44** est alors ré-oxydé à

⁴⁷ Kim, Y.; Do, J.; Kim, J.; Yang, S. Y.; Malliaras, G. G.; Ober, C. K.; Kim, E. *Jpn. J. Appl. Phys.* **2010**, *49*, 01AE10-01-01AE10-10.

⁴⁸ a) Catalano, V. J.; Heck, R. A.; Immoos, C. E.; Ohman, A.; Hill, M. G. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2150-2157. b) Catalano, V. J.; Heck, R. A.; Öhman, A.; Hill, M. G. *Polyhedron* **2000**, *19*, 1049-1055.

l'électrode pour un nouveau cycle d'oxydation. Plusieurs alcools benzyliques ont été utilisés et la cinétique de la réaction d'oxydation est d'autant plus lente que ces derniers sont encombrés en position benzylique.

Zhang *et al.*⁴⁹ ont décrit un catalyseur au cuivre chiral **C45**, contenant des phthalazines, utilisé pour réaliser une addition énantiosélective sur des cétones α,β -insaturées. La réaction mise en jeu se déroule entre le diéthylzinc et différentes benzylidène acétones avec de bons rendements (70 - 90%) et une bonne énantiosélectivité (ee 87 - 95%) (**Schéma 6**).

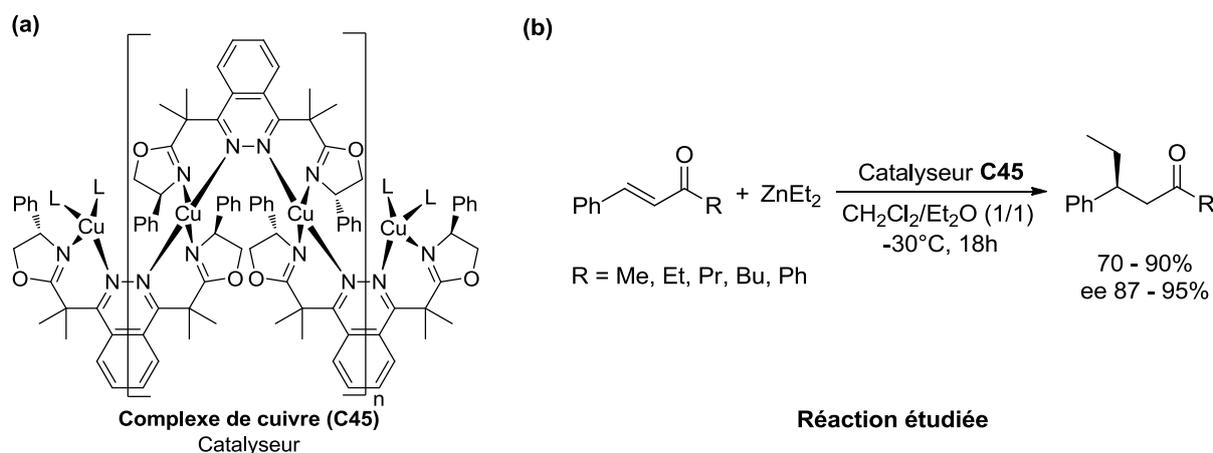


Schéma 6 : Complexe de cuivre (a) et réaction d'addition énantiosélective étudiée (b)

I.A.2.3. Structures complexées à des métaux pour la synthèse de grilles

Il existe toutefois des structures contenant un ou plusieurs cycles pyridaziniques et qui, grâce à un cation métallique, permettent de former des assemblages supramoléculaires de plus grande taille sous forme de grilles ou d'hélices. Ces architectures supramoléculaires sont régies non-seulement par la nature du métal mais également par le ratio ligand/métal.

En 1992, Youinou *et al.*⁵⁰ ont décrit la synthèse d'une grille $[2 \times 2]\text{-Ag}^I_4$ **C47** par l'association de la di(pyridinyl)pyridazine **C46** et d'ions argent(I) avec un rendement de 85% (**Schéma 7, a**). En 1994, le même groupe⁵¹ a montré la possibilité de faire réagir une bipyridazine **C48** et des ions argent (I) afin de former une grille $[3 \times 3]\text{-Ag}^I_9$ **C49** avec un rendement de 99% (**Schéma 7, b**). Puis, en vue de générer une grille mixte $[3 \times 2]\text{-Ag}^I_6$ **C50**, une réaction multi-composante a été effectuée en présence des ligands **C46**, **C48** et d'ions

⁴⁹ Zhang, L.; Yang, G.; Shen, C.; Arghib, S.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2375-2378.

⁵⁰ Youinou, M. T.; Rahmouni, N.; Fischer, J.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 733-735.

⁵¹ Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Fischer, J.; Youinou, M.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2284-2287.

argents (I) dans un ratio 2/3/6 (Schéma 7, c).⁵² Dans ces conditions, il est possible de synthétiser trois grilles : **C47**, **C49** et **C50** avec des rendements statistiques respectivement de 36%, 16% et 48%. De façon surprenante, les rendements des produits obtenus, mentionnés entre parenthèses, montrent la formation presque exclusive à 90% de la grille souhaitée **C50**.

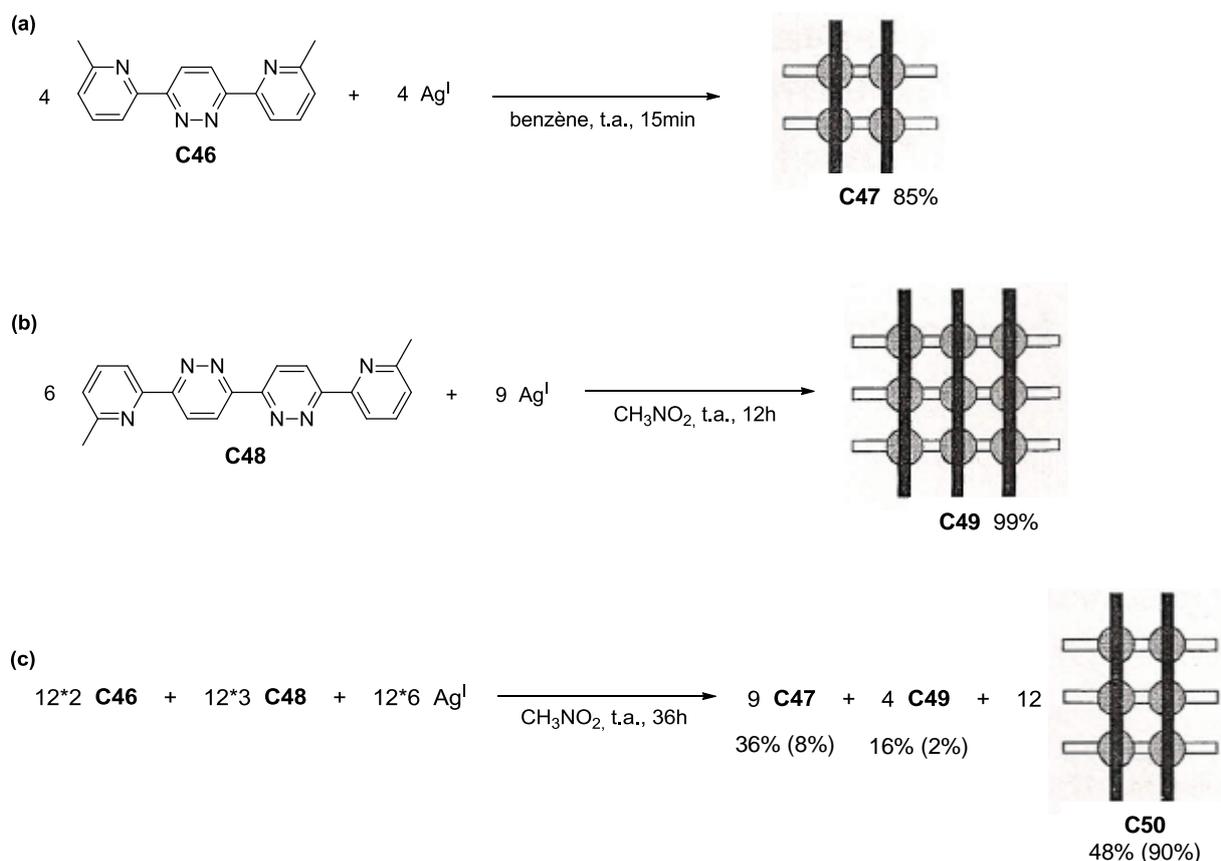


Schéma 7 : Synthèse de grilles par auto-assemblage autour d'un métal

D'autres types d'architectures métallées peuvent être générées en jouant sur le ratio ligand/métal. Marquis *et al.*⁵³ ont étudié, par RMN ¹H, la réaction d'auto-assemblage du ligand tritopique **C48** autour de l'ion argent (I) en augmentant progressivement la quantité de métal (Schéma 8). Ils ont ainsi montré la formation successive de deux espèces : en premier lieu la grille [3x2]-Ag^I₆ **C51** dans un ratio **C48**/Ag^I 1/1 puis en second lieu la grille [3x3]-Ag^I₉ **C49** dans un ratio **C48**/Ag^I 2/3.

⁵² Baxter, P. N. W.; Lehn, J. M.; Kneisel, B. O.; Fenske, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1978-1981.

⁵³ Marquis, A.; Kintzinger, J. P.; Graff, R.; Baxter, P. N. W.; Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2760-2764.

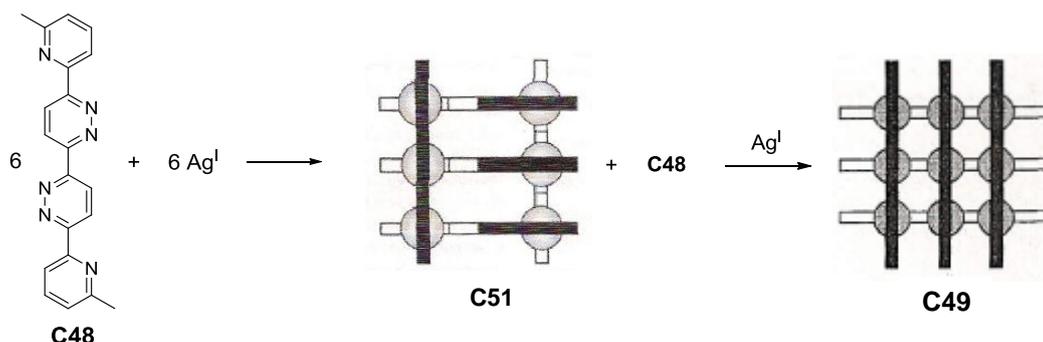


Schéma 8 : Evolution de la formation de grilles en fonction du ratio ligand/métal

Dans le cas de ligands possédant plus de sites de complexation, il est possible de former des amas supramoléculaires de plus grande taille de type grille et aussi de type hélicoïdal. Un exemple d'auto-assemblage du ligand pyridazinique pentatopique **C52** avec l'ion argent (I) montre que la quadruple hélice **C53** formée (ratio **C52**/ Ag^{I} 2/5) est en équilibre avec la grille **C54** (ratio **C52**/ Ag^{I} 9/20) (**Schéma 9**).⁵⁴

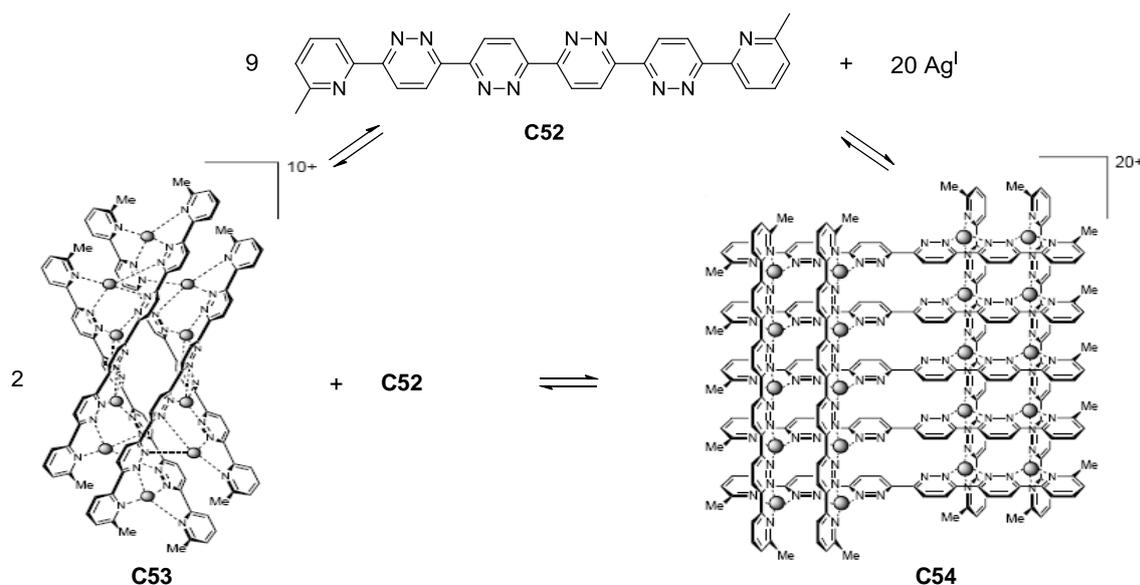


Schéma 9 : Equilibre entre les formes hélicoïdale et grille

Récemment, des grilles supramoléculaires constituées de ligands mono- ou bi-pyridaziniques ont été synthétisées par auto-assemblage grâce à des liens de type liaison hydrogène⁵⁵ ou par π - π Stacking comme l'agencement de Jean-Marie Lehn¹⁵ mentionné dans la **présentation du sujet de recherche**.

⁵⁴ Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4510-4517.

⁵⁵ a) Hoogenboom, R.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4887-4896. b) Domasevitch, K. V.; Gural'skiy, I. y. A.; Solntsev, P. V.; Rusanov, E. B.; Krautscheid, H.; Howard, J. A. K.; Chernega, A. N. *Dalton Trans.* **2007**, 3140-3148.

I.B. Le pyrrole et ses dérivés

Tout comme le motif pyridazine, le noyau pyrrolique est un élément constitutif de nombreux composés mono- ou poly-cyclique. Les polypyrroles se rencontrent particulièrement sous forme de structures macrocycliques de type porphyrine.

I.B.1. Intérêts biologiques et agrochimiques

La plupart des composés d'intérêts biologiques ou agrochimiques présentant un motif pyrrole sont directement issus du milieu naturel.⁵⁶

I.B.1.1. Intérêts biologiques des structures pyrroliques non-macrocycliques

En raison du grand nombre de structures incluant le cycle pyrrolique, nous ne décrivons que les composés avec les activités biologiques les plus représentatives : anticancéreuse et antibiotique. Les pyrroles à activité antitumorale^{56a} sont classés en sept grandes familles : Lukianols, Lamellarines, Ningalines, Polycitones, Storniamides, Dicytodendrines, acide Lycogalique et Halituline, dont voici quelques exemples (**Figure 20**).

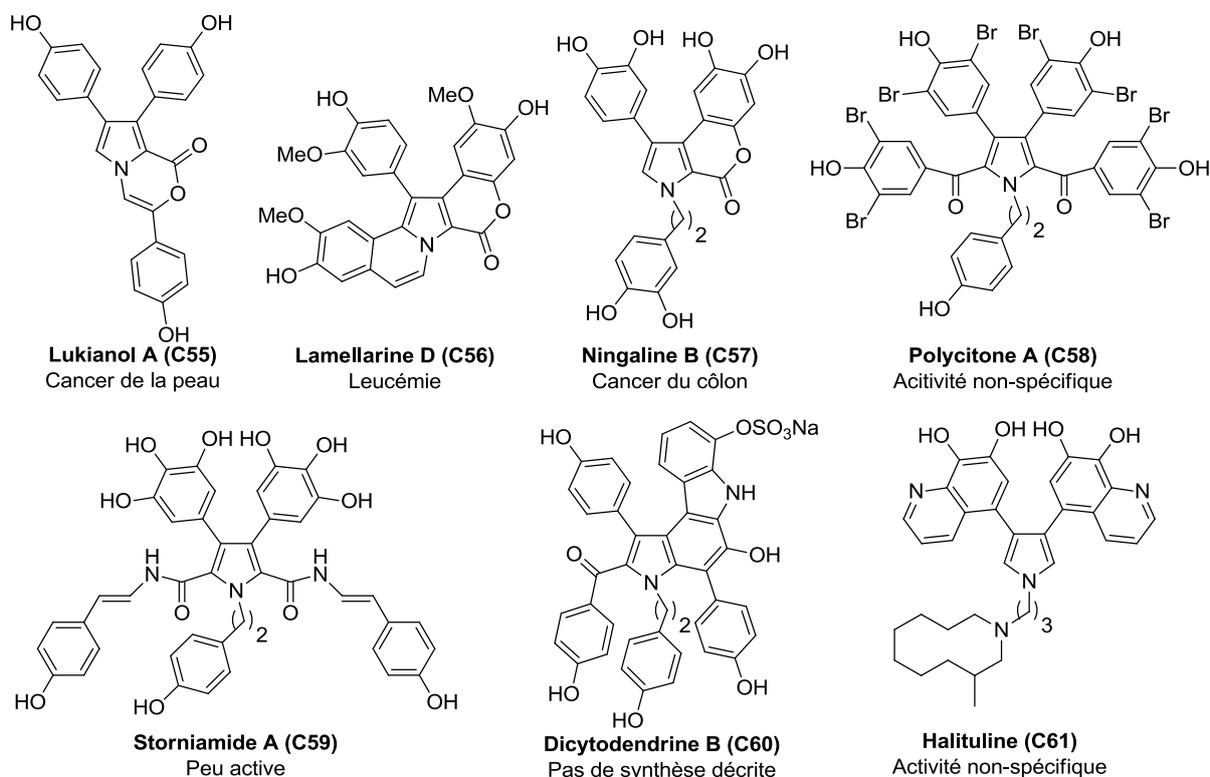


Figure 20 : Structures de dérivés pyrroliques à activité anticancéreuse

⁵⁶ a) Gupton, J. *Pyrrole Natural Products with Antitumor Properties*; Springer Berlin / Heidelberg, **2006**; Vol. 2.
b) Young, I. S.; Thornton, P. D.; Thompson, A. *Synthesis of natural products containing the pyrrolic ring*; The Royal Society of Chemistry, **2010**; Vol. 27.

La famille des Lukianols a été découverte par Yoshida *et al.*⁵⁷ en 1992 et extraite d'un organisme marin, les Ascidians. Le Lukianol A **C55** a montré des activités intéressantes envers la lignée cellulaire du cancer de la peau KB (CMI = 1 µg/mL) par comparaison avec la molécule de référence, la dacarbazine (CMI = 2 µg/mL). La famille des Lamellarines compte trente dérivés dont le premier fut isolé par l'équipe d'Andersen⁵⁸ en 1985. Parmi ces alcaloïdes, la Lamellarine D **C56** présente une activité cytotoxique comparable au camptothecin (composé de référence), inhibant l'enzyme topoisomerase I, sur les cellules cancéreuses leucémiques P388 (CI₅₀ = 10 nM).⁵⁹ L'isolement et la caractérisation des Ningalines ont été décrites par le groupe de Kang⁶⁰ en 1997. Parmi les quatre dérivés de cette famille, la Ningaline B **C57** montre une activité antitumorale modérée sur les cellules cancéreuses de la peau HCT116 (CI₅₀ = 12 µM)^{4,8c} par rapport au taxol (CI₅₀ = 5 ηM). En ce qui concerne les Polycitones, dont la structure a été déterminée par Rudi *et al.*⁶¹ en 1994, le Polycitone A **C58** possède une activité inhibitrice (CI₅₀ = 10 µg/mL) sur la croissance du virus SV40 responsable de plusieurs cancers.⁶²

Le Storniamide A **C59**, de la famille des Storniamides, isolé d'une éponge de Patagonie en 1996 par Palermo *et al.*,⁶³ présente peu d'activité envers les cellules leucémiques L1210 et du côlon HCT116.⁴ La Dicytodendrine B **C60**, isolée récemment par l'équipe de Warabi,⁶⁴ inhibe les télomérases, enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN et présentes dans 90% des cellules cancéreuses. Pour finir, l'Halituline **C61**, extraite d'une éponge marine en 1999 par Kashman *et al.*,⁶⁵ présente des activités envers les cancers du côlon, des poumons, les leucémies et les mélanomes.

⁵⁷ a) Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721-1725. b) Davidson, B. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771-1791.

⁵⁸ Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.

⁵⁹ a) Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392-7399. b) Tardy, C.; Facompré, M.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; García-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jiménez, J. A.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697-1712.

⁶⁰ Kang, H.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254-3262.

⁶¹ Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *Ibid.* **1994**, *59*, 999-1003.

⁶² Shoshana, L.; Amira, R.; Yoel, K.; Amnon, H. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85-92.

⁶³ Palermo, J. A.; Rodríguez Brasco, M. F.; Seldes, A. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727-2734.

⁶⁴ Warabi, K.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765-2770.

⁶⁵ Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, M. D. G.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997-1000.

Quant aux molécules antibiotiques^{56b} illustrées sur la **Figure 21**, elles sont également réparties en sept grandes familles : Longamides, Néopyrrolomycines, Manzacidines, Marinopyrroles, Nagelamides, Staurosporine et Rebeccamycin, Prodigiosine et Violacein.

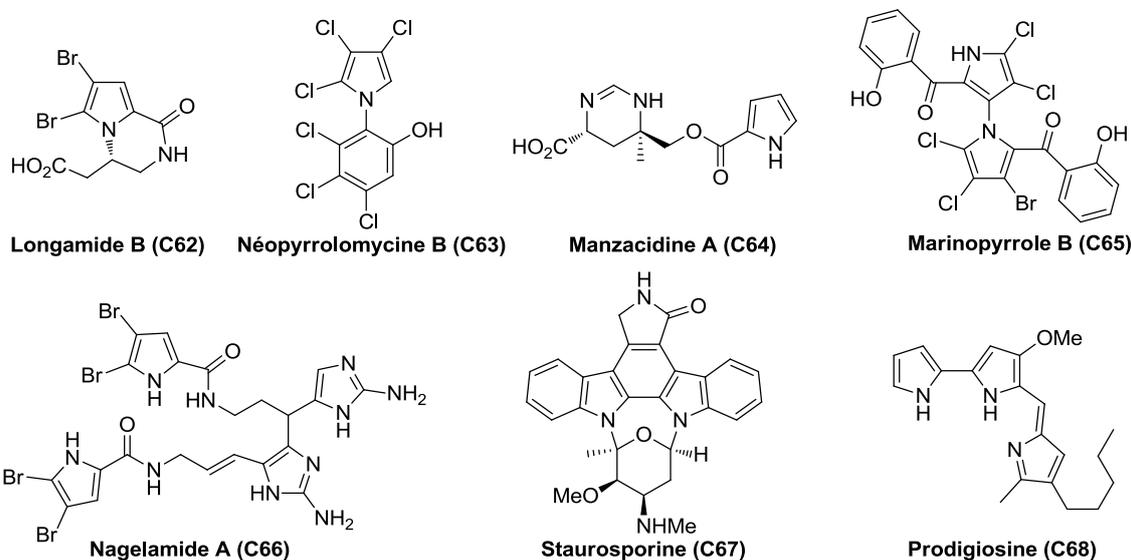


Figure 21 : Structures de dérivés pyrroliques à activité antibiotique

Par rapport aux composés à activité antitumorale décrits précédemment, contenant un unique cycle pyrrolique, ceux à activité antibiotique correspondent à des mono-, bi- et terpyrroles agissant sur différentes souches bactériennes (*B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *C. albicans*).⁶⁶

Tout comme les dérivés pyridaziniques, des molécules avec un cycle pyrrolique sont présentes au stade d'étude clinique ou commercialisées en tant que médicaments. Certains composés traitent l'hypercholestérolémie⁶⁷ (Atorvastatin - Lipitor® **C69**, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase) ou sont des antibiotiques⁶⁸ (Chlorobiocine **C70** et Coumermycine **C71**, aminocoumarines inhibiteurs de l'ADN gyrase de la souche bactérienne *Escherichia coli*) (**Figure 22**).

⁶⁶ a) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 122-125. b) Hopp, D. C.; Rhea, J.; Jacobsen, D.; Romari, K.; Smith, C.; Rabenstein, J.; Irigoyen, M.; Clarke, M.; Francis, L.; Luche, M.; Carr, G. J.; Mocek, U. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 276-279. c) Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574-4576. d) Hughes, C. C.; Prieto-Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629-631. e) Endo, T.; Tsuda, M.; Okada, T.; Mitsuhashi, S.; Shima, H.; Kikuchi, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. i. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1262-1267. f) Howard-Jones, A. R.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12289-12298. g) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642.

⁶⁷ Nawrocki, J. W.; Weiss, S. R.; Davidson, M. H.; Sprecher, D. L.; Schwartz, S. L.; Lupien, P.-J.; Jones, P. H.; Haber, H. E.; Black, D. M. *Arterioscl. Throm. Vas.* **1995**, *15*, 678-682.

⁶⁸ Hooper, D. C.; Wolfson, J. S.; McHugh, G. L.; Winters, M. B.; Swartz, M. N. *Antimicrob. Agents Ch.* **1982**, *22*, 662-671.

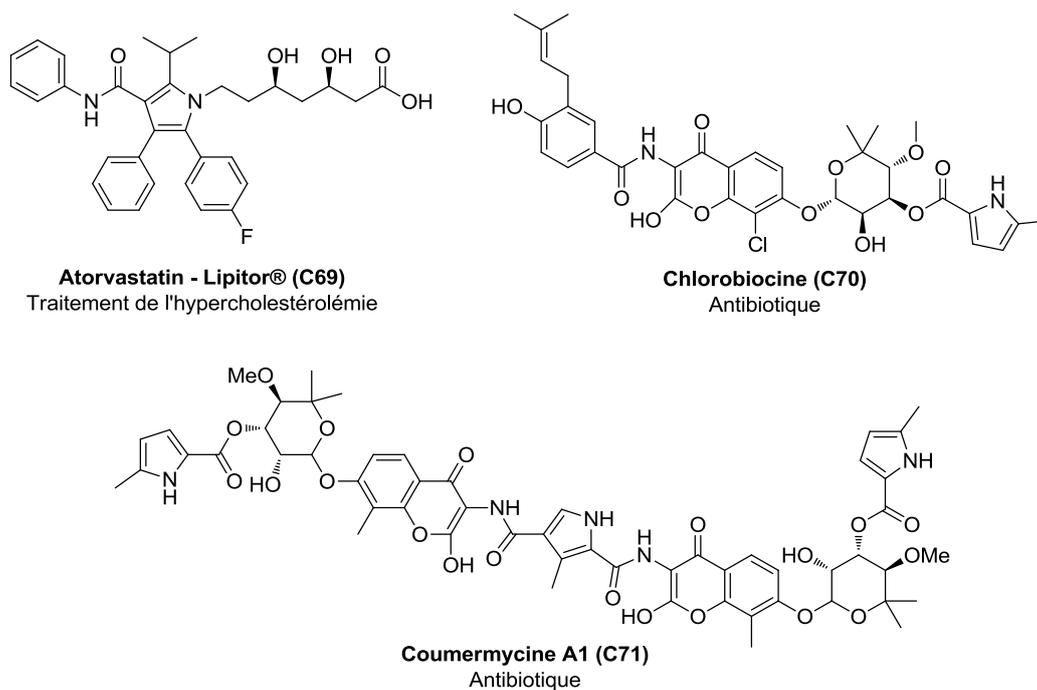


Figure 22 : Structures de divers médicaments avec un ou plusieurs cycles pyrroliques

I.B.1.2. Intérêts biologiques des structures pyrroliques cycliques

La famille des macrocycles tétrapyrroliques, les porphyrines et chlorines, joue un rôle très important dans le domaine du vivant. En effet, ces composés naturels offrent un site de complexation tétracoordiné régissant beaucoup de processus et de réactions biochimiques.⁶⁹

L'hème de type b **C72**,⁷⁰ contenue dans l'hémoglobine et la myoglobine est une porphyrine de fer permettant le transport du dioxygène dans le système sanguin des mammifères. La chlorophylle α **C73**,⁷¹ porphyrine de magnésium, est utilisée dans le monde végétal comme pigment pour le transfert d'électrons lors de la photosynthèse. La vitamine B₁₂ **C74**,⁷² porphyrine de cobalt, joue un rôle très important dans le fonctionnement du cerveau et du système nerveux central. Pour finir, le facteur 430 **C75**,⁷³ porphyrine de nickel, permet de réduire le dioxyde de carbone en méthane avec la Méthyl-CoM réductase dans certaines souches bactériennes (**Figure 23**).

⁶⁹ Jordan, P. M. *Biosynthesis of Tetrapyrroles*; ed. P. M. Jordan, Elsevier, Amsterdam, **1991**; Vol. 19.

⁷⁰ Sharma, H. S.; Maulik, N.; Gho, B. C. G.; Das, D. K.; Verdouw, P. D. *Mol. Cell. Biochem.* **1996**, *157*, 111-116.

⁷¹ Gutschick, V. P. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1978**, *10*, 153-170.

⁷² Moore, S. J.; Warren, M. J. *Biochem. Soc. T.* **2012**, *40*, 581-586.

⁷³ Renner, M. W.; Furenlid, L. R.; Barkigia, K. M.; Forman, A.; Shim, H. K.; Simpson, D. J.; Smith, K. M.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6891-6898.

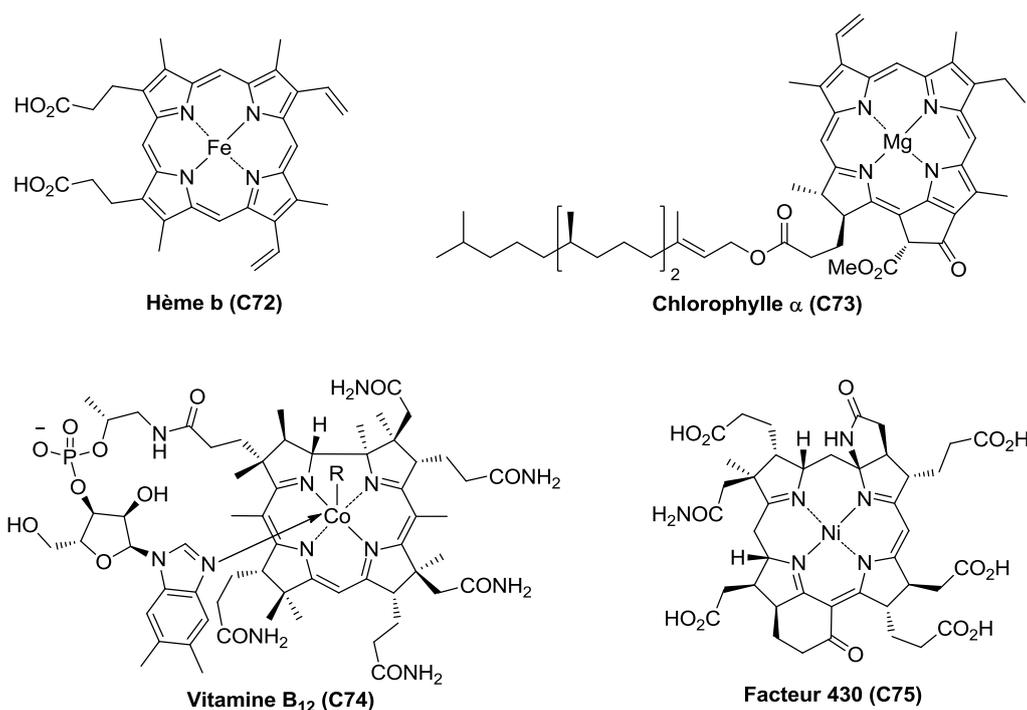


Figure 23 : Représentations de diverses porphyrines naturelles

I.B.1.3. Intérêts agrochimiques des pyrroles

Le cycle pyrrolique se présente au sein de structures simples dans le domaine agrochimique. Quelques composés sont commercialisés en tant qu'herbicides (dérivés d'acides pyrrolo-2,4-carboxyliques **C76**), fongicides (Fenpiclonil **C77**, Fludioxonil **C78**) ou insecticides (Chlorfenapyr **C79**) (Figure 24).⁷⁴

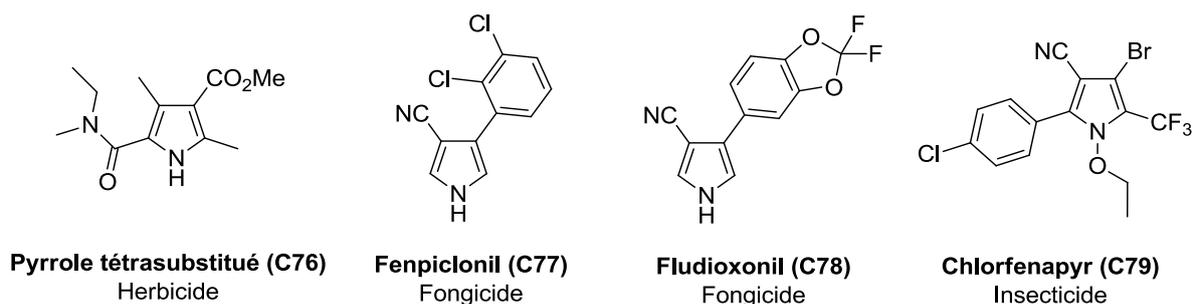


Figure 24 : Structures de dérivés pyrroliques en agrochimie

Tout comme le cycle pyridazinique, le cycle pyrrolique se retrouve au sein de composés dans le domaine de l'électronique, en catalyse et en chimie supramoléculaire pour diverses applications.

⁷⁴ a) Church, A. R.; Huppi, G. A.; Moon, M. W.; Steinhar, A.; Vostral, H. J. *J. Agric. Food. Chem.* **1973**, *21*, 763-767. b) Marín, A.; Oliva, J.; Garcia, C.; Navarro, S.; Barba, A. *J. Agric. Food. Chem.* **2003**, *51*, 4708-4711.

I.B.2. Intérêts en électronique, catalyse et chimie supramoléculaire

Le motif pyrrole se décline également dans deux classes de composés ayant des propriétés électroniques, en catalyse ou en chimie supramoléculaire : les pyrroles inclus dans des structures non-macrocycliques et les tétrapyrroles formant des macrocycles.

I.B.2.1. Intérêts en électronique et chimie supramoléculaire des structures pyrroliques non-macrocycliques

Dans le domaine des matériaux électroniques, les structures polymériques hétérocycliques et en particulier pyrroliques possèdent des propriétés conductrices intéressantes et sont souvent décrites pour la synthèse de semi-conducteurs,⁷⁵ de diodes électroluminescentes et d'électrodes pour les batteries rechargeables.⁷⁶

Les polypyrroles (PPy) peuvent être impliqués dans la fabrication de cellules photovoltaïques comme l'ont décrit Senadeera *et al.*⁷⁷ La cellule est formée d'un photosensibilisateur recouvert du semi-conducteur (TiO₂) permettant la transformation de l'énergie lumineuse en énergie électrique. La couche conductrice de polypyrroles linéaires permet ensuite de transporter les électrons vers une électrode, qui transfère l'énergie à un appareil électrique (**Figure 25**).

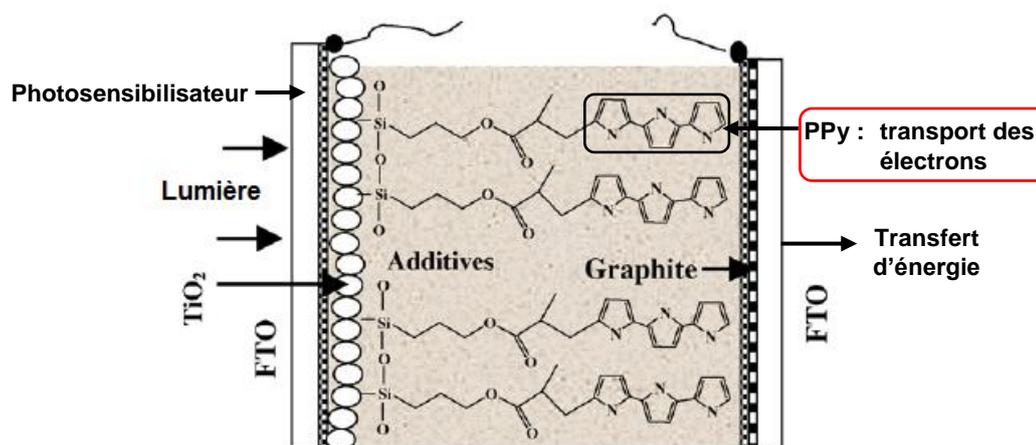


Figure 25 : Cellule photovoltaïque fonctionnalisée avec PPy

⁷⁵ Saunders, B. R.; Fleming, R. J.; Murray, K. S. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1082-1094.

⁷⁶ a) Rubinson, J. F. *Conducting Polymers and Polymer Electrolytes*; American Chemical Society, **2002**; Vol. 832. b) Rubinson, J. F. *The present status of conducting polymer*, **2003**; Vol. 832.

⁷⁷ Senadeera, G. K. R.; Kitamura, T.; Wada, Y.; Yanagida, S. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2006**, *184*, 234-239.

La biocompatibilité des polypyrroles, couplée à leurs propriétés de conductivité, en font également des candidats intéressants pour la synthèse d'implants permettant la culture de cellules neuronales en vue de fabriquer des prothèses,⁷⁸ ou des puces biologiques pour détecter des nucléotides, des sucres, des enzymes ou des neurotransmetteurs.⁷⁹

Plusieurs structures oligopyrroliques non-macrocycliques se retrouvent dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Des architectures de tailles micro à nanométrique ont été synthétisées du fait de leurs capacités à créer des liaisons hydrogènes (NH---X) et à reconnaître des anions ou des métaux de transition. Maeda *et al.*⁸⁰ ont décrit l'association de dipyrin **C80** avec l'ion zinc (II) pour conduire à des polymères (**Figure 26, a**), qui après un phénomène de coalescence, permettent l'obtention de sphères de taille micrométrique (**Figure 26, b**). Ils ont également étudié la synthèse de macrocycles de taille nanométrique par l'association de deux dipyrins **C80** et de deux ions zinc (II) (**Figure 26, c**).

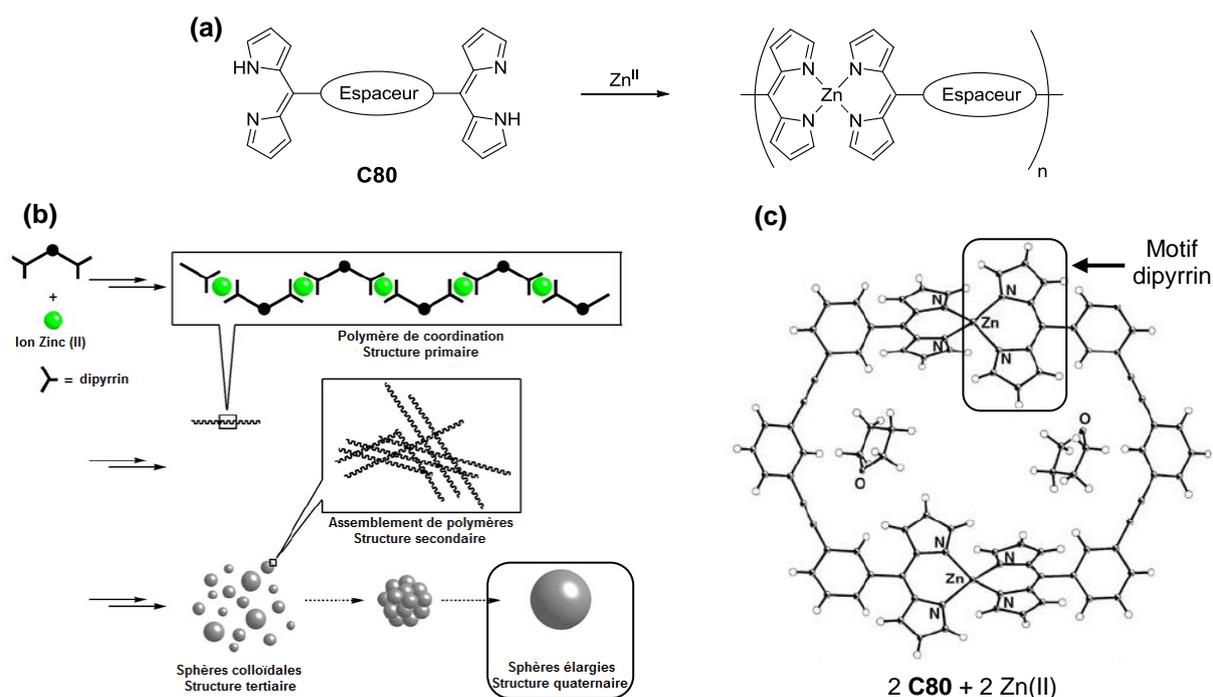


Figure 26 : Complexation des dipyrins (a), voie de synthèse de sphères (b) et macrocycle synthétisé par l'association de deux dipyrins (c)

⁷⁸ a) Zelikin, A. N.; Lynn, D. M.; Farhadi, J.; Martin, I.; Shastri, V.; Langer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 141-144. b) George, P. M.; Lyckman, A. W.; LaVan, D. A.; Hegde, A.; Leung, Y.; Avasare, R.; Testa, C.; Alexander, P. M.; Langer, R.; Sur, M. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3511-3519. c) Lee, J.-W.; Serna, F.; Schmidt, C. E. *Langmuir* **2006**, *22*, 9816-9819.

⁷⁹ Cosnier, S.; Stoytcheva, M.; Senillou, A.; Perrot, H.; Furriel, R. P. M.; Leone, F. A. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3692-3697.

⁸⁰ a) Maeda, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5313-5325. b) Maeda, H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *64*, 193-214.

D'autres types de structures polypyrroliques ont été utilisées comme récepteurs d'anions (Cl^- , Br^- , H_2PO_4^-) pour la synthèse d'organogels supramoléculaires grâce à des interactions de type π - π Stacking entre les différentes unités bipyrrroliques (**Figure 27**).⁸¹

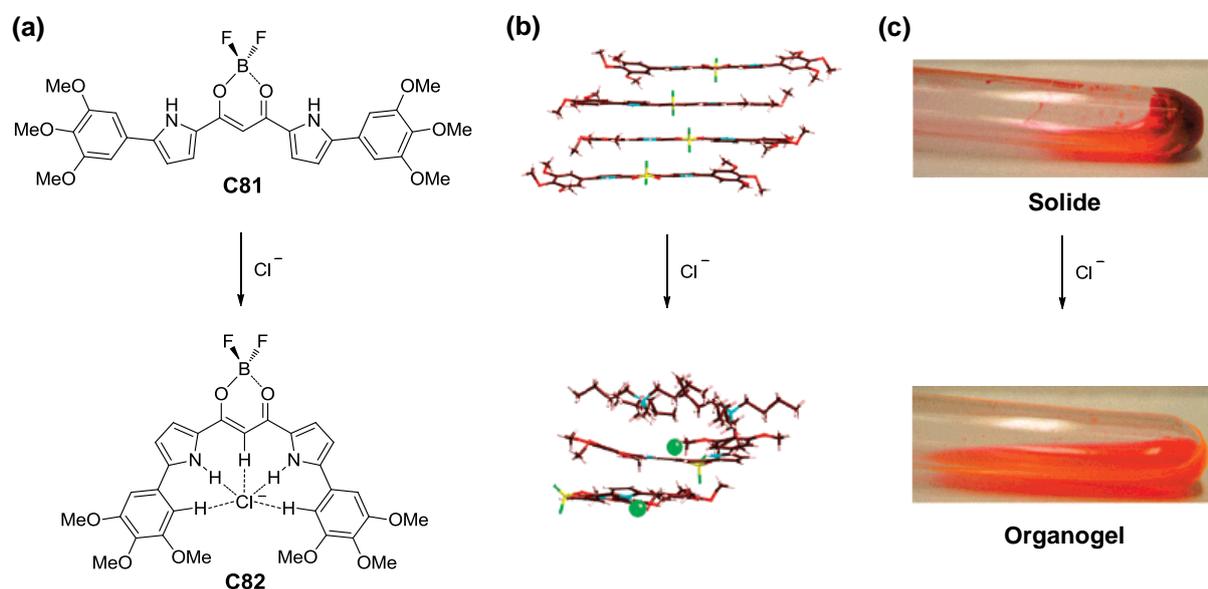


Figure 27 : Représentations des ligands bipyrrroliques (a), structures RX des ligands (b) et formation de l'organogel (c)

Le ligand pyrrolique **C81** possède une structure linéaire qui s'agence grâce à des interactions π - π Stacking et forme un solide. Lorsque ce ligand est mis en présence de l'anion chlorure, la conformation relative des deux cycles pyrroliques est modifiée afin de former le complexe coudé **C82** et engendre par conséquent une modification de la structure ainsi que de l'état physique du composé en un organogel.

Il existe également des exemples de structures bipyrrroliques qui s'auto-organisent, autour de métaux (zinc, cuivre, argent) sous forme de grilles supramoléculaires possédant des propriétés de fluorescence et utilisables pour le diagnostic médical⁸² comme les architectures de Jean-Marie Lehn, formées de bipyridazines linéaires, décrites dans le paragraphe **I.A.2.3**.

⁸¹ a) Maeda, H.; Haketa, Y.; Nakanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13661-13674. b) Maeda, H.; Terashima, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7620-7622. c) Bando, Y.; Sakamoto, S.; Yamada, I.; Haketa, Y.; Maeda, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2301-2303.

⁸² a) Yang, L.-Y.; Chen, Q.-Q.; Yang, G.-Q.; Ma, J.-S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10037-10041. b) Wu, Z.; Chen, Q.; Xiong, S.; Xin, B.; Zhao, Z.; Jiang, L.; Ma, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3271-3274. c) Wu, Z.; Chen, Q.; Yang, G.; Xiao, C.; Liu, J.; Yang, S.; Ma, J. S. *Sens. Actuat. B-Chem.* **2004**, *99*, 511-515. d) Yang, L.; Shan, X.; Chen, Q.; Wang, Z.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1474-1477. e) Yang, L.; Chen, Q.; Li, Y.; Xiong, S.; Li, G.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1478-1487.

I.B.2.2. Intérêts en électronique, catalyse et chimie supramoléculaire des structures pyrroliques macrocycliques

Les porphyrines possèdent, tout comme les polypyrroles non-macrocycliques, des propriétés intéressantes en tant que matériaux électronique. En effet, ces structures complexées à des métaux de transition peuvent posséder des activités de fluorescence.⁸³ Par exemple, les porphyrines **C83** et **C84** correspondent à des chromophores dans des systèmes push-pull pour l'optique non-linéaire (**Figure 28**).⁸⁴

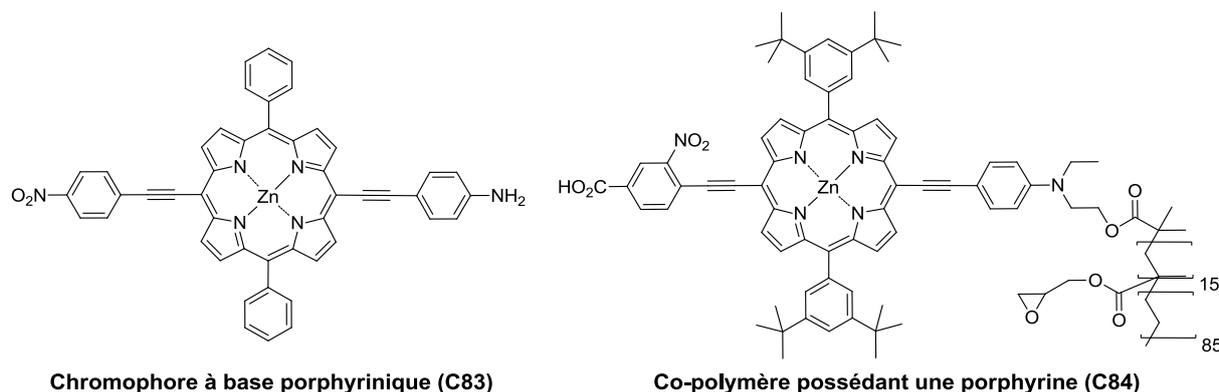


Figure 28 : Représentations de deux systèmes push-pull possédant une porphyrine de zinc

Les structures porphyriniques chélatées à des métaux peuvent aussi servir de catalyseurs dans différents types de réactions.⁸⁵ Par exemple, Srour *et al.*⁸⁶ ont décrit l'époxydation asymétrique d'alcènes et la CH hydroxylation en position benzylique à l'aide d'une porphyrine de manganèse chirale **C85** et de peroxyde d'hydrogène (**Schéma 10**).

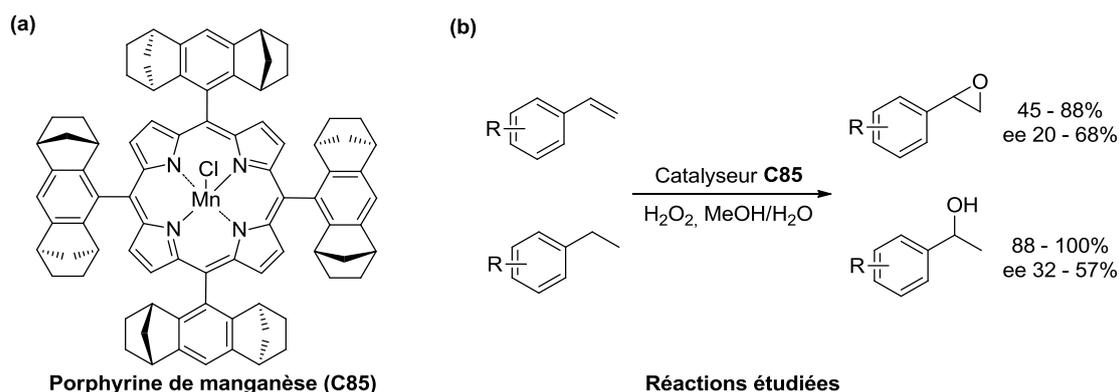


Schéma 10: Structure de la porphyrine de manganèse (a) et réaction d'époxydation (b)

⁸³ Bonnett, R.; Charlesworth, P.; Djelal, B. D.; Foley, S.; McGarvey, D. J.; Truscott, T. G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1999**, 325-328.

⁸⁴ a) LeCours, S. M.; Guan, H. W.; DiMagno, S. G.; Wang, C. H.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1497-1503. b) Priyadarshy, S.; Therien, M. J.; Beratan, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1504-1510.

⁸⁵ Montanari, F.; Banfi, S.; Pozzi, G.; Quici, S. *Reviews on Heteroatom Chemistry*; Oae, S.; Ohno, A.; Okuyama, T., Eds. Myu: Tokyo, **1992**; Vol. 6.

⁸⁶ Srour, H.; Maux, P. L.; Simonneaux, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850-5856.

D'autres réactions d'époxydations asymétriques ont été réalisées avec une bis-porphyrine de manganèse et une porphyrine de fer sur le même type de substrats,⁸⁷ et avec une porphyrine de ruthénium sur des alcènes α -aminés.⁸⁸ Cependant, ces réactions ne seront pas décrites puisque moins performantes.

Teng *et al.*⁸⁹ ont synthétisé une porphyrine de rhodium chirale **C86** pour effectuer des cyclopropanations intramoléculaires d'alcènes afin de synthétiser des cyclopropyl-lactones (**Schéma 11**). Cependant, les rendements ainsi que les excès énantiomériques sont moyens.

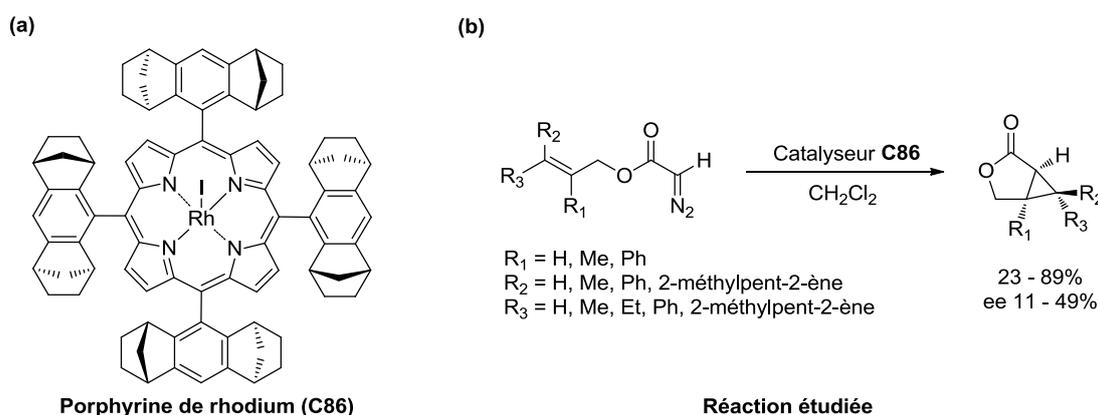


Schéma 11 : Structure de la porphyrine de rhodium (a) et réaction de cyclopropanation (b)

Des aziridinations asymétriques d'alcènes ont également été étudiées à l'aide d'une porphyrine de cobalt et en présence d'azoture de diphenylphosphoryle.⁹⁰ En dernier lieu, diverses structures porphyriniques ont également été utilisées dans le domaine de l'ingénierie moléculaire avec des systèmes supramoléculaires permettant de mimer la photosynthèse⁹¹ et de piéger des substrats à l'aide de calixpyrroles.⁹²

La présence d'un ou de plusieurs noyaux pyridaziniques ou pyrroliques paraît essentielle dans de nombreuses structures que ce soit en thérapeutique pour la synthèse de nouveaux médicaments, en méthodologie de synthèse pour la catalyse ou en chimie supramoléculaire pour le développement de matériaux à propriétés originales. Il semble alors important de présenter les différents outils à disposition pour les synthétiser.

⁸⁷ a) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791-5796. b) di Banfi, S.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S.; Rubino, F. *Rend. Fis. Acc. Incei* **1993**, *4*, 207-212.

⁸⁸ Sun, L.; Du, C.-P.; Qin, J.; You, J.-S.; Yang, M.; Yu, X.-Q. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, *234*, 29-34.

⁸⁹ Teng, P. F.; Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 837-844.

⁹⁰ Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.

⁹¹ Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435-461.

⁹² Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Kral, V. *Chem. Commun.* **1998**, 1-8.

II. Voies de synthèse du cycle pyridazinique

Dans la littérature, les différentes méthodologies de synthèse du cycle pyridazinique peuvent être classées en deux grandes catégories :

- à partir de précurseurs linéaires
- à partir de précurseurs hétérocycliques à trois, quatre, cinq, six ou sept chaînons

Une autre alternative consiste à jouer sur la réactivité de cet hétérocycle envers des agents électrophiles ou nucléophiles afin d'élaborer des dérivés pyridaziniques fonctionnalisés.

Les différentes méthodes de préparations à partir de synthons linéaires et cycliques seront exposées très succinctement dans la partie suivante. Cette discussion sera focalisée particulièrement sur la réactivité du cycle pyridazinique.

II.A. Construction du cycle pyridazinique

II.A.1. A partir de précurseurs linéaires

Les synthèses de dérivés pyridaziniques utilisant des précurseurs linéaires sont les plus employées et peuvent être classées selon différentes approches qui dépendent du nombre d'atomes constituant le squelette du ou des précurseurs impliqués pour former le cycle pyridazinique.^{12,21b}

Les principales approches sont illustrées de la façon suivante (**Schéma 12**) :

- l'approche **(6+0)** via une cyclisation intramoléculaire,⁹³
- l'approche **(5+1)**,⁹⁴
- l'approche **(4+2)**, la plus décrite dans la littérature,⁹⁵
- l'approche **(3+3)**,⁹⁶
- les approches **(3+2+1)** et **(2+2+2)** les moins étudiées dans la littérature.⁹⁷

⁹³ a) Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *Synthesis* **1976**, 837-838. b) Venturello, C.; D'Aloisio, R. *Synthesis* **1979**, 790-793. c) Bakthavatchalam, R.; Ciganek, E.; Calabrese, J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 213-216. d) Kanner, C. B.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3513-3518.

⁹⁴ a) Klein, R. S.; Lim, M.-I.; Tam, S. Y. K.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2536-2539. b) Le Fur, N.; Mojovic, L.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G.; Reboul, V.; Perrio, S.; Metzner, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7983-7994.

⁹⁵ a) Sharma, K. K.; Torrsell, K. B. G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1085-1089. b) Tamura, Y.; Tsugoshi, T.; Mohri, S.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1542-1544.

⁹⁶ a) Ohsawa, A.; Abe, Y.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2550-2554. b) Sherif, S. M.; Mohareb, R. M.; Elgemeie, G. E. H.; Singh, R. P. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1579-1583.

⁹⁷ a) Hiremath, S. P.; Jivanagi, A. S.; Purohit, M. G. *Indian J. Chem., Sect. B* **1993**, *32*, 662-667. b) Schmidt, P.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1467-1471.

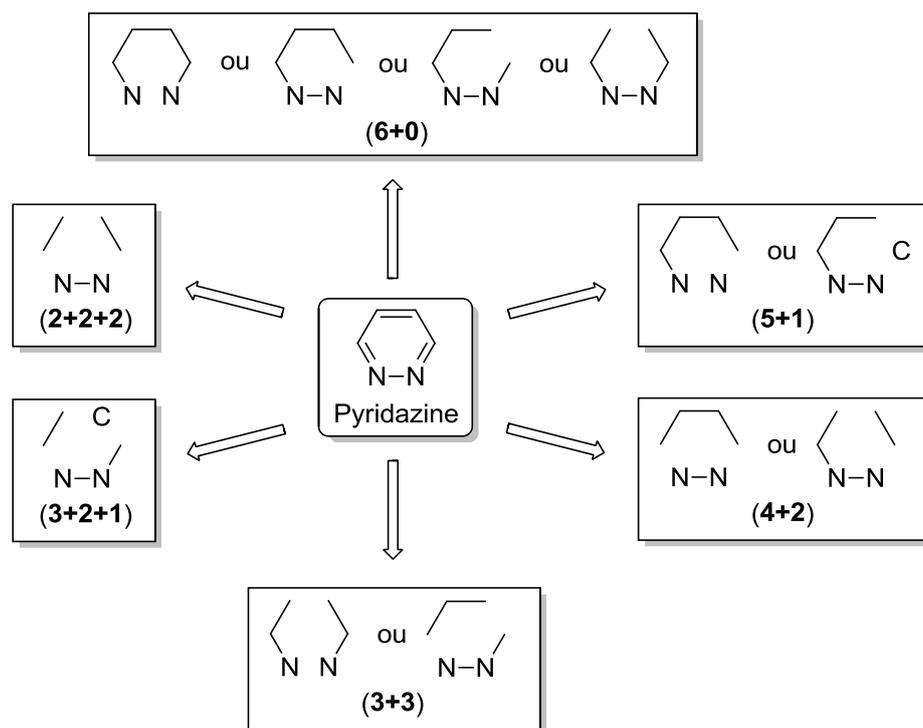


Schéma 12 : Voies rétrosynthétiques de construction du cycle pyridazinique

II.A.2. A partir de précurseurs cycliques

La préparation de pyridazines par transformation d'hétérocycles à trois (azirine),⁹⁸ quatre et sept chaînons (thiadiazépine)⁹⁹ est peu évoquée dans la littérature. Nous décrirons seulement les travaux à partir de précurseurs cycliques à cinq et six chaînons.

II.A.2.1. Stratégie d'expansion de cycles à cinq chaînons

Le précurseur le plus couramment utilisé est l'anhydride maléïque **C87** qui, mis en réaction avec l'hydrazine, permet de former la 1,2-dihydropyridazine-3,6-dione **C88** avec un rendement de 95% (**Schéma 13**).¹⁰⁰

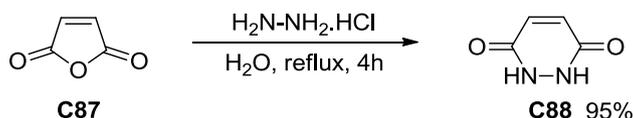


Schéma 13 : Synthèse de pyridazinones à partir de l'anhydride maléïque

⁹⁸ Alper, H.; Prickett, J. E.; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4330-4333.

⁹⁹ Nakayama, J.; Konishi, T.; Ishii, A.; Hoshino, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2608-2612.

¹⁰⁰ Assandri, A.; Bellasio, E.; Bernareggi, A.; Christina, T.; Perazzi, A.; Odasso, G. *Arzneim. Forsch.* **1985**, *35*, 508-513.

Des dérivés de l'anhydride maléique, comme les acides mucochlorique et mucobromique **C89**, peuvent également être utilisés dans des conditions similaires et permettent d'accéder aux 4,5-dihalogéno-pyridazin-3(2H)-ones **C90** (Schéma 14).¹⁰¹

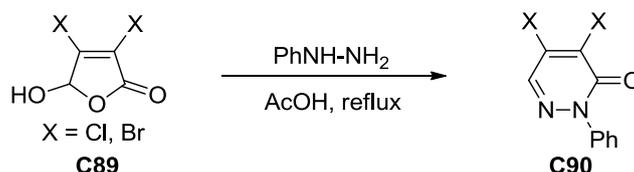


Schéma 14 : Synthèse de pyridazinones à partir des acides mucochlorique et mucobromique

Une dernière stratégie consiste en l'expansion du cycle *N*-aminomaléimide **C91** en milieu acide afin d'accéder à la pyridazinone **C92** avec 82% de rendement (Schéma 15).¹⁰²

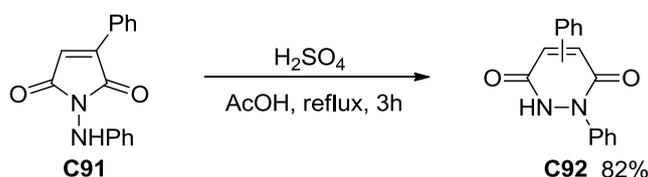


Schéma 15 : Synthèse de pyridazinones à partir de *N*-aminomaléimides

II.A.2.2. Stratégie de transformation de cycles à six chaînons

Divers hétérocycles à six chaînons ont fait l'objet de la transformation en cycle pyridazinique : dioxines,¹⁰³ oxadiazines,¹⁰⁴ pyranes,¹⁰⁵ pyridinones,¹⁰⁶ thiazines,¹⁰⁷ triazines.¹⁰⁸ Nous nous limiterons à la transformation des 1,2,4,5-tétrazines en pyridazines qui est la réaction la plus étudiée.¹²

La première synthèse de pyridazines à partir de ces précurseurs a été décrite par Carboni *et al.*¹⁰⁹ en 1959. La réaction mise en jeu est une cycloaddition de type [4+2] à demande électronique inverse entre un diène désactivé, la tétrazine **C94**, et un diénophile riche en électron **C93**. Le dégagement d'une molécule de diazote, par cycloréversion à partir du cycloadduit **C95**, conduit à la formation d'une 4,5-dihydropyridazine **C96** (Schéma 16).

¹⁰¹ Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1909-1910.

¹⁰² Augustin, M.; Peinemann, P. *Z. Chem.* **1973**, 13, 214-216.

¹⁰³ McNab, H.; Stobie, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1845-1853.

¹⁰⁴ Freeman, J. P.; Grabiak, R. C. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3970-3974.

¹⁰⁵ Radl, S.; Houskova, V.; Zikan, V. *Cesk. Farm.* **1989**, 38, 114-118.

¹⁰⁶ Rees, C. W.; Yelland, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 77-82.

¹⁰⁷ Simonsen, O.; Fanghänel, E.; Iversen, B. B.; Larsen, F. K. *Acta Crystallogr. C* **1994**, 50, 1150-1152.

¹⁰⁸ Itoh, T.; Okada, M.; Nagata, K.; Yamaguchi, K.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2108-2111.

¹⁰⁹ Carboni, R. A.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342-4346.

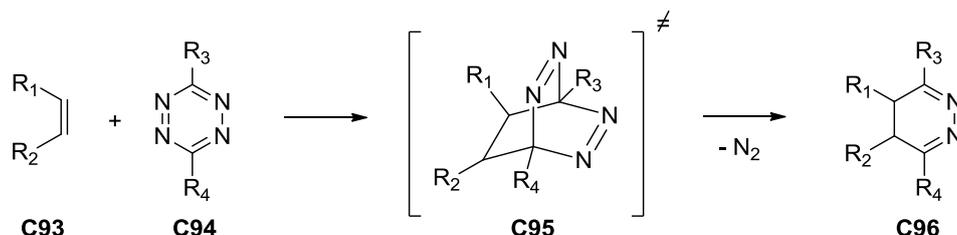


Schéma 16 : Cycloaddition de Diels-Alder avec une tétrazine

Le diénophile impliqué peut être à un alcène fonctionnalisé par un groupement labile comme dans le cas des éthers d'énols,¹¹⁰ des énamines¹¹¹ ou des 2,5-diènes cycliques.¹¹² Par exemple, l'utilisation de l'énamine **C97** permet, après cycloaddition avec la tétrazine **C98**, de parvenir à l'intermédiaire 4,5-dihydropyridazinique **C99** qui se réaromatise avec perte de pyrrolidine pour conduire à la pyridazine **C100** avec 63% de rendement (Schéma 17).

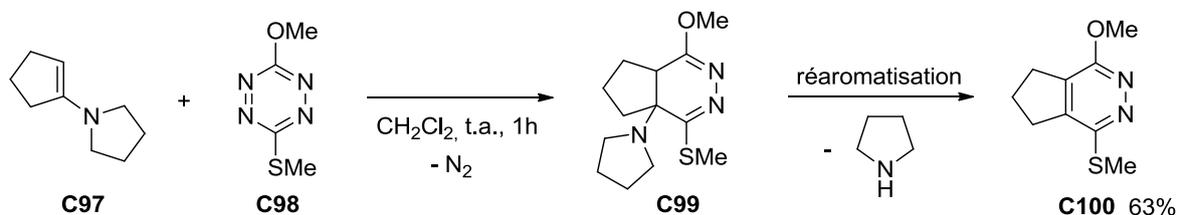


Schéma 17 : Cycloaddition de Diels-Alder à partir d'alcènes

Un dérivé acétylénique peut également jouer le rôle de diénophile.¹¹³ Le cycle pyridazinique est obtenu sans réaromatisation comme avec l'ester éthylnylboronique **C101** donnant accès à l'ester pyridazinyboronique **C103** avec 44% de rendement (Schéma 18).

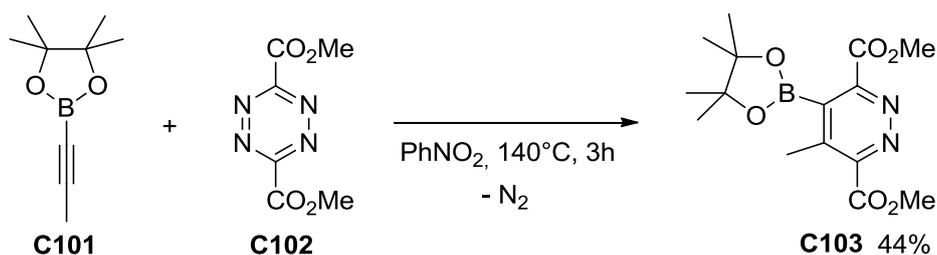


Schéma 18 : Cycloaddition de Diels-Alder à partir d'alcynes

¹¹⁰ a) Hoogenboom, R.; Moore, B. C.; Schubert, U. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4903-4909. b) Mann, E.; Moisan, L.; Hou, J.-L.; Rebek Jr, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 903-905.

¹¹¹ Sakya, S. M.; Groskopf, K. K.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3805-3808.

¹¹² Sauer, J.; Bäuerlein, P.; Ebenbeck, W.; Gousetis, C.; Sichert, H.; Troll, T.; Utz, F.; Wallfahrer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2629-2638.

¹¹³ a) Heldmann, D. K.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5791-5794. b) Sauer, J.; Heldmann, D. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4297-4312. c) Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3889-3892. d) Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4278-4280.

Ces différents travaux soulignent la diversité des méthodes de préparation du cycle pyridazinique à partir de précurseurs linéaires ou cycliques. Afin de pouvoir fonctionnaliser cet hétérocycle, il est important de connaître sa réactivité envers différents types de réactifs électrophiles ou nucléophiles, et également son implication dans des réactions de formation de liaisons C-C métallocatalysées.

II.B. Réactivité du cycle pyridazinique

Du fait du caractère π -déficient en électrons du cycle pyridazinique, peu d'exemples le décrivent en tant qu'agent nucléophile. Il est cependant possible d'inverser sa réactivité à l'aide d'une base organométallique pour réaliser une métallation ou un échange halogène/métal. Les réactions privilégiées correspondent à la formation de liaisons C-C et C-N en présence d'une halogénoypyridazine jouant le rôle d'agent électrophile.

II.B.1. La pyridazine en tant que réactif nucléophile

II.B.1.1. Réactions d'alkylations par métallation

La pyridazine **C104** peut devenir un agent nucléophile suite à la déprotonation de l'hydrogène porté sur le carbone C₃ en α de l'azote (**Schéma 19**). Cette réaction nécessite une base forte lithiée non-nucléophile telle que la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP). Plé *et al.*¹¹⁴ ont ainsi synthétisé des pyridazines alkylées **C106** en position C₃, par réaction de l'intermédiaire lithié **C105** avec des aldéhydes, avec de faibles rendements variant de 26 à 31% pouvant être expliqués par la faible stabilité de cet intermédiaire.

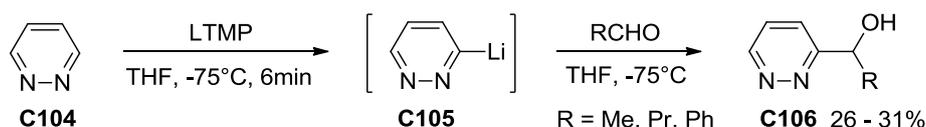
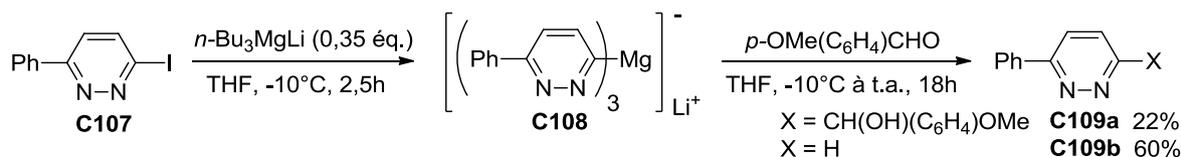


Schéma 19 : Synthèse de pyridazines alkylées en C₃ par métallation

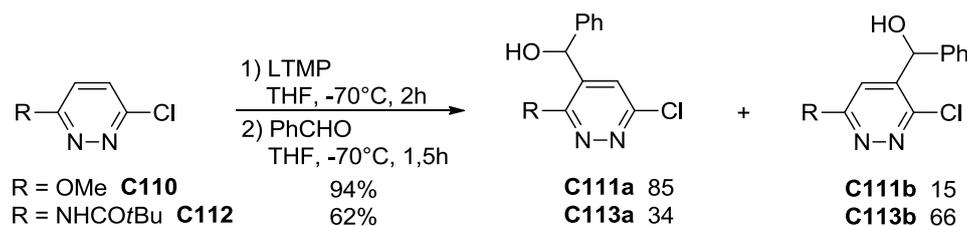
Buron *et al.*¹¹⁵ ont décrit l'alkylation de la 3-iodo-6-phénylpyridazine **C107** en position C₃ en réalisant un échange halogène/métal avec un organomagnésien (**Schéma 20**). Le rendement en produit escompté **C109a** n'est que de 22%. Le produit majoritairement formé est la pyridazine déhalogénée **C109b** en raison de l'instabilité de l'ate complexe de magnésien **C108**.

¹¹⁴ Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3781-3786.

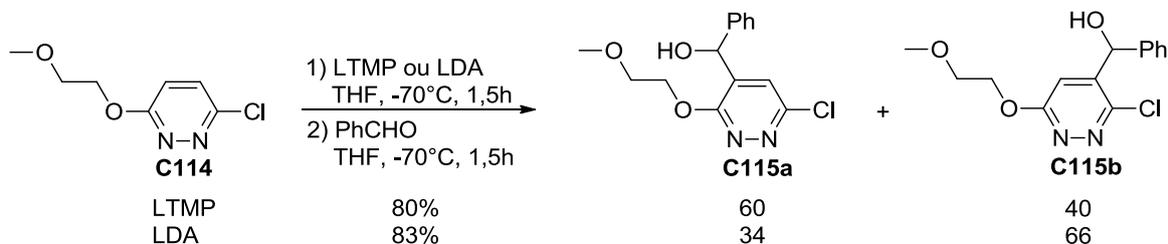
¹¹⁵ Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F. *Synlett* **2006**, 1586,1588.

Sch\u00e9ma 20 : Synth\u00e8se de pyridazines alkyl\u00e9es en C₃

Dans le cas de pyridazines substitu\u00e9es en positions C₃ et C₆, la r\u00e9action de lithiation s'effectue logiquement en positions C₄ ou C₅ o\u00f9 la nature du substituant R (\u00e9ther¹¹⁶ ou amide¹¹⁷) jouera un r\u00f4le d\u00e9terminant (Sch\u00e9ma 21). La m\u00e9tallation de la 3-chloro-6-m\u00e9thoxypyridazine **C110** se fait pr\u00e9f\u00e9rentiellement en C₅ gr\u00e2ce au groupement m\u00e9thoxy qui induit une *ortho*-lithiation. Apr\u00e8s r\u00e9action avec le benzald\u00e9hyde, le ratio entre les pyridazines alkyl\u00e9es en C₅ **C111a** et C₄ **C111b** est de 85/15. Cependant, la lithiation de la pyridazine **C112** s'effectue en α de l'atome de chlore \u00e9tant plus *ortho*-lithiant que la fonction amide. Le ratio entre les pyridazines alkyl\u00e9es **C113a** et **C113b** est alors invers\u00e9 et est de 34/66.

Sch\u00e9ma 21 : Synth\u00e8se de pyridazines alkyl\u00e9es en C₄ ou C₅

Outre l'effet *ortho*-lithiant induit par un groupement pr\u00e9sent sur le motif pyridazine, la formation pr\u00e9f\u00e9rentielle d'un r\u00e9gioisom\u00e8re peut \u00eatre favoris\u00e9e en fonction de la base lithi\u00e9e utilis\u00e9e. La m\u00e9tallation de la pyridazine **C114**, effectu\u00e9e par le LTMP, donne majoritairement le r\u00e9gioisom\u00e8re **C115a** alors que la lithiation en position C₄ est favoris\u00e9e par action de la LDA et conduit majoritairement au compos\u00e9 **C115b** (Sch\u00e9ma 22).¹¹⁷



Sch\u00e9ma 22 : R\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la lithiation en fonction de la base utilis\u00e9e

¹¹⁶ Mojovic, L.; Turck, A.; Pl\u00e9, N.; Dorsy, M.; Qu\u00e9guiner, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10417-10426.¹¹⁷ Turck, A.; Pl\u00e9, N.; Ndzi, B.; Qu\u00e9guiner, G.; Haider, N.; Schuller, H.; Heinisch, G. *Tetrahedron* **1993**, 49, 599-606.

Ces travaux sur l'alkylation d'halogénoypyridazines métallées sont répertoriées dans une revue de Turck *et al.*¹¹⁸

II.B.1.2. Réactions de couplage C-C métallocatalysées

Les réactions d'arylation sont réalisées par une pyridazine métallée par un atome de zinc, de bore ou d'étain et en présence d'un métal de transition comme le palladium.

Couplage de type Negishi : Turck *et al.*¹¹⁹ se sont intéressés à l'introduction d'un atome de zinc sur la 3,6-diméthoxyypyridazine **C116** par métallation en position C₄ à l'aide de *n*-BuLi suivie d'une transmétallation avec le ZnCl₂. L'organozincique formé **C117** est mis dans des conditions de couplage C-C avec différents halogénures d'aryles et hétéroaryles. Les rendements en produits **C118** varient de 10 à 90% (**Schéma 23**).

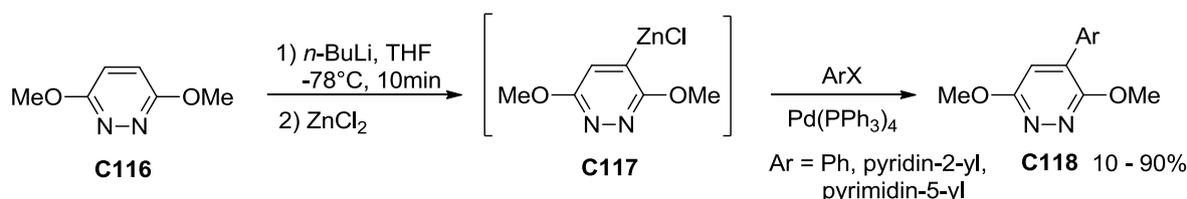


Schéma 23 : Couplage de type Negishi

Couplage de type Suzuki-Miyaura : Clapham *et al.*¹²⁰ ont décrit la préparation de l'acide pyridazinylboronique **C119** à partir de la 3,6-diméthoxyypyridazine **C116** pour réaliser des couplages C-C (**Schéma 24**). Tout d'abord, l'introduction de l'atome de bore se fait par l'intermédiaire d'une lithiation en position C₄ suivie de l'addition de tri-*iso*-propylborate et d'une hydrolyse avec un rendement de 88%. Puis, dans des conditions classiques de couplage de Suzuki-Miyaura, divers bromures d'hétéroaryles ont été utilisés et les rendements en produits escomptés **C120** varient de 38 à 95%.

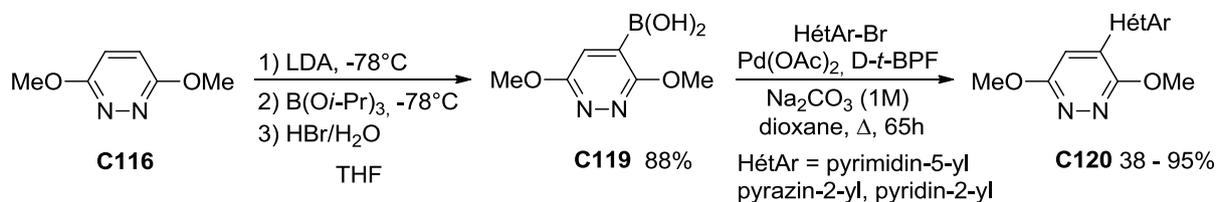


Schéma 24 : Couplage de type Suzuki-Miyaura

¹¹⁸ Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505.

¹¹⁹ Turck, A.; Plé, N.; Leprêtre-Gaquere, A.; Quéguiner, G. *Heterocycles* **1998**, *49*, 205-214.

¹²⁰ Clapham, K. M.; Batsanov, A. S.; Greenwood, R. D. R.; Bryce, M. R.; Smith, A. E.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2176-2181.

Couplage de type Stille : De façon générale, l'introduction d'un atome d'étain peut se réaliser selon deux méthodes. Soit, comme précédemment, en effectuant une métallation avec un organolithien suivie d'une transmétallation avec le chlorure de tri-*n*-butylétain,¹²¹ soit à l'aide d'une substitution nucléophile d'un halogénure d'hétéroaryle par un anion stannique.¹²² Seule la deuxième méthode a été appliquée pour la stannylation de la 3,6-dichloropyridazine **C121** et seulement 9% de pyridazine stannylée **C122** est obtenue (**Schéma 25**).¹²³ De plus, aucune réaction de stannylation n'est possible avec la 3-chloro-6-méthoxy-pyridazine **C110**. Ces faibles rendements ont été expliqués par la présence des produits de déhalogénéation et de dimérisation de la pyridazine. Aucun couplage de Stille n'a alors été effectué.

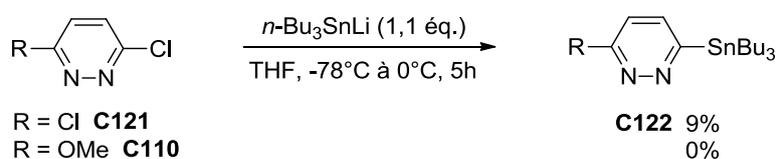


Schéma 25 : Stannylation de la pyridazine

Cette étude bibliographique sur la métallation de pyridazines montre qu'il est possible d'effectuer des alkylations ou arylations en position C₄ et C₅ alors qu'elles sont difficiles en position C₃. Ce problème peut être évité en utilisant la pyridazine en tant qu'espèce électrophile.

II.B.2. La pyridazine en tant que réactif électrophile

II.B.2.1. Réactions d'alkylations par substitution nucléophile

Les réactions d'alkylations sont possibles en substituant un atome d'hydrogène par un organolithien nucléophile ou un atome d'halogène par des alcoolates, amidures ou thiolates.

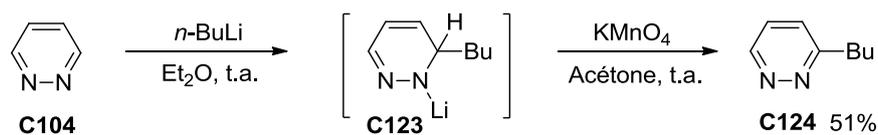
Substitution d'un hydrogène : Letsinger *et al.*¹²⁴ ont décrit l'alkylation de la pyridazine **C104** en position C₃ à l'aide de *n*-BuLi. Il est nécessaire d'oxyder l'intermédiaire lithié **C123** à l'aide de permanganate de potassium pour réaromatiser l'hétérocycle et conduire à la 3-butylpyridazine **C124** avec un rendement de 51% (**Schéma 26**).

¹²¹ Turck, A.; Trohay, D.; Mojovic, L.; Plé, N.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, 301-310.

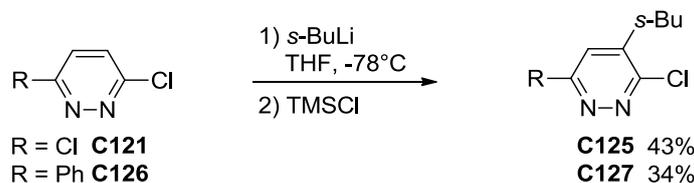
¹²² Sandosham, J.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 275-284.

¹²³ Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2897-2905.

¹²⁴ Letsinger, R. L.; Lasco, R. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 812-814.

Schéma 26 : Alkylation de la pyridazine en C₃

Lorsque le cycle pyridazinique est substitué en C₃ et C₆ comme avec la 3,6-dichloropyridazine **C121** et la 3-chloro-6-phénylpyridazine **C126**, l'alkylation est réalisée avec un organolithien en position C₄. Les produits **C125** et **C127** sont directement obtenus avec de faibles rendements respectivement de 43 et 34% (Schéma 27).¹²⁵

Schéma 27 : Alkylation de pyridazines en C₄

Substitution d'un halogène : Les substitutions nucléophiles de 3,6-dihalogéno-pyridazines ont beaucoup été étudiées¹²⁶ et ont permis de synthétiser des composés dissymétriques. Draper *et al.*¹²⁷ ont alkylé la 3,6-diiodopyridazine **C128** en présence de différents nucléophiles tels que des alcoolates, des fluorures, des amines ou des thiolates (Schéma 28, Tableau 1). Plusieurs 3-hétéroalkyl-6-iodopyridazines **C129** ont été obtenues avec de bons rendements variant de 67 à 99%.

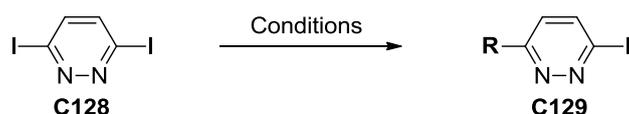


Schéma 28 : Synthèse de différentes 3-hétéroalkyl-6-iodopyridazines

Tableau 1

Entrée	Conditions	R	Rdt (%)
1	NaOMe/MeOH, Δ, 12h	OMe	92
2	KF/DMSO, 120°C, 18h	F	90
3	Me ₂ NH aq., EtOH, Δ, 12h	NMe ₂	99
4	NaSMe/EtOH, Δ, 12h	SMe	67

¹²⁵ Dal Piaz, V.; Capperucci, A. *Synlett* **1998**, 762-764.¹²⁶ a) Coad, P.; Coad, R. A.; Clough, S.; Hyepock, J.; Salisbury, R.; Wilkins, C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 218-221. b) Shin, M.-S.; Kang, Y.-J.; Chung, H.-A.; Park, J.-W.; Kweon, D.-H.; Lee, W. S.; Yoon, Y.-J.; Kim, S.-K. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1135-1142.¹²⁷ Draper, T. L.; Bailey, T. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 748-750.

II.B.2.2. Réactions de couplage C-C et C-N métallocatalysées

Les réactions palladocatalysées faisant intervenir une halogénoypyridazine en tant qu'espèce électrophile ont beaucoup été décrites¹²⁸ du fait du grand nombre d'espèces organométalliques accessibles.

Couplage de type Suzuki-Miyaura : Le couplage C-C avec des dérivés boroniques correspond à l'outil de synthèse le plus largement utilisé pour fonctionnaliser le cycle pyridazinique. En 1993, Turck *et al.*¹²⁹ ont décrit la synthèse de la 3-méthoxy-6-phénylpyridazine **C130** par un couplage de type Suzuki-Miyaura entre la 3-chloro-6-méthoxyypyridazine **C110** et l'acide phénylboronique en présence de tétrakis-(triphénylphosphine)palladium et de carbonate de sodium dans le toluène à reflux avec un rendement de 75% (**Schéma 29**).

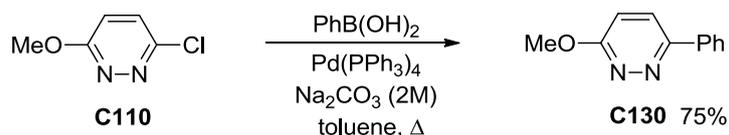


Schéma 29 : Réaction standard de couplage de type Suzuki-Miyaura

Dans le cas des 3,6-dihalogénoypyridazines, la première réaction de mono-substitution régiosélective fut développée par Goodman *et al.*¹³⁰ à partir d'une pyridazine déjà désymétrisée, la 3-chloro-6-iodopyridazine **C131**. Les produits **C126** et **C132** de mono-arylation sont obtenus avec des rendements respectifs de 85 et 66% (**Schéma 30**).

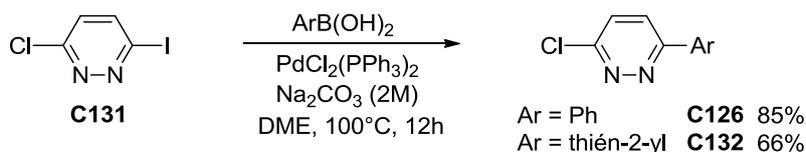


Schéma 30 : Mono-substitution de la 3-chloro-6-iodopyridazine

Le couplage de type Suzuki-Miyaura régiosélectif fut ensuite effectué sur la 3,6-dichloro-pyridazine **C121** en présence de 5% du complexe adamantylisonitrile palladium (**Schéma 31**).¹³¹ Avec 1,2 équivalents d'acide phénylboronique, les produits de mono-

¹²⁸ a) Nara, S.; Martinez, J.; Wermuth, C.-G.; Parrot, I. *Synlett* **2006**, 3185-3204. b) Maes, B. *Chapter 13 Pyridazines*; Elsevier, **2007**; Vol. 26.

¹²⁹ Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 488-492.

¹³⁰ Goodman, A. J.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15067-15070.

¹³¹ Villemin, D.; Jullien, A.; Bar, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4191-4193.

substitution **C126** et de di-substitution **C133** sont obtenus respectivement avec des rendements CLHP de 50 et 20%. En augmentant la quantité d'acide boronique à 2,2 équivalents, la di-substitution est uniquement observée. Quelles que soient les conditions, la mono-substitution sélective n'est pas possible.

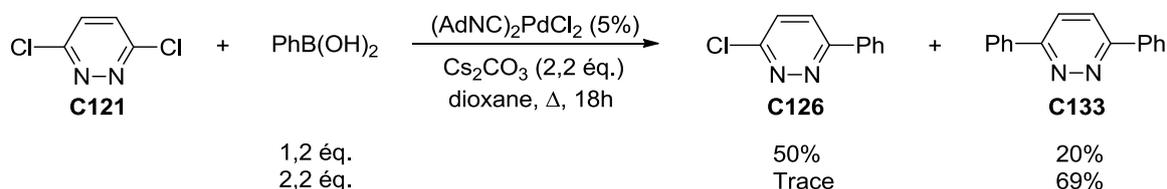


Schéma 31 : Mono- et di-substitution de la 3,6-dichloropyridazine

Lin *et al.*¹³² ont tenté de mono-substituer de façon sélective la 3,6-dichloropyridazine **C121** sous activation micro-onde (MO). La réaction est effectuée avec divers acides arylboroniques substitués par des groupements donneurs (OH, OMe, SMe, *t*-Bu) ou attracteurs (F, Cl, COMe, CO₂H). Le temps de réaction court (10 minutes) facilite la mono-substitution et les 3-aryl-6-chloropyridazines **C134** sont isolées avec des rendements variant de 53 à 93% (**Schéma 32**). Dans les exceptions où l'aryle est substitué par un *tert*-butyle en *para* et un méthoxy en *ortho*, le produit de di-substitution est également obtenu.

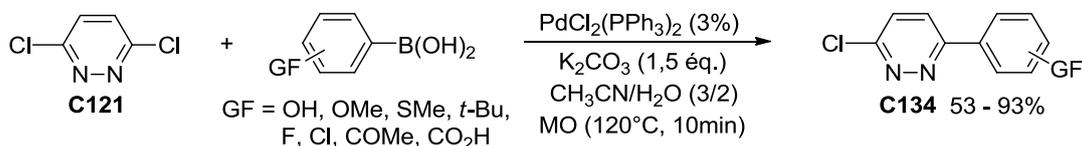


Schéma 32 : Mono-substitution de la 3,6-dichloropyridazine

Couplage de type Stille : Draper *et al.*¹²⁷ ont décrit la réaction entre les 3-hétéroalkyl-6-iodopyridazines **C129** et des hétéroarylstannanes (1,5 équ.) avec une catalyse à 5% mol de palladium dans le DMF à 80°C ou au reflux du THF (**Schéma 33**, **Tableau 2**). Les rendements en produits de couplage **C135** varient de 75 à 93%.

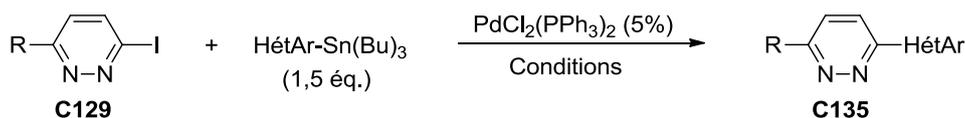


Schéma 33 : Couplage de type Stille avec des hétéroarylstannanes

¹³² Lin, S.; Liu, Z.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 742-744.

Tableau 2

Entrée	R	Conditions	HétAr	Rdt (%)
1	OMe	DMF, 80°C	thién-2-yle	93
2	NMe ₂	DMF, 80°C	thién-2-yle	77
3	SMe	DMF, 80°C	thién-2-yle	75
4	OMe	THF, Δ	5-(1,3-dioxolane)fur-2-yle	81
5	NMe ₂	THF, Δ	5-(1,3-dioxolane)fur-2-yle	85

Le couplage de type Stille a été appliqué à la synthèse de ligands à base de pyridazine pour le développement de grilles supramoléculaires (paragraphe I.A.2.3.).⁵⁰ Elle implique une 2-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine et la pyridinylpyridazine **C136** avec de l'iodure de cuivre et une catalyse au palladium (**Schéma 34**).¹³³ Le rendement moyen de 55% en 3,6-dihétéroarylpuridine **C137** est dû à la faible réactivité de l'organostannique.

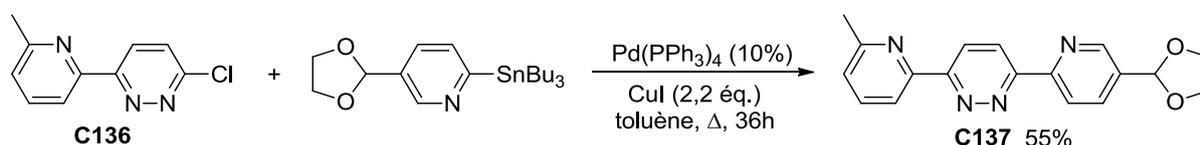


Schéma 34 : Couplage de type Stille avec une pyridine stannylée

Darabantu *et al.*¹²³ ont synthétisé le ligand pyrazinyl-bipyridazinique **C139** par un couplage impliquant la 2,6-di(tri-*n*-butylstannyl)pyrazine **C138** et deux équivalents de la 3-chloro-6-méthoxypyridazine **C110** (**Schéma 35**). Le faible rendement de 21% peut être expliqué par l'instabilité du dérivé stannique **C138**.

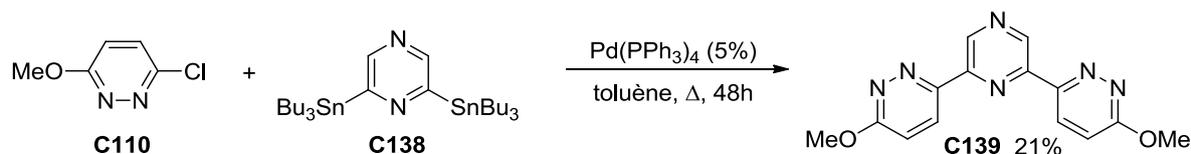


Schéma 35 : Synthèse d'une bipyridazine par un couplage de type Stille

Couplage de type Negishi : La mono-substitution de la 3,6-dichloropyridazine **C121** avec divers arylzinciques fonctionnalisés a été étudiée selon un couplage de type Negishi par Chekmarev *et al.*¹³⁴ Une bonne sélectivité supérieure en moyenne de 9/1 pour le produit mono-substitué **C140** ainsi que de bons rendements variant de 72 à 92% sont obtenus (**Schéma 36**).

¹³³ JoséRomero-Salguero, F.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 859-862.

¹³⁴ Chekmarev, D. S.; Stepanov, A. E.; Kasatkin, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1303-1305.

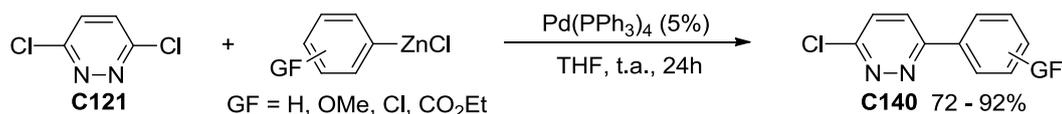


Schéma 36 : Mono-substitution de la 3,6-dichloropyridazine par un couplage de type Negishi

Organ *et al.*¹³⁵ ont décrit un nouveau procédé de couplage de type Negishi avec comme catalyseur le PEPPSI-*i*Pr possédant un ligand carbène azahétérocyclique (NHC) (**Schéma 37**). La réaction est effectuée entre la 3-chloro-6-phénylpyridazine **C126** et le chlorure de 2-thiénylzinc dans le système binaire de solvants THF/NMP (1/1) à t.a. pendant deux heures. Le rendement en produit d'hétérocouplage **C141** est de 96%.

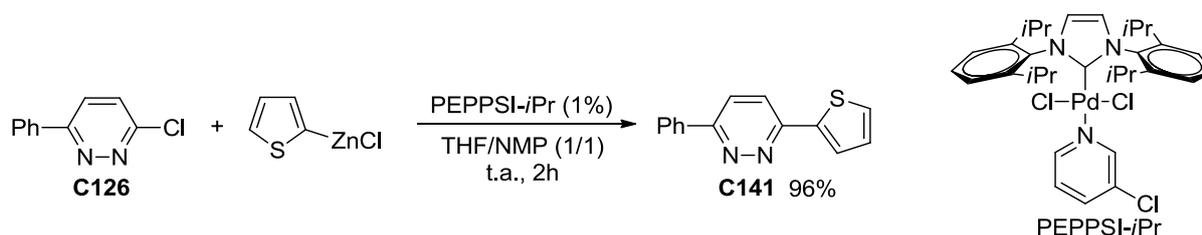


Schéma 37 : Couplage de type Negishi avec le PEPPSI-*i*Pr

Couplage de type Kharasch : Un seul exemple de couplage de type Kharasch a été répertorié.¹³⁶ Il met en jeu la 3-fluoro-6-phénylpyridazine **C142** et le bromure de *para*-anisylmagnésium avec une catalyse au nickel (5%) dans le THF à t.a. pendant 18 heures pour conduire à la pyridazine **C143** avec 59% de rendement (**Schéma 38**).

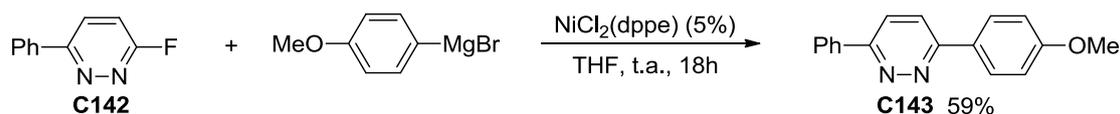


Schéma 38 : Couplage de type Kharasch

Couplage de type Sonogashira : Bourguignon *et al.*¹³⁷ ont synthétisé des alcynylpyridazines **C145** à potentialité thérapeutique. Le couplage est réalisé entre la 4-bromopyridazine **C144** et divers alcynes substitués en présence d'une catalyse au palladium, d'iodure de cuivre et de triéthylamine dans l'acétonitrile à 70°C pendant 12 heures. Les rendements en produits **C145** varient de 40 à 88% suivant les substituants R₁ et R₂ respectivement sur l'amine et l'alcyne (**Schéma 39, Tableau 3**).

¹³⁵ Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.

¹³⁶ Mongin, F.; Mojovic, L.; Guillaumet, B.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8991-8994.

¹³⁷ Bourotte, M.; Pellegrini, N.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2003**, 1482-1484.

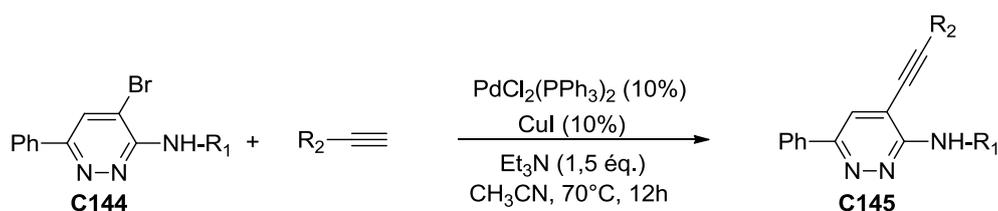
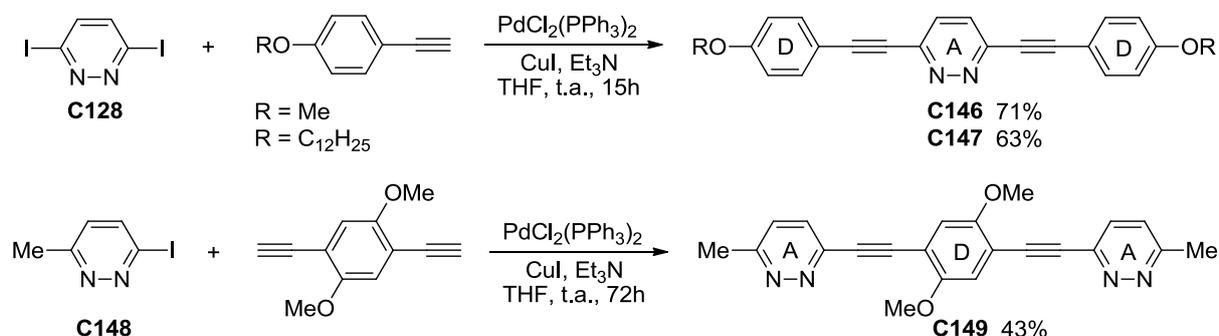


Schéma 39 : Couplage de type Sonogashira

Tableau 3

Entr\u00e9e	R ₁	R ₂	Rdt (%)
1	H	TMS	88
2	H	Ph	65
3	H	(CH ₂) ₃ OBn	45
4	Bn	Ph	79
5	Bn	(CH ₂) ₃ OBn	40

Les compos\u00e9s oligom\u00e9riques comportant un motif \u00e9thyne-pyridazine (syst\u00e8me push-pull) et servant \u00e0 produire des cristaux liquides sont pr\u00e9par\u00e9s par un couplage de type Sonogashira. Achelle *et al.*¹³⁸ ont r\u00e9alis\u00e9 deux couplages successifs sur la 3,6-diiodopyridazine **C128** pour donner les syst\u00e8mes D- π -A- π -D (D = donneur et A = accepteur) **C146** et **C147** avec des rendements respectifs de 71 et 63%. Un autre exemple montre la di-substitution d'un motif diac\u00e9tyl\u00e9nique par la 3-m\u00e9thyl-6-iodopyridazine **C148** pour donner le syst\u00e8me A- π -D- π -A **C149** avec 43% de rendement (Sch\u00e9ma 40).



Sch\u00e9ma 40 : Couplage de type Sonogashira pour la synth\u00e8se de syst\u00e8mes push-pull

Couplage de type Buchwald-Hartwig : Pour synth\u00e9tiser un panel d'amino-pyridazines, Parrot *et al.*¹³⁹ se sont int\u00e9ress\u00e9s \u00e0 l'amination de 3-iodopyridazines **C150** par un couplage de type Buchwald-Hartwig. Diverses amines primaires ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es en pr\u00e9sence d'une catalyse au palladium (5% PdCl₂(dppf).dppf) avec 1,25 \u00e9quivalents de *t*-BuONa au

¹³⁸ a) Achelle, S.; Ple, N.; Kreher, D.; Mathevet, F.; Turck, A.; Attias, A. J. *Heterocycles* **2008**, *75*, 357-374. b) Hadad, C.; Fiol-Petit, C.; Cornec, A.-S.; Dupas, G.; Ramondenc, Y.; Pl\u00e9, N. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1445-1457.

¹³⁹ Parrot, I.; Ritter, G.; Wermuth, C.-G.; Hibert, M. *Synlett* **2002**, 1123-1127.

reflux du dioxane pendant six heures (**Schéma 41, Tableau 4**). Avec un équivalent de iodopyridazines **C150**, les produits de mono-couplage **C151** sont exclusivement obtenus (**Tableau 4, entrées 1 et 2**) alors qu'en présence de deux équivalents de iodopyridazines **C150**, les produits de di-couplage **C152** sont observés (**Tableau 4, entrées 3 et 4**).

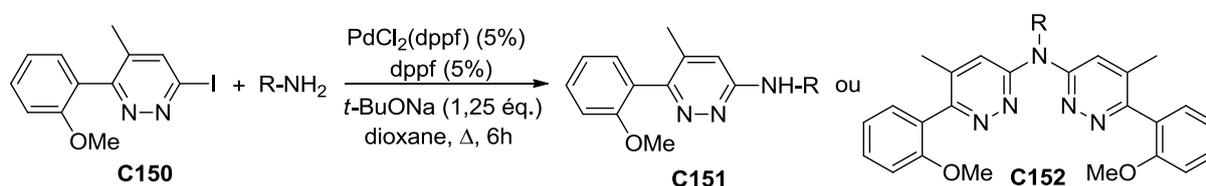


Schéma 41 : Couplage de type Buchwald-Hartwig

Tableau 4

Entrée	R	Eq. pyridazine	Eq. amine	Produits	Rdt (%)
1	Bn	1,0	2,4	C151	80
2	diéthylamine	1,0	2,4	C151	75
3	Bn	2,0	1,0	C152	80
4	diéthylamine	2,0	1,0	C152	65

Réaction de carbonylation : Rohr *et al.*¹⁴⁰ ont décrit la synthèse de 3-(méthoxycarbonyl)pyridazines **C154** à partir de 3-(trifluorométanesulfonyl)pyridazines **C153** à l'aide d'une atmosphère de CO, d'une catalyse au palladium (Pd(OAc)₂, dppf), de méthanol et d'une base (Et₃N). Les produits de carbonylation sont obtenus avec des rendements variant de 49 à 86% (**Schéma 42**).

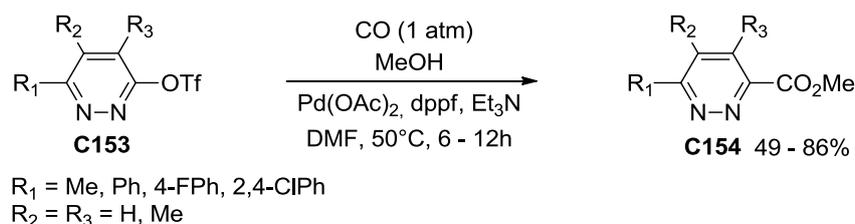


Schéma 42 : Réaction de carbonylation

Cette étude bibliographique montre qu'il existe à notre disposition une large variété de méthodes de construction et de fonctionnalisation du cycle pyridazinique. Les couplages organométalliques correspondent à la formation de la liaison C-C la plus utilisée pour cet hétérocycle.

¹⁴⁰ Rohr, M.; Toussaint, D.; Chayer, S.; Mann, A.; Suffert, J.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1459-1464.

Cependant, l'ensemble des stratégies décrites où le cycle pyridazinique joue le rôle d'un agent électrophile ou nucléophile requiert la préparation de pyridazines activées par des atomes d'halogènes ou des groupements sulfonyles.

II.B.3. Préparation des précurseurs pyridaziniques activés

Dans la littérature, les pyridazines chlorées **C156** et **C158** sont obtenues par action d'oxychlorure de phosphore (POCl_3) sur des pyridazines *N*-oxydées **C155** ou des pyridazin-3(2*H*)-ones **C157** (Schéma 43).¹⁴¹

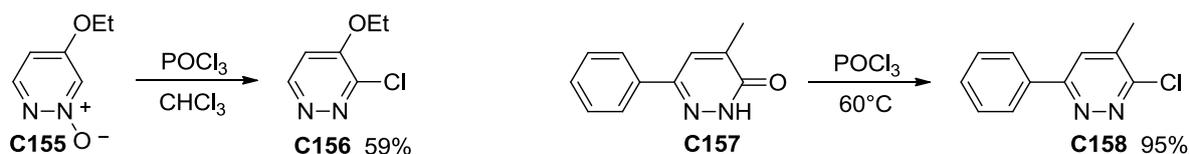


Schéma 43 : Formation de chloropyridazines

Les pyridazines bromées **C160** et **C162** sont préparées avec de l'oxybromure de phosphore (POBr_3) ou du pentabromure de phosphore (PBr_5) sur les pyridazinones **C159** et **C161** (Schéma 44).¹⁴²

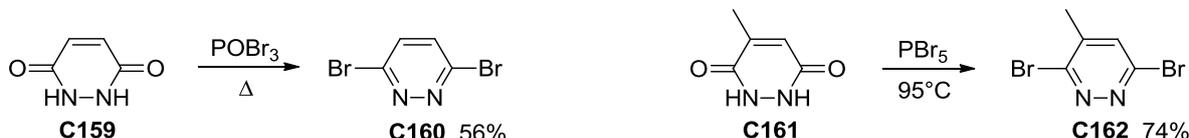


Schéma 44 : Formation de bromopyridazines

Les pyridazines iodées sont, quant à elles, obtenues par réaction de transhalogénéation à partir d'une chloropyridazine dans l'acide hydroiodique (HI) avec de l'iodure de sodium (NaI). Dans le cas de la 3,6-dichloropyridazine **C121**, il est possible de réaliser une monoiodation^{126a} (produit **C131**) si la réaction est effectuée à 40°C pendant 4 heures, ou une diiodation¹³⁰ (produit **C128**) à 150°C pendant 24 heures (Schéma 45).

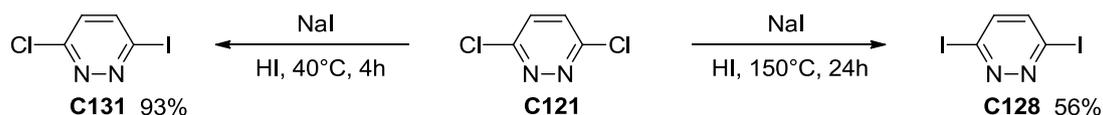


Schéma 45 : Formation de iodopyridazines

¹⁴¹ a) Yanai, M.; Kinoshita, T. *Yakugaku Zasshi* **1965**, *85*, 344-352. b) Sitamzé, J. M.; Mann, A.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1994**, *39*, 271-276. c) Sotelo, E.; Raviña, E. *Synlett* **2002**, 223-226.

¹⁴² a) Steck, E. A.; Brundage, R. P.; Fletcher, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3225-3226. b) Klinge, D. E.; van der Plas, H. C.; Geurtsen, G.; Koudijs, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 236-239.

Les pyridazines fluorées **C163**, rarement utilisées dans les réactions de couplage C-C palladocatalysées, sont également synthétisées par transhalogénéation de la 3-chloro-6-iodopyridazine **C131** avec du fluorure de potassium dans le DMSO à 140°C (**Schéma 46**).¹²⁷

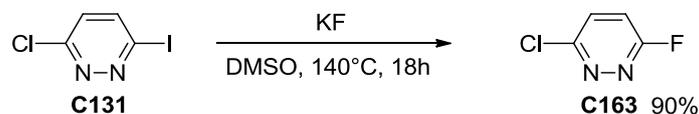


Schéma 46 : Formation de fluoropyridazines

Il est également possible de fonctionnaliser une pyridazinone **C164** par un groupement trifluorométhanesulfonyle (triflate). Deux méthodes permettent d'y accéder (**Schéma 47**).^{140,143} La triflation est réalisée, soit en une étape avec l'utilisation d'anhydride triflique dans la pyridine, soit en deux étapes par déprotonation de l'hydroxyle de la pyridazinone **C164** avec du *n*-BuLi, pour conduire au dérivé lithié **C165**, puis d'une addition lente d'anhydride triflique. Les rendements en pyridazines triflates **C166** varient de 72 à 90%.

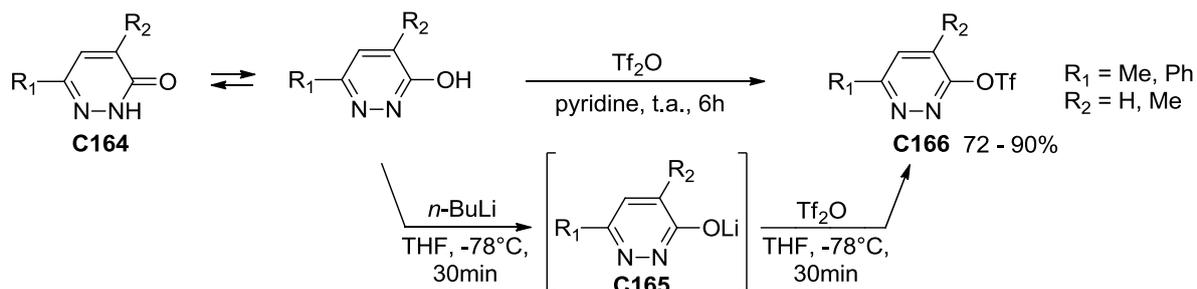


Schéma 47 : Formation de pyridazines triflates

III. Voies de synthèse du cycle pyrrolique

Tout comme le motif pyridazine, les nombreuses méthodologies de synthèse du cycle pyrrolique répertoriées impliquent :

- soit des précurseurs linéaires,
- soit des précurseurs hétérocycliques à trois, quatre, six ou sept chaîons.

Les méthodes utilisant des précurseurs linéaires ainsi que celles par extension de cycles seront exposées succinctement. Nous décrirons plus particulièrement la régression de cycle à six chaîons et celle du cycle pyridazinique que notre équipe a beaucoup étudiée et sur laquelle repose notre thématique hétérochimie.

¹⁴³ Toussaint, D.; Suffert, J.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1994**, 38, 1273-1286.

III.A. Construction du cycle pyrrolique à partir de précurseurs linéaires

Les synthèses de dérivés pyrroliques utilisant des précurseurs linéaires sont les plus employées et peuvent être classées selon différentes approches qui dépendent du nombre d'atomes constituant le squelette du ou des précurseurs impliqués pour former le cycle pyrrolique.¹⁴⁴ Les principales approches sont décrites de la façon suivante (**Schéma 48**) :

- l'approche **(5+0)** via une cyclisation intramoléculaire,¹⁴⁵
- l'approche **(4+1)** avec la synthèse de Paal-Knorr,¹⁴⁶
- l'approche **(3+2)** avec les synthèses de Knorr,¹⁴⁷ de Kenner,¹⁴⁸ de Barton-Zard,¹⁴⁹ de van-Leusen¹⁵⁰ et les cycloadditions 1,3-dipolaires [3+2],¹⁵¹
- l'approche **(2+2+1)** avec les synthèses de Hantzsch¹⁵² et de Piloty-Robinson.¹⁵³

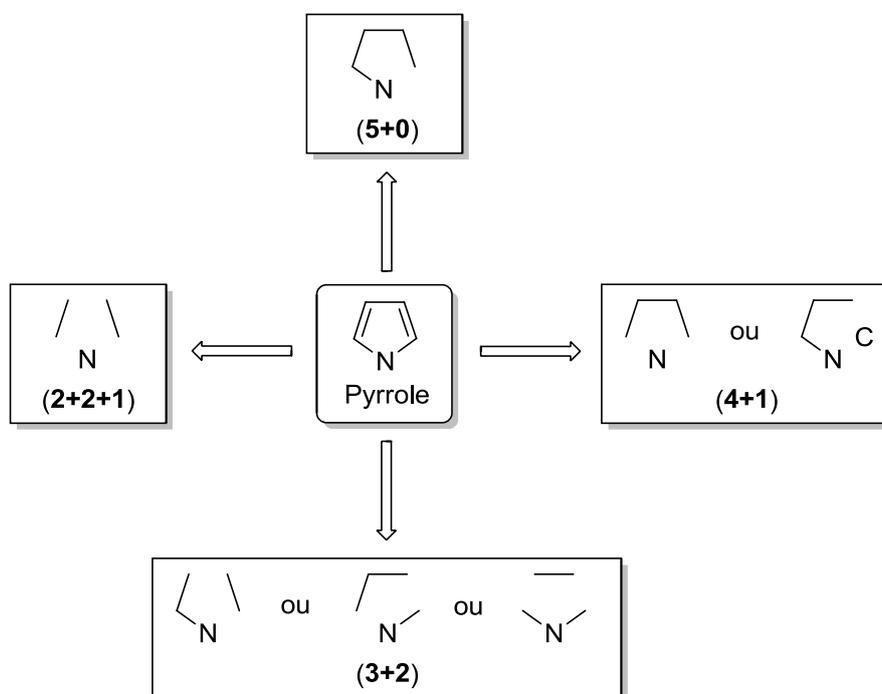


Schéma 48 : Voies rétrosynthétiques de construction du cycle pyrrolique

¹⁴⁴ Mal, D.; Shome, B.; Dinda, B. K. *Pyrrole and Its Derivatives*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**.

¹⁴⁵ a) Dieter, R. K.; Yu, H. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2283-2286. b) Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2074-2075.

¹⁴⁶ a) Marchand, E.; Morel, G.; Sinbandhit, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1729-1738. b) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3801-3810. c) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 391-393.

¹⁴⁷ Valnot, J. Y. *Synthesis* **1978**, 590-592.

¹⁴⁸ Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874-2883.

¹⁴⁹ Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098-1100.

¹⁵⁰ Leusink, F. R.; ten Have, R.; van den Berg, K. J.; van Leusen, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1401-1402.

¹⁵¹ Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5664-5667.

¹⁵² Roomi, M. W.; Macdonal, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1689-1697.

¹⁵³ Robinson, G. M.; Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1918**, 113, 639-645.

III.B. Construction du cycle pyrrolique à partir de précurseurs cycliques

Peu d'exemples d'expansion de cycles à trois ou quatre chaînons ou de régression de cycles à sept chaînons sont répertoriés dans la littérature alors que la préparation de cycles pyrroliques par régression de cycles à six chaînons a beaucoup été étudiée.

III.B.1. Stratégies d'expansion de cycles à trois et quatre chaînons et de régression de cycles à sept chaînons

La formation de pyrroles *N*-alkylés **C169** par thermolyse d'aziridines *N*-alkylées **C167** a été décrite par Gelas-Mialhe *et al.*¹⁵⁴ en 1974. L'aziridine **C167** subit un transfert sigmatropique [1,5] d'hydrogène avec rupture de la liaison C₂-C₃ suivi du réarrangement de l'intermédiaire **C168** pour donner le pyrrole *N*-substitué **C169** correspondant (Schéma 49).

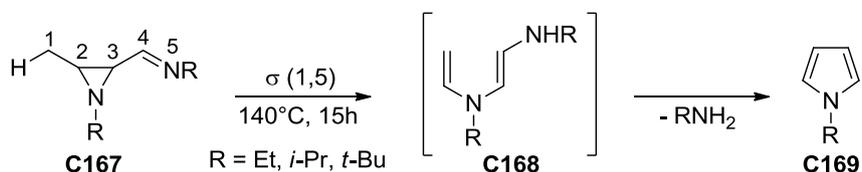


Schéma 49 : Synthèse de pyrroles à partir d'aziridines

Buhr¹⁵⁵ a décrit la synthèse de pyrroles à partir de précurseurs cyclobuténiques. La photolyse (condition **a**) ou thermolyse (condition **b**) des azidocyclobutènes **C170** induit la formation d'un intermédiaire carbénique cyclique **C171** qui s'additionne sur une molécule de benzène pour conduire au pyrrole **C172** avec de faibles rendements (Schéma 50).

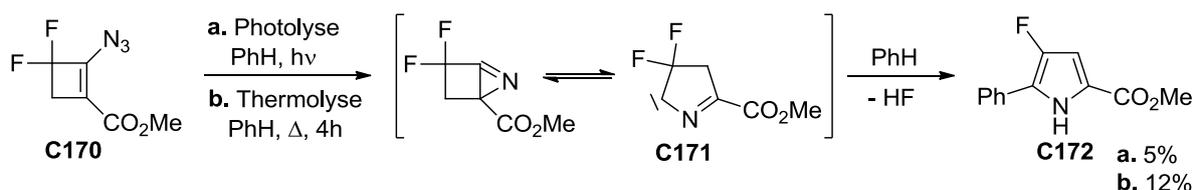


Schéma 50 : Synthèse de pyrroles à partir de cyclobutènes

La formation de pyrroles par régression d'hétérocycles à sept chaînons n'a été que peu développée. Le groupe d'Overberger¹⁵⁶ a décrit la formation du pyrrole **C174** lors d'un essai de réduction de Wolff-Kishner de l'azépinone **C173** avec 87% de rendement (Schéma 51). Trois différents mécanismes basés sur l'attaque transannulaire ont été proposés.

¹⁵⁴ Gelas-Mialhe, Y.; Hierle, R.; Vessière, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 347-349.

¹⁵⁵ Buhr, G. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3544-3558.

¹⁵⁶ Overberger, C. G.; Reichenthal, J.; Anselme, J. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 138-141.

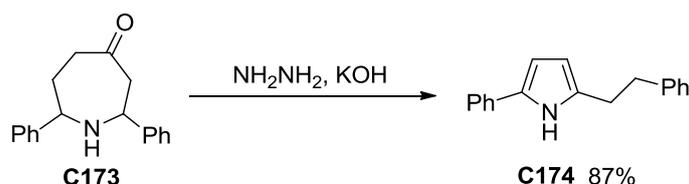


Schéma 51 : Synthèse de pyrroles à partir d'hétérocycles à sept chaînons

III.B.2. Stratégie de régression de cycles à six chaînons

Lors d'une régression de cycle à six chaînons, ce dernier s'ouvre pour conduire à un intermédiaire linéaire qui se réarrange puis cyclise pour donner un motif pyrrole. Lors de cette transformation, un atome ou un groupe d'atomes est extrudé ou devient un substituant du cycle pyrrolique. De nombreuses stratégies de régression d'azahétérocycles notamment azotés (pyridines,¹⁵⁷ pyridazines,¹⁵⁸ pyrimidines¹⁵⁹), soufrés (thiazines¹⁶⁰) ou oxygénés (oxazines¹⁶¹) ont été étudiées et répertoriées dans une revue que notre équipe a publiée (**Schéma 52**).⁷

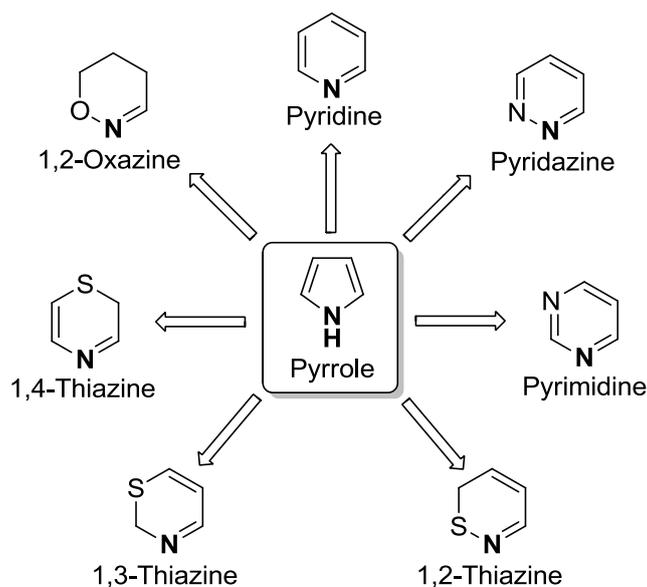


Schéma 52 : Méthodologies de synthèse du cycle pyrrolique par régression de cycles

¹⁵⁷ a) Biellmann, J. F.; Callot, H. J. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4809-4822. b) Harder, R.; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1259-1260.

¹⁵⁸ a) Abdelhamid, A. O.; Abed, N. M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 101-107. b) Daly, K.; Nomak, R.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8611-8614. c) Abdelrazek, F. M.; Salah El-Din, A. M.; Mekky, A. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1813-1817.

¹⁵⁹ a) Thompson, T. W. *Chem. Commun.* **1968**, 532-533. b) Martigny, P.; Lund, H. *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 575-579.

¹⁶⁰ a) Schmidt, R. R.; Huth, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 33-36. b) Ichimura, K.; Ichikawa, S.; Imamura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1157-1158. c) Kaji, K.; Nagashima, H.; Yamaguchi, K.; Oda, H. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1507-1510.

¹⁶¹ a) Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1743-1746. b) Ellames, G. J.; Hewkin, C. T.; Jackson, R. F. W.; Smith, D. I.; Standen, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3471-3472.

Depuis plusieurs années, notre équipe s'intéresse à la régression de cycles thiaziniques¹⁶² et pyridaziniques.^{9,163} Dans la suite de notre discussion, nous nous limiterons à la préparation des cycles pyrroliques par extrusion d'un atome d'azote des cycles pyridaziniques par voies chimique et électrochimique.

III.B.2.1. Régression des cycles pyridaziniques par voie chimique

Klein *et al.*^{94a} ont présenté la première synthèse de pyrroles par réduction chimique de dérivés pyridaziniques en 1978. Ils ont synthétisé les pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines **C176** et **C178** avec des rendements de 68 et 78% par hydrogénolyse des pyrimidopyridazines **C175** et **C177** en présence de palladium sur charbon dans l'acide acétique (**Schéma 53**).

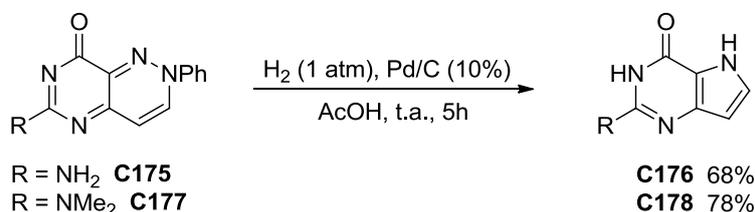


Schéma 53 : Formation de pyrroles par hydrogénolyse de pyridazines

D'autres travaux montrent l'utilisation prédominante du zinc et de l'acide acétique pour extruder un atome d'azote des dérivés pyridaziniques. Bach *et al.*¹⁶⁴ ont appliqué cette méthodologie afin de synthétiser des structures partielles bicycliques de l'Ergoline, agoniste de la dopamine. Le dérivé pyrrolique **C180** est obtenu avec un rendement de 73% après réduction de la pyridazine **C179** par le zinc dans l'acide acétique (**Schéma 54**).

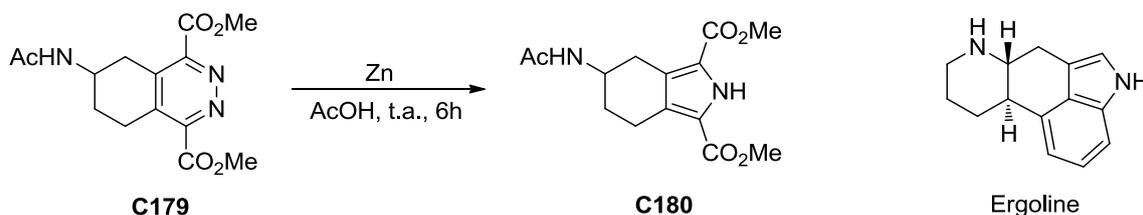


Schéma 54 : Formation de pyrroles par réduction de pyridazines avec le zinc

¹⁶² a) Abouelfida, A.; Jubault, M.; Pradère, J. P.; Roze, J. C.; Tallec, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2225-2228.
 b) Manh, G. T.; Bakkali, H.; Maingot, L.; Pipelier, M.; Joshi, U.; Pradère, J. P.; Sabelle, S.; Tuloup, R.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5913-5916.

¹⁶³ Naud, S.; Pipelier, M.; Viault, G.; Adjou, A.; Huet, F.; Legoupy, S.; Aubertin, A.-M.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3296-3310.

¹⁶⁴ Bach, N. J.; Kornfeld, E. C.; Jones, N. D.; Chaney, M. O.; Dorman, D. E.; Paschal, J. W.; Clemens, J. A.; Smalstig, E. B. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 481-491.

Boger,^{8a} qui a incontestablement le plus utilisé cette méthodologie de régression, a ensuite étudié ses généralités et ses limites. Il a montré que des groupes fonctionnels tels que les éthers de méthyle, de benzyle, les cétones, les esters et les carbamates ne sont pas touchés dans les conditions réactionnelles préconisées. De nombreuses synthèses totales de produits naturels comme l'Isochrysohermidine, les Ningalines, les Lamellarines, les Lukianols, les Storniamides, les Roséophilines et les Prodigiosines ont été publiées et utilisent comme étape clé cette méthodologie de régression (**Figure 29**).^{8b,165}

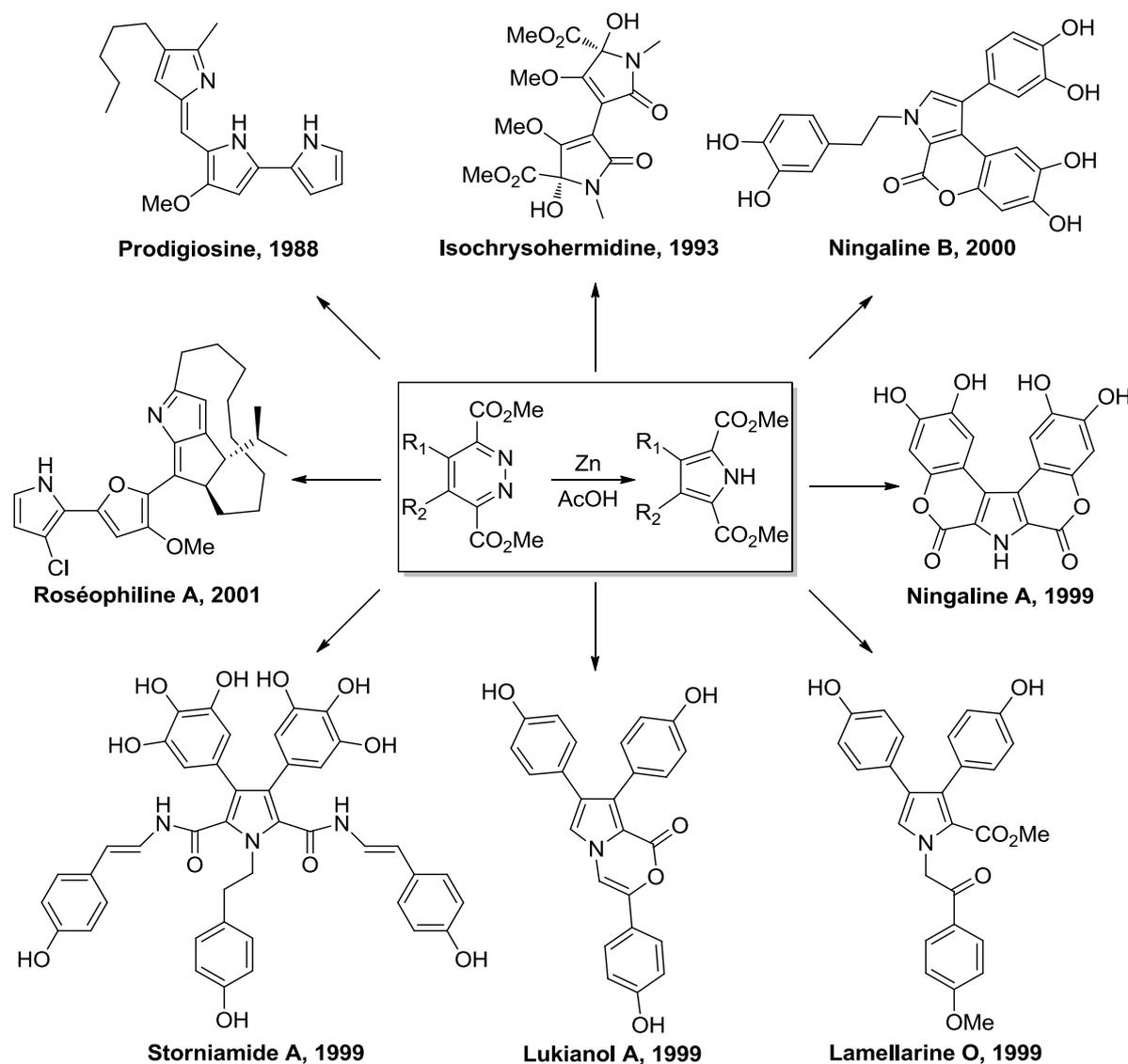


Figure 29 : Application de la méthodologie de régression de pyridazines en pyrroles

¹⁶⁵ a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869-2939. b) Boger, D. L. *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Lindberg, T., Ed. Academic Press, **1988**; Vol. 2. c) Boger, D. L.; Patel, M. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Suschitzky, H.; Scriven, E. F. V., Eds. Pergamon Press: Oxford, U.K., **1989**; Vol. 1. d) Boger, D. L.; Brotherton-Pleiss, C. E. *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed. Jai Press, Inc.: Greenwich, CT, **1990**; Vol. 2.

III.B.2.2. Régression des cycles pyridaziniques par voie électrochimique

Lund *et al.*¹⁶⁶ ont décrit les premiers exemples de formation de pyrroles par réduction électrochimique de pyridazines. Dans la cas de la régression de sels de pyridaziniums **C181**, deux dérivés pyrroliques **C185** et **C186** sont formés dans un ratio 3/1. Le mécanisme proposé par les auteurs correspond à une réduction à quatre électrons et quatre protons. En premier lieu, deux électrons et un proton sont consommés par le sel de pyridazinium **C181** afin de conduire à l'intermédiaire 1,4-dihydropyridazinique **C182**. Après protonation de ce dernier en 2,5-dihydropyridazinium **C183** en équilibre avec sa forme tautomérique 1,4-dihydropyridazinium **C184**, deux électrons et deux protons sont captés pour former les composés pyrroliques **C185** et **C186**, respectivement par extrusion d'une molécule de méthylamine et d'ammoniac (Schéma 55).

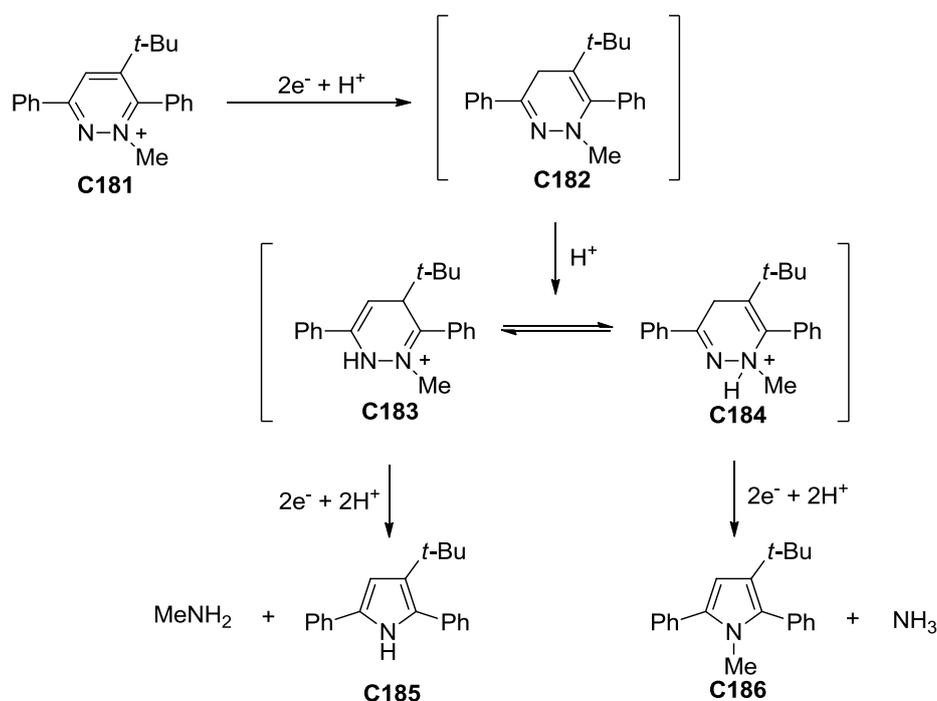


Schéma 55 : Réduction par voie électrochimique de sels de pyridaziniums en pyrroles

Ces travaux ont ensuite été repris par notre équipe dans le but d'accéder à des motifs pyrroliques diversement substitués et difficilement synthétisables par des méthodes classiques. Une étude voltampérométrique poussée, concernant le mécanisme de réduction par voie électrochimique, a été effectuée.⁹

¹⁶⁶ a) Lund, H.; Lunde, P. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 1067-1080. b) Lund, H. *Discuss. Faraday Soc.* **1968**, 193-201.

L'électrosynthèse des dérivés pyrroliques **C188** a été réalisée à partir des dérivés pyridaziniques **C187**. Cette réduction s'effectue en électrolyse à potentiel contrôlé (E.P.C.) sur cathode de mercure, en milieu éthanol/tampon acétique (pH = 4,6) (1/1) (**Schéma 56**).

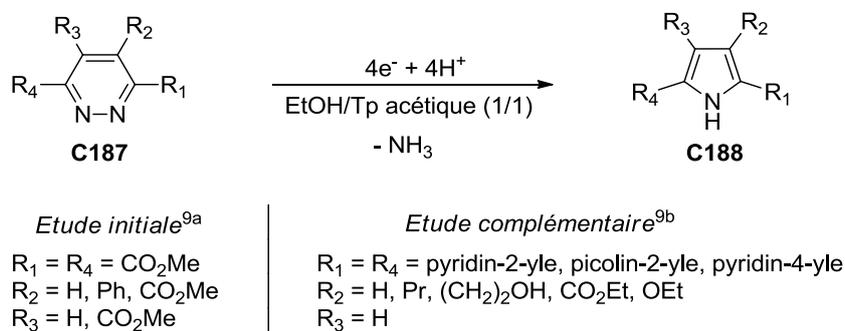


Schéma 56 : Réduction de pyridazines en pyrroles par E.P.C.

Le milieu hydroalcoolique a été défini de la manière suivante : l'éthanol (EtOH) permet de solubiliser les dérivés pyridaziniques **C187** et le tampon acétique apporte les protons nécessaires à la réaction et sert d'électrolyte support.

Une première étude analytique par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire de potentiel combiné aux rendements de l'électroréduction des dicarbométhoxy-pyridazines **C189** en pyrroles **C194** a permis de déterminer que la réduction se déroulait selon un processus de consommation à quatre électrons et quatre protons. Ainsi, un mécanisme a été proposé (**Schéma 57**).^{9b}

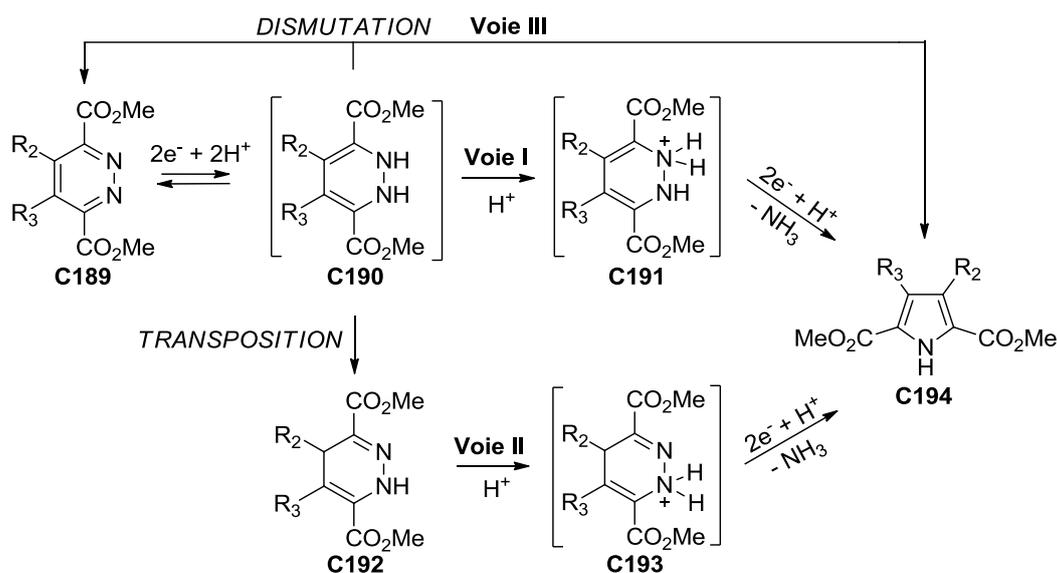


Schéma 57 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'électroréduction de pyridazines en pyrroles

En premier lieu, la consommation de deux électrons et deux protons par le cycle pyridazinique **C189** conduit de manière réversible à l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C190**. Ce dernier peut ensuite évoluer selon trois processus irréversible dépendant de l'effet électronique des substituants R_2 et R_3 qui vont ou non le stabiliser :

- **Voie I :** Si l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C190** est peu stable ($R_2 = R_3 = H$), après consommation d'un proton pour former le sel d'ammonium quaternaire **C191**, deux électrons et un proton sont captés pour conduire au pyrrole **C194** après perte d'une molécule d'ammoniaque.
- **Voie II :** Si l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C190** est stable dans le cas où R_2 et R_3 sont des groupements électroattracteurs ($R_2 = R_3 = CO_2Et$), une réaction de transposition [1,4] d'un atome d'hydrogène s'effectue afin de former une 1,4-dihydropyridazine **C192** plus stable. Puis de manière similaire à la **voie I**, après consommation de deux électrons et de deux protons, le pyrrole **C194** est formé après perte d'une molécule d'ammoniaque.
- **Voie III :** Si l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C190** est instable, il peut subir une réaction de dismutation menant à un mélange équimolaire de la pyridazine initiale **C189** et du pyrrole **C194**.

Même si un des processus est prédominant par rapport aux autres en fonction des substituants R_2 et R_3 , le procédé électrochimique de régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques se déroule par une association des trois voies **I**, **II** et **III**.

Après ces travaux sur des 3,6-dicarbométhoxypyridazines, il était intéressant de pouvoir les appliquer à l'électrosynthèse de 2,5-dipyridinylpyrroles **C197**, plus difficiles d'accès et possédant un potentiel thérapeutique.^{9c} En premier lieu, des études par voltampérométrie cyclique des 3,6-dipyridinylpyridazines **C195** ont permis d'étudier de façon plus approfondie le mécanisme évoquée précédemment afin d'optimiser les conditions expérimentales. En second lieu, l'objectif était d'obtenir les dérivés pyrroliques **C197** avec les meilleurs rendements (**Schéma 58**).

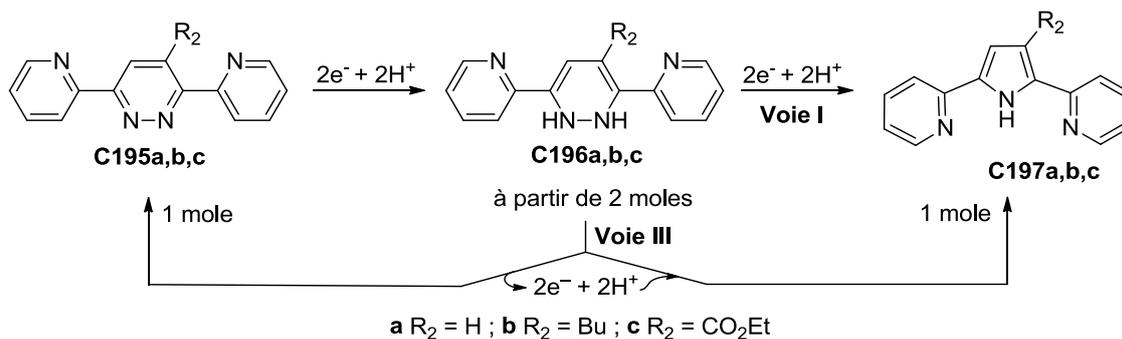


Schéma 58 : Electroréduction de 3,6-dipyridinylpyridazines

Le comportement électrochimique des pyridazines est représenté par les voltampérogrammes illustrés **Figure 30**. L'étude mécanistique a été menée sur trois composés **C195a,b,c** substitués respectivement par un atome d'hydrogène ($R_2 = H$, **Figure 30A**), un groupement électrodonneur ($R_2 = Bu$, **Figure 30B**) et par un groupement électroattracteur ($R_2 = CO_2Et$, **Figure 30B**).

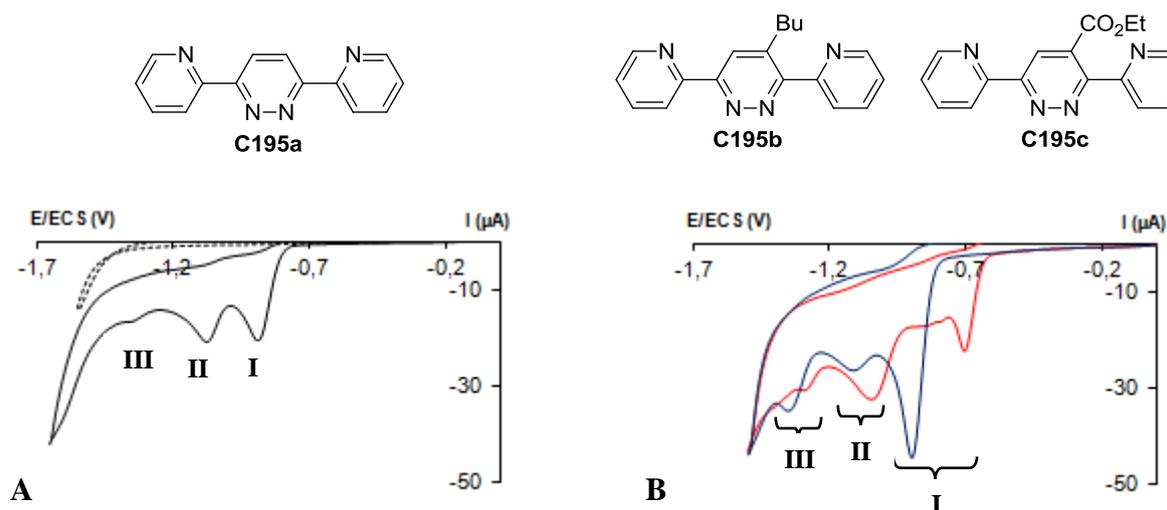


Figure 30 : Voltampérogrammes en milieu EtOH/Tp acétique (1/1) (---) des composés **C195a** (noir), **C195b** (bleu) et **C195c** (rouge), $C = 10^{-3}$ mol/L, $v = 200$ mV/s

De façon générale et quelle que soit la nature du substituant R_2 , les voltampérogrammes des dérivés pyridaziniques **C195** comporte trois pics de réduction distincts (**Figure 30**). D'après le mécanisme établi précédemment, le premier pic de réduction correspond à la transformation de la pyridazine **C195** en 1,2-dihydropyridazine **C196**. Le deuxième pic de réduction correspond à la transformation de l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196** en pyrrole **C197** (**Schéma 58**). Enfin, le dernier pic de réduction

correspond à la réduction du pyrrole **C197**. D'un point de vue théorique, l'intensité des deux premiers pics de réductions devraient être identiques avec pour chacun la consommation de deux électrons et de deux protons. Il serait alors observé un seul mécanisme de réduction (voie **I**). Si l'électrolyse est réalisée au pic **I**, il serait possible d'isoler l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique uniquement et si l'électrolyse est effectuée au pic **II**, le pyrrole serait obtenu. Or, les intensités des pics **I** et **II** des trois voltampérogrammes sur la **Figure 30** sont différentes. La réduction des dérivés pyridaziniques **C195** se déroule alors suivant les mêmes voies de réductions **I**, **II** et **III** qu'avec les 3,6-dicarbométhoxypyridazines **C189**.

Le blanc (---, **Figure 30A**) représente le courant résiduel, propre au milieu EtOH/tampon acétique (1/1). Ce courant est négligeable par rapport au courant induit par les réactions d'électroréduction (voltampérogrammes des trois composés) et le domaine d'électroactivité est limité par la réduction des ions H^+ vers -1,50 V/ECS.

Le voltampérogramme de la pyridazine **C195a** (**Figure 30A**) montre deux pics de réduction successifs (**I** et **II**) et un troisième pic mal défini (**III**). Il est à noter que le pic **I** est plus intense que le pic **II** ($I_{pI}/I_{pII} = 2,5$). Cela traduit l'instabilité de l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196a**, qui évolue préférentiellement selon la voie **I** et également selon la voie **III** par une réaction de dismutation, pour conduire au pyrrole **C197a** (**Schéma 58**).

Les valeurs des potentiels des pics de réduction sont très peu influencées par la présence de groupements R_2 donneurs ou attracteurs (**Figure 30B**). Un léger décalage vers les potentiels négatifs est observé dans le cas d'un groupement donneur ($R_2 = Bu$, composé **C195b**), tandis qu'un décalage vers les potentiels positifs est observé dans le cas d'un groupement attracteur ($R_2 = CO_2Et$, composé **C195c**).

Par contre, l'intensité des pics **I** et **II** dépend fortement des substituants R_2 . Dans le cas de la pyridazine **C195b** portant un groupement donneur ($R_2 = Bu$), le pic **I** est beaucoup plus intense que le pic **II** ($I_{pI}/I_{pII} = 10$) en comparaison de la pyridazine **C195a**. L'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196b** instable évolue préférentiellement selon la voie **III** par une réaction de dismutation, pour donner le pyrrole **C197b** attendu (**Schéma 58**).

Dans le cas de la pyridazine **C195c** portant un groupement attracteur ($R_2 = CO_2Et$), l'intensité du pic **I** est égale à l'intensité du pic **II**. Cela indique une meilleure stabilité de

l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196c** et une absence du processus de dismutation selon la **voie III** (Schéma 58). L'apport de deux électrons et de deux protons supplémentaires conduit au pyrrole **C197c** attendu selon la **voie I**, ce processus étant en compétition avec la formation de l'intermédiaire 1,4-dihydropyridazinique.

Les électrolyses préparatives des différentes pyridazines **C195** ont ensuite été réalisées à potentiel contrôlé. D'après l'étude par voltampérométrie cyclique, les pyrroles **C197** peuvent être obtenus de façon majoritaire en se plaçant au niveau du second pic de réduction. En travaillant au niveau du premier pic de réduction, des intermédiaires comme la 1,4-dihydropyridazine peuvent être isolés, notamment dans le cas d'un composé portant un substituant attracteur.

Dans un premier temps, les électrolyses préparatives des pyridazines **C195** ont été effectuées au potentiel du deuxième pic de réduction, afin d'obtenir directement les composés pyrroliques **C197** et les résultats ont été comparés au procédé chimique proposé par Boger^{8b,165} (Schéma 59, Tableau 5).

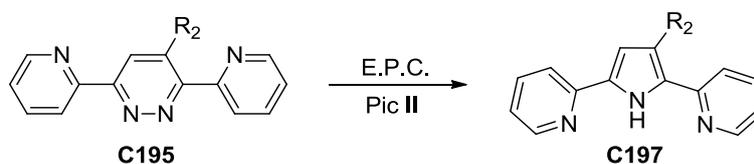


Schéma 59 : Electrolyse préparative au second pic de réduction

Tableau 5

Entrée	R ₂	Rdt électrochimique (%)	Rdt chimique (%)
1	H (C197a)	82	22
2	Bu (C197b)	87	18
3	CO ₂ Et (C197c)	53	37
4	OEt (C197d)	68	30
5	(CH ₂) ₂ OH (C197e)	92	15

Quel que soit le substituant R₂ porté par le noyau pyridazinique, donneur (H, Bu, OEt) ou attracteur ((CH₂)₂OH, CO₂Et), les rendements en pyrroles **C197** obtenus par voie électrochimique (53 à 92%) sont supérieurs aux rendements de la voie chimique (Zn/AcOH, 15 à 37%). Le rendement moyen de 53% obtenu dans le cas du groupement ester méthylique peut s'expliquer par une dégradation survenue au cours de l'électrolyse (Tableau 5, entrée 3). En effet, la disparition totale de la monopyridazine initiale **C195c** a nécessité la consommation de plus de quatre électrons par mole.

La méthode de régression de cycles pyridaziniques par voie électrochimique est une méthode de choix, puisque le processus chimique décrit par Boger (Zn/AcOH) donne les pyrroles **C197** avec des rendements ne dépassant pas 37%.

Dans un second temps, les électrolyses préparatives des pyridazines **C195** ont été effectuées au potentiel du premier pic de réduction, afin de confirmer le mécanisme observé par voltampérométrie cyclique. De façon générale, lorsque R₂ est un groupement donneur, les pyrroles **C197** sont obtenus de façon exclusive, avec des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus au niveau du deuxième pic de réduction (70 à 78% au lieu de 68 à 87%). Ce résultat confirme l'instabilité de l'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196**, anticipée par la voltampérométrie cyclique. Celui-ci se dismute alors en pyrrole **C197** et en pyridazine initiale **C195**, qui est consommée au fur et à mesure de la réduction, pour conduire au pyrrole final **C197**.

Lorsque R₂ est un groupement attracteur (CO₂Et), la 1,4-dihydropyridazine **C198c** est obtenue de façon exclusive avec 75% de rendement. L'absence de pyrrole **C197c** attendu prouve que la réaction de dismutation n'a pas eu lieu. L'intermédiaire 1,2-dihydropyridazinique **C196c** a subi une transposition en 1,4-dihydropyridazine **C198c** stable, qui n'est pas réductible au potentiel d'électrolyse imposé (**Schéma 60**).

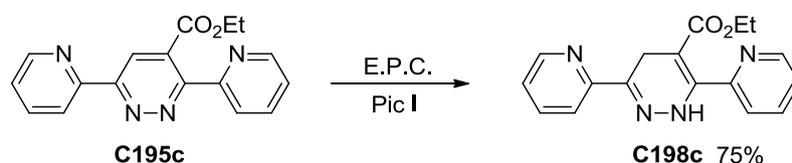


Schéma 60 : Electrolyse préparative au premier pic de réduction

Dans le cas particulier du groupement éthoxy, un mélange de pyrrole **C197d** et de 1,6-dihydropyridazine **C199d** est observé et ces produits sont isolés respectivement avec 70% et 12% de rendements. La 1,2-dihydropyridazine **C196d** a subi une transposition partielle en un isomère 1,6 stable, en compétition avec la réaction de dismutation (**Schéma 61**).

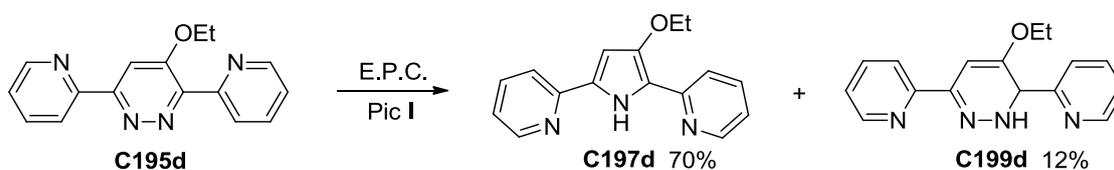


Schéma 61 : Electrolyse préparative au premier pic de réduction

L'étude du comportement électrochimique des composés 3,6-di(pyridinyl)-pyridaziniques **C195** a ainsi permis de confirmer le mécanisme décrit à partir de l'étude des 3,6-dicarbométhoxypyridazines **C189**.

Cette stratégie de régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques a été appliquée à la préparation d'analogues de produits naturels à potentialité thérapeutique. De nouveaux pyrroles C-nucléosides **C5** ont ainsi été obtenus à partir des pyridazines C-nucléosides **C200**.¹⁰ Ces résultats ont été comparés à la méthode de réduction de cycles par voie chimique (Zn, AcOH) (**Schéma 62**, **Tableau 6**).

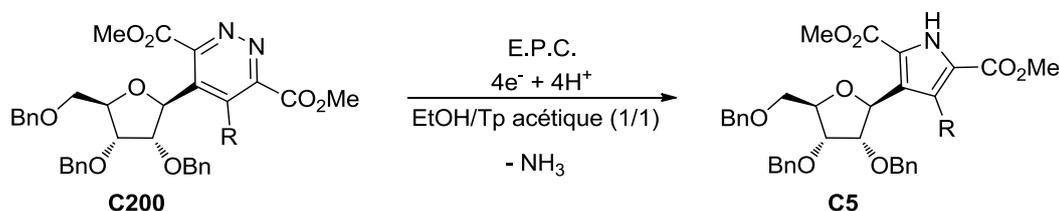


Schéma 62 : Synthèse de pyrroles C-nucléosides par voie électrochimique

Tableau 6

Entrée	R	Méthode	Rdt (%)
1	Ph (C5a)	Electrolyse	74
2	Bu (C5b)	Electrolyse	18
3	Ph (C5a)	Zn, AcOH, t.a., 24h	63
4	Bu (C5b)	Zn, AcOH, t.a., 24h	34
5	Bu (C5b)	Zn, AcOH, reflux, 15h	63

Les résultats de régression par voies électrochimique et chimique sont comparables dans le cas où le groupement R est un phényle avec des rendements respectifs en pyrrole **C5a** de 74 et 63% (**Tableau 6**, entrées 1 et 3). Cependant, lorsque R correspond à un alkyle (Bu), les rendements par les deux méthodes de régression en pyrrole **C5b** sont faibles (**Tableau 6**, entrées 2 et 4). Après optimisation des conditions de réduction chimique, un meilleur rendement de 63% est obtenu (**Tableau 6**, entrée 5). Un travail d'optimisation de la méthode électrochimique reste à réaliser.

Cette méthode de régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques a également été utilisée dans le cas de 2,6-bipyridazines alternées par un noyau pyridinique **C201** afin d'atteindre les composés bipyrrroliques **C6** correspondants (**Schéma 63**, **Tableau 7**).¹¹ Les électrolyses préparatives sont réalisées au potentiel du second pic de réduction afin d'obtenir directement les bipyrrroles **C6** selon un processus de réduction direct.

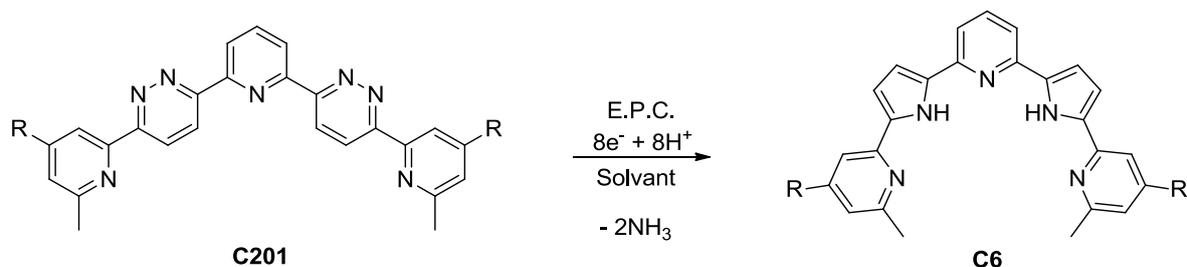


Schéma 63 : Synthèse de tripyridinyl-bipyrrole par voie électrochimique

Tableau 7

Entrée	R	Solvant	Rdt (%)
1	H (C6a)	H ₂ SO ₄ (0,5 mol/L)	16 ^a
2	H (C6a)	DMF/ <i>n</i> -Bu ₄ NBr (0,1 mol/L)/H ₂ SO ₄ (16 éq.)	<5
3	H (C6a)	THF/Tp acétique (pH = 4,6)/CH ₃ CN (5/4/1)	45 ^a (71) ^b
4	Me (C6b)	THF/Tp acétique (pH = 4,6)/CH ₃ CN (5/4/1)	93 ^b

^a Purifié par chromatographie sur gel de silice ^b Purifié par cristallisation hexane/CHCl₃ (6/1)

En raison de la faible solubilité des bipyridazines **C201** dans le système binaire EtOH/Tp acétique, utilisé pour les monopyridazines, l'étude a principalement porté sur le mélange de solvant utilisé lors de l'électrolyse. En milieu H₂SO₄ (0,5 mol/L), le bipyrrole **C6a** n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 16% (Tableau 7, entrée 1). Puis, l'électrolyse est effectuée en milieu organique avec le DMF comme solvant non-électroactif, le bromure de tétra-*n*-butylammonium comme électrolyte support et H₂SO₄ pour la source de protons. Dans ces conditions, le bipyrrole **C6a** est observé à l'état de traces (Tableau 7, entrée 2). Ce résultat décevant provient majoritairement de problèmes liés à l'élimination du *n*-Bu₄NBr utilisé en excès. En dernier lieu, un mélange de solvant constitué de THF, de tampon acétique (pH = 4,6) comme source de protons et électrolyte support et d'acétonitrile pour former un milieu homogène dans les proportions (5/4/1) a été déterminé. Un rendement amélioré de 46% en bipyrrole **C6a** est obtenu après purification sur colonne de gel de silice (Tableau 7, entrée 3). Un nouveau traitement basé sur une cristallisation dans un mélange hexane/CHCl₃ (6/1) a permis d'isoler ce même composé avec un meilleur rendement de 71%. Les conditions optimisées d'électrolyse ont ensuite été transposées à la préparation du bipyrrole **C6b** avec un très bon rendement de 93% (Tableau 7, entrée 4). En comparaison avec le bipyrrole diméthylé **C6a**, le meilleur résultat en bipyrrole **C6b** est certainement dû à la présence de deux groupements méthyle supplémentaires qui augmentent sensiblement la solubilité.

IV. Conclusion générale du Chapitre I

Cette étude bibliographique a mis en évidence l'importance des hétérocycles pyridazine et pyrrole dans les domaines de la santé, de l'agrochimie et des matériaux. Un rappel sur les différentes voies de synthèse du cycle pyridazinique par construction de cycles et transformation de précurseurs cycliques a été réalisé ainsi qu'un exposé plus approfondi sur leur réactivité. Ce dernier a montré que le cycle pyridazinique réagit principalement avec des espèces organométalliques (organolithien, organomagnésien, organostannique, organoboronique, organozincique) afin d'effectuer des réactions de couplage C-C métallocatalysées (palladium, nickel). Ces réactions présentent une grande compatibilité fonctionnelle et donnent accès à des structures diversement fonctionnalisées. En ce qui concerne le cycle pyrrolique, plusieurs voies de synthèse par construction de cycles et également par transformation de précurseurs cycliques ont été présentées. Notre intérêt s'est porté sur la régression des cycles pyridaziniques par voie électrochimique. Cette méthode de réduction douce et originale permet la synthèse de pyrroles, d'intérêts thérapeutiques, difficiles d'accès par les voies classiques.

Certaines méthodes de préparation des pyridazines et des pyrroles développées dans ce chapitre ont été utilisées lors de ce travail de thèse. La réactivité du cycle pyridazinique envers des réactions de couplage C-C palladocatalysées a été étudiée et nous avons effectué une extension de la méthode avec des espèces organométalliques peu utilisées, les organobismuth. Ces travaux décrits dans le **chapitre II** ont rendu possible la synthèse de nouveaux dérivés pyridaziniques 3,6-dissymétriques à potentialité thérapeutique et précurseurs de nouveaux dérivés pyrroliques originaux. Ces différentes méthodes ont également permis de développer des ligands poly-azahétérocycliques à base de pyridazine ou de pyrrole en tant qu'espaces centraux de foldamères dont la synthèse et les applications seront exposées dans les **chapitres III** et **IV**.

Chapitre II – Méthodologie de synthèse de dérivés pyridaziniques dissymétriques : accès *via* les organobismuth

Ce second chapitre porte sur le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de pyridazines 3,6-disubstituées dissymétriques mettant en jeu des organobismuth. Après un rappel bibliographique succinct sur les méthodes de couplage C-C métallocatalysées, la préparation ainsi que la réactivité des organobismuth, nous décrivons la méthode de synthèse mise au point pour la préparation des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths. L'étude de leurs réactivités envers des 3,6-dihalogénoypyridazines sera présentée afin de préparer diverses 3-aryl-6-chloropyridazines impliquées par la suite dans une réaction de Negishi afin d'obtenir des 3,6-diarylpyridazines dissymétriques. Lors de cette étude, nous avons découvert une nouvelle réaction qui a nécessité une étude des paramètres expérimentaux.

L'objectif de cette première partie de mon travail a été de développer une nouvelle méthodologie de synthèse pour la préparation de motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique **A**, **B** ou **C** à potentialité thérapeutique et pour le développement de nouveaux composés pyrroliques par électrosynthèse (**Figure 31**).

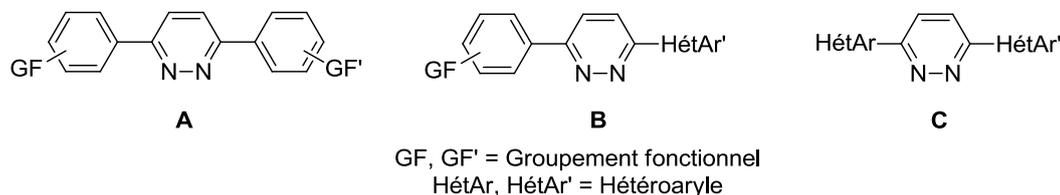


Figure 31 : Molécules cibles

La stratégie de synthèse choisie consiste en deux couplages C-C palladocatalysés successifs sur une 3,6-dihalogénopyridazine **D** (**Schéma 64**). Dans cette optique, il est nécessaire de parvenir à l'intermédiaire pyridazinique mono-halogéné clef **E** de façon chimiosélective. Le choix s'est porté sur des espèces organométalliques de type organobismuth et organozincique préformées à partir des précurseurs halogénés **F**.

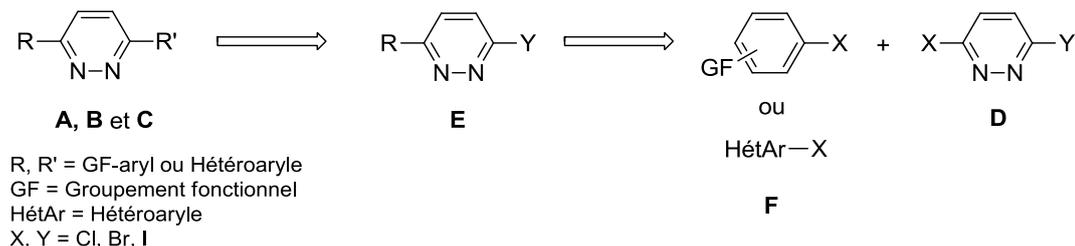


Schéma 64 : Voie rétrosynthétique choisie

I. Rappels bibliographiques

I.A. Formation de liaisons C-C palladocatalysées : application à la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines

Dans la littérature, peu d'exemples décrivent la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines à partir de 3,6-dihalogénopyridazines. Jusqu'à maintenant, la voie la plus efficace et la plus utilisée consiste en une synthèse en trois étapes à partir de la 3-chloro-6-méthoxypyridazine **C110** (**Schéma 65**).¹⁶⁷

¹⁶⁷ Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C. G. *Synthesis* **1999**, 1163-1168.

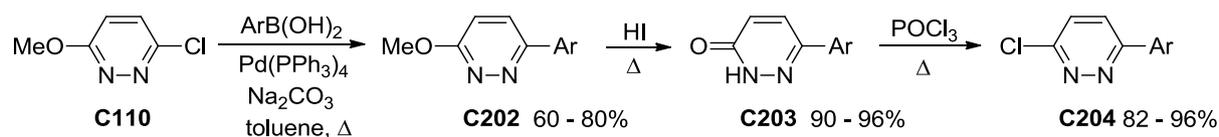


Schéma 65 : Synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines

Après un couplage de type Suzuki-Miyaura avec un acide arylboronique, le groupement méthoxy de la pyridazine **C202** est clivé en milieu acide et la pyridazinone **C203** résultante est chlorée à l'aide de POCl_3 afin de conduire à la 3-aryl-6-chloropyridazine **C204**.

Pour synthétiser le motif aryle-pyridazine, le groupe ESO à l'ICMPE (Thiais) a développé un procédé de couplage électrochimique entre une 3-chloro-6-méthoxypyridazine **C110** ou une 3-chloro-6-méthylpyridazine **C205** et des halogénures aromatiques, ou hétéroaromatiques, pour fournir un large éventail de pyridazines mono-arylées **C206** avec des rendements variant de 18 à 99% (**Schéma 66**).¹³ La synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines suivrait la même méthodologie que précédemment.

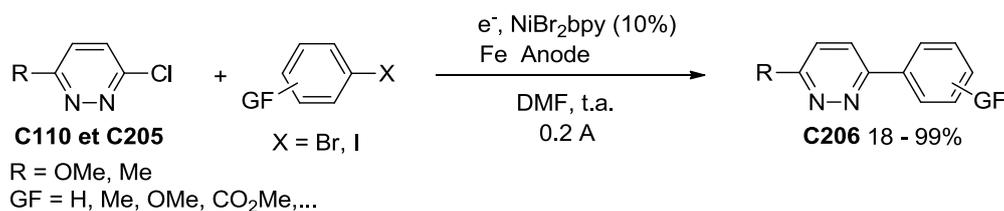


Schéma 66 : Formation de 3-aryl-6-méthoxypyridazines par voie électrochimique

Dans le cadre de la thèse de Karène Urgin,¹⁴ ce procédé de couplage électrochimique a été appliqué à des 3,6-dihalogénoypyridazines. Par exemple, le couplage de la 3,6-dichloropyridazine **C121** avec le 4-bromobenzonitrile donne à l'état de traces le produit d'hétérocouplage **C207a** ainsi que l'homocouplage du 4-bromobenzonitrile **C207b** (**Schéma 67**). Le produit de déhalogénéation de la 3,6-dichloropyridazine **C121** est observé et inhibe le processus en empoisonnant le catalyseur au nickel.

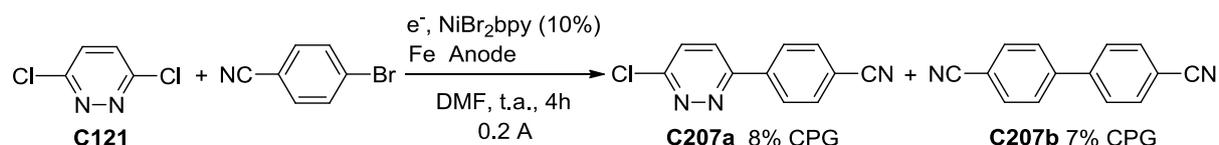


Schéma 67 : Hétérocouplage électrochimique de la 3,6-dichloropyridazine

Les exemples décrivant la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines à partir de précurseurs dihalogénés emploient un couplage de type Suzuki-Miyaura¹³² ou de type Negishi¹³⁴ et ont été déjà décrites dans le **chapitre I** (paragraphe **II.B.2.2.**) se référant à la réactivité du cycle pyridazinique (**Schéma 68**).

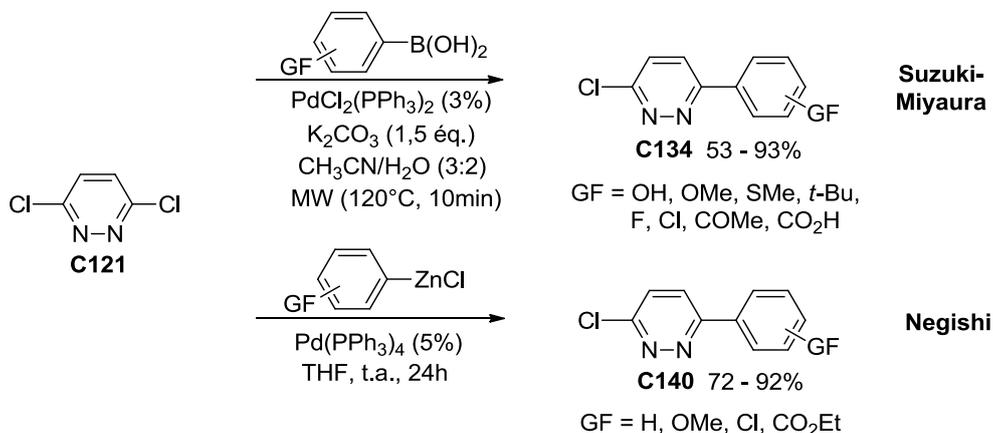


Schéma 68 : Couplages de type Suzuki-Miyaura et de type Negishi

Concernant le couplage de type Suzuki-Miyaura,¹³² plusieurs limitations sont à noter : Lorsque le groupement fonctionnel est un *tert*-butyle en *para* ou un méthoxy en *ortho*, les produits de di-substitution sont également obtenus en quantité non-négligeable (respectivement 28 et 25% de rendement). Par ailleurs, le prix de certains acides arylboroniques restent assez élevés (GF = 4-F, 50 euros/gramme ou GF = CONMe_2 , 37 euros/gramme).¹⁶⁸ Dans le cas du couplage de type Negishi,¹³⁴ la réaction n'est pas chimiosélective et les produits de di-substitution, quelque soit le substituant sur le cycle aryle, sont observés. De plus, l'introduction de groupements fonctionnels variés notamment pauvres en électrons est limitée du fait des méthodes de préparation de l'arylzincique à partir soit de l'organolithien ou de l'organomagnésien correspondants.

Ce bref état des lieux des méthodes de synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines, à partir de la 3-chloro-6-méthoxypyridazine ou de la 3,6-dichloropyridazine, montre qu'il n'existe pas de méthodes universelles pour leurs préparations. Nous nous sommes alors penchés vers la réactivité d'une espèce organométallique qui a connu un essor récemment dans le cadre de réactions de couplage C-C palladocatalysées : les triarylbismuths. Un rappel sur leurs préparations et leurs réactivités paraît donc nécessaire et fait l'objet du paragraphe suivant.

¹⁶⁸ Site Web : <http://www.borochem.fr/>, consulté le 18 Juin 2012.

I.B. Les organobismuth

I.B.1. Généralités

Le bismuth, identifié en 1753 par Claude Geoffroy le Jeune, est un élément faisant partie de la famille des pnictogènes correspondant à la quinzième colonne de la classification périodique. Il possède la particularité comme l'eau ou l'argent d'être plus dense à l'état liquide qu'à l'état solide et est le second métal plus mauvais conducteur de la chaleur après le mercure. Son nom viendrait de l'allemand « Weissmuth » ou « Weisse Masse » signifiant masse blanche. Cet atome est assez rare (64^{ème} élément en abondance dans la croûte terrestre) et provient essentiellement en tant que sous-produit de l'extraction du plomb, du cuivre, de l'étain, de l'argent et de l'or.¹⁶⁹ C'est un élément dont les sels et les vapeurs sont toxiques alors qu'il est réputé être le moins toxique des métaux en comparaison de ses proches voisins du tableau périodique : l'arsenic, l'antimoine et l'étain. C'est pourquoi, le bismuth et ses dérivés ont été utilisés dans les préparations médicales pendant plus de 400 ans.^{170,171}

La première utilisation d'un organobismuth remonte au Moyen-âge associé à des nitrates. En 1786, Louis Odier, médecin suisse, a administré un dérivé du bismuth pour le traitement de la dyspepsie¹⁷² puis Félix Balzer, physicien français, a découvert en 1889 son implication en tant qu'agent contre la syphilis.¹⁷³ Durant le siècle dernier, divers sels inorganiques ou colloïdes comportant un atome de bismuth (sous-nitrate, sous-carbonate, sous-citrate, sous-salicylate) ont été utilisés contre l'hypertension, les infections de la peau et les désordres gastro-intestinaux.¹⁷⁴ Dans les années 1970, deux composés ont été commercialisés (Pepto-Bismol® et De-Nol®) respectivement pour la prévention et le traitement de la diarrhée et de la dyspepsie et le traitement des ulcères gastroduodénaux.¹⁷⁵ Il s'avère que le bismuth possède la faculté d'inhiber la croissance de la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable principalement de maladies intestinales et de cancers.¹⁷⁶

¹⁶⁹ Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397.

¹⁷⁰ a) Irwing-Sax, N.; Bewis, R. J. *Dangerous Properties of Industrial Materials*; Van Nostrand Reinhold; New York, **1989**. b) Reglinski, J. *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*; Blackie: London, **1998**; Vol. 8.

¹⁷¹ a) Briand, G. G.; Burford, N. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2601-2658. b) Sadler, P. J.; Li, H.; Sun, H. *Coordin. Chem. Rev.* **1999**, *185-186*, 689-709.

¹⁷² Odier, L. *J. Med. Chir. Pharm.* **1986**, *68*, 49-56.

¹⁷³ Balzer, F. C. R. *Soc. Biol.* **1889**, *41*, 537-544.

¹⁷⁴ a) Slikkerveer, A.; de Wolff, F. A. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* **1989**, *4*, 303-323. b) Menge, H.; Gregor, M.; Brosius, B.; Hopert, R.; Lang, A. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **1994**, *4*, 41-47.

¹⁷⁵ Baxter, G. F. *Chem. Brit.* **1992**, 445-448.

¹⁷⁶ a) Klapötke, T. *BioMetals* **1988**, *1*, 69-76. b) Blaser, M. *Gastroenterology* **1992**, *102*, 720-727. c) Desoize, B. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 1529-1544. d) Yang, N.; Sun, H. *Coordin. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2354-2366.

Le bismuth trouve également des applications notamment en tant que composants d'alliages dans les domaines de l'électronique (semi-conducteurs) et de la métallurgie et sous forme de sels dans les colorants, la cosmétique, la pharmacie, les biocides, le verre et la céramique. C'est pourquoi, la chimie de ce métal se développe depuis quelques années.

Le bismuth possède la configuration électronique suivante : $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$ ce qui lui permet de se trouver majoritairement sous deux états d'oxydations différents III et V même si ceux de degrés II et IV sont connus. Les bismuths (III) sont les plus stables au contraire de l'arsenic (III) et de l'antimoine (III). Voici un état des lieux succincts de l'implication du bismuth et de ses dérivés en chimie organique :

- **Bismuth (0)** : inerte vis-à-vis de la plupart des composés organiques, il est parfois utilisé conjointement avec des sels de bismuth (III) dans des réactions d'addition.

- **Bismuth (III)** : il se trouve principalement sous la forme de sels métalliques comme le BiCl_3 ou $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ qui sont impliqués dans un grand nombre de processus chimiques. Du fait de son caractère acide de Lewis, il est utilisé dans des réactions d'oxydation et de réduction, de déprotection, de formation de liaisons C-C et carbone-hétéroatome telles que carbone-azote (C-N) et carbone-oxygène (C-O).¹⁶⁹ Les organobismuth (III) comme les triarylbismuths et les halogénures de diarylbismuths sont, quant à eux, utilisés principalement en tant qu'espèces organométalliques dans des réactions de couplage C-C.

- **Bismuth (V)** : sous forme de sels métalliques tels que NaBiO_3 ou $\text{ZnBi}(\text{O}_3)_2$, ils n'interviennent que dans quelques réactions d'oxydation. Au contraire, les organobismuth (V) comme les pentaarylbismuths, les tétraarylbismuths monocarboxylés et les triarylbismuths dihalogénés ou dicarboxylés interviennent de façon prépondérante dans les réactions d'oxydation d'oximes, de thiols, de phénols et de phosphines,¹⁷⁷ et également dans la formation de liaisons C-C sur des cycles aryles ou des composés 1,3-dicarbonylés.¹⁷⁸

Pour notre étude bibliographique, nous nous sommes intéressés tout particulièrement aux triorganobismuth (III) impliqués dans diverses réactions et principalement dans des réactions d'arylation par couplage C-C.

¹⁷⁷ Postel, M.; Duñach, E. *Coordin. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 127-144.

¹⁷⁸ Barton, D. H. R.; Finet, J.-P. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 937-946.

I.B.2. Les triorganobismuth (III)

Les trialkylbismuths et triarylbismuths tertiaires symbolisés respectivement par R_3Bi et Ar_3Bi sont les espèces chimiques les plus couramment utilisées parmi les triorganobismuth.¹⁷⁹ Les dérivés aliphatiques de cette famille possèdent une réactivité particulière qui peut être répertoriée et classée de la façon suivante (**Schéma 69**).

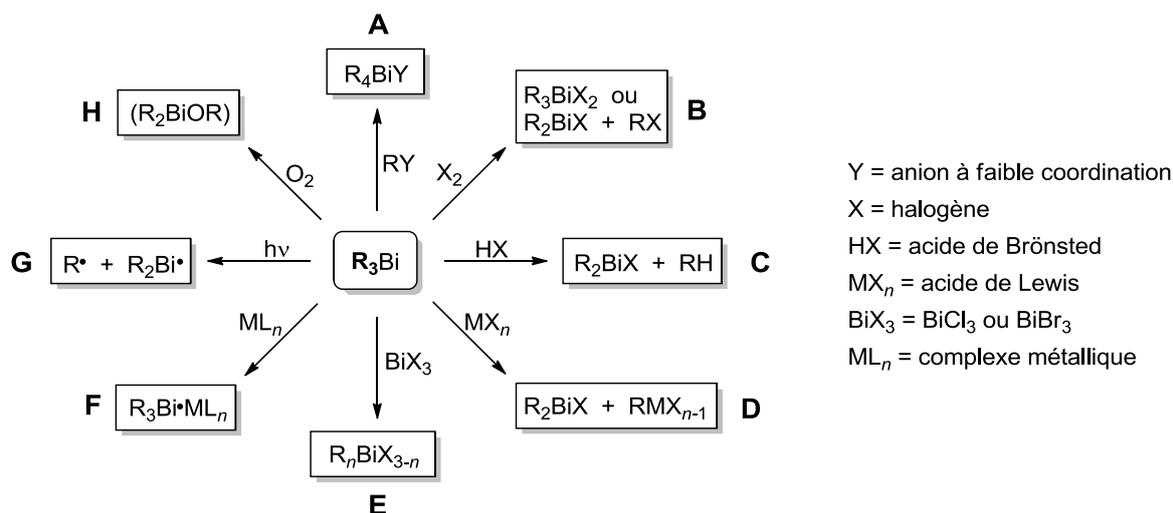


Schéma 69 : Réactions typiques des trialkylbismuths

Les réactions de type **A** mettent en jeu des dérivés alkylés où Y est un groupement partant afin de réaliser l'addition du trialkylbismuth. Pour les réactions de type **B**, la plupart des trialkylbismuths réagissent à température ambiante avec les dihalogènes X_2 (Cl_2 ou Br_2) pour donner les dialkylhalogénobismuths et les halogénoalcane correspondants.¹⁸⁰ Les réactions de type **C** avec des acides de Brønsted¹⁸¹ (HCl) et de type **D** avec des acides de Lewis¹⁸² (BBr_3) mènent également aux dialkylhalogénobismuths. Celles de type **E** et **F** avec respectivement un sel de bismuth (III) ou un complexe métallique de transition ont été très peu étudiées. Concernant les réactions de type **G** et **H**, les trialkylbismuths sont assez sensibles à la lumière en formant des radicaux¹⁸³ et également au dioxygène en formant des espèces dialkylalkoxybismuths peu stables et inflammables.¹⁸⁴

¹⁷⁹ Suzuki, H.; Matano, Y. *Organobismuth Chemistry*; Elsevier Amsterdam, The Netherlands, **2001**.

¹⁸⁰ Wallenhauer, S.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 976-978.

¹⁸¹ Kauffmann, T.; Steinseifer, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1031-1038.

¹⁸² Matano, Y.; Kinoshita, M.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3504-3506.

¹⁸³ Yablokov, V. A.; Zelyaev, L.; Makarov, E. I.; Lokhov, N. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 2034-2038.

¹⁸⁴ Calingaert, G.; Soroos, H.; Hnizda, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 392-397.

Concernant les triarylbismuths, leurs propriétés sont différentes en comparaison de leurs analogues alkylés ce qui modifie également leurs réactivités. Ces dernières peuvent être énumérées de la façon suivante (**Schéma 70**).

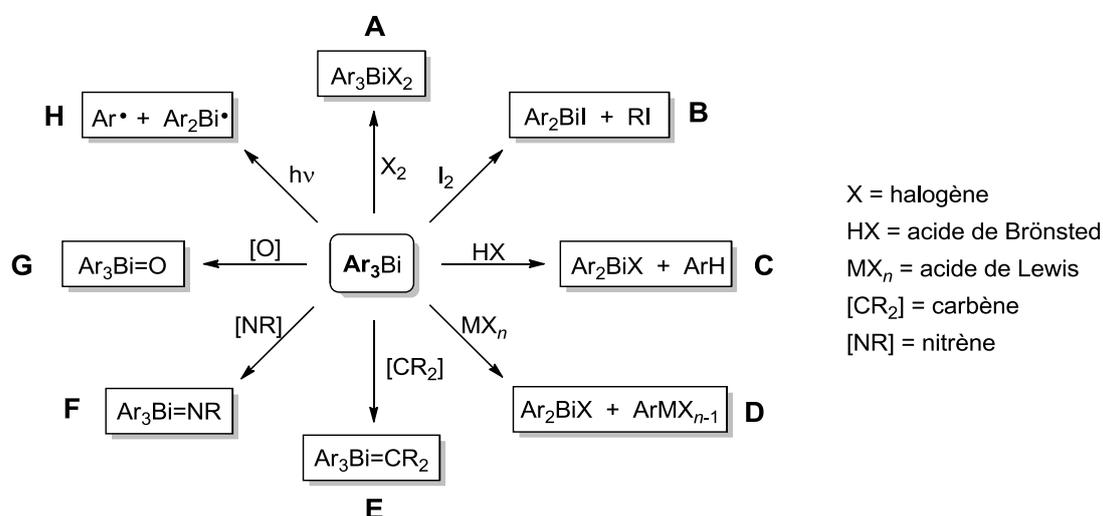


Schéma 70 : Réactions typiques des triarylbismuths

Tout comme pour les trialkylbismuths (**Schéma 69**), les réactions de type **A**, **B**, **C** et **D** avec des dihalogènes (Cl_2 , I_2), des acides de Brønsted (HBr) ou de Lewis (AlCl_3) mènent soit à des triarylbismuths dihalogénés¹⁸⁵ soit à des diarylhalogénobismuths.¹⁸⁶ Dans les cas des réactions de type **E**, **F** et **G**, l'addition de carbènes (diazotétraphénylcyclopentadiène), de nitrènes (*N*-Tosyliminoiodobenzène) ou d'oxydes métalliques (Ag_2O) conduit respectivement aux ylides,¹⁸⁷ imides¹⁸⁸ et oxydes¹⁸⁹ correspondantes. Les triarylbismuths sont également sensibles à la lumière avec la formation de radicaux (réaction de type **H**).¹⁹⁰

Les triarylbismuths se retrouvent également impliqués dans des réactions de couplage C-C palladocatalysées qui seront décrites dans le paragraphe suivant ainsi que leurs différentes méthodes de préparation.

¹⁸⁵ Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, Y.; Azuma, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2411-2415.

¹⁸⁶ a) Kravtsov, D. N.; Kvasov, B. A.; Pombrik, S. L.; Fedin, E. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 86, 389-393. b) Wieber, M.; Baudis, U. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1978**, 439, 134-138. c) Barton, D. H. R.; Charpiot, B.; Dau, E. T. H.; Motherwell, W. B.; Pascar, C.; Pichon, C. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 586-599.

¹⁸⁷ Glidewell, C.; Lloyd, D.; Metcalfe, S. *Synthesis* **1988**, 319-321.

¹⁸⁸ Suzuki, H.; Ikegami, T. *J. Chem. Res. Synop.* **1996**, 24-25.

¹⁸⁹ Goel, R. G.; Prasad, H. S. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, 323-332.

¹⁹⁰ Razuvaev, G. G.; Petukhov, G. G.; Titov, V. A.; Druzhkov, O. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1965**, 35, 481-483.

I.B.3. Préparation des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths

Une variété de méthodes permet d'accéder à des triarylbismuths impliquant des réactions de métathèse, d'addition oxydante, de réduction, de transmétallation, de thermolyse, de dismutation et de couplage électrochimique. La méthode de préparation la plus utilisée est une réaction entre un sel de bismuth (III) (BiCl_3 , BiBr_3) et une espèce organométallique (par ordre d'utilisation : organomagnésien, organolithien, organocadmium et organoaluminium).¹⁷⁹

Les triarylbismuths peuvent être classés en deux catégories : « symétrique » comportant trois groupements aryliques identiques et « dissymétrique » où au moins un des groupements aryliques est différent. Nous nous limiterons aux triaryl- et trihétéroaryl-bismuths symétriques du fait de la possibilité de faire migrer trois groupements aryliques identiques dans des réactions de couplage C-C.

I.B.3.1. Méthode de préparation avec les organomagnésiens

En 1904, Pfeiffer¹⁹¹ a décrit la synthèse du triphénylbismuth **C208** à partir du bromure de phénylmagnésien, obtenu par métallation oxydative du bromobenzène avec le magnésium à t.a., et de BiCl_3 au reflux de l'éther diéthylique avec un rendement de 30% (**Schéma 71**).

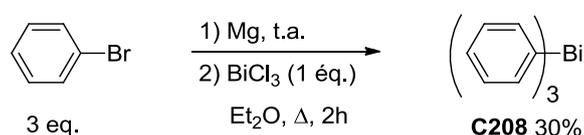


Schéma 71 : Synthèse du triphénylbismuth à partir d'un organomagnésien

Puis, De Ketelaere *et al.*¹⁹² ont utilisé une méthode de synthèse similaire pour la préparation de triarylbismuths **C209** substitués en *méta* ou *para* par un atome d'halogène (F ou Cl) (**Schéma 72**). Les rendements s'avèrent meilleurs (75 à 86%) en comparaison des conditions de Pfeiffer puisque les organomagnésiens sont préparés à basse température (0°C).

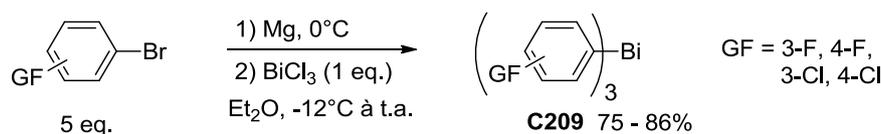


Schéma 72 : Préparation de triarylbismuths fonctionnalisés par des halogènes

¹⁹¹ Pfeiffer, P. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1904**, 37, 4620-4623.

¹⁹² De Ketelaere, R. F.; Delbeke, F. T.; Van Der Kelen, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 30, 365-368.

Depuis, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de divers triarylbismuths **C210** à **C213** fonctionnalisés par des groupements électrodonneurs (OMe, OEt, OMOM, Me) avec de bons rendements variant de 52 à 86% (**Figure 32**).¹⁹³

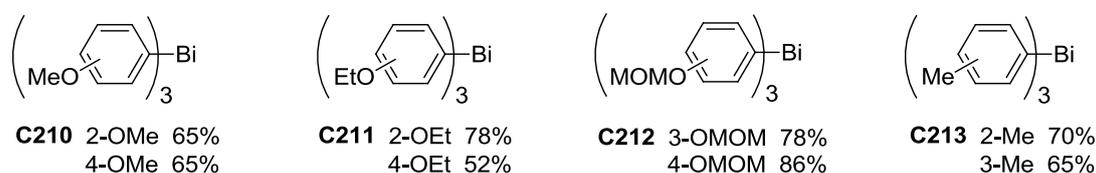


Figure 32 : Représentations de divers triarylbismuths avec des groupements électrodonneurs

Cependant, dans le cas de groupements électroattracteurs (CN, CO₂Me, CHO, NO₂), cette voie de synthèse s'avère inefficace comme l'ont remarqué Barton *et al.*^{193a} En effet, les arylmagnésiens substitués par ce type de groupements sont difficiles à obtenir par métallation oxydative des dérivés bromés correspondants.

Des travaux de Knochel *et al.*¹⁹⁴ ont montré la possibilité de synthétiser des réactifs de Grignard avec des fonctions esters, amides ou nitrile par échange iode-métal à l'aide de bromure d'isopropylmagnésium à basse température (-40°C). Cette méthode a été appliquée par Murafuji *et al.*¹⁹⁵ pour la préparation des triarylbismuths **C214** et **C215** possédant en *para* des fonctions nitrile et ester avec respectivement des rendements de 37 et 50% (**Schéma 73**).

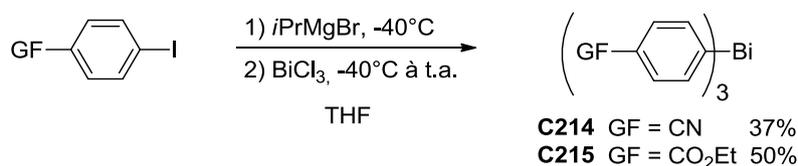


Schéma 73 : Préparation de triarylbismuths avec des groupements électroattracteurs

Dans le cas du 4-iodobenzaldéhyde, l'organomagnésien correspondant ne se forme pas dans les conditions décrites précédemment. Il est nécessaire de protéger préalablement la fonction aldéhyde en imine à l'aide d'isopropylamine. Après purification sur gel de silice, l'imine du triarylbismuth **C216** est hydrolysée pour donner le triarylbismuth **C217** correspondant avec 34% de rendement (**Schéma 74**).¹⁹⁵

¹⁹³ a) Barton, D. H. R.; Bhatnagar, N. Y.; Finet, J.-P.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111-3122. b) Combes, S.; Finet, J.-P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4569-4575. c) Ludwig, C.; Dolny, M.; Götze, H. J. *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 2363-2372. d) Matano, Y.; Aratani, Y.; Miyamatsu, T.; Kurata, H.; Miyaji, K.; Sasako, S.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2511-2518.

¹⁹⁴ Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703.

¹⁹⁵ Murafuji, T.; Nishio, K.; Nagasue, M.; Tanabe, A.; Aono, M.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2000**, 1208-1210.

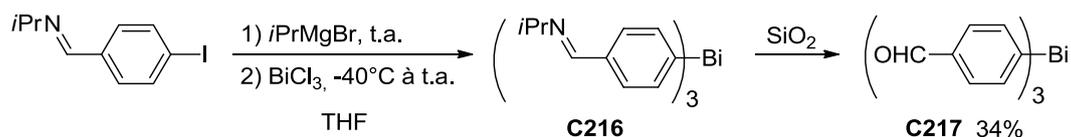
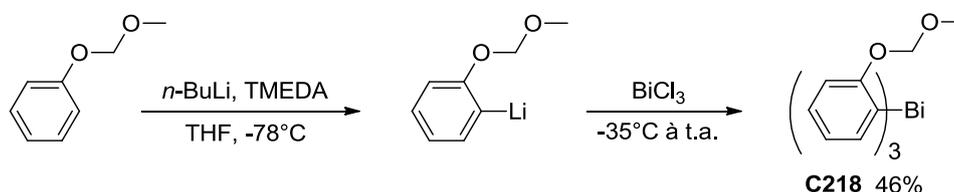


Schéma 74 : Synthèse du tris(4-formylphényl)bismuth

Ces faibles rendements sont expliqués par la forte acidité de Lewis du BiCl_3 qui après coordination avec les groupements fonctionnels (CN, CO_2Et , imine) diminuent sensiblement la réaction de transmétallation avec le BiCl_3 . Pour le 4-iodonitrobenzène, la liaison $\text{C}_{\text{aryle}}\text{-I}$ est tellement désactivée que l'organomagnésien ne se forme pas.¹⁹⁵

I.B.3.2. Méthode de préparation avec les organolithiens

Les organolithiens sont requis lorsque les réactifs de Grignard ne conduisent pas à l'organobismuth (ou avec de faibles rendements) ou que le dérivé bromé n'est pas disponible commercialement. Par exemple, l'halogénure d'aryle possédant une fonction MOM en *ortho* n'est pas commercial. La voie choisie pour préparer le triaryllobismuth **C218** consiste en une *ortho*-lithiation dirigée du méthoxyméthoxybenzène par du *n*-BuLi à -78°C suivie d'une transmétallation avec du BiCl_3 avec un rendement de 46% (Schéma 75).^{193d}

Schéma 75 : Méthode par *ortho*-lithiation

Hassan *et al.*¹⁹⁶ ont décrit la synthèse du triaryllobismuth **C219**, portant une amine tertiaire en *para* du cycle arylique, par échange brome-lithium puis réaction avec BiCl_3 avec un rendement de 86% (Schéma 76). Il est à noter que le temps de réaction est assez long (12 heures) par rapport aux conditions classiques (~ 1 heure).

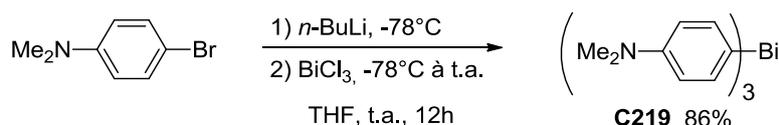


Schéma 76 : Méthode par échange halogène-métal

¹⁹⁶ Hassan, A.; Breeze, S. R.; Courtenay, S.; Deslippe, C.; Wang, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 5613-5621.

Cette méthodologie est également l'unique voie de synthèse afin d'atteindre le tris(4-nitrophényl)bismuth **C220** en réalisant, comme précédemment, un échange iode-lithium à l'aide de phényllithium (PhLi) à -100°C sur le 4-iodonitrobenzène (**Schéma 77**).¹⁹⁵ Après addition de BiCl_3 , le triarylbismuth **C220** est obtenu avec un faible rendement de 38%.

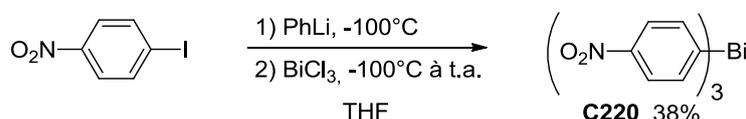


Schéma 77 : Synthèse du tris(4-nitrophényl)bismuth

Dans la littérature, peu de trihétéroarylbismuths sont décrits et l'unique voie de synthèse passe par la formation d'un organolithien. Sharma *et al.*¹⁹⁷ ont préparé quatre dérivés hétéroaryliques soufrés, oxygénés et azotés **C221** à **C224** avec des rendements variant de 40 à 55% (**Schéma 78**). Ces molécules ont été testées sur la bactérie *Helicobacter pylori*, dans le but de traiter les ulcères gastroduodénaux, mais n'ont donné aucun résultat probant.

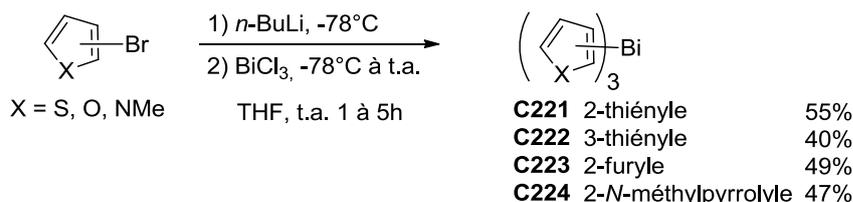


Schéma 78 : Préparation de trihétéroarylbismuths

I.B.3.3. Autres méthodes de préparation récentes

Urano *et al.*¹⁹⁸ ont décrit une synthèse de triarylbismuths **C225**, difficiles d'accès, portant en *ortho* et/ou *para* des halogènes ou des groupements électroattracteurs (**Schéma 79**). Cette réaction met un jeu du bismuth, du cuivre, de l'iodure de cuivre, du carbonate de calcium avec un iodure d'aryle et est assistée par un système de broyage mécanique.

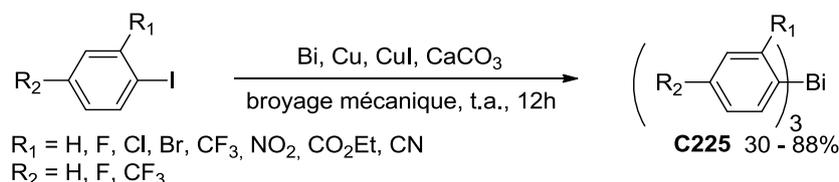


Schéma 79 : Synthèse de triarylbismuths par broyage mécanique

¹⁹⁷ a) Lemus, A.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Rosas, N.; Alvarez, C.; Gomez, E.; Sharma, M.; Cespedes, C.; Hernandez, S. *Main Group Met. Chem.* **2001**, *24*, 835-839. b) Sharma, P.; Rosas, N.; Cabrera, A.; Hernandez, M. J. S.; Toscano, A.; Hernández, S.; Gutierrez, R. *Appl. Organometal. Chem.* **2005**, *19*, 1121-1126.

¹⁹⁸ Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1202-1203.

Une autre méthode consiste en la réaction entre un sel de tétraarylborate sodique **C226** et divers sels de bismuths carboxylates pour donner les triarylbismuths **C227** avec des rendements variant de 25 à 84% (**Schéma 80**).¹⁹⁹ Cependant, la fonctionnalisation des ates complexes de bore **C226** reste limitée ce qui diminue l'attractivité de leurs utilisations.

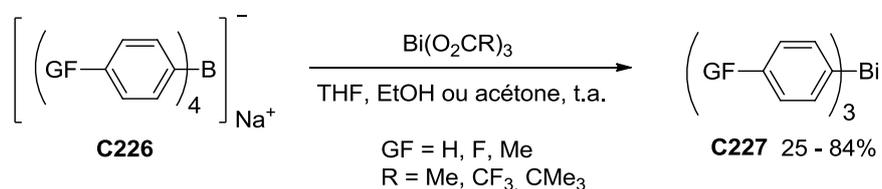


Schéma 80 : Préparation de triarylbismuths à partir d'ates complexes de bore

Ce rappel bibliographique portant sur la synthèse de triarylbismuths symétriques montre qu'il n'existe aucune méthode générale pour leur préparation.

I.B.4. Réactivités des triarylbismuths dans des réactions palladocatalysées

Les triarylbismuths permettent en présence d'un métal de transition comme le cuivre, le rhodium ou le palladium de former des liaisons C-N, C-O, C-S et C-C. En vue de leurs réactivités vis-à-vis des 3,6-dihalogénoypyridazines, nous nous sommes limités à leurs différentes implications dans des réactions de formation de liaisons C-C palladocatalysées.

La première réaction date de 1988 et correspond à l'homocouplage de divers triarylbismuths portant des groupements électrodonneurs en présence d'une quantité stœchiométrique d'acétate de palladium (II) (Pd(OAc)₂) sous flux d'air afin d'obtenir les biaryls symétriques **C228** correspondants avec de très bons rendements (**Schéma 81**).²⁰⁰ La présence de dioxygène est primordiale sinon sous atmosphère inerte, la cinétique de la réaction est sensiblement ralentie. Ohe *et al.*²⁰¹ ont observé qu'en préformant le complexe palladium oxygéné, les résultats sont identiques même en travaillant sous atmosphère inerte.

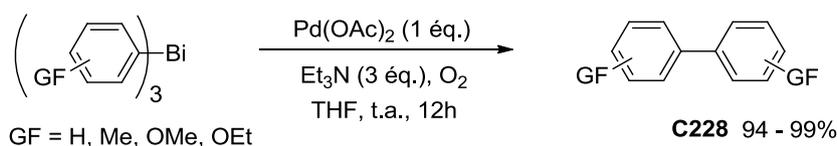


Schéma 81 : Homocouplage de triarylbismuths

¹⁹⁹ Stavila, V.; Thurston, J. H.; Whitmire, K. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 6864-6866.

²⁰⁰ Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5661-5668.

²⁰¹ Ohe, T.; Tanaka, T.; Kuroda, M.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1851-1855.

Dès lors, leur attractivité s'est accrue car ces espèces organométalliques sont stables à l'air et à l'humidité ce qui permet une conservation facile. Diverses réactions d'hétérocouplages ont été décrites permettant l'arylation de nombreux types de substrats qui peuvent être répertoriées et énumérées de la manière suivante (**Schéma 82**) :

- réactions de type **A** : arylation d'halogénures (Br, I) ou de triflates aryliques et de diacétates de triarylantimoine,²⁰²
- réactions de type **B** : arylation d'halogénures (Br, I) ou de triflates hétéroaryliques (coumarine, thiophène, benzofurane, chromone),²⁰³
- réactions de type **C** : arylation de mono- ou de di-halogénures (Br, I) vinyliques,²⁰⁴ et réaction de type Heck,²⁰⁵
- réactions de type **D** : arylation d'halogénures, d'acétates ou de carbonates allyliques,²⁰⁶
- réactions de type **E** : arylation de chlorures d'acide,²⁰⁷
- réactions de type **F** : arylation sur des adduits de Baylis-Hillman,²⁰⁸
- réactions de type **G** : addition 1,4 asymétrique sur des cétones α,β -insaturées,²⁰⁹
- réactions de type **H** : carbonylation.²¹⁰

²⁰² a) Rao, M. L. N.; Yamazaki, O.; Shimada, S.; Tanaka, T.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4103-4105. b) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6644-6647. c) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5762-5772. d) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6101-6104. e) Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 416-419. f) Chaudhari, K. R.; Wadawale, A. P.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 15-21. g) Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 109-116.

²⁰³ a) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Synlett* **2009**, 2597-2600. b) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3945-3955. c) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Synlett* **2011**, 1324-1330. d) Rao, M. L. N.; Awasthi, D. K.; Talode, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2662-2666.

²⁰⁴ a) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Venkatesh, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4300-4306. b) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Dasgupta, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048-2051. c) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Synlett* **2011**, 273-279. d) Rao, M. L. N.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 162-165.

²⁰⁵ a) Asano, R.; Moritani, I.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2910-2911. b) Kawamura, T.; Kikukawa, K.; Takagi, M.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2021-2024. c) Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Hong, Y.-T.; Kim, M.-S.; Lee, S.-W.; Jung, J.-H. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2365-2371.

²⁰⁶ a) Wada, M.; Ohki, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1989**, *47*, 425-428. b) Wada, M.; Ohki, H. *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 38753n. c) Huang, X.; Wu, J. L. *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 358654d. d) Huang, X.; Wu, J. L. *Chin. Chem. Lett.* **1997**, *8*, 759-762. e) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Giri, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5757-5761. f) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Giri, S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1518-1525.

²⁰⁷ a) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6975-6978. b) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12917-12926. c) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2494-2498. d) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Venkatesh, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4268-4271. e) Rao, M. L. N.; Giri, S.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6133-6138.

²⁰⁸ Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3623-3632.

²⁰⁹ a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823. b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Miyaura, N. *Organometallics* **2005**, *24*, 5025-5032.

²¹⁰ Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4975-4980.

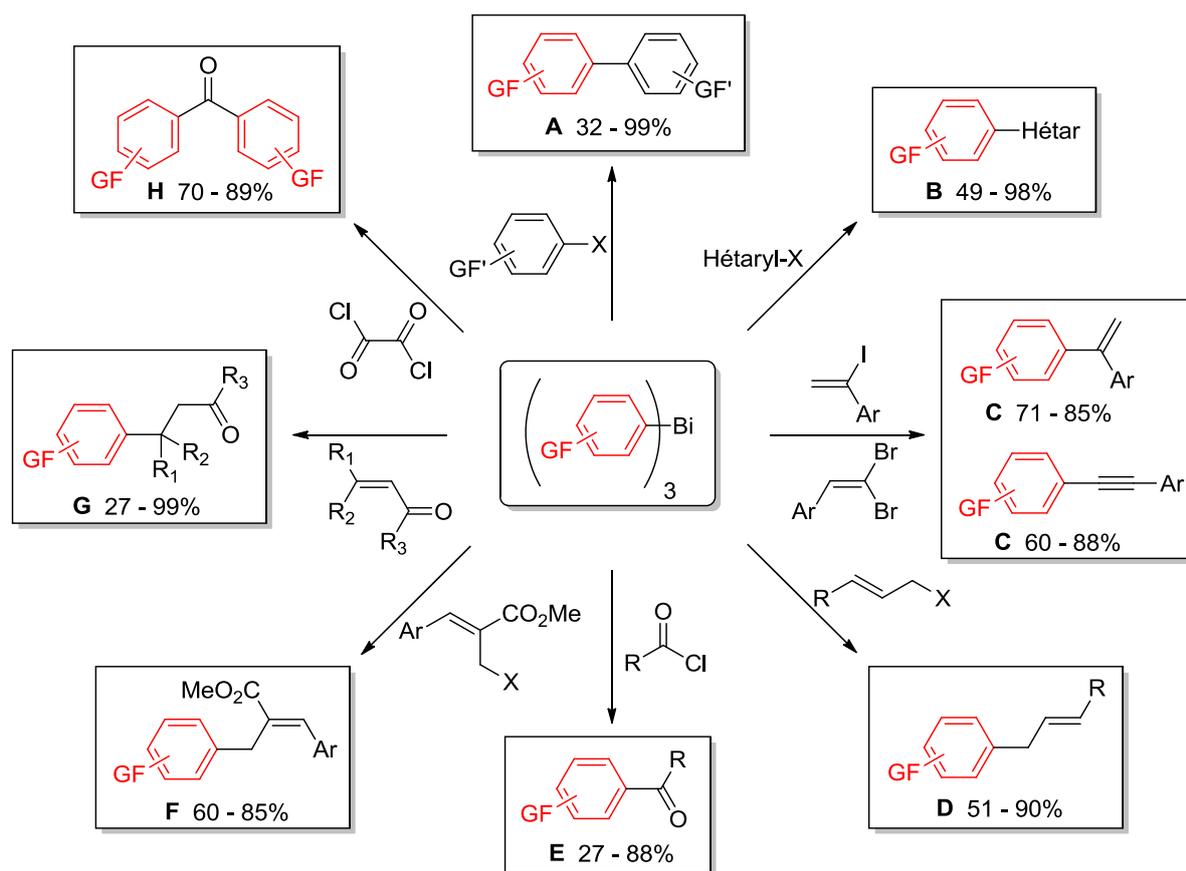


Schéma 82 : Réactivité des triarylbismuths dans des réactions de couplage C-C palladocatalysées

Les réactions décrites ci-dessus sont réalisées en présence d'une quantité sub-stœchiométrique d'un complexe au palladium (0 ou II) dans divers solvants (DMF, DME, CH_3CN , DMSO...). Quel que soit l'hétérocouplage décrit, la présence d'une base inorganique (K_3PO_4 , KOAc, KF, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , CsF) permet de limiter la réaction secondaire d'homocouplage du triarylbismuth ainsi que d'augmenter les rendements en produits de couplage voulus. Diverses hypothèses peuvent être apportées quant à leurs implications dans le cycle catalytique et seront discutées dans le paragraphe **III.** de ce chapitre.

Dans les paragraphes suivants seront décrits les travaux préliminaires réalisés lors de la thèse de Karène Urgan¹⁴ ainsi que ceux effectués durant ma thèse. La synthèse de triaryl- et trihétéroaryl-bismuths et leurs implications dans une réaction de couplage C-C palladocatalysée avec des 3,6-dihalogénopyridazines, pour former diverses 3-aryl-6-chloropyridazines, seront successivement présentées. Ces dernières ont ensuite été utilisées dans la préparation de diverses pyridazines 3,6-diarylées dissymétriques par couplage de type

Negishi. Une réaction secondaire inattendue d'homocouplage fera également l'objet d'une discussion.

II. Synthèse des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths

La méthodologie de synthèse de triarylbismuths mise au point au laboratoire passe par la préparation au préalable d'un arylzincique. Ce procédé permet d'élargir la gamme de fonctionnalisation possible sur le cycle arylique en comparaison de l'approche impliquant l'utilisation des arylmagnésiens et aryllithiens. Il existe cependant diverses méthodes pour la formation de ces organozinciques. A la vue des travaux effectués antérieurement dans le groupe ESO à l'ICMPE par le Dr. Corinne Gosmini, nous nous sommes proposés d'utiliser une méthode passant par une transmétallation catalytique entre des sels de zinc (II) et des arylcobalts.

II.A. Méthodes de préparation des arylzinciques

Deux procédés de synthèse d'arylzinciques ont été élaborés et décrites dans la littérature. La méthode électrochimique²¹¹ a tout d'abord été mise au point et a débouché sur une méthode chimique²¹² que nous avons utilisée préférentiellement. La méthode d'électrosynthèse a été décrite à partir de chlorures ou de bromures aryliques mettant en jeu un procédé à anode consommable de zinc. La réaction est effectuée à intensité contrôlée en présence d'un catalyseur au nickel ($\text{Ni}(\text{Bpy})_3(\text{BF}_4)_2$), d'un excès du ligand 2,2'-bipyridine (bpy) dans le DMF à température ambiante. Une densité de courant de $7,5 \text{ mA/cm}^2$ est imposée et divers arylzinciques **C229** substitués ont été obtenus (**Schéma 83**).

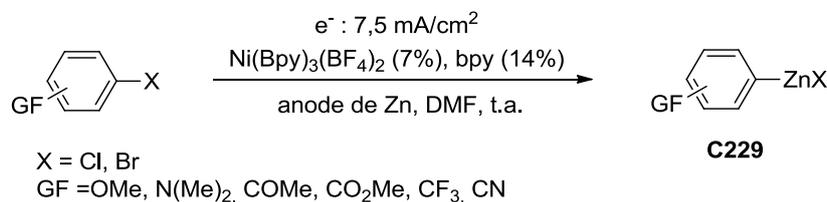


Schéma 83 : Synthèse d'arylzinciques par voie électrochimique

²¹¹ a) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283-284. b) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Synlett* **1993**, 425-426.

²¹² a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870. b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420.

Ce procédé a ensuite été optimisé en remplaçant le complexe de nickel avec du chlorure de cobalt (CoCl_2) et en ajoutant du bromure de zinc (ZnBr_2) dans un mélange DMF/pyridine (**Schéma 84**).²¹³ Une fonctionnalité plus étendue sur le cycle aryle est permise et les arylzinciques **C230** sont obtenus avec des rendements variant de 25 à 90%.

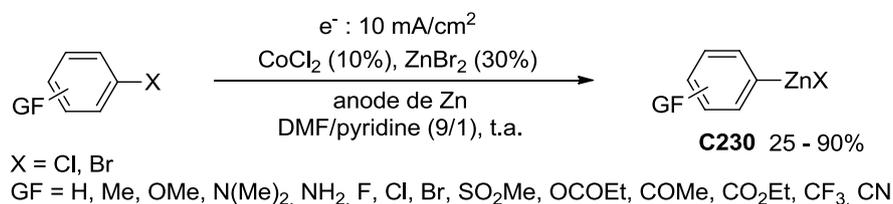


Schéma 84 : Synthèse d'arylzinciques par voie électrochimique

Les rendements sont calculés en convertissant l'organozincique en iodure d'aryle à l'aide de diiode et la quantité de dérivé iodé est mesurée par CPG avec une référence interne.

Des études par voltampérométrie cyclique ont été effectuées sur ce procédé électrochimique afin de déterminer un mécanisme réactionnel, sous la forme d'un cycle catalytique (**Schéma 85**).²¹⁴

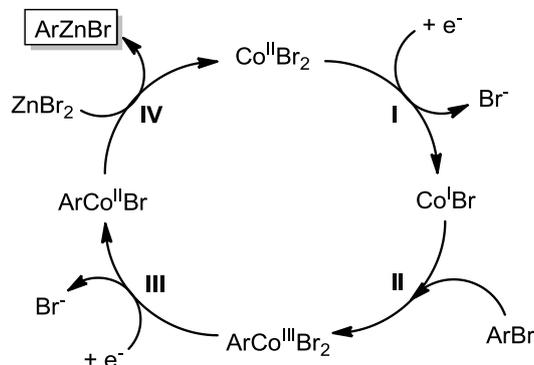


Schéma 85 : Mécanisme réactionnel proposé par voie électrochimique

Le cycle catalytique est initié par la réduction de l'espèce $\text{Co}^{\text{II}}\text{Br}_2$ en $\text{Co}^{\text{I}}\text{Br}$ par la consommation d'un électron (étape I), puis une addition oxydante s'opère avec le bromure d'aryle afin de conduire au complexe de cobalt trivalent $\text{ArCo}^{\text{III}}\text{Br}_2$ (étape II). Après réduction de cette espèce en $\text{ArCo}^{\text{II}}\text{Br}$ par la consommation d'un autre électron (étape III), le cycle catalytique se termine par une réaction de transmétallation avec le ZnBr_2 pour donner l'arylzincique voulu et régénérer le $\text{Co}^{\text{II}}\text{Br}_2$ (étape IV).

²¹³ Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026.

²¹⁴ Seka, S.; Buriez, O.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2534-2538.

La méthode chimique de préparation des arylzinciques s'avère être une alternative intéressante en permettant une grande tolérance fonctionnelle et une facilité de mise en œuvre. Cette synthèse repose sur une catalyse au cobalt (5%) avec du bromure d'aryle en présence d'un excès de zinc métallique (activé par l'acide trifluoroacétique), de bromure de zinc (10%) et de chlorure d'allyle (15%) dans l'acétonitrile à température ambiante (**Schéma 86**).²¹² Les rendements en arylzinciques **C231**, déterminés par CPG, varient de 40 à 99%.



Schéma 86 : Synthèse d'arylzinciques par voie chimique

Le chlorure d'allyle s'avère indispensable car il permet de diminuer sensiblement la réaction secondaire de déhalogénéation du bromure d'aryle et augmente la cinétique de formation de l'arylzincique. De plus, la réaction s'opère tout aussi bien sans ZnBr₂ mais avec des temps d'agitation plus longs (40 - 60 min). Un mécanisme réactionnel a été proposé en se basant sur le procédé électrochimique et les observations précédentes (**Schéma 87**).

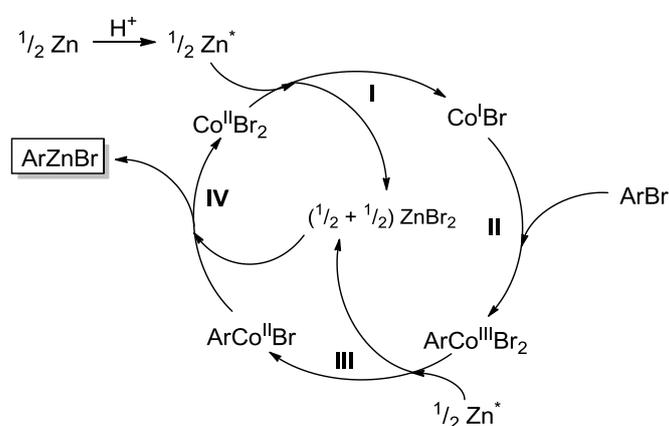


Schéma 87 : Mécanisme réactionnel proposé par voie chimique

Le cycle catalytique est initié par la réduction du Co^{II}Br₂ en Co^IBr par le zinc activé par du TFA (étape **I**), puis une addition oxydante s'effectue avec le bromure d'aryle afin de conduire au complexe de cobalt ArCo^{III}Br₂ (étape **II**). Après réduction en ArCo^{II}Br grâce à un excès de zinc (étape **III**), une réaction de transmétallation avec le ZnBr₂, formé dans les étapes précédentes, permet d'obtenir l'arylzincique et de régénérer le Co^{II}Br₂ (étape **IV**).

Dans le but de synthétiser les triarylbismuths à partir d'arylzinciques, nous nous sommes focalisés sur le procédé chimique. L'étude des paramètres réactionnels s'avère cependant nécessaire.

II.B. Application à la synthèse de triarylbismuths fonctionnalisés

II.B.1. Mise au point de la méthode de préparation des triarylbismuths

Les triarylbismuths sont préparés en deux étapes suivant un procédé général initié par la synthèse d'arylzinciques, fonctionnalisés à partir des bromures d'aryles correspondants dans les conditions du Dr. Corinne Gosmini par voie chimique.²¹² Après la consommation totale du bromure d'aryle suivie par CPG,²¹⁵ la solution est décantée et le surnageant contenant l'arylzincique est transféré dans un schlenk contenant le chlorure de bismuth anhydre. La réaction est réalisée avec un léger excès d'arylzincique (3,5 éq.) par rapport au BiCl₃ (1,0 éq.) et deux paramètres ont été étudiés : le temps ainsi que la température de la réaction, sur le *para*-bromoanisole afin de synthétiser le tris(4-méthoxyphényl)bismuth **8** (Schéma 88, Tableau 8).

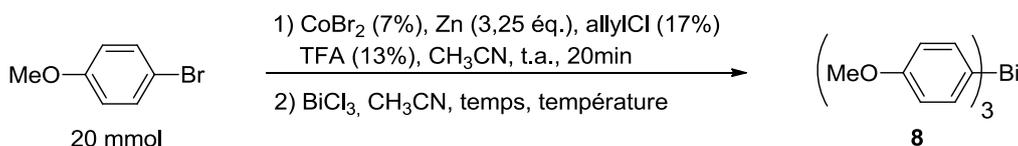


Schéma 88 : Synthèse du tris(4-méthoxyphényl)bismuth **8**

Tableau 8

Entrée ^a	Temps (h)	Température (°C)	Rdt 8 (%) ^b
1	4	25	14
2	18	25	76
3	4	50	48
4	8	50	85
5	4	80	15

^a La seconde étape est réalisée avec l'arylzincique (3,5 éq.) et le BiCl₃ (1,0 éq.).

^b Rendements calculés à partir du BiCl₃ et rendement en *p*-anisylzincique de 70%.

Pour l'étude des paramètres expérimentaux, la réaction de transmétallation entre l'arylzincique et le BiCl₃ n'a pu être suivie par CPG car le triarylbismuth formé est sensible à la chaleur. En effet, ce dernier se dégrade sur la colonne en cinq espèces dont deux ont pu être déterminées par CPG-SM : l'anisole et le dimère de l'organobismuth.

²¹⁵ La concentration en arylzincique est déterminée par CPG avec un étalon interne (dodécane). Le ratio initial A_0 entre les intégrations du bromure d'aryle et de l'étalon interne est déterminé. Après l'insertion de l'atome de zinc, l'addition de I₂ permet de déterminer le ratio A_1 entre l'iodure d'aryle formé et l'étalon interne. Le rendement est ensuite calculé avec le ratio A_1/A_0 .

Les premiers résultats montrent que la réaction est lente à température ambiante avec un rendement qui stagne à 76% après 18 heures (**Tableau 8**, entrées 1 et 2). La cinétique augmente sensiblement à une température à 50°C (**Tableau 8**, entrée 3) et le meilleur rendement de 85% est obtenu à 50°C pendant 8 heures (**Tableau 8**, entrée 4). Un dernier essai réalisé à 80°C montre une chute du rendement à 15 % (**Tableau 8**, entrée 5) indiquant une nouvelle fois la faible stabilité du triarylbismuth avec la formation majoritaire du dimère 4,4'-diméthoxy-1,1'-biphényle du triarylbismuth **8**.

En raison de la faible stabilité de certains arylzinciques comportant des groupements électroattracteurs à haute température,²¹² et de façon à avoir une méthode généralisable, les conditions retenues sont 18 heures à température ambiante (**Tableau 8**, entrée 2).

II.B.2. Généralisation de la méthode

Afin de définir un procédé général de synthèse de triarylbismuths, différents arylzinciques avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs en position *ortho*, *mé*ta ou *para* sur le cycle aryle ont été préparés et testés sur le BiCl₃. Les résultats obtenus sont décrits ci-après (**Schéma 89**, **Tableau 9**).

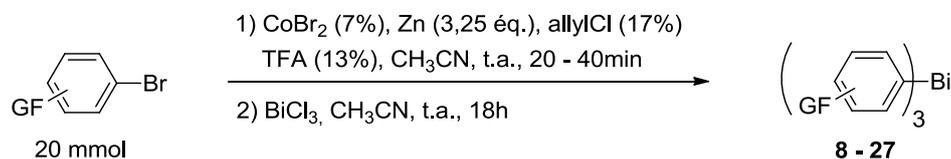


Schéma 89 : Synthèse de divers triarylbismuths

Tableau 9

Entrée ^a	GF	Rdt ArZnBr (%)	Produit	Rdt Ar ₃ Bi (%)
1	H	89	9	60
2	2-OMe	50	10	71
3	3-OMe	75	11	73
4	4-OMe	70	8	76
5	2-Et	90	12	75
6	2-Me	84	13	75
7	3-Me	70	14	73
8	4-Me	80	15	75
9	2-CO ₂ Me	78	16	73
10	3-CO ₂ Me	84	17	86
11	4-CO ₂ Me	84	18	62
12	2-COMe	38	19	82
13	3-COMe	79	20	90
14	4-COMe	47	21	62
15	4-CN	35	22	53

16	4-CF ₃	90	23	75
17	4-F	80	24	92
18	4-CHO	41	25	-
19	4-NH ₂	-	26	-
20	4-NO ₂	-	27	-

^a La seconde étape est réalisée avec l'arylzincique (3,5 éq.) et le BiCl₃ (1,0 éq.).

Les rendements en arylzinciques varient de 35 à 90% en raison de la grande différence de réactivité des bromures d'aryles correspondants. Lorsque ces derniers comportent un groupement électrodonneur (**Tableau 9**, entrées 1 à 8), de bons rendements (70 à 90%) sont obtenus sauf dans le cas du groupement 2-OMe (50%) en raison des gênes stériques occasionnées. Par CPG, l'anisole et le 2,2'-diméthoxy-1,1'-biphényle correspondant respectivement aux produits de déhalogénéation et de dimérisation de l'*ortho*-bromoanisole sont observés (conversions respectives en CPG de 40 et 10%). Concernant les arylzinciques avec un groupement électroattracteur (**Tableau 9**, entrées 9 à 18), de bons rendements sont également constatés (79 à 90%) à part pour les fonctions 4-COMe, 4-CN et 4-CHO (47, 35 et 41%) où une quantité non-négligeable de produits de dimérisation est remarquée. Dans les cas précis où le noyau arylique est substitué en *para* par une amine ou une fonction nitro (**Tableau 9**, entrées 19 et 20), aucune réaction s'opère et le bromure d'aryle est récupéré.

Pour la formation des triarylbismuths symétriques **8** à **24**, les rendements varient de 53 à 92%. Le triphénylbismuth **9** préparé à partir du bromure de phénylzincique est isolé avec 60% de rendement (**Tableau 9**, entrée 1). Les triarylbismuths possédant un groupement électrodonneur sont obtenus avec 75% de rendement en moyenne (**Tableau 9**, entrées 2 à 8). Cependant, des contradictions de réactivité sont remarquées avec les triarylbismuths comportant un groupement électroattracteur (**Tableau 9**, entrées 9 à 17). Ceux substitués en *para* (**Tableau 9**, entrées 11, 14 et 15) sont plus difficiles à préparer qu'en positions *ortho* ou *mé*ta (**Tableau 9**, entrées 9, 10, 12 et 13). Les faibles conversions en triarylbismuths voulus sont principalement dues à la démétallation des arylzinciques correspondants. Le tris(4-fluorophényl)bismuth **24** est isolé avec le meilleur rendement de 92% (**Tableau 9**, entrée 17). Les triarylbismuths **25** à **27** n'ont pas été obtenus en raison de la démétallation de l'organozincique préparé à partir du 4-bromobenzaldéhyde (**Tableau 9**, entrée 18) et de la non-formation de ceux portant une amine et une fonction nitro (**Tableau 9**, entrées 19 et 20).

Ces résultats encourageants nous ont incité à préparer divers trihétéroarylbismuths, peu décrits dans la littérature,¹⁹⁷ suivant le même procédé.

II.C. Préparation des trihétéroarylbismuths

Deux méthodes de formation des hétéroarylzinciques ont été testées : soit *via* une catalyse au cobalt (conditions du Dr. Corinne Gosmini),²¹² soit *via* un organolithien préparé par échange halogène-lithium.

II.C.1. Méthode *via* la catalyse au cobalt

Trois types de radicaux hétéroaryliques ont été choisis pour cette étude : thiényle, furyle et pyridinyle. La méthode de formation des arylzinciques, *via* une catalyse au cobalt, a été testée sur les halogénures correspondants afin d'atteindre les trihétéroarylbismuths voulus **28** à **34** par transmétallation avec le BiCl₃ (Schéma 90, Tableau 10).

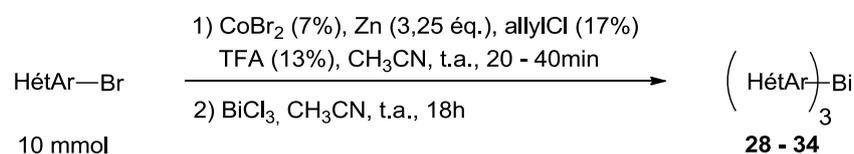


Schéma 90 : Synthèse de trihétéroarylbismuths *via* l'échange Co/Zn

Tableau 10

Entrée ^a	HétAr	Rdt HétArZnBr (%)	Produit	Rdt (HétAr) ₃ Bi (%)
1	2-thiényne	30	28	-
2	3-thiényne	31	29	34
3	2-furyle	35	30	-
4	3-furyle	37	31	16
5	2-pyridinyle	-	32	-
6	3-pyridinyle	-	33	-
7	4-pyridinyle	-	34	-

^a La seconde étape est réalisée avec l'hétéroarylzincique (3,5 \u00e9q.) et le BiCl₃ (1,0 \u00e9q.).

Les organozinciques des hétérocycles à cinq chaînons (Tableau 10, entrées 1 à 4) se font modérément (~ 30%) avec la formation des produits de dimérisation. Cependant, seuls les trihétéroarylbismuths **29** et **31**, provenant respectivement des organozinciques des 3-bromothiophène et 3-bromofurane, ont pu être synthétisés et avec de faibles rendements (34 et 16%). Aucun hétéroarylzincique de la série des pyridines (Tableau 10, entrées 5 à 7) n'a été obtenu ainsi que les trihétéroarylbismuths **32** à **34** correspondants.

Afin de préparer ces différents organobismuth, les hétéroarylzinciques ont été préparés selon une autre méthode décrite par Lützen *et al.*²¹⁶ en passant par un organolithien.

²¹⁶ Lützen, A.; Hapke, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297.

II.C.2. Méthode *via* l'échange lithium-zinc

Cette méthode, basée sur un échange lithium-zinc, se déroule selon un procédé en trois étapes. La formation des organozinciques à partir des halogénures d'hétéroaryles est réalisée *via* un échange brome-lithium à l'aide de *n*-BuLi à -78°C suivi d'une transmétallation avec une solution de ZnCl₂ dans le THF. Les organozinciques formés sont mis en présence de BiCl₃ et les résultats obtenus sont décrits ci-après (**Schéma 91, Tableau 11**).

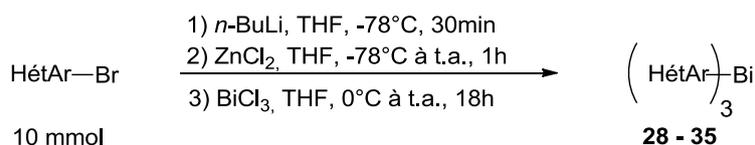


Schéma 91 : Synthèse de trihétéroarylbismuths *via* l'échange Li/Zn

Tableau 11

Entrée ^a	HétAr	Rdt HétArZnBr (%)	Produit	Rdt (HétAr) ₃ Bi (%)
1	2-thiényle	96	28	87
2	3-thiényle	68	29	78
3	2-furyle	59	30	93
4	3-furyle	76	31	79
5	2-pyridinyle	97	32	<5
6	3-pyridinyle	92	33	20
7	4-pyridinyle	80	34	<5
8	6-méthyl-2-pyridinyle	97	35	<5

^a La troisième étape est réalisée avec l'hétéroarylzincique (5,0 éq.) et le BiCl₃ (1,0 éq.).

Aucun problème n'est observé quant à la formation des organozinciques des hétérocycles à cinq et six chaînons avec des rendements variant de 59 à 97% (**Tableau 11**, entrées 1 à 8). Les organobismuth des cycles thiophène et furane donnent les meilleurs résultats (**Tableau 11**, entrées 1 à 4). En comparaison avec la littérature pour la préparation des composés **28** à **30** (**Chapitre II**, paragraphe **II.B.3.2.**)¹⁹⁷ dont les rendements n'excèdent pas 55, 40 et 49% respectivement, notre méthode conduit à de meilleurs résultats avec 87, 78 et 93% (**Tableau 11**, entrées 1 à 3). Dans la série des pyridines, uniquement le tris(3-pyridinyl)bismuth **33** est isolé avec un faible rendement de 20% alors que les organobismuth **32**, **34** et **35** sont obtenus à l'état de traces (**Tableau 11**, entrées 5 à 8). Il apparaît, soit un problème lors de l'échange Zn/Bi, soit une faible stabilité des tris(pyridinyl)bismuths **32** à **35** lors du traitement du milieu réactionnel. En se basant sur la première hypothèse, un test sur la 2-bromopyridine en simplifiant le procédé a été réalisé. Après échange Br/Li à -78°C, le BiCl₃ est directement additionné sur l'organolithien formé, cependant après 18 heures de réaction, aucun produit n'est récupéré. Le problème viendrait alors certainement de l'échange Zn/Bi.

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse générale de triaryl- et de trihétéroaryl-bismuths qui ont été ensuite engagés dans des réactions de couplages avec des 3,6-dihalogénoypyridazines dont l'objectif est de préparer des dérivés pyridaziniques mono-halogénés de façon chimiosélective.

III. Synthèse de 3-chloro-6-aryl- et 6-hétéroaryl-pyridazines

Nous nous sommes basés sur un hétérocouplage développé par Rao *et al.*^{202a-c} entre des triarylbismuths et des halogénures d'aryle en présence d'une catalyse au palladium. Tout d'abord, une étude des paramètres expérimentaux a été effectuée entre une 3,6-dihalogénoypyridazine et un triarylbismuth de référence. Ces travaux préliminaires ont été réalisés lors de la thèse de Karène Urgin.¹⁴

III.A. Travaux préliminaires sur la synthèse de 3-aryl-6-chloropyridazines

La réaction témoin met en jeu la 3,6-dichloropyridazine **36** en léger excès (3,5 éq.) par rapport au tris(4-méthoxyphényl)bismuth **8** (1,0 éq.) avec une quantité sub-stoechiométrique d'acétate de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10%), de triphénylphosphine (PPh_3 , 40%) et un excès de fluorure de césium (CsF , 6,0 éq.) dans le DMF à 90°C (**Schéma 92**).

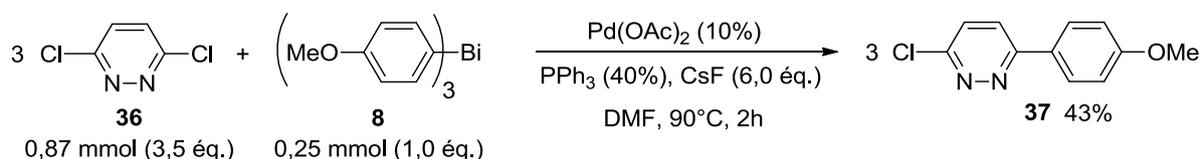


Schéma 92 : Réaction d'hétérocouplage entre une halogénoypyridazine et un triarylbismuth

Dans ces conditions, le produit de mono-substitution **37** est obtenu avec un rendement de 43%. Aucun produit de di-substitution **38** n'est observé cependant le 4,4'-diméthoxy-1,1'-biphényle **39** correspondant au produit d'homocouplage du tris(4-méthoxyphényl)bismuth **8** est observé ainsi que le produit de mono-déhalogénéation **40** de la 3,6-dichloropyridazine **36** (respectivement 27 et 10% de conversion en CPG) (**Figure 33**).

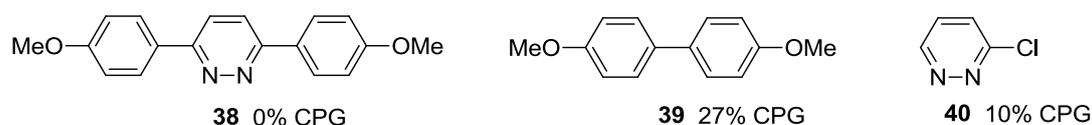


Figure 33 : Sous-produits de l'hétérocouplage

Deux remarques ressortent de cette réaction : les trois groupements de l'organobismuth **8** sont transférables au regard des rendements en composés **37** et **39** (respectivement 43 et 27%) et la réaction est régiosélective. En effet, un autre essai a été réalisé avec un fort excès de triarylbismuth **8** (quatre équivalents par rapport à la pyridazine **36**) et le produit de di-substitution **38** n'est toujours pas observé par analyse CPG.

Afin d'améliorer les rendements et diminuer la quantité de produit de dimérisation de l'organobismuth, nous avons décidé d'augmenter la réactivité de la 3,6-dichloropyridazine **36** en la substituant par la 3-iodo-6-chloropyridazine **41**. Cette dernière est synthétisée en une étape d'après un procédé de mono-iodation décrit par Goodman *et al.*¹³⁰ à partir de la 3,6-dichloropyridazine **36** avec un rendement quantitatif (**Schéma 93**).

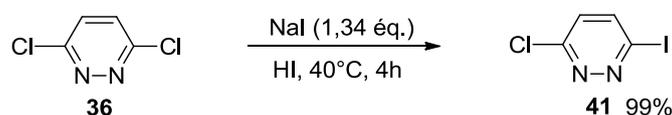


Schéma 93 : Préparation de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41**

L'optimisation de l'hétérocouplage se déroule en jouant sur la quantité des réactifs suivants : Pd(OAc)₂, PPh₃ et CsF (**Schéma 94**, **Tableau 12**).

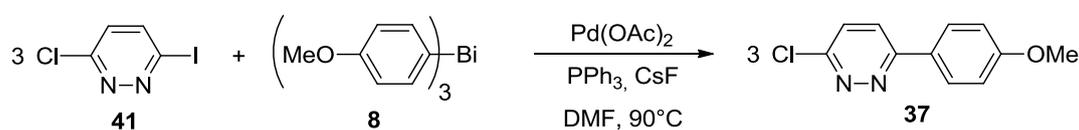


Schéma 94 : Optimisation de l'hétérocouplage

Tableau 12

Entrée ^a	Pd(OAc) ₂ (mol%)	PPh ₃ (mol%)	CsF (éq.)	Temps (h)	Rdt 37 (%)
1	10	40	6	2	81
2	3	12	6	2	85
3	3	12	0	3,5	82
4	3	0	6	3	50
5	3	0	0	24	55

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **41** (0,87 mmol, 3,5 éq.) et le triarylbismuth **8** (0,25 mmol, 1,0 éq.).

Comme attendu, la substitution de la 3,6-dichloropyridazine **36** par la 3-iodo-6-chloropyridazine **41** a permis d'augmenter le rendement à 81% (**Tableau 12**, entrée 1). De plus, les produits de di-substitution **38** et de dimérisation **39** ne sont pas observés. En divisant par quatre les quantités de Pd(OAc)₂ et de PPh₃, le rendement reste identique (**Tableau 12**, entrée 2). En absence de CsF pour un temps de réaction doublé, le rendement stagne à 82%

(**Tableau 12**, entrée 3). Pour un temps de réaction de trois heures, sans PPh₃ et avec CsF, le rendement chute à 50% (**Tableau 12**, entrée 4). Si le couplage est également réalisé sans CsF, pour obtenir un rendement similaire, la réaction est prolongée à 24 heures (**Tableau 12**, entrée 5). Pour ces deux derniers essais, le produit de dimérisation **39** est observé par analyse CPG.

Deux remarques principales ressortent de cette optimisation : la réaction s'effectue même en absence de PPh₃ mais avec une chute du rendement, et, sans CsF, la cinétique du couplage est sensiblement ralentie.

En tenant compte de la première remarque et des travaux préalable de Rao *et al.*,²¹⁷ nous avons proposé un mécanisme réactionnel de l'hétérocouplage entre une dihalogénoypyridazine et un triarylbismuth sous la forme d'un cycle catalytique (**Schéma 95**).

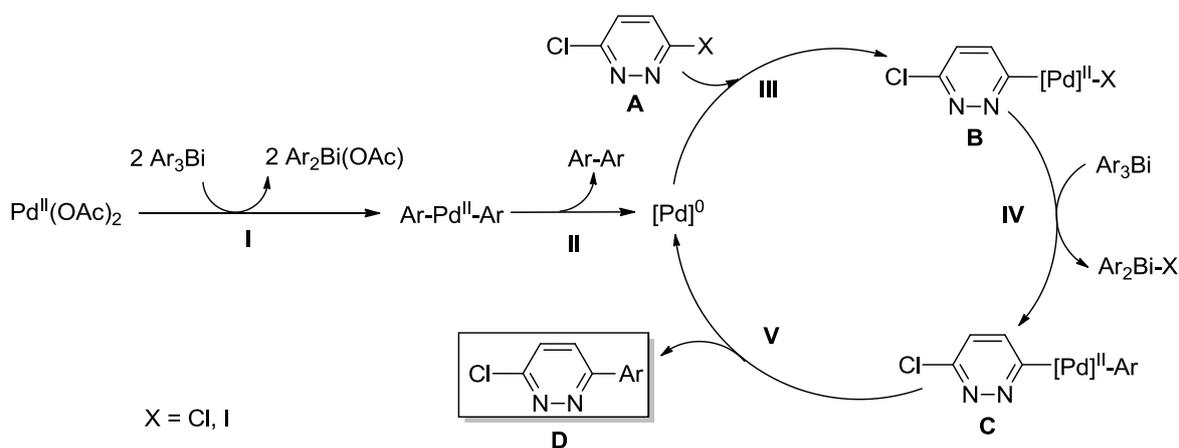


Schéma 95 : Cycle catalytique proposé en absence de PPh₃

L'espèce catalytique [Pd]⁰ est générée sans l'action de PPh₃ après les étapes **I** et **II** du cycle catalytique. Ce dernier est initié par une réaction de transmétallation entre le Pd^{II}(OAc)₂ et l'Ar₃Bi pour donner l'espèce Ar-Pd^{II}-Ar (étape **I**), puis une élimination réductrice s'effectue afin de conduire au biaryle et à l'espèce catalytique [Pd]⁰ probablement coordonnée avec les pyridazines **A**, **B**, **C** ou **D** (étape **II**). Le produit de couplage-croisé **D** est ensuite obtenu selon un schéma de couplage palladocatalysé classique. Une addition oxydante s'opère sur la 3,6-dihalogénoypyridazine **A** (étape **III**) qui après transmétallation avec l'Ar₃Bi (étape **IV**) et élimination réductrice permet d'obtenir la 3-chloro-6-arylpyridazine **D** et de régénérer le complexe [Pd]⁰ (étape **V**).

²¹⁷ a) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1271-1273. b) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Yamazaki, O.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 117-120.

Concernant la deuxième remarque sur le rôle de la base CsF qui accélère la cinétique de l'hétérocouplage, des hypothèses peuvent être émises quant à son action précise dans le cycle catalytique en se basant sur des travaux d'Amatore *et al.*²¹⁸ Ils ont décrit récemment le triple rôle des ions fluorures dans un couplage de type Suzuki-Miyaura (**Schéma 96**).

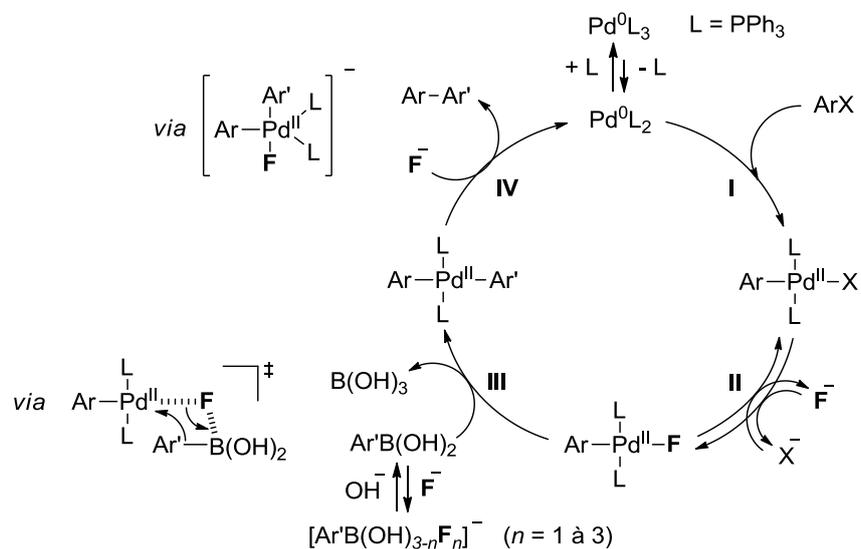


Schéma 96 : Rôle du CsF dans le couplage de type Suzuki-Miyaura

Les ions fluorures interviennent après l'étape d'addition oxydante (étape **I**) pour former le complexe *trans*-[ArPdFL₂] (étape **II**) qui accélère l'étape de transmétallation (étape **III**) en formant un état de transition à quatre centres favorisé par la coordination du bore avec le fluor. Ils se retrouvent également en tant qu'inhibiteur de l'acide boronique en formant une espèce non-réactive de type [Ar'B(OH)_{3-n}F_n]⁻. En dernier lieu, les ions fluorures aident à l'étape d'élimination réductrice (étape **IV**) via l'ate complexe de palladium *cis*-[ArPdAr'FL₂], peu stable, favorisant l'élimination du produit d'hétérocouplage Ar-Ar'.

A propos du cycle catalytique proposé dans le cas d'une dihalogénoypyridazine et d'un triarylbismuth (**Schéma 95**), il est possible qu'il y ait une coordination entre le fluor du complexe *trans*-[PyrPdFL₂] et le bismuth afin de faciliter la transmétallation (étape **IV**). Les ions fluorures interviendraient plus vraisemblablement lors de l'étape d'élimination réductrice (étape **V**) en formant un ate complexe de palladium instable.

Au bilan de cette étude, les conditions retenues impliquent 3% de Pd(OAc)₂, 12% de PPh₃ et l'absence de CsF (**Tableau 12**, entrée 3).

²¹⁸ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379-1382.

III.B. Généralisation de la méthode

III.B.1. Préparation de différentes 3-aryl-6-chloropyridazines

Afin de généraliser ces conditions, différents triarylbismuths avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs en position *ortho*, *méta* ou *para* sur le cycle aryle ont été mis en réaction avec la 3-chloro-6-iodopyridazine **41**. Les résultats obtenus sont décrits ci-après (**Schéma 97**, **Tableau 13**).

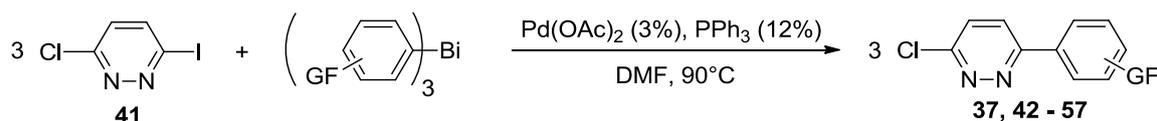


Schéma 97 : Synthèse de diverses 3-aryl-6-chloropyridazines

Tableau 13

Entrée ^a	GF	Produit	Rdt (%)
1	H	42	90
2	2-OMe	43	43 (22) ^b
3	3-OMe	44	67
4	4-OMe	37	82 (85) ^b
5	2-Et	45	- (-) ^b
6	2-Me	46	- (-) ^b
7	3-Me	47	79
8	4-Me	48	86
9	2-CO ₂ Me	49	47 (33) ^b
10	3-CO ₂ Me	50	39 (59) ^b
11	4-CO ₂ Me	51	30 (58) ^b
12	2-COMe	52	- (-) ^b
13	3-COMe	53	32 (53) ^b
14	4-COMe	54	34 (55) ^b
15	4-CN	55	25 (37) ^b
16	4-CF ₃	56	45 (54) ^b (50) ^c (53) ^d (54) ^e
17	4-F	57	80

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **41** (0,87 mmol, 3,5 éq.) et le triarylbismuth (0,25 mmol, 1,0 éq.).

^b Réaction réalisée avec CsF (6 éq.). ^c Réaction réalisée avec Cs₂CO₃ (6 éq.).

^d Réaction réalisée avec K₂CO₃ (6 éq.). ^e Réaction réalisée avec NaOH (6 éq.).

Comme précédemment, cette réaction est régiosélective sans trace de produit de di-substitution. Les meilleurs rendements sont obtenus avec le triphénylbismuth et les triarylbismuths possédant un groupement électrodonneur en position *méta* ou *para* (**Tableau 13**, entrées 1, 3, 4, 7 et 8). Concernant les organobismuth au sein de la même famille (OMe et Me), les rendements en produits de couplage diminuent lorsque les groupements fonctionnels sont situés des positions *para* vers les positions *ortho* du cycle aryle, en accord avec les gênes stériques occasionnées (**Tableau 13**, entrées 2 à 4 et 6 à 8). Une diminution surprenante

du rendement est observée dans le cas du groupement 2-OMe avec le CsF (**Tableau 13**, entrée 2). Aucune réaction ne s'opère avec les triarylbismuths comportant un méthyle ou un éthyle en *ortho* même en présence de CsF (**Tableau 13**, entrées 5 et 6). Les résultats étonnants obtenus avec les groupements 2-OMe et 2-Et s'expliquent par la formation d'une quantité non-négligeable de 6,6'-dichloro-3,3'-bipyridazine **58**, produit d'homocouplage de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (**Figure 34**). Cette bipyridazine est un produit d'intérêt car elle est difficile à préparer par d'autres stratégies de synthèse décrites dans la littérature.⁵⁴ Une étude a alors été réalisée afin de comprendre sa formation et sera détaillée dans le paragraphe **III.C**.

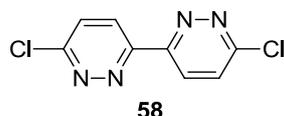


Figure 34 : Structure de la 6,6'-dichloro-3,3'-bipyridazine **58**

En présence de groupements électroattracteurs sur le cycle aryle, les rendements sont modérés et n'excèdent pas 47% (**Tableau 13**, entrées 9 à 16) alors que le produit de couplage **57** avec un atome de fluor donne un bon résultat de 80% (**Tableau 13**, entrée 17). L'étape de transmétallation (**Schéma 95**, étape **IV**) peut être défavorisée par la présence de groupements électroattracteurs sur le triarylbismuth le rendant moins réactif. Le CsF permet d'augmenter substantiellement les rendements et peut être remplacé par Cs₂CO₃, K₂CO₃ ou NaOH sans effets significatifs sur les résultats comme illustré avec les essais sur le tris(4-(trifluorométhyl)phényl)bismuth (**Tableau 13**, entrée 16). En revanche, en présence de CsF, une diminution du rendement est remarquée dans le cas du groupement 2-CO₂Me (**Tableau 13**, entrée 9) et aucune réaction n'est observée avec le groupement 2-COMe (**Tableau 13**, entrée 12). Ces résultats surprenants sont également expliqués par la présence du produit d'homocouplage **58** de la pyridazine **41**.

Les conditions d'hétérocouplage ont pu être généralisées à la synthèse de diverses 3-aryl-6-chloropyridazines portant sur le cycle aryle des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. Nous avons donc décidé d'étendre notre stratégie vers la préparation de 3-chloro-6-hétéroarylpypiridazines *via* les trihétéroarylbismuths.

III.B.2. Préparation de différentes 3-chloro-6-hétéroarylpyridazines

Trois types d'hétéroarylbi-muths ont été utilisés pour la synthèse des 3-chloro-6-hétéroarylbi-muths : thiophène, furane et pyridine. Les résultats sont reportés ci-après (**Schéma 98**, **Tableau 14**).

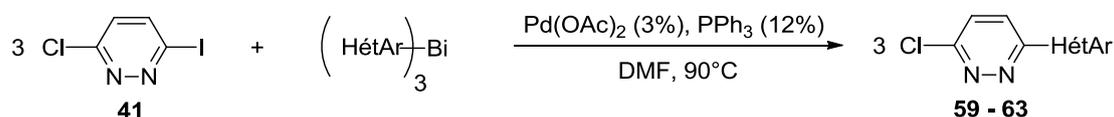


Schéma 98 : Synthèse de diverses 3-chloro-6-hétéroarylpyridazines

Tableau 14

Entrée ^a	HétAr	Produit	Rdt (%)
1	2-thiényle	59	25 (99) ^b
2	3-thiényle	60	64 (90) ^b
3	2-furyle	61	38 (74) ^b
4	3-furyle	62	40 (96) ^b
5	3-pyridinyle	63	48 (60) ^b

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **41** (0,87 mmol, 3,5 éq.) et le triarylbismuth (0,25 mmol, 1,0 éq.).

^b Réaction réalisée avec CsF (6 éq.).

Les produits de mono-substitution **59** à **63** sont obtenus avec des rendements variant de 25 à 64% qui semblent dépendre de la position de l'atome du bismuth sur l'hétérocycle (**Tableau 14**, entrées 1 à 5). Les meilleurs résultats sont observés avec les 3-hétéroarylbi-muths en comparaison des 2-hétéroarylbi-muths (**Tableau 14**, entrées 1 à 4). Le couplage avec le tris(3-pyridinyl)bismuth conduit au produit **63** avec un rendement de 48% (**Tableau 14**, entrée 5). Un effet bénéfique du CsF, sur tous les essais réalisés, est remarqué avec une augmentation des rendements en produits de couplage (**Tableau 14**, entrées 1 à 5).

En conclusion, nous avons développé un procédé efficace, pratique et chimiosélectif de préparation d'aryl- et d'hétéroaryl-pyridazines mono-halogénées à partir de triaryl- et trihétéroaryl-bismuths et de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41**. Dans le cas de certains triarylbismuths, un autre produit correspondant à l'homocouplage de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41** est isolé : la 6,6'-dichloro-3,3'-bipyridazine **58**. Etant donné que peu de procédés de synthèse de cette bipyridazine sont décrits dans la littérature, une étude préliminaire des paramètres expérimentaux a été réalisée afin de comprendre sa formation. Le but serait de généraliser ce procédé à la formation de diverses 3,3'-bipyridazines portant des intérêts notamment dans le domaine de l'électronique (voir **Chapitre I**, paragraphe **I.A.2.**).

III.C. Etude de la réaction d'homocouplage

III.C.1. Etude des paramètres réactionnels

Le produit d'homocouplage est principalement observé dans le cas du tris(2-éthylphényl)bismuth **12**. L'étude de la réaction d'homocouplage, impliquant cet organobismuth, une dihalogénoypyridazine, de l'acétate de palladium et de la triphénylphosphine dans le DMF à 90°C pendant 24 heures, a nécessité un suivi par CPG afin d'identifier tous les composés formés. Les pourcentages de chacun des réactifs se réfèrent à la dihalogénoypyridazine de départ puisque l'organobismuth n'intervient pas dans la structure du produit d'homocouplage. Les premiers résultats sont décrits **Schéma 99**, **Tableau 15**.

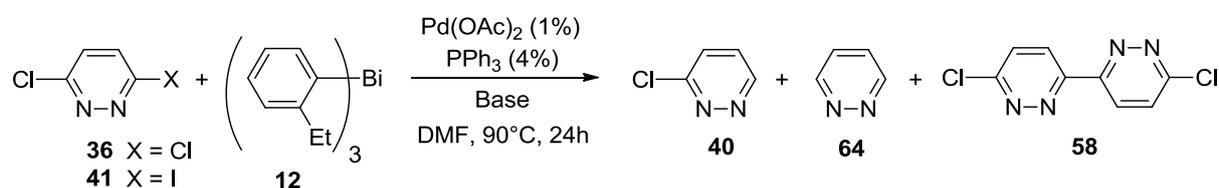


Schéma 99 : Réaction d'homocouplage

Tableau 15

Entrée ^a	Pyridazine (mmol)	Base (éq.)	Conversion CPG (%) (Rdt isolé (%)) ^b			
			41 ou 36	40	64	58
1	41 (0,87)	x	15	25	-	60 (53)
2	41 (0,87)	CsF (1,7 éq.)	-	10	-	90 (88)
3	36 (0,87)	CsF (1,7 éq.)	-	93	-	7 (5)
4	41 (2)	CsF (1,7 éq.)	-	30	-	70 (65)
5	41 (5)	CsF (1,7 éq.)	-	70	15	15 (9)

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **36** ou **41** (1,0 éq.) et le triarylbismuth **12** (0,3 éq.).

^b Rendements des produits isolés indiqués entre parenthèses.

Lors de cette réaction, trois produits sont formés : la bipyridazine **58**, la 3-chloropyridazine **40** et la pyridazine **64**. Dans les conditions de l'hétérocouplage avec la 3-iodo-6-chloropyridazine **41** (**Tableau 12**, entrée 1), le rendement isolé en produit d'homocouplage **58** est de 53% avec la formation de 3-chloropyridazine **40** (**Tableau 15**, entrée 1). En présence de CsF, le résultat est meilleur avec 88% en bipyridazine **58** (**Tableau 15**, entrée 2). Avec la 3,6-dichloropyridazine **36**, très peu de bipyridazine **58** est isolée (5%) et la 3-chloropyridazine **40** est obtenue majoritairement (**Tableau 15**, entrée 3). Puis, une montée en échelle est réalisée avec deux puis cinq millimoles de 3-chloro-6-iodopyridazine **41** et les rendements chutent significativement (**Tableau 15**, entrées 4 et 5).

Dans la littérature, le produit d'homocouplage d'un halogénure d'hétéroaryle est communément obtenu en présence d'un réducteur comme le zinc et d'une catalyse au nickel, pour réaliser une double addition oxydante.²¹⁹ Dans notre cas, nous pouvons formuler les hypothèses suivantes : le triarylbismuth pourrait jouer le rôle d'espèce réductrice et l'espèce $[Pd]^0$ subirait deux additions oxydantes, comme le nickel, pour former une espèce $[Pd]^{IV}$.

Deux études ont alors été entreprises en modifiant le tris(2-éthylphényl)bismuth **12** par un réducteur, afin de comprendre son rôle dans l'homocouplage, et en testant différentes catalyses, avec d'autres métaux de transition, pour déterminer le cycle catalytique de la réaction.

La première étude a consisté à substituer le tris(2-éthylphényl)bismuth **12** par un métal ou à jouer sur la nature du groupement présent sur le cycle arylique (**Schéma 100, Tableau 16**). Les résultats obtenus pourraient apporter des précisions quant à l'implication de l'organobismuth dans le cycle catalytique de la réaction d'homocouplage.

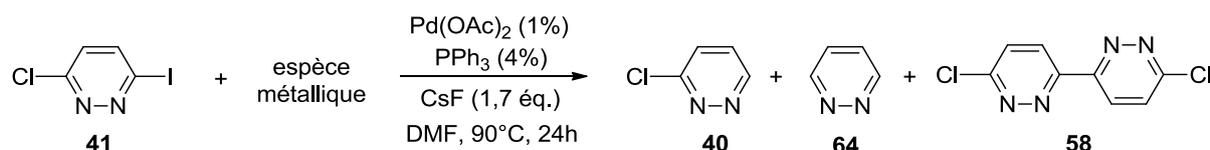


Schéma 100 : Etude de différents métaux

Tableau 16

Entrée ^a	Espèce métallique	Conversion CPG (%) (Rdt (%)) ^b			
		41	40	64	58
1	(2-EtPh) ₃ Bi 12	-	10	-	90 (88)
2	x	-	80	20	-
3	Bi	90	10	-	-
4	Mg	98	2	-	-
5	Mn	96	4	-	-
6	Zn	-	1	99	-
7	(2-MePh) ₃ Bi 13	-	95	5	-

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **41** (0,87 mmol, 1,0 équ.) et l'espèce métallique (0,25 mmol, 0,3 équ.).

^b Rendements des produits isolés indiqués entre parenthèses.

Sans espèce métallique, le produit de déhalogénéation **40** est principalement observé (**Tableau 16**, entrée 2) alors qu'avec des métaux réducteurs comme le bismuth, le zinc, le magnésium ou le manganèse, soit le produit initial **41** ne réagit pas (**Tableau 16**, entrées 3 à 5), soit seule la pyridazine **64** est obtenue (**Tableau 16**, entrée 6). Lorsque le groupement

²¹⁹ Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 80-87.

éthyle du tris(2-éthylphényl)bismuth **12** est remplacé par un groupement méthyle, la réaction d'homocouplage ne conduit pas à la bipyridazine **58** mais à la 3-chloropyridazine **40** (Tableau 16, entrée 7).

Ces résultats indiquent que la nature du groupement en *ortho* du cycle arylique du triarylbismuth **12** est cruciale pour la viabilité de la réaction d'homocouplage. De plus, il est possible de conclure que le triarylbismuth ne joue pas le rôle de réducteur.

La deuxième étude s'est portée sur la variation des précurseurs catalytiques et des ligands associés pour apporter des précisions et des indices à propos du cycle catalytique de la réaction d'homocouplage (Schéma 101, Tableau 17).

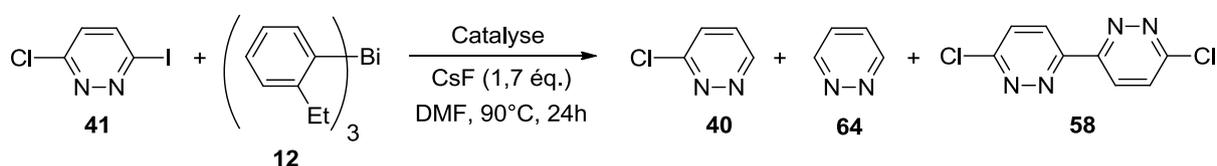


Schéma 101 : Etude de la nature de la catalyse

Tableau 17

Entrée ^a	Catalyse	Conversion CPG (%) (Rdt isolé (%)) ^b			
		41	40	64	58
1	Pd(OAc) ₂ (1%) PPh ₃ (4%)	-	10	-	90 (88)
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (1%)	-	45	5	50 (41)
3	PdCl ₂ (1%) PPh ₃ (4%)	-	55	-	45 (37)
4	Pd(PPh ₃) ₄ (1%)	-	96	4	-
5	NiBr ₂ bpy (1%)	-	87	13	-
6	NiCl ₂ (1%) PPh ₃ (4%)	-	83	17	-
7	CoCl ₂ (1%) PPh ₃ (4%)	-	42	34	34 (31)
8	Co(OAc) ₂ (1%) PPh ₃ (4%)	2	3	93	2

^a Réaction réalisée avec la pyridazine **41** (0,87 mmol, 1,0 équ.) et le triarylbismuth **12** (0,25 mmol, 0,3 équ.).

^b Rendements des produits isolés indiqués entre parenthèses.

Différents précatalyseurs à base de palladium, de nickel et de cobalt ont été testés (Tableau 17, entrées 1 à 8). Parmi les complexes de palladium, seuls ceux de degrés d'oxydation (II) permettent de former la bipyridazine **58** (Tableau 17, entrées 1 à 3) alors que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) ne donne que la 3-chloropyridazine **40** (Tableau 17, entrée 4). Concernant les complexes de nickel, aucun n'induit la formation du produit d'homocouplage **58** escompté (Tableau 17, entrées 5 et 6) alors que parmi les complexes de cobalt, seul le chlorure de cobalt conduit au produit de dimérisation **58** avec un rendement modéré de 31% (Tableau 17, entrées 7 et 8).

Deux remarques principales sont à noter. La réaction n'est pas initiée par un complexe de palladium de degré d'oxydation (0) et le cycle catalytique ne se déroule pas comme lors d'une réaction d'homocouplage avec le nickel puisque les complexes à base de nickel n'ont pas permis de former la bipyridazine **58**.

Cependant, avec les éléments en notre possession pour la compréhension de la réaction, nous ne pouvons pas proposer un mécanisme réactionnel justifiant de la formation de la bipyridazine **58** à partir de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41**.

Toutefois, afin de promouvoir ce procédé, la réaction est généralisée à la préparation de diverses 3,3'-bipyridazines à partir de 3-halogénoypyridazines commerciales dans les conditions optimisées (**Tableau 15**, entrée 2).

III.C.2. Généralisation de la méthode

Trois différentes 3-halogénoypyridazines **65**, **66** et **68** ont été utilisées et comme précédemment, un suivi par CPG a été effectué pour analyser les produits formés (**Schéma 102**, **Tableau 18**).

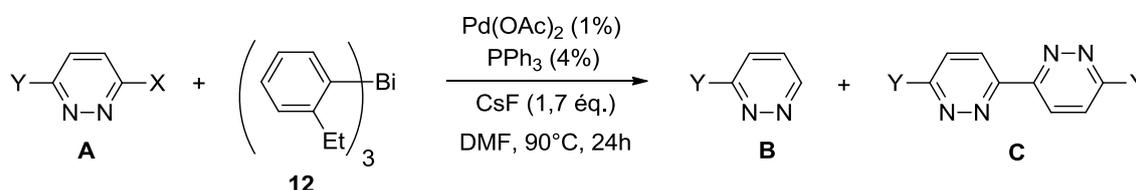


Schéma 102 : Synthèse de diverses 3,3'-bipyridazines

Tableau 18

Entrée ^a	Pyridazine A			Conversion CPG (%) (Rdt isolé (%)) ^b		
	Y	X	Réactif	A	B	C
1	Cl	I	41	-	10	58 : 90 (88)
2	OMe	Cl	65	5	95	-
3	Me	Cl	66	99	1	-
4	Me	I	67	96	1	3
5	Ph	Cl	68	-	100	-
6	Ph	I	69	-	40	70 : 60 (48)

^a Réaction réalisée avec la pyridazine A (0,87 mmol, 1,0 équ.) et le triarylbismuth **12** (0,25 mmol, 0,3 équ.).

^b Rendements des produits isolés indiqués entre parenthèses.

Quelle que soit la nature du substituant en position 6 de la pyridazine **A** (Y = OMe, Me ou Ph), soit il n'y a pas de réaction, soit il y a la formation de la pyridazine déhalogénée **B** (**Tableau 18**, entrées 2, 3 et 5). Les pyridazines iodées **67** et **69** ont alors été synthétisées en

vue d'étudier leurs réactivités.¹³⁰ Dans le cas de la 3-iodo-6-méthylpyridazine **67**, le produit d'homocouplage **C** est observé à l'état de traces (**Tableau 18**, entrée 4) alors qu'avec la 3-iodo-6-phénylpyridazine, la 3,3'-bipyridazine **C** (composé **70**) est obtenue avec un rendement de 48% (**Tableau 18**, entrée 6).

Ce résultat encourageant montre que ce procédé d'homocouplage est viable dans le cas de pyridazines substituées en positions 3 et 6 respectivement par un atome d'iode et un groupement phényle. Il serait alors intéressant de l'appliquer aux 3-iodo-6-aryl- et 6-hétéroaryl-pyridazines **B** synthétisées à partir de leurs homologues chlorés **A**, accessibles par la méthodologie impliquant les triaryl- et trihétéroaryl-bismuths. De nouvelles 3,3'-bipyridazines **C** pourraient alors être obtenues (**Schéma 103**).

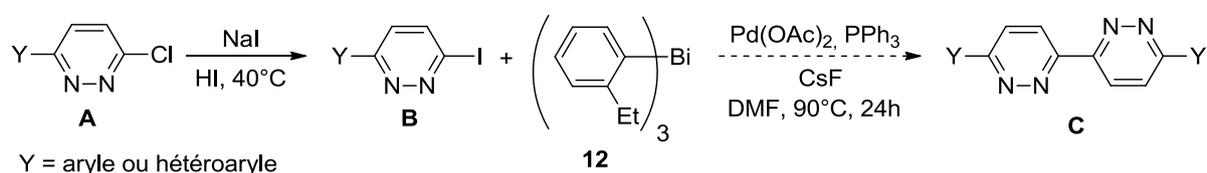


Schéma 103 : Nouvelles 3,3'-bipyridazines synthétisables.

Nos travaux ne nous ont pas conduit à la préparation de diverses 3,3'-bipyridazines puisqu'elles ne correspondent pas à des molécules d'intérêt biologique. Nous avons souhaité valoriser les arylpyridazines mono-halogénées de type **A** dans le cadre de la préparation d'une chimiothèque de motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique en positions 3 et 6 à potentialité thérapeutique.

IV. Synthèse des dérivés pyridaziniques dissymétriques

La dernière étape de notre synthèse de motifs pyridazines dissymétriques correspond à un couplage de type Negishi entre un arylzincique préparé *via* une catalyse au cobalt (conditions du Dr. Corinne Gosmini)²¹² et une 3-chloro-6-aryl- ou 6-hétéroarylpyridazine. Notre choix s'est porté sur ce type de couplage puisqu'en dépit du fait de l'attractivité des triarylbismuths dans des réactions de formation de liaisons C-C palladocatalysées, ces espèces organométalliques sont peu réactives envers des dérivés pyridaziniques chlorés. Dans le cadre de la thèse de Karène Urgin,¹⁴ un procédé de couplage de type Negishi a été élaboré entre la 3,6-dichloropyridazine **C121** et différents arylzinciques (2 éq.) en présence d'acétate de

palladium (10%) et de triphénylphosphine (40%) dans l'acétonitrile à 50°C pendant une heure. Le but était de préparer les composés di-substitués **C232** qui ont été obtenus avec des rendements variant de 50 à 99% (**Schéma 104**).

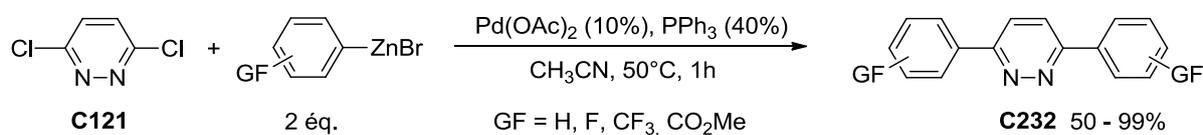


Schéma 104 : Synthèse de dérivés pyridaziniques symétriques par couplage de type Negishi

Ces conditions ont été reprises et appliquées à la préparation du dérivé pyridazinique dissymétrique **71** (**Schéma 105**).

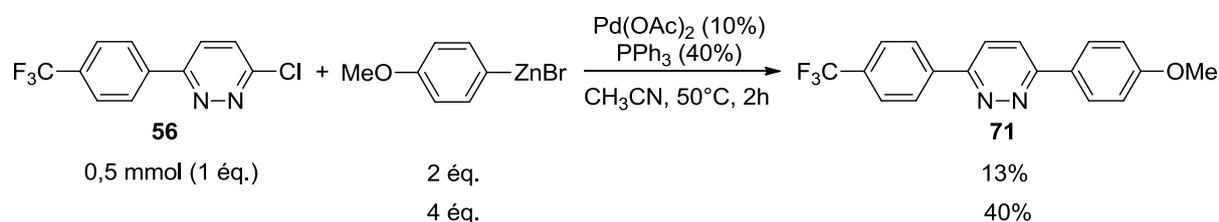


Schéma 105 : Optimisation des paramètres

Lorsque que le couplage est entrepris avec deux équivalents de bromure de *p*-anisylzincique, au bout de deux heures de réaction, l'arylzincique est totalement consommé alors que la pyridazine de départ **56** n'est consommée qu'à hauteur de 30%. Dans ces conditions, le composé attendu **71** est obtenu avec un faible rendement de 13%. Un autre essai, réalisé avec quatre équivalents de bromure de *p*-anisylzincique, montre un résultat plus intéressant avec la consommation totale de la pyridazine de départ **56** au terme de deux heures de réaction et un rendement en produit d'hétérocouplage **71** de 40%. Dans ces deux cas, par CPG, les produits de démétallation (anisole) et de dimérisation (4,4'-diméthoxy-1,1'-biphényle **39**) sont également observés.

Deux 3-aryl-6-chloropyridazines **37** et **56** comportant un groupement électrodonneur (OMe) ou électroattracteur (CF₃) sur l'aryle et la 3-chloro-6-(3-thiényl)pyridazine **60** ont été mises en présence de différents arylzinciques (4 éq.) afin de créer une petite chimiothèque de composés peu décrits dans la littérature (**Schéma 106**, **Tableau 19**).

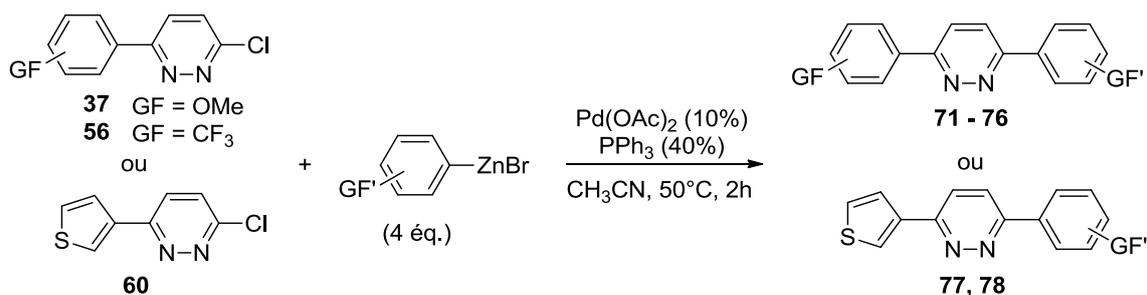


Schéma 106 : Synthèse de diverses pyridazines dissymétriques

Tableau 19

Entrée ^a	Pyridazine	GF' de l'arylzincique	Produit	Rdt (%)
1	37	4-CO ₂ Me	72	58
2	37	3-COMe	73	61
3	37	4-CN	74	56
4	56	4-OMe	71	40
5	56	4-CO ₂ Me	75	50
6	56	4-F	76	31
7	60	4-OMe	77	47
8	60	4-CO ₂ Me	78	47

^a Réaction réalisée avec la pyridazine (0,5 mmol, 1 équ.) et l'organozincique (2,0 mmol, 4 équ.).

Les rendements en pyridazines dissymétriques **71** à **78** varient de 31 à 61 % (**Tableau 19**, entrées 1 à 8). Suivant la substitution de la pyridazine de départ (OMe, CF₃ et thiophène), les rendements diffèrent et varient de 56 à 61% pour OMe (**Tableau 19**, entrées 1 à 3), de 31 à 50% pour CF₃ (**Tableau 19**, entrées 4 à 6) et de 47% pour le thiophène (**Tableau 19**, entrées 7 et 8). Ces premiers résultats permettent de valider le couplage de type de Negishi puisqu'une grande variété de dérivés pyridaziniques dissymétriques ont été obtenus.

Un mécanisme réactionnel est alors proposé en se basant sur le cycle catalytique classique d'un couplage de type de Negishi (**Schéma 107**).

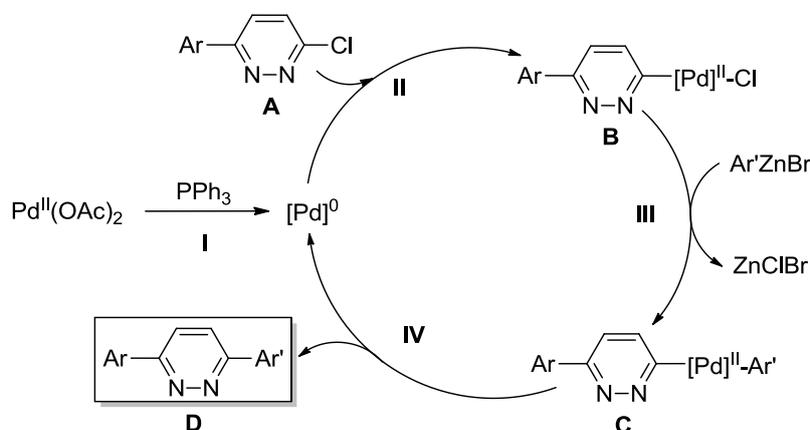


Schéma 107 : Cycle catalytique du couplage de type Negishi

Le cycle catalytique est initié par la réduction du Pd^{II}(OAc)₂ en [Pd]⁰ par action de PPh₃ (étape **I**), puis une addition oxydante s'effectue sur la 3-chloropyridazine **A** (étape **II**) pour former le complexe palladié **B**. Après transmétallation avec l'Ar'ZnBr (étape **III**), l'élimination réductrice de la pyridazine **C** permet d'obtenir la 3,6-diarylpyridazine dissymétrique **D** et de régénérer le complexe [Pd]⁰ (étape **IV**).

Dans le cadre du cancéropôle Grand-Ouest, les pyridazines dissymétriques **71** à **78** synthétisées feront ensuite l'objet d'une évaluation biologique *in vitro* sur des cellules cancéreuses en collaboration avec le Dr. Rémy Le Guével, responsable de la Plateforme ImPACcell à l'université de Rennes.

V. Conclusion générale du Chapitre II

L'objectif de cette partie de mes travaux de thèse consistait au développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse chimiosélective de dérivés halogénopyridaziniques mono-arylés en vue de leurs exploitations pour la préparation de motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique en positions 3 et 6.²²⁰

Nous avons porté notre attention sur la synthèse ainsi que sur l'utilisation des triarylbismuths dans des réactions de formation de la liaison C-C palladocatalysée. Il apparait qu'il n'existe aucune synthèse générale de ces organobismuth et que ces derniers n'ont jamais été mis en réaction avec des pyridazines halogénées. Tout d'abord, une nouvelle méthode de préparation de triaryl- et de trihétéroaryl-bismuths a été élaborée à partir des aryl- et hétéroarylzinciques correspondants.²²¹ Puis, après une étude de réactivité envers une 3,6-dihalogénopyridazine et en présence d'une catalyse au palladium, diverses 3-chloro-6-aryl- et 6-hétéroarylpyridazines ont été synthétisées de façon chimiosélective.²²² Lors de cette étude, un sous-produit correspondant à l'homocouplage de la 3-chloro-6-iodopyridazine a attiré notre attention puisqu'il est difficile à préparer par des voies classiques de synthèse. Nous avons tenté, à travers diverses études, d'émettre des hypothèses afin d'expliquer sa formation. Il s'avère notamment que la nature du groupement fonctionnel présent sur le cycle aryle du

²²⁰ Aubé, C.; Urgin, K.; Condon, S.; Léonel, E.; Dubreuil, D. *Brevet Déposé sous le n°1000126519*, **2011**.

²²¹ Urgin, K.; Aubé, C.; Pichon, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1894-1896.

²²² Urgin, K.; Aubé, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Sengmany, S.; Lebreton, J.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, acceptée, DOI: 10.1002/ejoc.201200977.

triarylbismuth joue un rôle très important quant à la viabilité du procédé d'homocouplage. En dernier lieu, l'accès à une petite chimiothèque de composés pyridaziniques dissymétriques a été illustré par un couplage de type Negishi.

Il serait alors intéressant de pouvoir tester l'activité biologique ces nouveaux dérivés pyridaziniques envers, par exemple, des cellules cancéreuses car d'après la littérature (voir **Chapitre I**, paragraphe **I.A.1.**), ce type de composés a la possibilité d'avoir un potentiel thérapeutique. De plus, ils pourraient être utilisés en tant que précurseurs de nouveaux dérivés pyrroliques par la méthode de régression de cycle par voie électrochimique développée au laboratoire (voir **Chapitre I**, paragraphe **III.B.2.**).

Chapitre III – Etude d’encapsulation de substrats par des foldamères à base d’espaceurs centraux pyridazinique ou pyrrolique

Ce troisième chapitre porte sur la synthèse de ligands poly-azahétéroaromatiques, possédant un cycle pyridazinique ou pyrrolique, insérés dans des structures oligoamidiques capables de s’auto-organiser en foldamères. Après un rappel bibliographique succinct sur les foldamères, les différentes stratégies pour atteindre ces ligands seront décrites. Notamment, la méthodologie de régression de cycles pyridaziniques en pyrroles par voie électrochimique, présentée dans le **chapitre I**, sera discutée. Des études d’encapsulation de substrats par ces foldamères seront ensuite abordées ainsi que des tentatives de transformation d’un foldamère pyridazinique en foldamère pyrrolique. L’hypothèse avancée serait d’observer le relargage d’un substrat spécifique d’un foldamère pyridazinique lors de sa transformation en structure pyrrolique.

I. Rappels bibliographiques : foldamères, mimes de récepteurs biologiques

I.A. Concept et intérêts

Le repliement de biopolymères pour former des architectures tridimensionnelles autoarrangées est un processus que la nature a sélectionné pour contrôler la conformation de sa machinerie moléculaire et ainsi effectuer des réactions chimiques comme la catalyse enzymatique, la duplication des acides nucléiques, le captage ainsi que la conversion de l'énergie. Pour cela, la nature utilise un nombre limité de « briques » moléculaires comme par exemple vingt acides aminés pour les protéines et cinq bases nucléiques pour l'ADN et l'ARN afin de former des arrangements supramoléculaires bien définis.

Depuis plusieurs années, les chimistes travaillent à développer différentes structures de biopolymères repliés, possédant ce type de propriétés, à travers l'utilisation de « briques » moléculaires d'origine synthétique agencées dans des séquences non-naturelles. Ce large ensemble d'architectures moléculaires artificielles a été défini par le terme de Foldamère.²²³ Leurs étude et élaboration s'inscrivent à l'interface de la chimie moléculaire (covalente) et de la chimie supramoléculaire (non-covalente).

La principale méthode pour synthétiser des foldamères se déroule selon une méthodologie classique de synthèse organique linéaire qui requiert des monomères contenant les informations nécessaires pour générer des structures tridimensionnelles distinctes.²²⁴ La géométrie du foldamère est contrôlée par une variété de paramètres comme des interactions de type π - π Stacking, stériques, solvophobiques, coordination d'ions métalliques et reconnaissance moléculaire à l'aide de liaisons hydrogènes.²²⁵ Ces interactions permettent de générer des squelettes de foldamères avec des préférences conformationnelles distinctes comme avec les peptoïdes (**a**), les oligoamides aromatiques (**b**), les β -peptides (**c**), les oligomères aza-aromatiques (**d**) et les urées aromatiques tertiaires (**e**) (**Figure 35**).

²²³ Hecht, S.; Huc, I. *Foldamers: Structure, Properties and Applications*; Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

²²⁴ Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

²²⁵ Guichard, G.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933-5941.

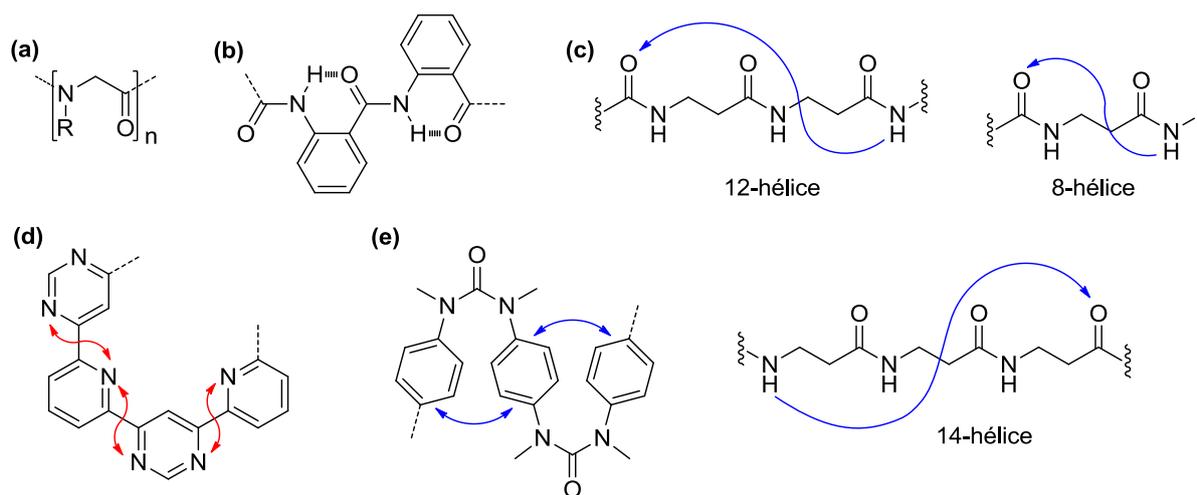


Figure 35 : Exemples de squelettes de foldamères : peptoïdes (a), oligoamides aromatiques (b), β -peptides (c), oligomères aza-aromatiques (d), urées aromatiques tertiaires (e). Les flèches rouges et bleues représentent des interactions intramoléculaires respectivement répulsives et attractives

Différents types de foldamères peuvent être synthétisés ce qui implique un grand nombre de structures tridimensionnelles accessibles sous la forme principalement d'hélices mono- et double-brins, de récepteurs mono- et double-brins... (**Figure 36**).²²⁶

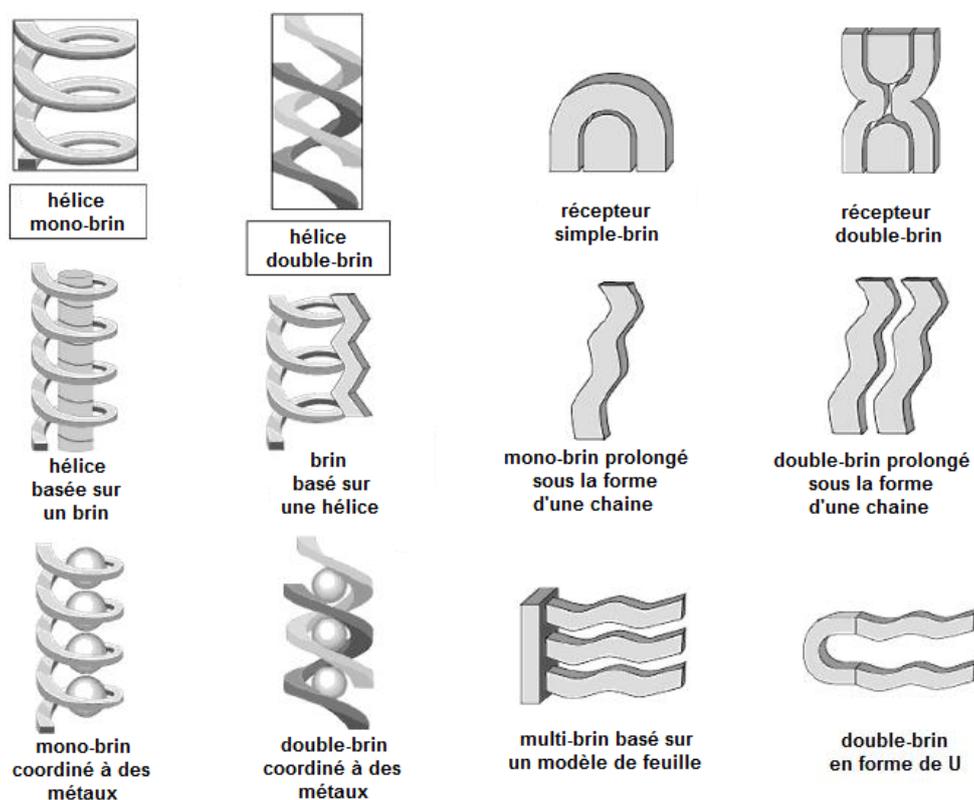


Figure 36 : Structures tridimensionnelles de différents types de foldamères

²²⁶ Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.

Un grand nombre de facteurs a contribué à la dynamique actuelle de la recherche sur les foldamères. Le plus important est le désir de mimer les interactions chimiques développées par les macromolécules naturelles, en vue de créer de nouvelles architectures supramoléculaires. Les applications visées sont, par exemple, le traitement des cancers en biologie, le domaine de la reconnaissance moléculaire ou les matériaux (Figure 37).²²⁵

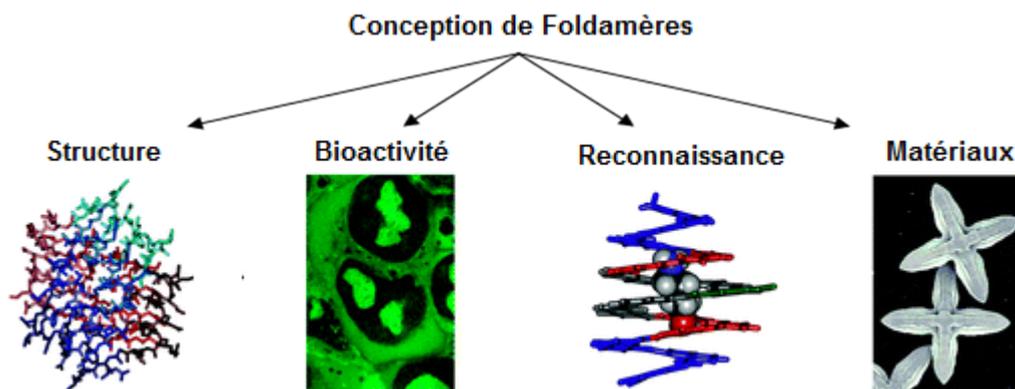


Figure 37 : Objectifs de la conception de foldamères

Le fait que ces biopolymères sont à un niveau de complexité que les chimistes peuvent aborder maintenant quotidiennement a également été l'un des facteurs de cette dynamique. Depuis ces quinze dernières années, le domaine des foldamères s'est largement développé. Les premiers travaux sur les mimes de peptides et d'analogues d'acides nucléiques ont mené à une exploration systématique de diverses architectures supramoléculaires complexes comme les foldaxanes (moteurs moléculaires à base de foldamères)²²⁷ ou les foldapatamères (association de foldamères et d'aptamères, oligonucléotides synthétiques capable de fixer un ligand spécifique pour des applications thérapeutiques).²²⁸

Dans le cadre de ces travaux de thèse et de l'ANR blanc « Foldapsules », nos recherches se sont dirigées vers des foldamères de type oligoamidique développés par le Dr. Ivan Huc et le Dr. Yann Ferrand (groupe Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets, IECB, Pessac) avec qui nous collaborons depuis 2009. Depuis plusieurs années, l'équipe du Dr. Ivan Huc élabore des architectures supramoléculaires auto-organisées sous forme d'hélice à partir d'enchaînements constitués d'oligomères poly-azahétéroaromatiques reliés par des ponts peptidiques qui seront décrits dans le paragraphe suivant.

²²⁷ Ferrand, Y.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7572-7575.

²²⁸ Delaurière, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Godde, F.; Toulmé, J.-J.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 473-477.

I.B. Les foldamères développés par le groupe du Dr. Ivan Huc

Les foldamères oligoamidiques aromatiques possèdent un fort potentiel pour mimer les structures de biopolymères et permettent d'atteindre un large éventail d'architectures tridimensionnelles dont les structures sont similaires à celles des hélices. Chaque monomère, constituant un foldamère, code pour trois niveaux d'informations distincts : l'hybridation de l'hélice (simple ou double), la taille de cavité du foldamère et la reconnaissance moléculaire. Ces concepts seront abordés dans les paragraphes suivants qui décriront la conception des foldamères, les hélices mono-brin et l'encapsulation de substrats.

I.B.1. Conception

Pour concevoir ces foldamères oligoamidiques aromatiques, il faut prendre en compte la rotation de la liaison aryle-amide qui est restreinte à travers des interactions attractives (liaison hydrogène) et répulsives (dipôle-dipôle) entre la fonction amide et le groupement en position *ortho* d'un cycle aryle ou l'hétéroatome en α d'un hétérocycle (**Figure 38**).²²⁹ Les préférences conformationnelles de liens aryle-CONH et aryle-NHCO montrent que la liaison amide ne possède que deux conformations possibles : *anti* ou *syn*.

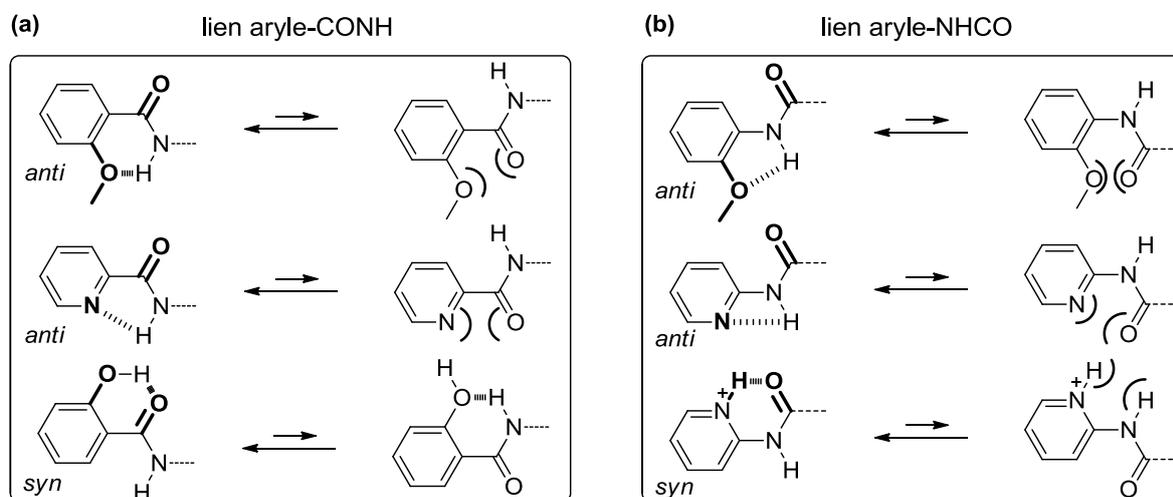


Figure 38 : Préférences conformationnelles des liens aryle-CONH (a) et aryle-NHCO (b)

La conformation globale de ces oligomères résulte de la combinaison linéaire des préférences conformationnelles locales de chaque liaison amidique. Ainsi, la structure tridimensionnelle du brin oligomérique peut être contrôlée pour imposer une géométrie comme dans le cas des deux oligopyridines **C233** et **C234** (**Figure 39**).^{17b}

²²⁹ Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

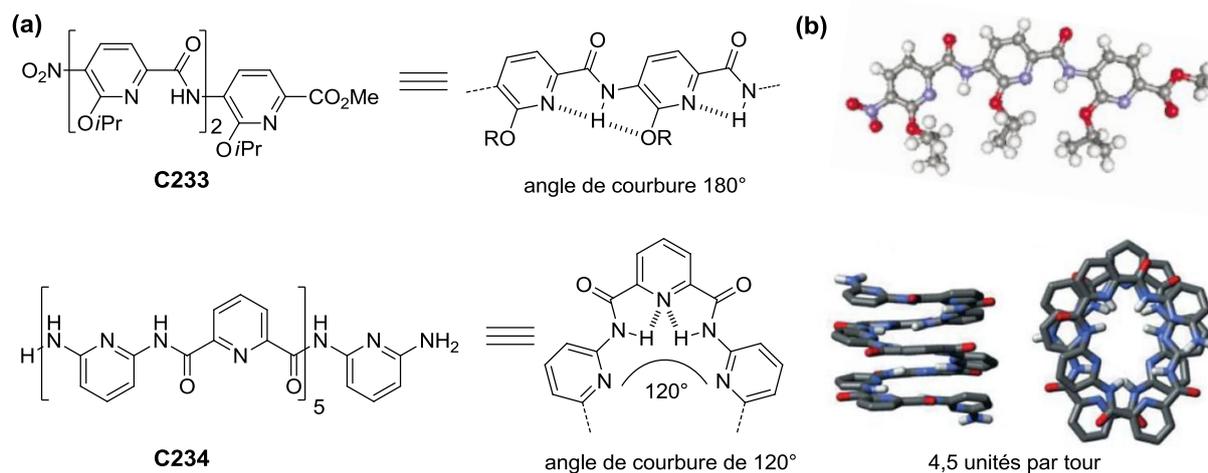


Figure 39 : Représentations des oligopyridines (a) et des structures RX (b)

De part la disposition relative de chacune des unités amidiques par rapport au cycle pyridinique (en positions 2 et 5), l'oligomère **C233**, qui possède un angle de courbure de 180°, s'arrange sous la forme d'un brin linéaire. Quant à l'oligopyridine **C234** dont les pyridines sont substituées en positions 2 et 6, la diminution de l'angle de courbure à 120° permet un agencement selon une hélice mono-brin avec 4,5 unités par tour d'hélice. Divers arrangements de ce type ont été développés à l'IECB et ont été classés en fonction de l'hybridation de l'hélice. Nous décrirons exclusivement les hélices mono-brin en rapport direct avec les travaux de recherche réalisés durant ma thèse.

I.B.2. Hélices mono-brin

Pour la formation d'hélices mono-brin, la nature de l'unité azahétérocyclique joue également un rôle important. Les quinoléines, utilisées pour préparer le foldamère **C235**, permettent de modifier deux paramètres conjointement liés : l'angle de courbure et le nombre d'unité par tour d'hélice (**Figure 40**).²³⁰

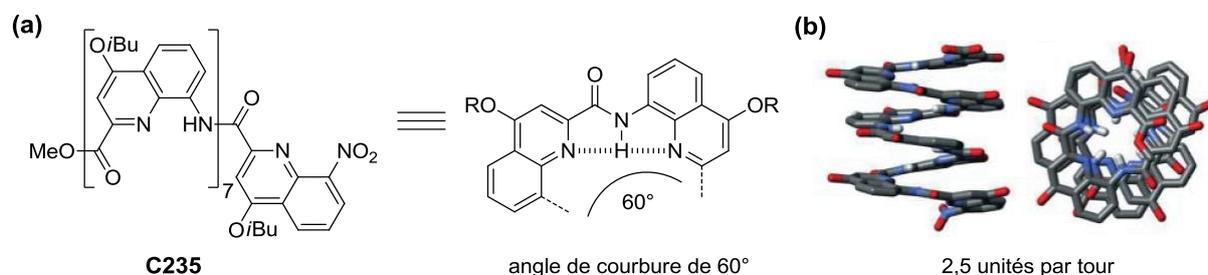


Figure 40 : Représentations de l'oligoquinoléine (a) et de la structure RX (b)

²³⁰ a) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374. b) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449.

L'angle de courbure de l'oligomère **C235** est de 60° en comparaison avec l'oligopyridine **C234** (120°) induisant une diminution du nombre d'unité par tour et du volume de la cavité formée par l'hélice mono-brin.

Il est à noter que chaque hélice synthétique se trouve en équilibre sous les formes P et M se référant respectivement à une hélicité dite « droite » et dite « gauche ». Ce type d'oligomère ne possède pas de centres stéréogéniques mais un axe de chiralité comme dans le cas des hélicènes (**Figure 41**).²³¹

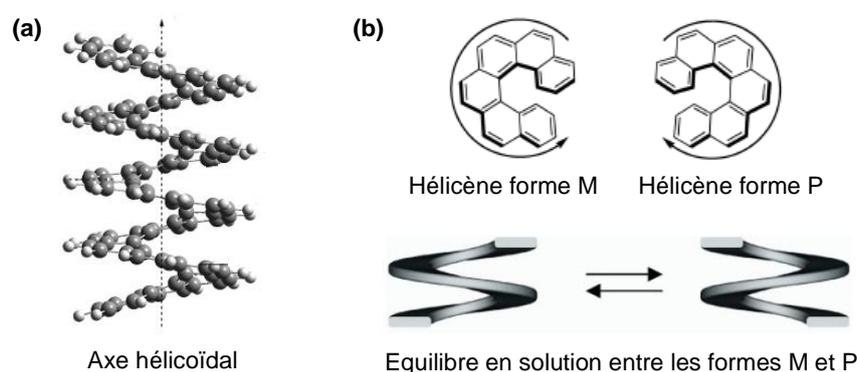


Figure 41 : Représentations de l'axe de chiralité d'une hélice (a), des formes M et P des hélicènes et de l'équilibre en solution entre les hélices M et P (b)

Afin d'obtenir préférentiellement une des deux formes M ou P de l'hélice, il est possible d'induire de la chiralité par des interactions de type intramoléculaire ou intermoléculaire. L'induction chirale intramoléculaire est effectuée par l'introduction d'un groupement chiral à l'extrémité de la chaîne de l'oligomère. Des travaux ont été réalisés avec un foldamère à base de quinoléines avec l'insertion de la (1*R*)-phényléthanamine au niveau du carbone terminal de la séquence afin de synthétiser l'oligomère **C236** (**Figure 42**).²³²

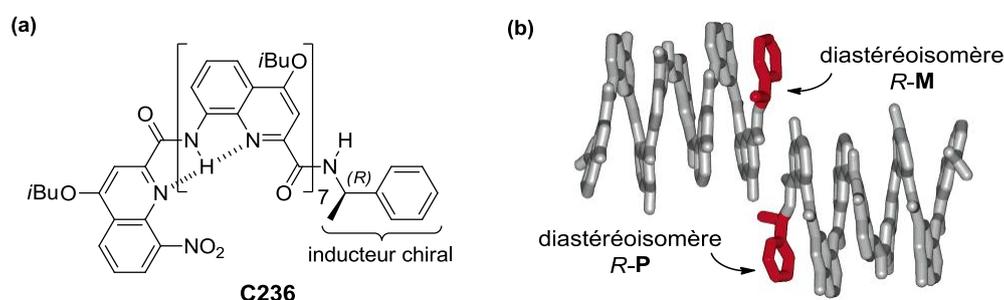


Figure 42 : Représentations de l'oligoquinoléine (a) et de la structure RX (b)

²³¹ Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535.

²³² a) Jiang, H.; Dolain, C.; Léger, J.-M.; Gornitzka, H.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1034-1035. b) Dolain, C.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12943-12951.

La RMN ^1H ainsi que le dichroïsme circulaire du foldamère **C236** montrent la présence de deux diastéréoisomères *R-P* et *R-M* dans un ratio 10/1 correspondant à un excès diastéréoisomérique de 81%. Cependant, la structure RX n'a pas permis de déterminer quel stéréoisomère est en excès car ils co-cristallisent dans un ratio 1/1 dans les solvants usuels comme le toluène ou le chlorobenzène.

Dernièrement, un autre type d'inducteur chiral intramoléculaire de type camphanyl a été inséré dans l'oligopeptide **C237** au niveau de l'azote terminal de la séquence. En présence de l'unité (1*S*)-camphanyl, l'excès diastéréoisomérique, calculé par RMN ^1H , est supérieur à 99% et l'hélicité, déterminée par RX, montre que le foldamère s'arrange sous la forme P (**Figure 43**).²³³

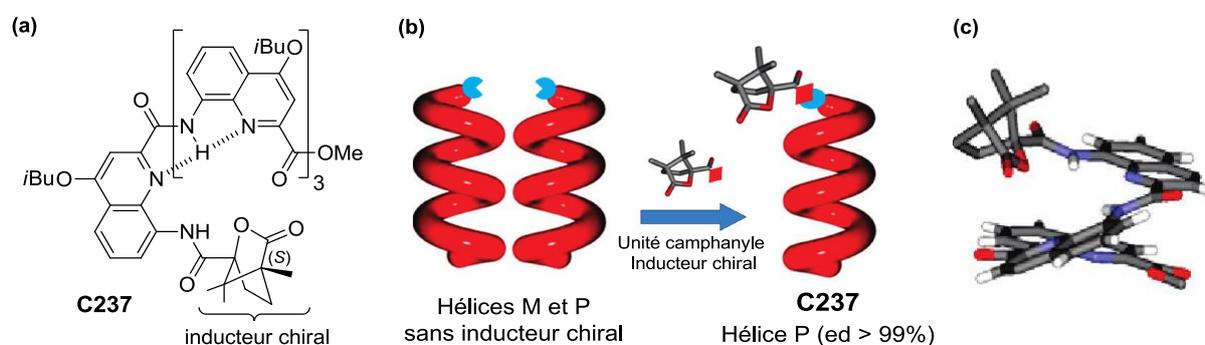


Figure 43 : Représentations de l'oligoquinoléine (a), d'un schéma sur l'induction chirale intramoléculaire (b) et de la structure RX (c)

L'induction chirale peut être également réalisée par interaction intermoléculaire à l'aide d'une molécule chirale possédant une fonction acide carboxylique et pouvant interagir par des liaisons non-covalentes avec le foldamère. La reconnaissance moléculaire s'effectue alors par liaison hydrogène entre la fonction amidique terminale d'un oligoamide de type oligopyridine et la fonction acide carboxylique de la molécule comportant sur le carbone en α un centre stéréogène. Diverses molécules comme les acides (*S*)-phénylpropionique et (*R*)-mandélique ont été utilisés mais l'induction chirale intermoléculaire reste moins efficace qu'avec des interactions de type intramoléculaire.²³⁴

²³³ Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 195-200.

²³⁴ Maurizot, V.; Dolain, C.; Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1293-1301.

Ce principe de reconnaissance moléculaire permet d'introduire la notion d'encapsulation de substrat invité par le foldamère dans l'optique d'élaborer des mimes de récepteur biologique dans le cas de molécules d'intérêt biologique.

I.B.3. Encapsulation de substrats par des foldamères

L'encapsulation moléculaire est définie par la reconnaissance ou l'isolement de molécules de celles du solvant à l'intérieur d'une hélice.²²³ Récemment, des structures hélicoïdales reconnaissant des saccharides,²³⁵ de petites molécules organiques,²³⁶ des cations organiques,²³⁷ et inorganiques²³⁸ sont apparues dans la littérature.

Les hélices dérivées d'oligoamides aromatiques, développées dans l'équipe du Dr. I. Huc, se trouvent être de bons candidats pour l'encapsulation de substrats. En effet, leur diamètre peut être réglé grâce à la taille des monomères utilisés et à l'orientation relative des fonctions amine et acide carboxylique de chaque hétérocycle. L'objectif consiste à concevoir une séquence oligomérique comprenant deux types de monomères : l'un code pour un segment hélicoïdal situé au centre du foldamère avec une taille de cavité spécifique et l'autre code pour un segment situé aux extrémités sans cavité. De ce fait, une hélice comprenant un volume élargi au centre et des extrémités réduites permettrait d'encapsuler des molécules d'où la notion de « capsule moléculaire » (**Figure 44**).

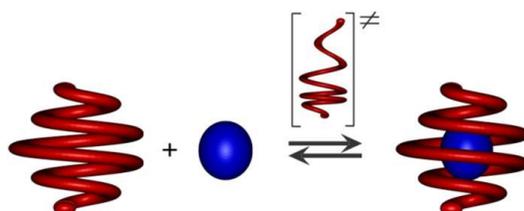


Figure 44 : Représentation schématique de la capture et du relargage d'une molécule invitée par une hélice capable de se déplier partiellement

Le mécanisme de reconnaissance moléculaire par le foldamère requiert une hélice capable de se déplier partiellement afin d'accueillir le substrat au centre de la cavité.²³⁹

²³⁵ Waki, M.; Abe, H.; Inouye, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3059-3061.

²³⁶ Stone, M. T.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 469-472.

²³⁷ Li, C.; Ren, S.-F.; Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Zhu, S.-Z.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5725-5729.

²³⁸ Zhao, Y.; Zhong, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9988-9989.

²³⁹ Palmer, L. C.; Rebek, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3051-3059.

Afin de valider ce concept de reconnaissance moléculaire, le groupe du Dr. Ivan Huc a développé différentes séquences de foldamères de différentes générations.

I.B.3.1. Capsules de première génération

L'objectif est dans un premier temps d'encapsuler de petites molécules comme l'eau. Les premières capsules moléculaires sont constituées de deux types d'hétérocycles : pyridine **P** et quinoléine **Q** (Figure 45).¹⁸ Les unités pyridiniques **P**, substituées en position 2 et 6 (angle de courbure de 120°), sont localisées au centre de la séquence oligoamidique afin de définir une cavité assez large pour accueillir une à plusieurs molécules d'eau. Les unités quinoléiniques **Q**, substituées en position 2 et 8, sont, quant à elles, insérées aux extrémités du foldamère car l'angle de courbure formée par ces unités (60°) est trop faible pour accueillir un substrat et ne servent qu'à fermer la capsule. Sur ce modèle, deux foldamères **C7a** ($Q_2P_3Q_2$) et **C7b** ($Q_2P_7Q_2$) ont alors été synthétisés en variant le nombre de cycles pyridiniques permettant d'encapsuler respectivement une ou deux molécules d'eau.

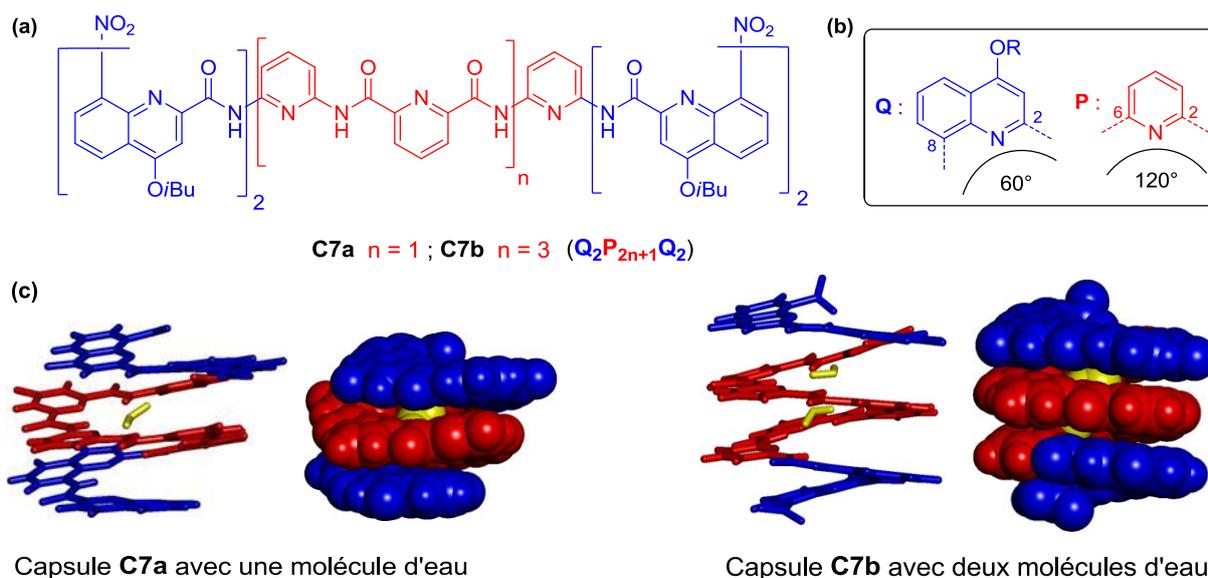


Figure 45 : Représentations des oligomères (a), des monomères utilisés (b) et des structures RX des capsules avec une ou deux molécules d'eau (c)

La structure RX de chacune des séquences **C7a** et **C7b** a permis de mettre en évidence que les molécules d'eau sont bien liées par liaison hydrogène à la capsule. Des études par RMN ¹H montrent spécifiquement que les déplacements chimiques de tous les protons NH des liaisons amidiques de la capsule **C7a** évoluent lorsqu'une molécule d'eau est encapsulée (Figure 46).

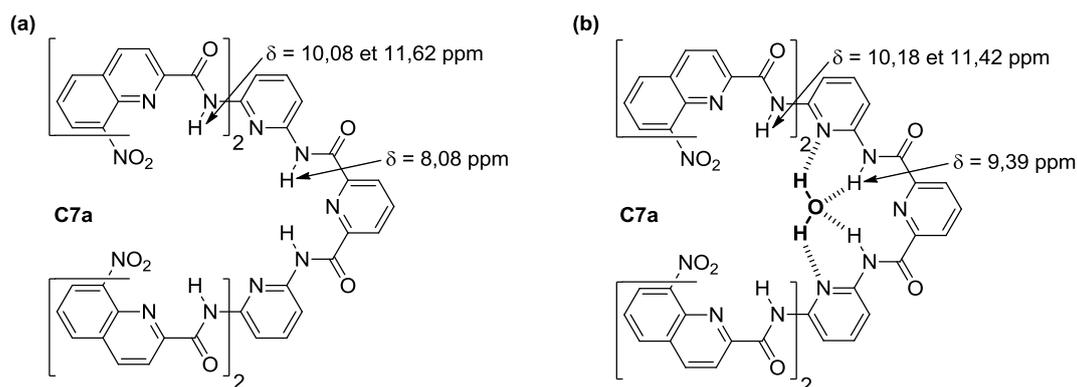


Figure 46 : Capsule vide (a) et capsule avec une molécule d'eau (b). Les déplacements chimiques des protons NH sont indiqués dans les deux cas.

Afin d'encapsuler des substrats de plus grande taille, une nouvelle séquence oligoamidique a alors été élaborée.

I.B.3.2. Capsules de deuxième génération

Deux nouveaux types de monomères : quinoléine fluorée Q^F et aza-anthracène A , substituées respectivement en position 2 et 7 et, 2 et 8 (angles de courbure de 120°), ont été insérés au centre de la séquence oligoamidique afin d'élargir la cavité centrale de la capsule **C8** ($Q_3P_3Q^F_2AQ^F_2P_3Q_3$) (**Figure 47**).¹⁹ Une étude d'encapsulation de diverses molécules organiques : alcools, amines, diols et diamines, a été réalisée et les constantes d'associations ont été déterminées par RMN 1H .

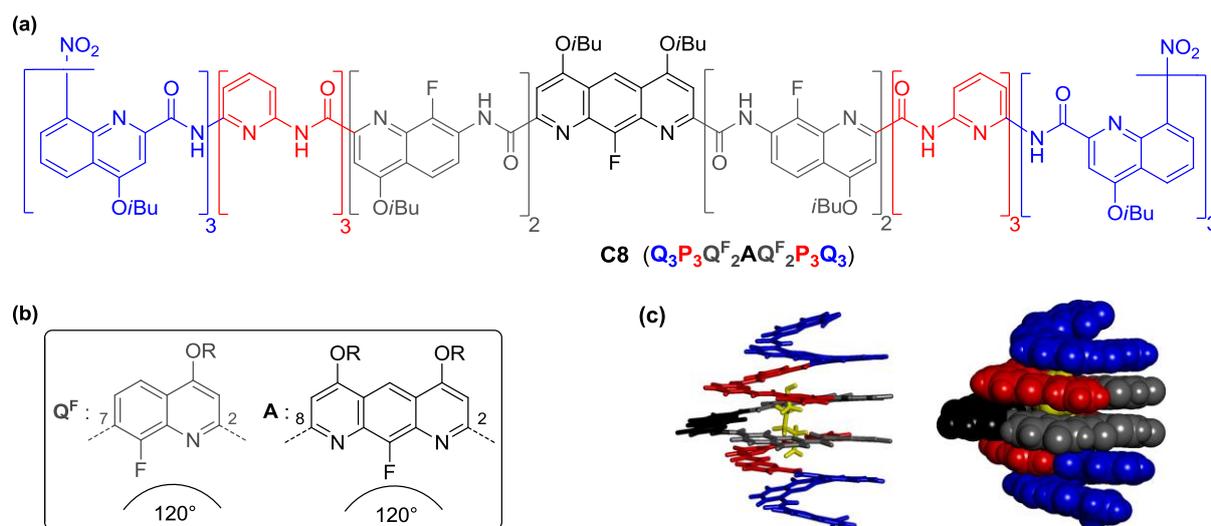


Figure 47 : Représentations de l'oligomère (a), des nouveaux monomères (b) et de la structure RX de la capsule avec le 4-aminobutan-1-ol (c)

Ce foldamère de deuxième génération a permis d'encapsuler des substrats de plus grand volume comme le 4-aminobutan-1-ol (**Figure 47, c**) dont la reconnaissance se fait également par liaison hydrogène. Cependant, ce foldamère est difficile à synthétiser du fait de la présence de dix-sept monomères dans sa séquence. La différence notable, par rapport aux capsules de première génération (**Figure 45**), correspond à la présence d'une seule unité aza-anthracène **A**, séparée par deux brins identiques $Q_3P_3Q^F_2$. Etant localisé au centre de la séquence oligoamidique, cette espèce appelée « espaceur central » permet d'augmenter de façon significative le volume de la cavité formée par le foldamère (20 \AA^3 et 46 \AA^3 pour les capsules **C7a** et **C7b** ; 71 \AA^3 pour la capsule **C8**).

Afin de moduler le diamètre de la cavité, crucial dans l'encapsulation de substrats, mes travaux de thèse ont consisté à développer de nouveaux espaceurs centraux pour concevoir des foldamères de troisième génération **A** (Q_3PN_2 -espaceur central- N_2PQ_3) et **B** (Q_3PN_2 -espaceur central- N_2FQ_3) (**Figure 48**). Ces nouveaux enchaînements oligoamidiques comportent quatre à cinq différents types de monomères : quinoléine **Q** avec un angle de courbure de 60° , naphtyridine **N**, pyridine **P** et/ou fluorobenzène **F** avec des angles de courbure de 120° et l'espaceur central, avec un angle de courbure variable.

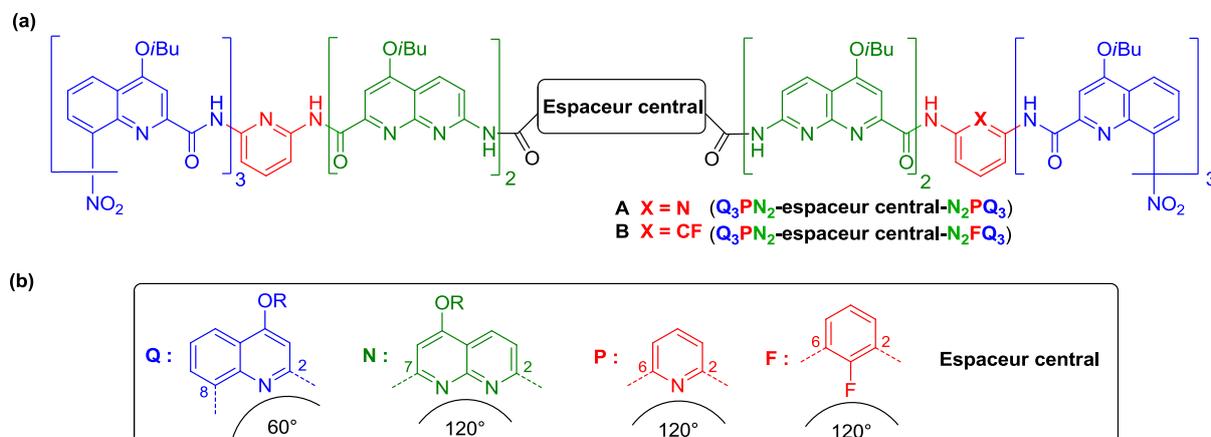


Figure 48 : Représentations des foldamères de troisième génération (a) et des monomères (b)

Les espaceurs centraux choisis bispyridinylpyridaziniques **1**, **2** et bispyridinylpyrrolique **3** possèdent respectivement des angles de courbure de 60° et 45° et une distance entre les fonctions acides carboxyliques de $10,7 \text{ \AA}$ et $9,5 \text{ \AA}$. (**Figure 49**). Ces fonctions, situées aux extrémités, sont nécessaires pour coupler l'espaceur central au reste de la séquence oligoamidique.

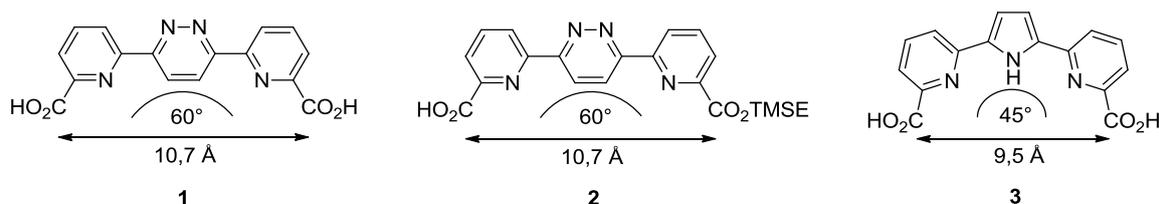


Figure 49 : Espaceurs centraux cibles

Bien que l'angle de courbure de l'espaceur central **1** (60°) est inférieur à celui du foldamère de deuxième génération **C8** (aza-anthracène **A**, 120°), la distance entre les deux fonctions acides carboxyliques est supérieure de $1,1 \text{ \AA}$ (espaceur **1** $10,7 \text{ \AA}$; espaceur **A** $9,6 \text{ \AA}$). L'insertion de l'espaceur central **1** dans le foldamère **A** devrait alors permettre d'encapsuler des substrats de plus grands volumes. L'espaceur central **2** monoester TMSE (triméthylsilyléthanol) a été envisagé pour préparer la capsule dissymétrique **B**, afin de piéger des substrats dissymétriques. Ce concept sera développé plus en détail dans la suite de ce chapitre. Pour finir, l'espaceur central pyrrolique **3**, possédant un angle de courbure et une distance entre les fonctions acides carboxyliques inférieures à l'espaceur central pyridazinique **1**, aurait pour but de diminuer la cavité formée par le foldamère **A** (Schéma 108).

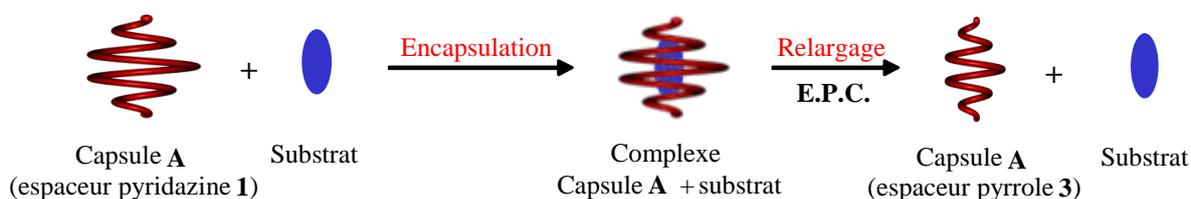


Schéma 108 : Concept d'encapsulation et de relargage de substrat

Le concept est qu'une molécule serait piégée à l'intérieur du foldamère **A** possédant l'espaceur central de type pyridazine **1** puis relarguée en réduisant la taille de la cage par régression électrochimique (E.P.C.) pour former le foldamère avec l'espaceur central de type pyrrole **3**. Dans cette optique, il est nécessaire de synthétiser le foldamère **A** avec l'espaceur central de type pyrrole **3** pour en déterminer ses caractéristiques physicochimiques. Ces travaux ont pour objectif de développer de nouveaux vecteurs de principes actifs.

II. Synthèse des espaceurs centraux de type pyridazine et pyrrole

Les trois dérivés bispyridinylpyridaziniques **1**, **2** et bispyridinylpyrrolique **3** sont obtenus selon une même voie de synthèse (Schéma 109). La pyridazine monoester **2** et le

pyrrole diacide **3** résulteront de la fonctionnalisation de la pyridazine diacide **1** respectivement par une monodéprotection d'un précurseur diester ou d'une monoestérification et d'une étape de régression de cycle pyridazinique par voie électrochimique. La préparation de la bispyridinylpyridazine **1** est réalisée selon un voie de synthèse inspirée de la littérature en sept étapes à partir de la picoline *N*-oxydée **79**.

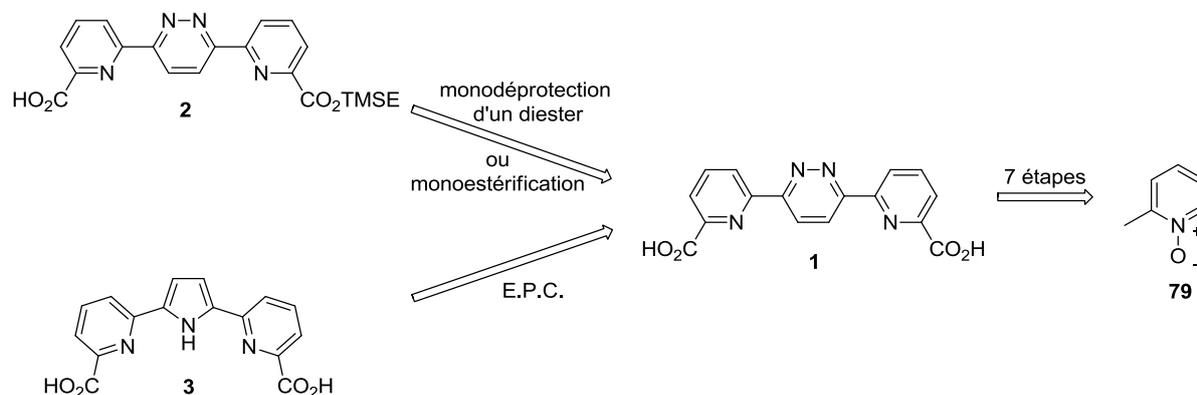


Schéma 109 : Rétrosynthèse envisagée

La première partie illustrera la préparation du précurseur commun bispyridinylpyridazine **1** puis les deux stratégies envisagées pour la bispyridinylpyridazine monoester **2** et la synthèse du bispyridinylpyrrole **3** seront successivement présentées.

II.A. Synthèse de l'espaceur central de type pyridazine **1**

La préparation de la pyridazine diacide **1** a été réalisée en se basant sur des conditions décrites par notre équipe.^{9c} Les sept étapes de la synthèse sont illustrées sur le Schéma 110.

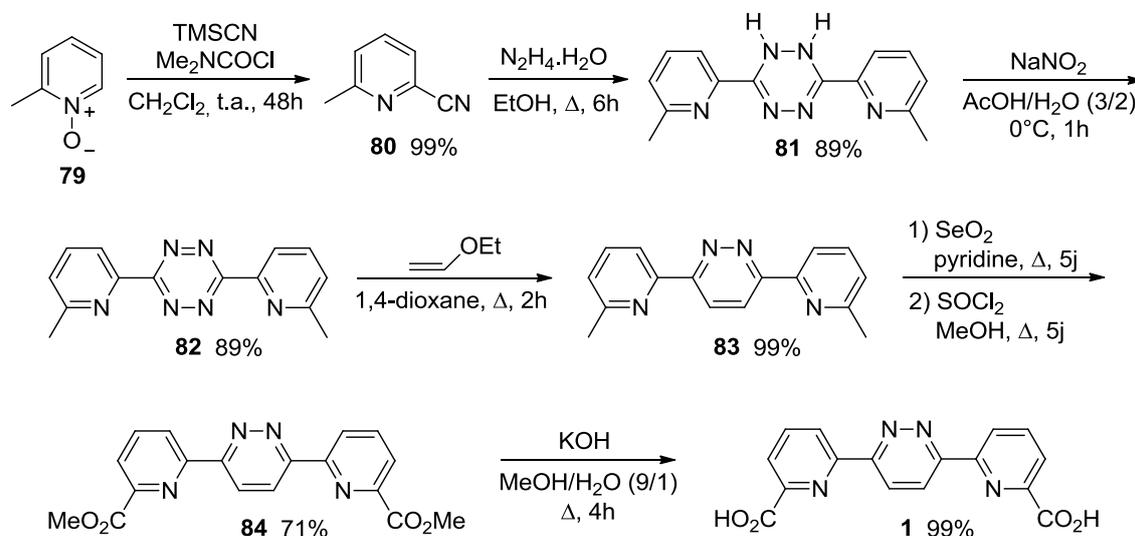


Schéma 110 : Synthèse de l'espaceur central **1**

La première étape est une réaction de type Reissert qui permet l'introduction d'un groupement nitrile en position deux de la pyridine à partir de la picoline *N*-oxydée commerciale **79**. Cette réaction est effectuée en présence de cyanotriméthylsilane (1,3 éq.) et de chlorure de diméthylcarbamate (1,3 éq.) dans le dichlorométhane à température ambiante. Au bout de 48 heures, la 2-cyano-6-méthylpyridine **80** est obtenue avec un rendement de 99%. Elle réagit, ensuite, avec l'hydrazine monohydratée (4,0 éq.) selon une réaction de condensation, dans l'éthanol à 70°C pendant quatre heures, pour conduire à la 1,2-dihydropyridazine **81** avec un rendement de 89%. Celle-ci est aromatisée par oxydation avec du nitrite de sodium (10,0 éq.) dans un mélange eau/acide acétique (3/2) à 0°C pendant une heure pour conduire à la 3,6-bispyridinyltétrazine **82** avec un rendement de 89%. La 3,6-bispyridinylpyridazine **83** est obtenue presque quantitativement par une réaction de type Diels-Alder, à demande électronique inverse, entre la tétrazine **82** et l'éthylvinyléther au reflux du 1,4-dioxane pendant deux heures.

L'étape suivante correspond à l'oxydation des deux groupements méthyle de la pyridazine **83** en fonction acide carboxylique. D'après la littérature, l'oxydation s'effectue soit à l'aide de dichromate de sodium ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$),²⁴⁰ soit avec de l'oxyde de sélénium (SeO_2)²⁴¹ pour de faibles rendements respectivement de 38 et 45%. Ces résultats sont expliqués par la contamination de la bispyridinylpyridazine diacide **1** par des sels de chrome ou de sélénium qu'il est difficile d'éliminer. Des traitements par lavage ou par chromatographie sur gel de silice ne sont pas adéquates en raison de la très faible solubilité du produit d'oxydation **1**. Dans notre cas, nous avons utilisé le SeO_2 dans la pyridine à reflux pendant cinq jours avec comme traitement de purification, le noir animal, ce qui nous a conduit à de faibles rendements en bispyridinylpyridazine diacide **1** allant de 20 à 40%. Nous avons alors optimisé le traitement en passant par une estérification, pour augmenter la solubilité et éliminer les impuretés, suivie d'une saponification. Après oxydation, le brut réactionnel de l'oxydation de la 3,6-bispyridinylpyridazine **83** est mis en présence de chlorure de thionyle au reflux du méthanol pendant cinq jours afin d'obtenir la pyridazine diester méthylique **84** avec un rendement de 71%. Puis une saponification dans des conditions classiques permet d'atteindre la pyridazine diacide **1**, sans sélénium, avec un rendement quantitatif.

²⁴⁰ Xu, Y.; Åkermark, T. r.; Gyollai, V.; Zou, D.; Eriksson, L.; Duan, L.; Zhang, R.; Åkermark, B. r.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2717-2719.

²⁴¹ Sun, W.-H.; Hao, P.; Zhang, S.; Shi, Q.; Zuo, W.; Tang, X.; Lu, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 2720-2734.

Au bilan, l'oxydation de la 3,6-bispyridinylpyridazine **83** est réalisée avec un meilleur rendement de 71% en comparaison des méthodes de la littérature (~ 40%). L'espaceur central **1** a été ainsi préparé avec un rendement global acceptable de 55% sur sept étapes à partir de la picoline *N*-oxydée **79**.

II.B. Synthèse de l'espaceur central de type pyridazine 2

La pyridazine monoester TMSE **2** a été choisie afin de synthétiser la capsule dissymétrique **B** étant donné qu'il est nécessaire de réaliser deux couplages peptidiques successifs avec des enchaînements oligoamidiques différents Q_3PN_2 et Q_3FN_2 pour construire le foldamère (**Schéma 111**). Le premier coulage est effectué avec la fonction acide carboxylique libre de la pyridazine **2** (**étape 1**) puis après coupure de l'ester (**étape 2**), le deuxième couplage est réalisé (**étape 3**). L'ester TMSE a été choisi en raison de sa coupure dans des conditions douces par des ions fluorures puisque certaines fonctions (amides) portées par le foldamère sont sensibles aux conditions drastiques utilisées pour les saponifications.

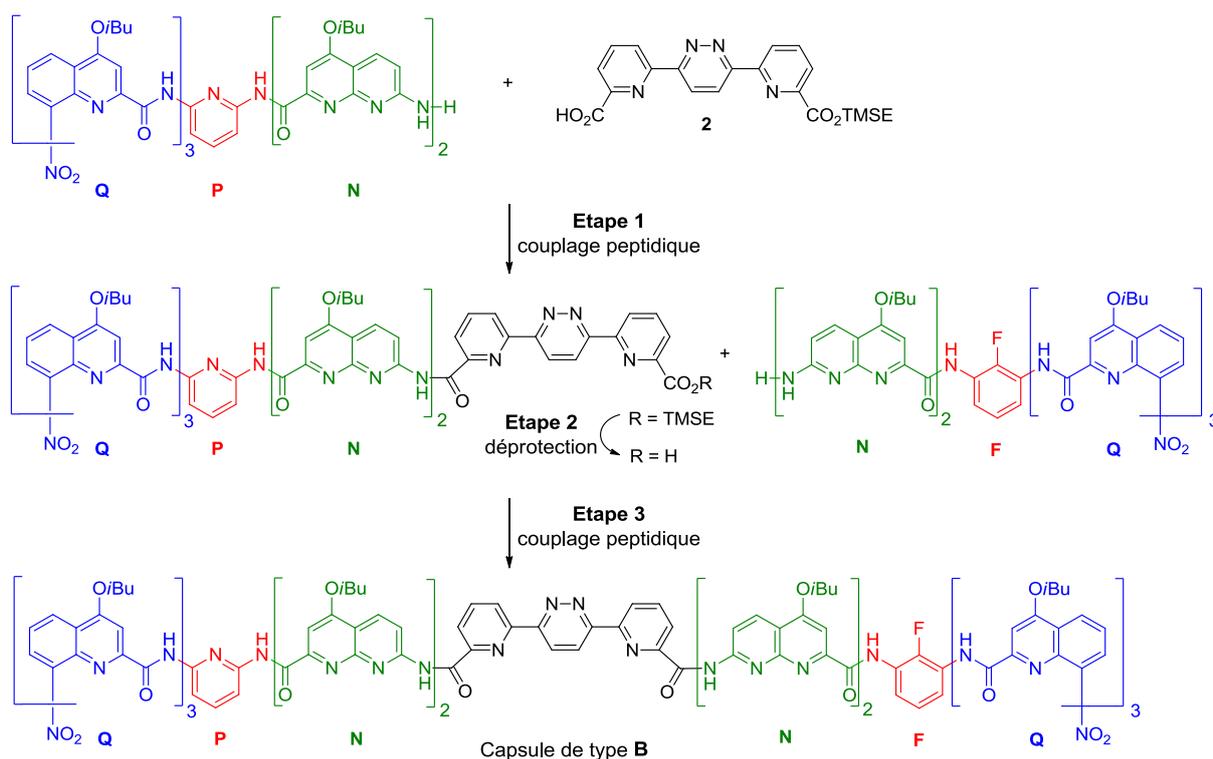


Schéma 111 : Stratégie de synthèse du foldamère de type **B**

La bispyridinylpyridazine monoester **2** peut être obtenue par deux stratégies : soit par estérification des deux fonctions acides carboxyliques de la pyridazine diacide **1** suivie d'une déprotection régiosélective, soit par estérification régiosélective du même précurseur.

II.B.1. Par déprotection régiosélective d'un diester

L'estérification des deux fonctions acides carboxyliques de la pyridazine diacide **1**, par le 2-triméthylsilyléthanol, est réalisée en présence de DCC et de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante pour donner le diester TMSE **85** (Schéma 112, Tableau 20).²⁴²

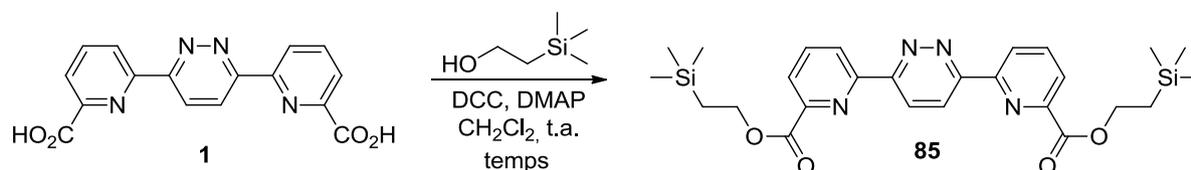
Schéma 112 : Synthèse de la pyridazine diester TMSE **85**

Tableau 20

Entrée ^a	TMSE (éq.)	Temps (h)	Rdt 85 (%)
1	2,2	24	38
2	2,2	72	57
3	4,0	72	90

^a La réaction est réalisée avec le DCC (2,6 éq.) et la DMAP (2,1 éq.).

En raison de la très faible solubilité de la pyridazine diacide **1**, cette étape n'a pu être suivie ni en CPG, ni en CCM, c'est pourquoi, des temps de réaction arbitraires ont été choisis. En présence de 2,2 équivalents de TMSE pour un temps de 24 heures, un rendement modeste de 38% est obtenu (Tableau 20, entrée 1). La durée de réaction a alors été portée à 72 heures pour un meilleur rendement de 57% (Tableau 20, entrée 2). Un dernier essai avec quatre équivalents de TMSE a permis d'obtenir un bon rendement de 90% (Tableau 20, entrée 3).

D'après la littérature, les réactifs classiques pour couper une fonction ester TMSE sont le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF),²⁴³ le difluorotriphénylsilicate de tétra-*n*-butylammonium (TBAT),²⁴⁴ le difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TAS-F)²⁴⁵ ou le fluorure de potassium.²⁴⁶

Notre choix s'est porté sur une solution commerciale de TBAF dans le THF (1M). La déprotection régiosélective est effectuée avec un équivalent de TBAF pour des temps de

²⁴² Back, T. G.; Wulff, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6493-6496.

²⁴³ Marlowe, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 437-440.

²⁴⁴ Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167.

²⁴⁵ Roush, W. R.; Coffey, D. S.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331-11332.

²⁴⁶ Forsch, R. A.; Rosowsky, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1305-1309.

réaction courts (20 à 40 minutes) afin d'éviter la déprotection concomitante des deux fonctions acides carboxyliques (**Schéma 113**, **Tableau 21**).

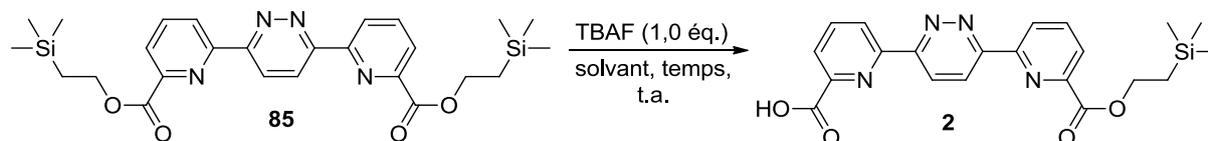


Schéma 113 : Déprotection régiosélective du diester **85**

Tableau 21

Entrée	Solvant	Temps (min)	Rdt 2 (%)
1	DMF	20	10
2	THF	20	16
3	DMF	40	25
4	THF	40	21

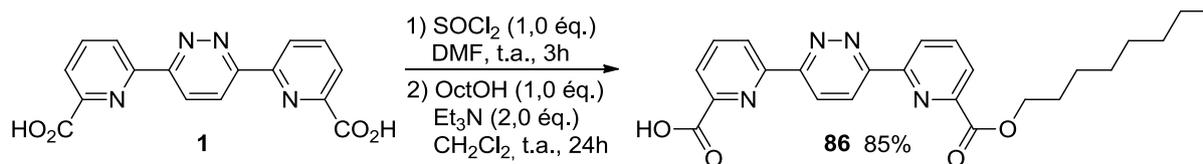
Quel que soit le solvant utilisé (DMF ou THF), pour 20 minutes de réaction, les rendements en bispyridinylpyridazine **2** sont similaires avec 10 et 16% (**Tableau 21**, entrées 1 et 2). En augmentant à 40 minutes de réaction, de meilleurs rendements, quoique toujours faibles, de 25 et 21% sont obtenus (**Tableau 21**, entrées 3 et 4). Nous pensons que ces faibles résultats sont dus à la formation de la pyridazine diacide **1** comme sous-produit, difficile à identifier par CCM et à la perte du produit final **2** sur chromatographie sur gel de silice à cause de sa polarité élevée.

Face à ces faibles rendements, nous avons tenté la monoestérification de la pyridazine diacide **1**.

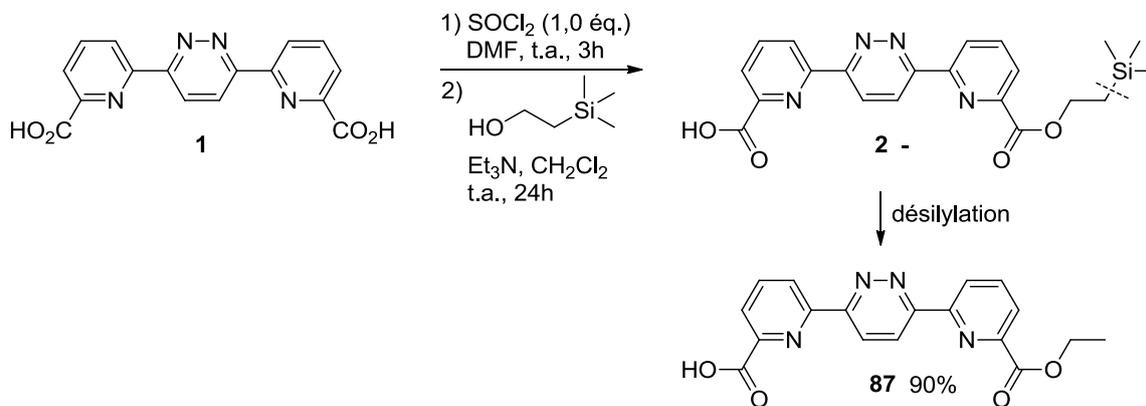
II.B.2. Par estérification régiosélective

Nous avons tout d'abord tenté de réaliser la mono-estérification de la pyridazine diacide **1** en activant la fonction acide carboxylique *via* un chlorure d'acide. Celui-ci est généré à l'aide d'un équivalent de chlorure de thionyle²⁴⁷ dans le DMF à t.a. pendant trois heures. En premier lieu, l'octanol, comme alcool témoin, est utilisé en raison de son prix moins élevé que le 2-triméthylsilyléthanol. Avec un équivalent d'octanol et deux équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane à t.a. pendant 24 heures, la mono-estérification est réalisée pour former la pyridazine monoester octylique **86** avec un rendement de 85% (**Schéma 114**).

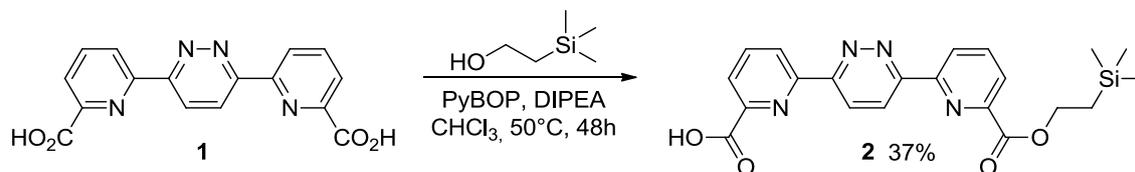
²⁴⁷ Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

Schéma 114 : Synthèse de la pyridazine monoester octylique **86**

La préparation de la pyridazine monoester TMSE **2** a été tentée dans ces conditions en présence de 2-triméthylsilyléthanol sur la pyridazine diacide **1** et seule la pyridazine monoester éthylique **87** est isolée avec 90% de rendement (Schéma 115). Ce résultat s'expliquerait par la présence d'acide chlorhydrique résiduel du SOCl_2 , qui lors du traitement aqueux de la réaction, a permis de couper la liaison C-Si de la pyridazine **2**, qui s'est donc bien formée dans ces conditions.

Schéma 115 : Tentative de synthèse de la pyridazine monoester TMSE **2**

En raison de la faible stabilité de la pyridazine monoester TMSE **2** dans les conditions décrites précédemment (Schéma 115), un autre mode d'activation de la fonction acide carboxylique *via* l'utilisation de PyBOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium) a été choisi. La bispyridinylpyridazine **1** est mise en réaction avec le TMSE (1,1 équ.), le PyBOP (1,2 équ.)²⁴⁷ et la di-*iso*-propyléthylamine (DIPEA, 3,0 équ.) dans le chloroforme à 50°C pendant 48 heures, pour donner la pyridazine monoester TMSE **2** avec 37% de rendement (Schéma 116).

Schéma 116 : Synthèse de la pyridazine monoester TMSE **2**

Ce rendement moyen peut s'expliquer par la formation de la pyridazine diester TMSE **85** mais aussi par une perte de produit final **2**, comme précédemment, par chromatographie sur gel de silice.

Au final, l'espaceur central **2** a été préparé avec un rendement global de 20% sur huit étapes à partir de la picoline *N*-oxydée **79**.

II.C. Synthèse de l'espaceur central de type pyrrole **3**

La préparation du pyrrole diacide **3** nécessite une étape de réduction de cycle pyridazinique en cycle pyrrolique par voie électrochimique dont les principes et les résultats obtenus antérieurement à ce travail de thèse ont été rappelés dans le **chapitre I** (paragraphe **III.B.2.**). Il est cependant nécessaire d'énoncer et d'illustrer les différentes techniques analytiques et préparatives ainsi que le matériel utilisé pour cette étape d'électrochimie.

II.C.1. Techniques analytiques et préparatives en électrochimie

Il existe différentes techniques électrochimiques, dont deux ont été utilisées au cours de ce travail de thèse : la voltampérométrie cyclique à balayage linéaire de potentiel correspondant à une technique d'analyse électrochimique²⁴⁸ et la coulométrie (électrolyse préparative ou électrosynthèse), qui est une technique préparative de synthèse électrochimique.²⁴⁹

II.C.1.1. Technique analytique : la voltampérométrie cyclique

Le principe de la voltampérométrie cyclique à balayage linéaire de potentiel est d'imposer une rampe de potentiel à la surface d'une électrode de travail par rapport à une électrode de référence, afin de permettre à des réactions électrochimiques de prendre place par échange d'électrons. Le courant généré est mesuré entre l'électrode de travail et l'électrode auxiliaire. La cellule électrochimique utilisée au cours de la voltampérométrie cyclique comporte trois électrodes (**Figure 50**) :

- une électrode de travail : de surface plane en carbone vitreux (diamètre 2 mm)
- une électrode de référence : Electrode au Calomel Saturée (ECS, $E = 0.245 \text{ V/ENH}$)

²⁴⁸ Trémillon, B. *Electrochimie analytique et réactions en solution*; Masson: Paris, **1993**; Vol. 1.

²⁴⁹ a) Tallec, A. *Electrochimie organique Synthèses et mécanismes*; Masson: Paris, **1985**. b) Lund, H.; Hammerich, O. *Organic Electrochemistry*; New York ed.; Marcel Dekker: New York, **2001**.

- une électrode auxiliaire : fil de platine

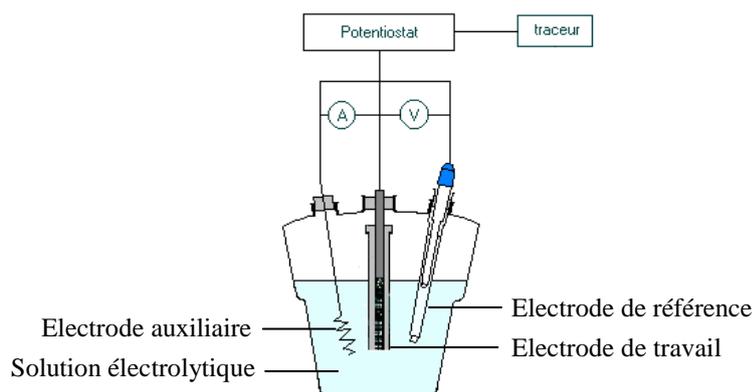


Figure 50 : Cellule électrochimique à trois électrodes

La solution électrolytique est composée d'un mélange de solvant qui dépend de la solubilité du substrat, d'un électrolyte support, non électroactif, pour assurer la conduction et sert également de source de protons (H_2SO_4 0,5 mol/L ou solution tampon acétique 0,5 mol/L, pH = 4.6) et de la substance électroactive à étudier. Les différentes études analytiques en voltampérométrie cyclique ont été réalisées à l'aide d'un potentiostat-galvanostat SP 300 (Biologic) piloté par le logiciel EC-Lab.

II.C.1.2. Technique préparative : la coulométrie

Les électrolyses préparatives ont été réalisées à potentiel contrôlé sur cathode de mercure (diamètre : 4,5 cm). En milieu aqueux acide, la réduction des protons en dihydrogène limite généralement le domaine d'électroactivité du côté cathodique. L'utilisation du mercure permet de repousser ce domaine vers des potentiels plus cathodiques (< -2 V/ECS).^{249a}

La cellule électrochimique est une cellule en H à compartiments séparés, du type de celle développée par le groupe de Lingane²⁵⁰ (**Figure 51**). Le compartiment cathodique dans lequel se déroule la réduction est séparé du compartiment anodique par un verre fritté, inerte chimiquement. Il permet les échanges électrolytiques entre les deux compartiments et évite l'oxydation du produit formé à l'anode.

²⁵⁰ Lingane, J. J.; Swain, C. G.; Fields, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1348-1353.

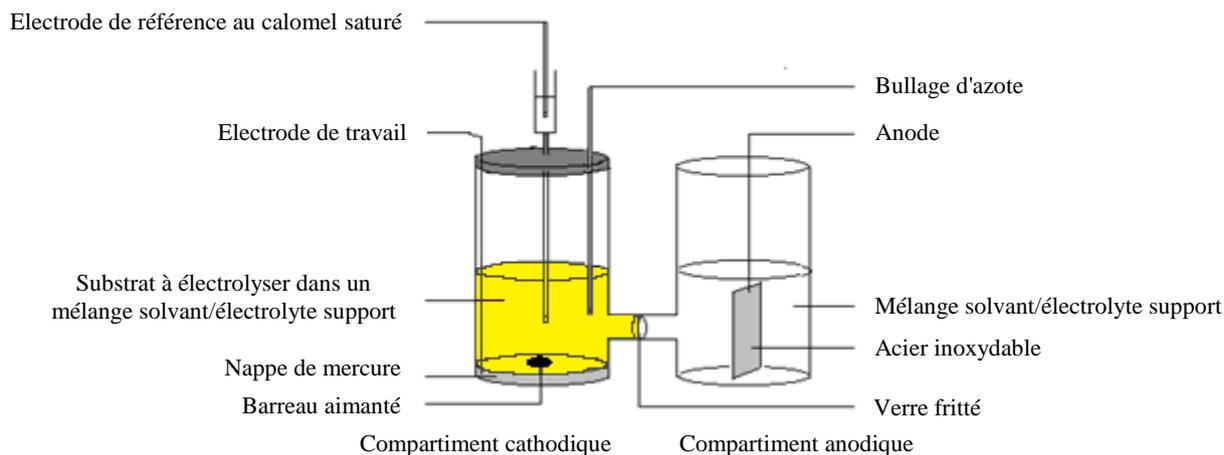


Figure 51 : Cellule électrochimique à compartiments séparés

Dans le compartiment cathodique sont placés le mélange solvant/électrolyte support (90 à 100 mL), le substrat à électrolyser, l'électrode de travail correspondant à une nappe de mercure et l'électrode de référence au calomel saturé. Dans le compartiment anodique, le même mélange solvant/électrolyte support est introduit ainsi que l'anode correspondant à une plaque d'acier inoxydable. Les électrolyses sont conduites à température ambiante, sous courant d'argon afin d'éliminer l'oxygène dissous et réductible à la cathode, et sous agitation. Le potentiel de travail est fixé par rapport à une électrode au calomel saturé ($E = 0,245$ V/ENH), à l'aide d'un potentiostat-galvanostat SP 300 (Biologic) piloté par le logiciel EC-Lab. Le nombre de coulombs nécessaire pour l'électrosynthèse peut être calculé à partir de la loi de Faraday : $Q = n.F.n_e$.

- Q : nombre de Coulombs (C)
- n : nombre de moles de substrat (mol)
- n_e : nombre d'électrons mis en jeu dans la réaction électrochimique
- F : constante de Faraday (96500 C/mol)

Le suivi des réactions est assuré par voltampérométrie cyclique sur électrode de carbone vitreux, directement dans le compartiment cathodique, pour faciliter les manipulations. En effet, les valeurs des potentiels de réduction des composés sont pratiquement les mêmes sur électrode de carbone vitreux (analytique), que sur électrode de mercure (préparatif), avec un décalage vers les valeurs anodiques de +0,04 V/ECS sur électrode de mercure. Lorsque cela était possible, un suivi CCM a été effectué sur plaque de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle comme éluant.

Enfin, le choix du solvant et de l'électrolyte support est essentiel pour mener à bien une réduction électrochimique. Le solvant doit répondre à trois critères principaux : dissoudre le réactif, dissoudre l'électrolyte support à une concentration minimum de 0,1 mol/L et être inerte aussi bien chimiquement qu'électrochimiquement dans le domaine d'électroactivité. Les principaux solvants organiques utilisés en électrochimie sont : l'acétonitrile, le DMF, le DMSO et les mélanges hydroalcooliques. L'électrolyte support est non-électroactif dans le domaine étudié et a pour rôle de conduire le courant de migration à travers la solution électrolytique. Les électrolytes supports sont des sels facilement dissociables, inorganiques (LiCl, NaClO₄, H₂SO₄) ou organiques de type R₄N⁺X⁻ (R = alkyle, X = Cl, Br, I, BF₄, PF₆, HSO₄).

L'étape de régression de cycle pyridazinique en cycle pyrrolique par voie électrochimique est réalisée dans le milieu binaire EtOH/Tampon acétique (pH = 4,6) (1/1). La pyridazine diacide **1** étant très peu soluble dans ce système de solvant, des modifications structurales sont apportées pour augmenter la solubilité, soit en milieu aqueux, soit en milieu organique. Nous nous sommes tournés vers l'estérification des deux fonctions acides carboxyliques de la pyridazine diacide **1** en introduisant les groupements adéquats.

II.C.2. Préparation des substrats à électrolyser

Nous avons, tout d'abord, tenté d'augmenter la solubilité en milieu aqueux. D'après la littérature, la solubilité de composés biologiquement actifs tels que des analogues de l'acide arachidonique²⁵¹ ou de la Céphalosporine G,²⁵² en milieu aqueux, est améliorée lorsque ces derniers sont fonctionnalisés sous la forme d'ester de la choline grâce à la présence de l'amine sous forme de sel (**Schéma 117**).

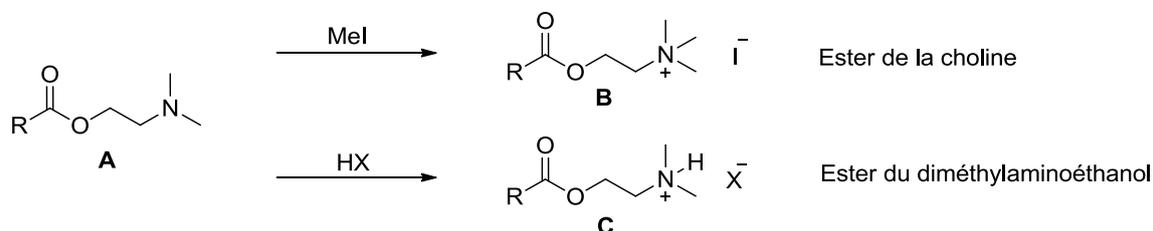


Schéma 117 : Esters de la choline et du diméthylaminoéthanol

²⁵¹ Bezuglov, V. V.; Zinchenko, G. N.; Nikitina, L. A.; Buznikov, G. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2001**, 27, 200-203.

²⁵² Serkov, I.; Bezuglov, V. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, 43, 103-106.

La synthèse s'effectue à partir de l'ester du diméthylaminoéthanol **A** en réalisant la quaternarisation de l'amine terminale par addition de iodométhane pour donner le sel **B**. Par analogie, l'intérêt, dans notre cas, de choisir cet ester du diméthylaminoéthanol **A** repose sur la présence de l'amine tertiaire protonable en milieu acide. Le sel **C** formé sera alors soluble dans la phase aqueuse de notre milieu EtOH/Tampon acétique (pH = 4,6) (1/1).

L'estérification est réalisée *via* la formation d'un chlorure d'acide préparé au reflux du SOCl₂ pendant 18 heures. Après évaporation du SOCl₂ en excès, l'addition de *N,N'*-diméthyléthanolamine (3,0 éq.) et de triéthylamine (6,0 éq.) dans le dichlorométhane à t.a. pendant 24 heures permet d'obtenir la pyridazine diester **88** avec un rendement modéré de 55% (**Schéma 118**).

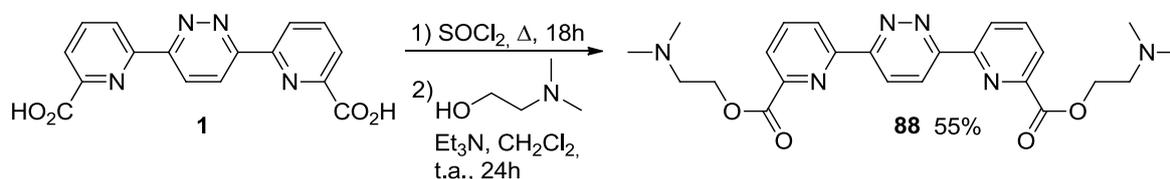


Schéma 118 : Synthèse de la pyridazine diester du diméthylaminoéthanol **88**

Nous avons également synthétisé une version liposoluble de la pyridazine diacide **1**. Nous nous sommes intéressés à un alcool possédant une longue chaîne carbonée, l'octanol. Comme précédemment, l'étape d'estérification se déroule *via* la formation d'un chlorure d'acide, qui après réaction avec l'octanol en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à t.a. pendant 24 heures, permet de préparer la pyridazine diester octylique **89** avec 88% de rendement (**Schéma 119**).

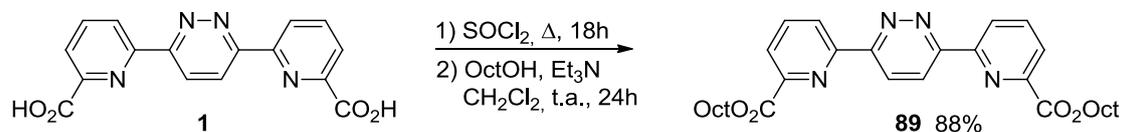


Schéma 119 : Synthèse de la pyridazine diester octylique **89**

La solubilité des pyridazines diester **88** et **89** a été testée dans le milieu EtOH/Tampon acétique (1/1). La pyridazine **88** ne pose aucun problème de solubilité alors que la pyridazine **89** flocule. Nous avons alors envisagé un nouveau milieu « plus organique », THF/Tampon acétique/Acétonitrile dans les proportions (5/4/1), qui a été défini lors d'études précédentes.¹¹ Dans ces conditions, la pyridazine diester octylique **89** est correctement solubilisée.

Grâce à des modifications structurales en fonctionnalisant la bispyridinylpyridazine diacide **1** par des fonctions esters et en adaptant le mélange de solvant utilisé en électrochimie, les problèmes de solubilités ont été solutionnés.

II.C.3. Etape de régression électrochimique des pyridazines diester **88** et **89**

Pour chacune des pyridazines diester **88** et **89**, une étude voltampérométrique a été réalisée afin de déterminer les potentiels de réduction du cycle pyridazinique en pyrrole et ainsi choisir un potentiel à imposer lors des électrolyses préparatives.

II.C.3.1. Electrolyse préparative de la pyridazine diester du 2-diméthylaminoéthanol **88**

Comme décrit précédemment dans le **chapitre I** (paragraphe **III.B.2.**), la réduction de la pyridazine diester **88** en pyrrole diester **90** devrait se dérouler selon un processus total à quatre électrons et à quatre protons (**Schéma 120**).

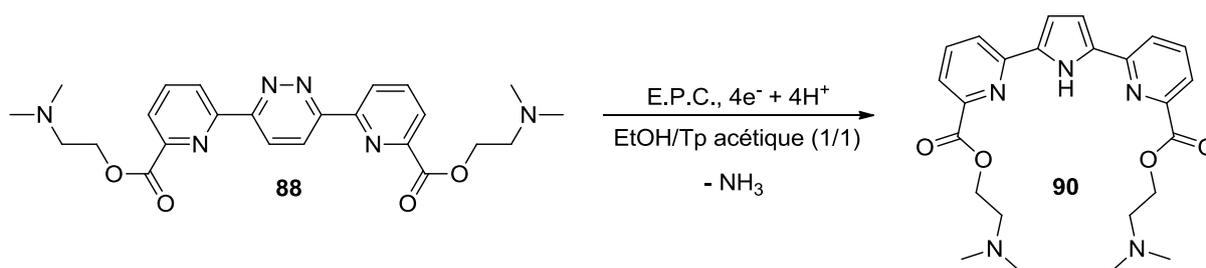


Schéma 120 : Régression par voie électrochimique de la pyridazine diester **88**

Le voltampérogramme de la pyridazine diester **88** présente un premier pic de réduction **I** à -0,91 V/ECS, suivi de deux pics proches **IIa** et **IIb**, respectivement à -1,09 et -1,16 V/ECS et d'une vague mal définie **III** vers -1,42 V/ECS (**Figure 52, a**).

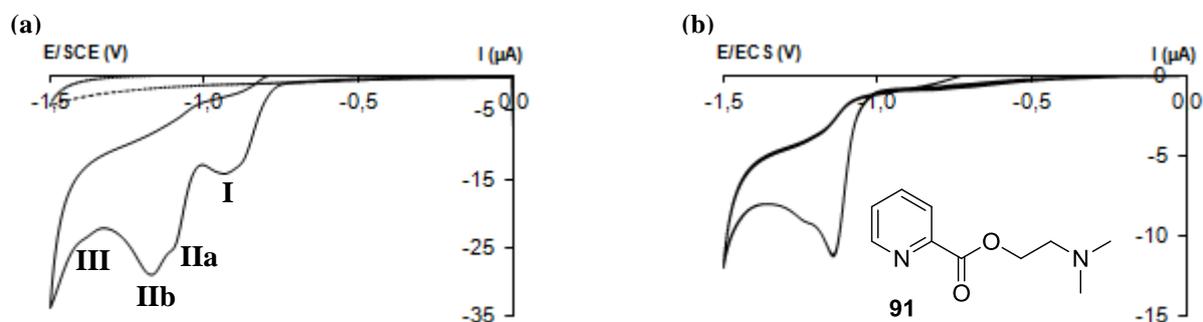


Figure 52 : Voltampérogrammes cycliques en milieu EtOH/Tp acétique (1/1) (---) de la pyridazine **88** (a) et de la pyridine **91** (b), $C = 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

En raison de la présence de fonctions esters, qui sont électroactives, il est difficile d'attribuer l'un de ces différents pics à la réduction de cette fonction. Le voltampérogramme cyclique du picolate de 2-(diméthylamino)éthyle **91** a été effectué afin de cibler l'ester et présente un pic à -1,15 V/ECS attribué à la réduction de cette fonction (**Figure 52, b**). Ainsi, par analogie avec les voltampérogrammes des bispyridinylpyridazines décrites dans le **chapitre I** (paragraphe **III.B.2.**), les différents pics sont attribués de la façon suivante :

- pic **I** : réduction du cycle pyridazinique en intermédiaire dihydropyridazinique,
- pic **IIa** : réduction de l'intermédiaire dihydropyridazinique en cycle pyrrolique,
- pic **IIb** : réduction de la fonction ester,
- pic **III** : réduction du cycle pyrrolique.

En se plaçant au second pic de réduction lors de l'électrolyse préparative pour obtenir directement le cycle pyrrolique (voir **Chapitre I**, paragraphe **III.B.2.**), il semble donc difficile de synthétiser le pyrrole diester **90** sans réduire les fonctions esters.

Un premier essai d'électrolyse préparative a alors été réalisé au niveau du potentiel du premier pic de réduction à -1,00 V/ECS avec une nappe de mercure comme électrode de travail. Dans ce cas, d'après le mécanisme décrit dans le **chapitre I** (paragraphe **III.B.2.**), la pyridazine diester **88** devrait conduire au pyrrole diester **90** par une réaction de dismutation de l'intermédiaire dihydropyridazinique. Le suivi de la réaction est effectué par voltampérométrie cyclique directement dans le compartiment cathodique à différents stades de l'électrosynthèse (0e⁻, 2e⁻ et 4e⁻ consommés) (**Figure 53**). Au cours de l'électrolyse, une diminution des pics **I** et **IIa** est observée ainsi que l'apparition du pic du pyrrole **III** témoignant d'une évolution de la réaction de régression.

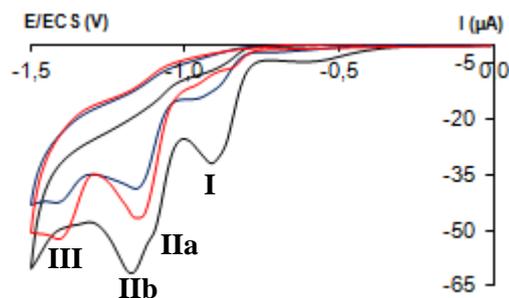


Figure 53 : Voltampérogrammes cycliques en milieu EtOH/Tp acétique (1/1) de la pyridazine **88** avant électrolyse (noir), après passage de deux électrons (bleu) et de quatre électrons (rouge),

$$C = 2,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}, v = 100 \text{ mV/s}$$

Après la consommation de quatre électrons par mole de substrat, la réaction est stoppée en raison d'un courant faradique faible (~ -2 mA). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le pyrrole diester **90** est obtenu en mélange inséparable avec la pyridazine diester **88** de départ dans un ratio de 75/25 déterminé par RMN ^1H . Le rendement en pyrrole diester **90** est estimé à 61%.

Afin d'obtenir une meilleure conversion, un deuxième essai a été tenté au potentiel de $-1,12$ V/ECS, situé juste après le pic de réduction **IIa** de la dihydropyridazine ($-1,09$ V/ECS) et avant le pic de réduction **IIIb** de l'ester ($-1,15$ V/ECS). Comme précédemment, un suivi de la réaction est effectué par voltampérométrie cyclique ($0e^-$, $3e^-$ et $5e^-$ consommés) (**Figure 54**). Au cours de l'électrolyse, le pic **I** diminue progressivement et le pic **III** du pyrrole apparait alors l'évolution du pic **IIa** est difficile à observer du fait de sa proximité avec le pic **IIIb**.

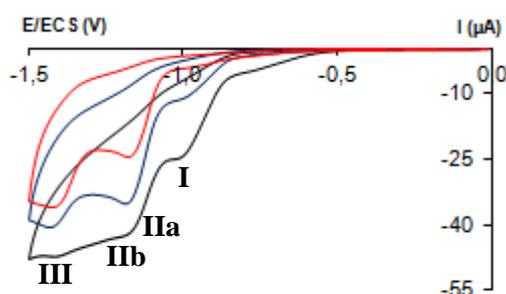


Figure 54 : Voltampérogrammes cycliques en milieu EtOH/Tp acétique (1/1) de la pyridazine **88** avant électrolyse (noir), après passage de trois électrons (bleu) et de cinq électrons (rouge),
 $C = 2,8 \cdot 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

La réaction est stoppée après la consommation de cinq électrons par mole de substrat, toujours en raison d'un courant faradique faible (~ -2 mA). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le pyrrole diester **90** est obtenu en mélange avec la pyridazine **88** de départ, dans un ratio amélioré de 85/15 déterminé par RMN ^1H . Le rendement en pyrrole diester **90** est plus faible que précédemment et est estimé à 47%.

A la vue de l'impossibilité de séparer la pyridazine **88** du pyrrole **90** par chromatographie sur gel de silice, la pyridazine diester octylique **89** a été mise dans les conditions d'électrolyse.

II.C.3.2. Electrolyse préparative de la pyridazine diester octylique **89**

La réduction de la pyridazine diester octylique **89** en pyrrole diester **92** est effectuée dans un mélange de solvant correspondant au système ternaire THF/Tampon acétique (pH = 4,6)/Acétonitrile (5/4/1), toujours selon un processus de consommation à quatre électrons et quatre protons (**Schéma 121**).

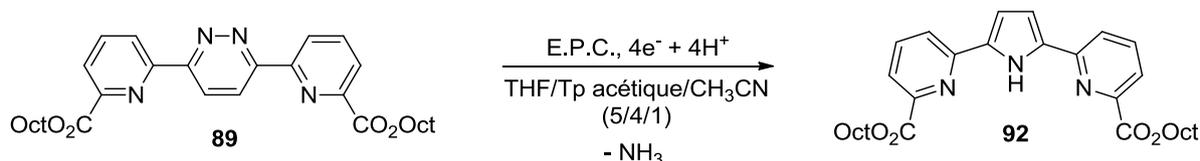


Schéma 121 : Régression par voie électrochimique de la pyridazine diester **89**

Le voltampérogramme de la pyridazine diester **89** présente un premier pic de réduction **I** à -1,00 V/ECS, attribué à la réduction du cycle pyridazinique en intermédiaire dihydropyridazinique, suivi d'un deuxième pic élargi **II** à -1,30 V/ECS et d'une vague **III** mal définie à -1,60 V/ECS, correspondant à la réduction du pyrrole **92** (**Figure 55, a**). Le pic **II** peut être attribué à la réduction de l'intermédiaire dihydropyridazinique mais également à la réduction de la fonction ester octylique puisque le voltampérogramme cyclique du picolinate d'octyle **93** présente un pic à -1,23 V/ECS attribué à la fonction ester (**Figure 55, b**).

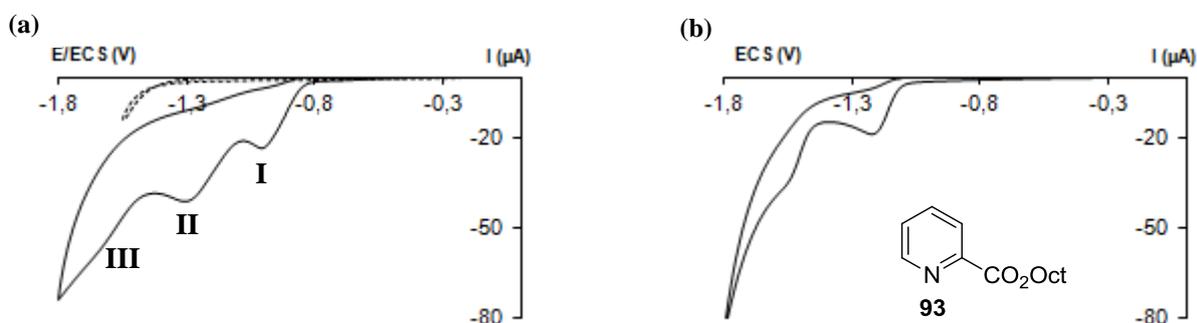


Figure 55 : Voltampérogramme cyclique en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) (---) de la pyridazine **89** (a) et de la pyridine **93** (b), C = 10⁻³ mol/L, v = 100 mV/s

Le premier essai d'électrolyse préparative a été réalisé au potentiel de -1,15 V/ECS, situé avant le second pic de réduction **II** (-1,30 V/ECS) afin de ne pas réduire la fonction ester octylique. Un suivi par voltampérométrie cyclique (0e⁻, 2e⁻ et 4e⁻ consommés) montre que les pics **I** et **II** diminuent alors que le pic **III** du pyrrole apparaît (**Figure 56**).

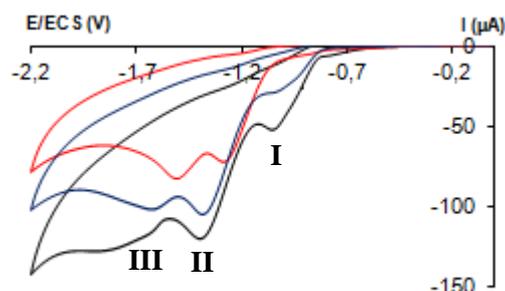


Figure 56 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) de la pyridazine **89** avant électrolyse (noir), après passage de deux électrons (bleu) et de quatre électrons (rouge), $C = 4,5 \cdot 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

Après la consommation de quatre électrons par mole de substrat, la réaction est stoppée en raison du faible courant faradique (~ -4 mA). Le spectre RMN ¹H du brut réactionnel indique la présence du pyrrole diester octylique **92** en mélange avec la pyridazine diester octylique **89** dans un ratio de 70/30 avec une séparation possible en raison de R_f assez éloignés. Après purification sur colonne de gel de silice, le pyrrole diester octylique **92** est obtenu avec un rendement de 51%.

Un deuxième essai d'électrolyse a tout de même été tenté au potentiel du second pic de réduction à -1,30 V/ECS. La disparition progressive des deux pics **I** et **II** ainsi que l'augmentation en intensité du pic **III** du pyrrole sont observées pendant l'électrolyse (**Figure 57**).

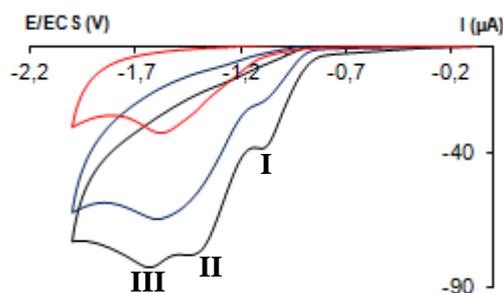


Figure 57 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) de la pyridazine **89** avant électrolyse (noir), après passage de deux électrons (bleu) et de cinq électrons (rouge), $C = 4,0 \cdot 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

La réaction est stoppée après la consommation de cinq électrons par mole de substrat puisque les deux premiers pics de réduction **I** et **II** ont totalement disparus. Le ratio entre le

pyrrole **92** et la pyridazine **89** est de 80/20 avec un rendement de 28% en pyrrole **92**. Ce rendement modéré est certainement dû à la réduction de la fonction ester octylique.

En récapitulatif, tous les résultats d'électrolyses des pyridazines diester **88** et **99** sont répertoriées dans le **Tableau 22** et nous ont permis de synthétiser le pyrrole diester **92** avec un rendement satisfaisant de 51% (**Tableau 22**, entrée 3).

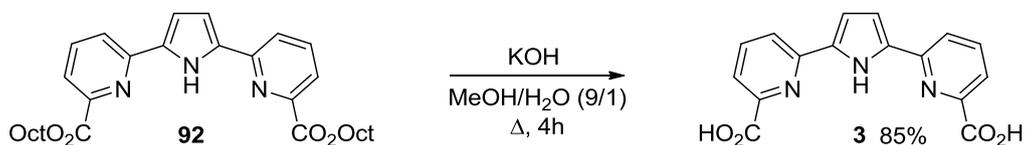
Tableau 22

Entrée	Pyridazine (C mol/L)	Potentiel imposé (V)	Ratio pyr/pyl	Rdt pyrrole (%)
1	88 ($2,2 \cdot 10^{-3}$)	-1,00 (pic I)	75/25	61 (estimation)
2	88 ($2,8 \cdot 10^{-3}$)	-1,12 (pic II)	85/15	47 (estimation)
3	89 ($4,5 \cdot 10^{-3}$)	-1,15 (pic I)	70/30	51
4	89 ($4,0 \cdot 10^{-3}$)	-1,30 (pic II)	80/20	28

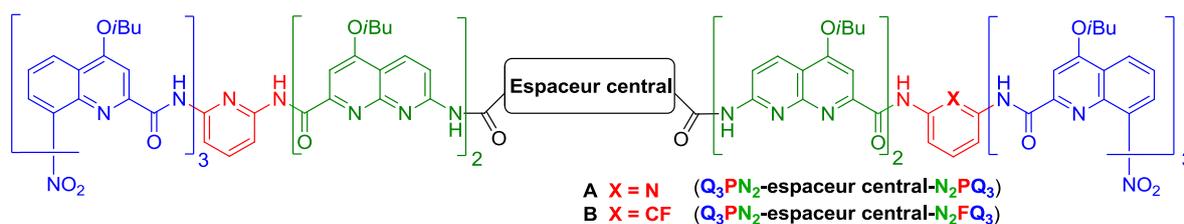
Afin de parvenir à l'espaceur central pyrrolique **3**, il reste à réaliser la saponification.

II.C.4. Etape de saponification

La coupure des deux fonctions esters octyliques du pyrrole **92** s'effectue dans des conditions standards de saponification, en présence d'hydroxyde de potassium (4 éq.) dans un mélange MeOH/H₂O (9/1) au reflux pendant quatre heures (**Schéma 122**). Après précipitation en milieu acide (pH = 3), le pyrrole diacide **3** est obtenu avec un rendement de 85%.

Schéma 122 : Synthèse du pyrrole diacide **3**

Au final, l'espaceur central **3** a été préparé avec un rendement global de 21% sur dix étapes à partir de la picoline *N*-oxydée **79**. Les espaceurs centraux **1**, **2** et **3** ont ensuite été insérés dans les foldamères de troisième génération **A** ou **B** dont l'objectif est d'encapsuler de manière spécifique des substrats d'intérêts biologiques (**Figure 58**).

Figure 58 : Foldamères de troisième génération **A** et **B**

III. Etude d'encapsulation par des foldamères de troisième génération

Les travaux, décrits dans ce paragraphe, ont été réalisés au sein du groupe du Dr. I. Huc, notamment par le Dr. Yann Ferrand (Chargé de recherche), à l'IECB (Institut Européen de Chimie et Biologie) situé à Bordeaux et s'intègrent autour du projet ANR blanc « Foldapsules ». Nous nous limiterons, dans ce document, aux résultats qui ont été publiés sur l'encapsulation de substrats par des foldamères de troisième génération possédant l'espaceur central de type pyridazine diacide **1**.²⁰ Tout d'abord, la stratégie de synthèse de ces foldamères sera présentée, suivie des études d'encapsulation.

III.A. Stratégie de synthèse des foldamères de troisième génération

La préparation des foldamères de troisième génération se présente sous la forme d'une méthodologie de synthèse peptidique comme dans le cas des foldamères de première et de seconde générations.¹⁸⁻¹⁹ Chaque unité, symbolisée par leur couleur respective (carré bleu : quinoléine **Q**, carré rouge : pyridine **P**, carré vert : naphtyridine **N** et carré noir : espaceur central **1**), est liée par des liaisons amidiques selon la stratégie présentée sur la **Figure 59**. La synthèse convergente du foldamère **94** se déroule en trois étapes clés de la manière suivante : un couplage entre l'amine de la H₂N-**P**-NH₂ et l'acide carboxylique de la HO₂C-**N**₂-Boc, donne l'enchaînement H₂N-**PN**₂-Boc (**étape 1**), dont l'amine est couplée au chlorure d'acide **Q**₃-COCl afin d'atteindre l'oligoamide **Q**₃**PN**₂-Boc (**étape 2**). Après coupure du groupement Boc, l'amine libérée est couplée au dichlorure d'acide de la bispyridinylpyridazine **1** (**pyr-pyz-pyr**) afin d'obtenir la capsule **94** (**étape 3**).

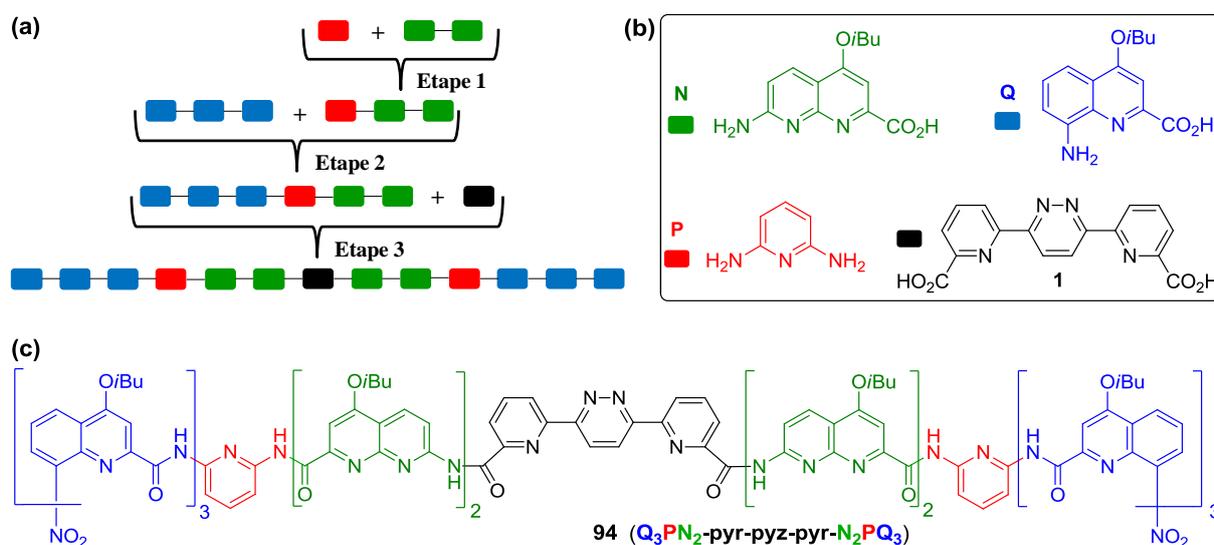


Figure 59 : Stratégie de synthèse des foldamères (a), monomères utilisés (b) et foldamère **94** (c)

La structure RX du foldamère **94** a permis de déterminer certaines de ses caractéristiques physicochimiques (**Figure 60**). Le volume de la cavité est de 109 \AA^3 en comparaison des capsules de première et seconde génération avec respectivement des volumes de 21 et 71 \AA^3 . L'angle de courbure de l'espaceur central est de 75° alors que théoriquement, un angle de 60° avait été prévu et le diamètre de l'hélice est de $8,95 \text{ \AA}$.

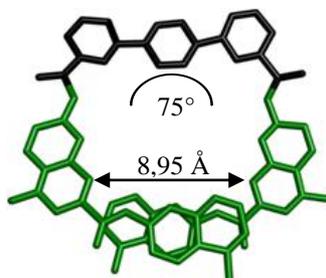


Figure 60 : Structure RX du foldamère **94**

III.B. Etude d'encapsulation par le foldamère de troisième génération **94**

L'étude d'encapsulation est suivie par titrage par RMN ^1H du foldamère par un substrat donné. Cette méthode permet d'évaluer la constante d'association K_a du substrat dans le foldamère, par des formules mathématiques présentées dans l'**annexe A**, lorsque le système est à l'équilibre ainsi que la diastéréosélectivité dans la mesure où le substrat possède un à plusieurs centres asymétriques (aspects qualitatif et quantitatif). Le titrage par dichroïsme circulaire permet d'observer la présence ou non d'une stéréosélectivité ainsi que l'état d'équilibre du système substrat-foldamère (aspect qualitatif). La diffraction des rayons X permet, quant à elle, de déterminer quel système substrat-foldamère s'est formé.

Les études d'encapsulation ont été réalisées avec le foldamère de troisième génération **94** en présence de divers acides carboxyliques chiraux comme les acides D/L- et *méso*-tartriques, les acides D/L-maliques ou l'acide L-lactique (**Figure 61**).²⁰

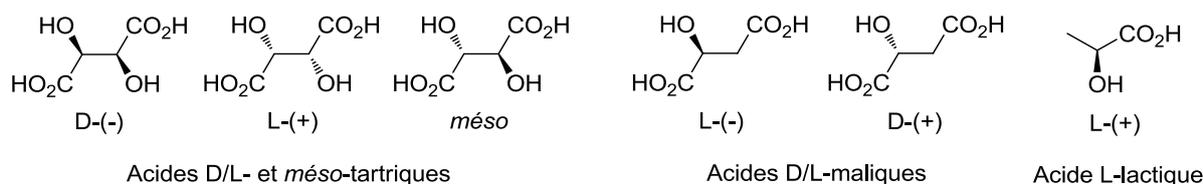


Figure 61 : Représentations des acides carboxyliques chiraux encapsulés

Il est important de rappeler que le mécanisme de reconnaissance moléculaire requiert une hélice capable de se déplier partiellement afin d'accueillir le substrat au centre de la cavité. L'équilibre du système dépend des constantes d'association K_a et de dissociation K_d du substrat dans le foldamère (**Figure 62**). Si le paramètre K_a est 10^3 plus élevé que le paramètre K_d , il est admis que le substrat est reconnu spécifiquement par le foldamère et qu'il n'est pas en compétition avec les molécules de solvant.

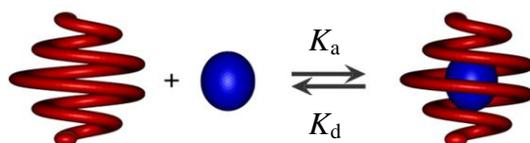


Figure 62 : Représentation de la capture et du relargage d'une molécule invitée par une hélice

Tout d'abord, le titrage du foldamère **94** par les acides D/L-tartriques a été effectué par RMN ^1H dans le milieu $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ (99/1) dont le DMSO sert à dissoudre le substrat (**Figure 63**). Le suivi RMN ^1H montre des changements compatibles avec l'émergence d'un complexe hôte-invité (●) en échange avec l'hôte libre (○).

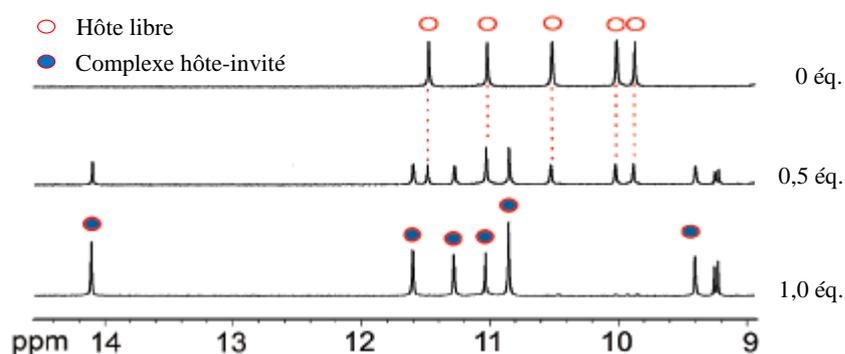


Figure 63 : Spectres RMN ^1H du foldamère **94** (2 mM, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 99/1, 298 K) en présence de 0 ; 0,5 et 1,0 éq. d'acide D/L-tartrique

Le titrage se fait par ajout progressif d'acides D/L-tartriques et les spectres RMN ^1H sont enregistrés à l'équilibre. Après addition de 0,5 équivalents d'acides D/L-tartriques, un nouveau jeu de signaux, correspondant au complexe hôte-invité (●), apparaît. Puis, en présence d'un équivalent d'acides D/L-tartriques, les signaux du foldamère **94** libre (○) ont complètement disparu, indiquant une constante d'association très élevée, impossible à mesurer par RMN ($> 10^6$ L/mol). Il est intéressant de noter que le complexe hôte-invité (●) a émergé comme un ensemble unique de signaux, ce qui suggère qu'il est présent sous la forme

d'un seul diastéréoisomère dans un excès diastéréoisomérique supérieur à 99%. Chaque énantiomère de l'acide tartrique semble être encapsulé par une hélice avec une hélicité donnée.

Puis, la diastéréosélectivité a été qualitativement étudiée par le titrage du foldamère **94** par dichroïsme circulaire en présence des acides D- ou L-tartriques purs (**Figure 64**).

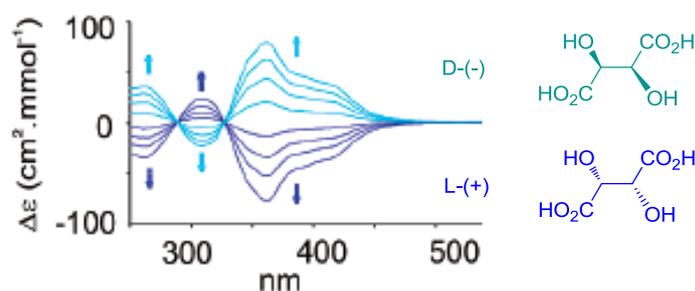


Figure 64 : Spectres DC du foldamère **94** (40 μM , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 99/1, 298 K) en présence de 0,3 ; 0,5 ; 0,7 et 1,0 éq. d'acides D- ou L-tartriques

Les spectres DC sont enregistrés en ajoutant progressivement l'acide D- ou L-tartrique. L'augmentation progressive en intensité du spectre induit dans une seule direction indique l'encapsulation de l'acide D- ou L-tartrique dans les formes P ou M du foldamère qui se trouvaient au préalable à l'équilibre. Il apparaît donc qu'un énantiomère de l'acide tartrique contrôle totalement l'hélicité de la capsule vers une seule forme.

L'obtention de clichés RX du complexe, à l'état solide, a permis de déterminer le diastéréoisomère qui est formé en présence des acides D- ou L-tartriques (**Figure 65**).

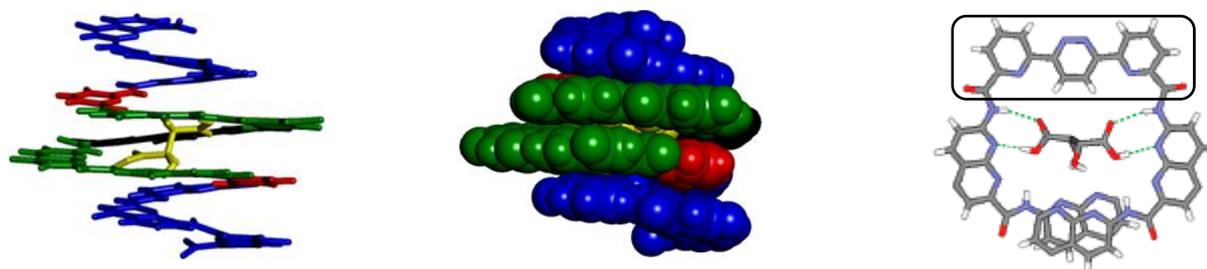


Figure 65 : Représentations de structures RX du complexe acide L-tartrique dans la cavité de la forme M du foldamère **94**

Les résultats montrent que l'hélice M complexe l'acide L-tartrique alors que l'hélice P complexe l'autre énantiomère. De plus, la reconnaissance moléculaire met en jeu des liaisons

hydrogènes d'une part, entre les fonctions acides carboxyliques de l'acide tartrique et l'unité 7-aminonaphthyridine **N**, et d'autre part, entre les fonctions hydroxyles du substrat et l'amide portée par le noyau pyridinique **P**.

Pour évaluer la sélectivité du foldamère **94**, ce dernier a été titré par RMN ^1H avec des molécules qui ont des structures proches de l'acide tartrique. Les constantes d'association K_a ainsi que les excès diastéréoisomériques (ed) ont été déterminés et sont répertoriés dans le **Tableau 23**.

Tableau 23

Entrée	Molécules invitées	K_a (L/mol) ^a	ed (%)
1	acide D/L-tartrique	5300	> 99
2	acide <i>méso</i> -tartrique	400	-
3	acide D/L-malique	70	52
4	acide succinique	< 1	-
5	acide malonique	22	-
6	acide L-lactique	< 1	-

^a K_a mesuré dans le milieu $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90/10.

Afin de diminuer les constantes d'association à un niveau auquel la RMN ^1H est capable de les mesurer, la proportion de $\text{DMSO-}d_6$ a été augmentée ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90/10). En effet, le DMSO possède une grande affinité pour le foldamère **94** ce qui lui permet d'être en compétition avec l'acide tartrique. Dans ce système de solvant, le K_a des acides D/L-tartriques est de 5300 L/mol (**Tableau 23**, entrée 1). La modification de l'orientation d'un seul groupe hydroxyle (acide *méso*-tartrique) réduit le K_a d'un facteur de 13 (**Tableau 23**, entrée 2). Les spectres RMN ^1H ont montré que la reconnaissance moléculaire ne se fait plus qu'avec une seule fonction acide carboxylique en comparaison des deux mises en jeu avec l'acide D/L-tartrique. La suppression d'un groupe hydroxyle (acides D/L-maliques) réduit le K_a d'un facteur 100 ainsi que l'excès diastéréoisomérique (**Tableau 23**, entrée 3). Enfin, les mono- et diacides structurellement plus éloignés de l'acide tartrique, tels que les acides succinique, malonique et L-lactique, ont montré des K_a encore plus faibles sans reconnaissance moléculaire spécifique (**Tableau 23**, entrées 4 à 6).

Un chemin réactionnel, tenant compte des différentes expériences menées, a été proposé afin d'illustrer le mécanisme de formation des complexes hélice P avec l'acide D-tartrique et hélice M avec l'acide L-tartrique (**Figure 66**).

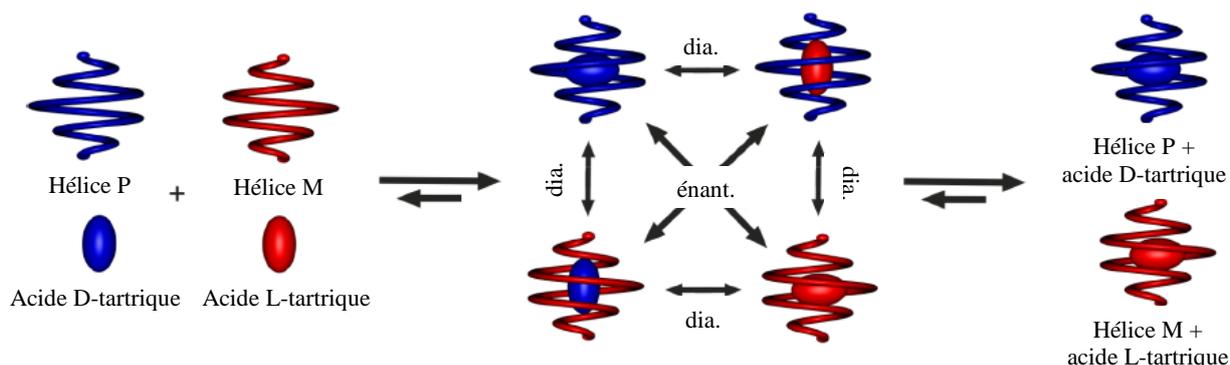


Figure 66 : Représentation schématique de l'encapsulation d'un mélange racémique d'acides D- et L-tartriques dans un mélange racémique des formes P et M du foldamère **94**

Au cours de la reconnaissance moléculaire, la molécule d'acide tartrique chirale ne distingue pas la chiralité P ou M d'une hélice et peut donc pénétrer dans l'une ou l'autre à des vitesses comparables pour former un mélange de complexes appariés (hélice et molécule de la même couleur) et désappariés (hélice et molécule de couleurs différentes). En raison de leur plus grande stabilité, les complexes appariés se dissocient à un rythme plus lent que les complexes désappariés pour ne former uniquement que les complexes appariés à l'équilibre. La vitesse de relargage des molécules invitées semble être à l'origine de la chiralité.

Pour contrôler la chiralité de la capsule et encapsuler un seul énantiomère de l'acide tartrique, une capsule chirale a été synthétisée.

III.C. Etude d'encapsulation par le foldamère de troisième génération **95**

Afin d'obtenir préférentiellement l'énantiomère P de l'hélice, l'inducteur chiral (1*S*)-camphanyl a été inséré dans le foldamère **95**, à la place des fonctions nitro de la capsule **94** (**Figure 67**).

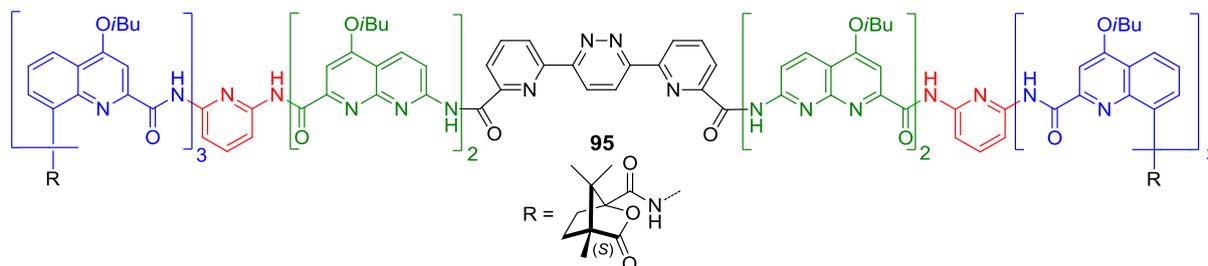


Figure 67 : Structure du foldamère **95** possédant à ses extrémités des unités (1*S*)-camphanyles

La structure RX à l'état solide de la capsule **95** vide indique que l'hélice se trouve uniquement sous la forme P (**Figure 68**).



Figure 68 : Structure RX du foldamère **95** avec les unités (1*S*)-camphanyles représentées en jaune

En se basant sur les études d'encapsulation du foldamère **94**, la capsule **95** devrait encapsuler préférentiellement l'acide D-tartrique pour former le complexe apparié et l'acide L-tartrique pour former le complexe désapparié (**Schéma 123**).

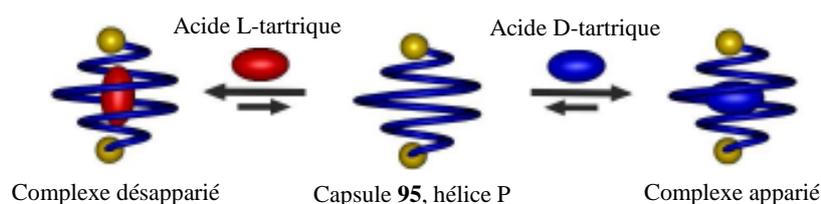


Schéma 123 : Représentation schématique de l'encapsulation d'un mélange racémique d'acide D- et L-tartrique par le foldamère **95**

Le titrage du foldamère **95** par chacun des deux énantiomères de l'acide tartrique a été effectué par RMN ^1H dans le milieu $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ (99/1) (**Figure 69**). Les spectres RMN ^1H sont enregistrés lorsque l'équilibre est atteint.

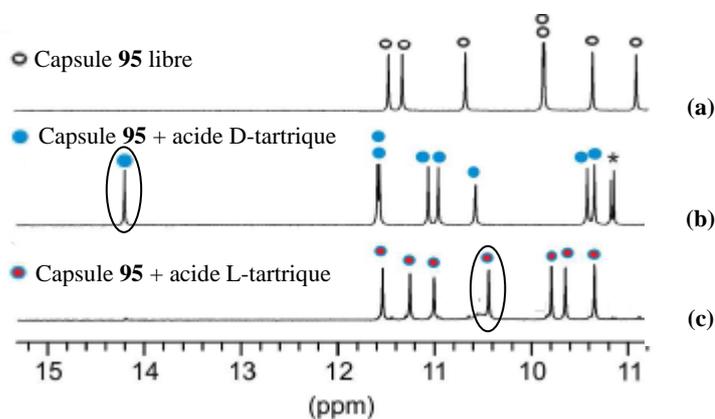


Figure 69 : Spectres RMN ^1H du foldamère **95** (2 mM, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 99/1, 298 K) vide (**a**), en présence de 1,1 éq. d'acide D-tartrique (**b**) et en présence de 1,1 éq. d'acide L-tartrique (**c**)

Les signaux caractéristiques de la capsule **95** libre sont représentés par des cercles noirs vides (**Figure 69, a**). Après addition de 1,1 équivalents d'acide D-tartrique, un nouveau jeu de signaux, correspondant à la capsule complexée (●), apparaît avec la disparition totale des signaux de la capsule **95** libre (○) (**Figure 69, b**). Cette espèce correspond au complexe apparié hélice P avec l'acide D-tartrique. Le titrage avec l'acide L-tartrique donne lieu à un nouvel ensemble de signaux correspondant à un autre foldamère complexé (■) (**Figure 69, c**). La différence la plus notable est le déplacement du signal à 14,1 ppm (**Figure 69, b**), indiquant que l'hydrogène de la fonction acide carboxylique de l'acide D-tartrique est impliqué dans une liaison hydrogène forte avec l'azote de la naphtyridine N du foldamère P, vers 10,5 ppm (**Figure 69, c**), ce qui suggère une liaison hydrogène plus faible entre le foldamère P et l'acide L-tartrique pour former le complexe désapparié.

En vue de déterminer la stabilité respective des deux complexes diastéréoisomériques, hélice P avec l'acide D-tartrique et hélice P avec l'acide L-tartrique, un environnement plus concurrentiel de solvant a été utilisé (10% DMSO- d_6 dans $CDCl_3$). Dans ce mélange, les valeurs de K_a pour les acides D- et L-tartriques ont été respectivement jugées à 9000 et 800 L/mol. Ces valeurs de K_a confirment que le foldamère **95** avec l'acide D-tartrique est le complexe apparié et avec l'acide L-tartrique, le complexe désapparié.

Pour valoriser ces travaux sur l'encapsulation sélective de l'acide tartrique, nous avons pensé à un concept alliant l'encapsulation puis le relargage de substrat. Il est alors nécessaire de synthétiser le foldamère de troisième génération **96** avec comme espaceur central, le bispyridinylpyrrole **3** (**pyr-pyl-pyr**) qui devrait posséder un volume de cavité inférieur au foldamère **94** (**Figure 70**).

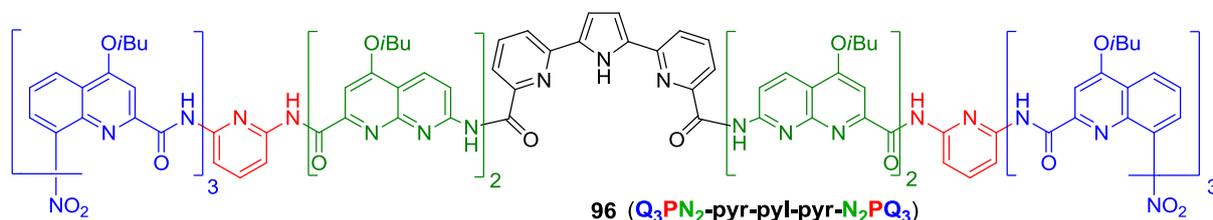


Figure 70 : Foldamère de troisième génération **96**

L'objectif est de détenir une référence de façon à pouvoir suivre les expériences d'électrolyse en configuration foldamère (**Schéma 124**).

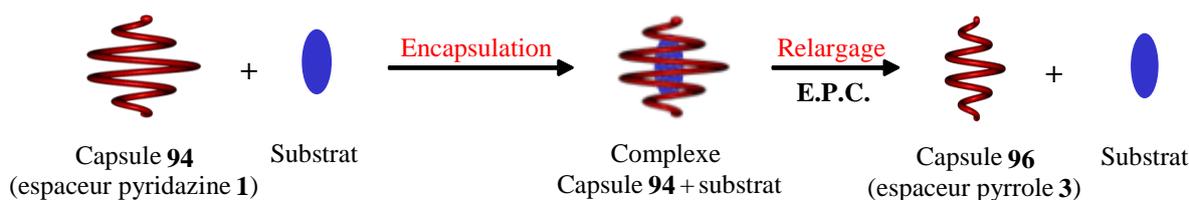


Schéma 124 : Concept d'encapsulation et de relargage de substrat par les foldamères **94** et **96**

Le concept est de pouvoir piéger un substrat par le foldamère **94** (espaceur central pyridazine **1**) pour former le complexe capsule **94** + substrat. Puis, après réduction du cycle pyridazinique en pyrrole, la capsule **96** (espaceur central pyrrole **3**) qui posséderait un volume de cavité restreint, serait obtenue et devrait avoir une moins bonne affinité avec le substrat en le relarguant. Des tests de régression électrochimique de la capsule **94** en capsule **96** ont alors été entrepris afin de valider ce concept.

IV. Tests de réduction du foldamère de type pyridazine **94**

Tout d'abord, une étude analytique par voltampérométrie cyclique a été effectuée afin d'analyser les différents pics de réduction du foldamère **94** au préalable des tests de réduction par voie électrochimique (**Figure 71**).

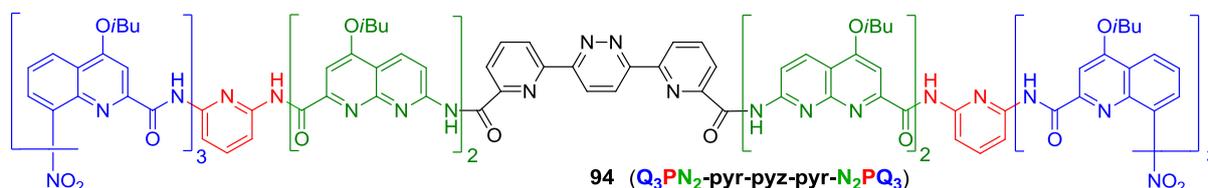


Figure 71 : Foldamère de troisième génération **94**

IV.A. Etude analytique par voltampérométrie cyclique

L'étude analytique par voltampérométrie de la capsule **94** (courbe noire) est réalisée dans le milieu ternaire THF/Tp acétique (pH = 4,6)/Acétonitrile (5/4/1) à une concentration de $5,5 \cdot 10^{-4}$ mol/L (**Figure 72**). Le voltampérogramme présente trois pics de réduction : un premier pic **I** à -0,94 V/ECS suivi de deux autres pics mal définis **II** et **III** vers -1,30 et -1,65 V/ECS. Etant donné la présence de deux fonctions nitro, électroactives, le voltampérogramme du nitrobenzène (courbe rouge) a été effectué dans les mêmes conditions expérimentales et présente un pic à -0,80 V/ECS correspondant à la réduction de la fonction nitro.

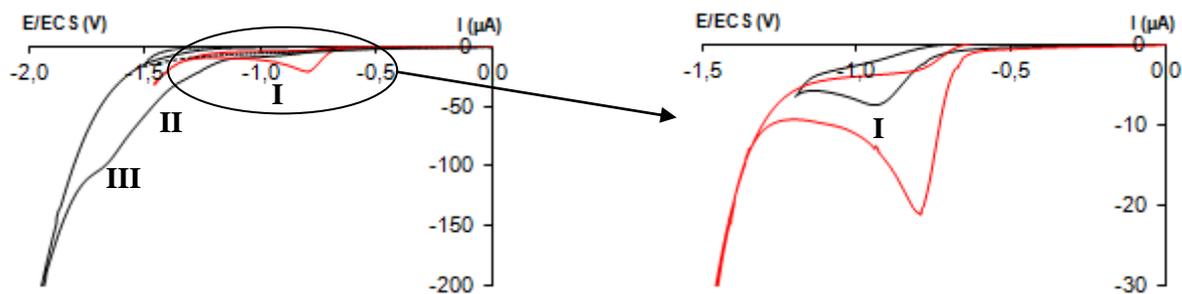


Figure 72 : Voltampérommes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) (---) de la capsule **94** (noir) et du nitrobenzène (rouge), $C = 5,5 \cdot 10^{-4}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

Par analogie avec le voltampéromme du nitrobenzène, le pic **I** (-0,94 V/ECS) de la capsule **94** correspond à la réduction du groupement nitro présent aux extrémités de l'oligoamide. Les pics de réduction **II** et **III** correspondent alors respectivement à la réduction du cycle pyridazinique en intermédiaire dihydropyridazinique puis en cycle pyrrolique. Aucun test d'électrolyse préparative aux pics **II** ou **III** n'a été réalisé puisque les fonctions nitro seraient certainement réduites. Pour les premières études d'électrolyse, il est nécessaire que seul le cycle pyridazinique de la capsule soit électroactif. Un nouveau foldamère **97**, dont les groupements nitro ont été substitués par des groupements NH-acétyles, théoriquement non-électroactifs, a alors été préparé (**Figure 73**).

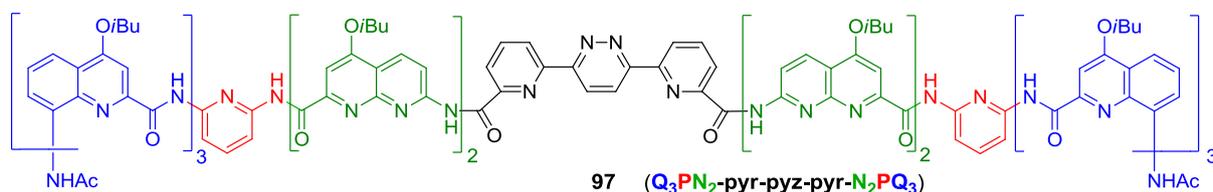


Figure 73 : Foldamère de troisième génération **97**

Les voltampérommes de la capsule **97** (courbe noire) ainsi que de l'acétanilide (courbe rouge), pour vérifier l'électroactivité du groupement NH-acétyle, sont obtenus dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment (**Figure 74**). Pour la capsule **97**, deux pics de réduction **I** et **II** sont observés respectivement à -1,41 et -1,57 V/ECS, alors que l'acétanilide n'est pas électroactif dans le domaine de potentiel étudié. Nous pouvons donc en déduire que les pics **I** et **II** correspondent vraisemblablement à la réduction du cycle pyridazinique du foldamère. La capsule **97** a alors été choisie pour le test d'électrolyse préparative.

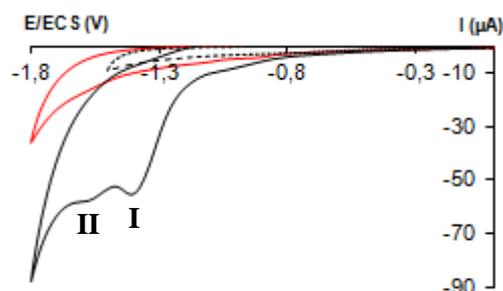


Figure 74 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) (---) de la capsule **97** (noir) et de l'acétanilide (rouge), C = 3,6.10⁻⁴ mol/L, v = 100 mV/s

IV.B. Test d'électrolyse préparative

Lors d'une électrolyse préparative, les concentrations optimales sont de l'ordre de 10⁻³ mol/L. La faible quantité de capsule **97** disponible (20 mg) implique une concentration de 8.10⁻⁵ mol/L dans la cellule électrochimique à compartiments séparés possédant un volume de solvant de 100 mL et présentée dans le paragraphe **II.C.1.2.** (**Figure 51**). Un nouveau montage a alors été élaboré afin de travailler sur des plus petites quantités de solvant, de l'ordre de 10 mL, permettant de se rapprocher des concentrations adéquates (**Figure 75**).

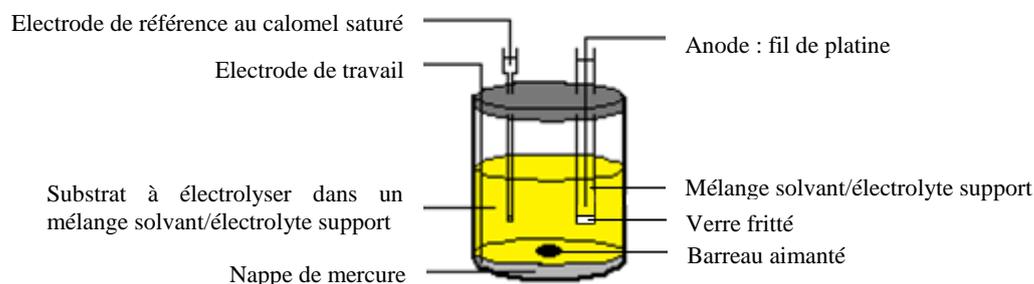


Figure 75 : Nouvelle cellule électrochimique à compartiments séparés

La cellule comporte un compartiment cathodique composé d'une électrode de travail au mercure, d'une électrode de référence au calomel saturé, et du substrat à électrolyser dissous dans le mélange solvant/électrolyte support. Le compartiment anodique, inséré dans le compartiment cathodique, correspond à un tube en verre avec un fritté et est constitué d'un fil de platine comme électrode auxiliaire et du même système de solvant.

Un test d'électrolyse préparative de la capsule **97** a été réalisé dans ces nouvelles conditions opératoires dans 10 mL du milieu ternaire THF/tampon acétique (pH = 4,6)/Acétonitrile (5/4/1) à une concentration de 5,5.10⁻⁴ mol/L. Le potentiel de réduction a été

fixé à -1,60 V/ECS, juste après le second pic de réduction **II** (-1,57 V/ECS). Le suivi de la réaction est effectué par voltampérométrie cyclique directement dans le compartiment cathodique à différents stades de l'électrosynthèse ($0e^-$, $55e^-$ et $108e^-$ consommés) (**Figure 76**). Une diminution des deux pics de réduction **I** et **II** est observée indiquant une évolution de la réaction pendant l'électrolyse. Cependant, le pic correspondant au pyrrole n'apparaît pas dans cette fenêtre de potentiels compris entre -1,8 et 0 V/ECS car il devrait certainement être situé à des potentiels plus cathodiques.

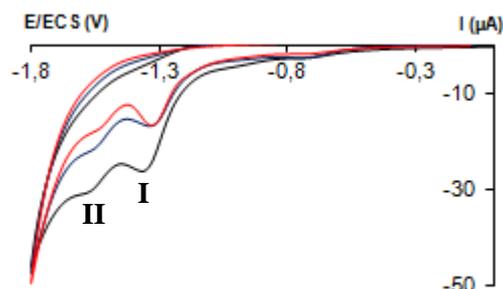


Figure 76 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/ CH_3CN de la capsule **97** avant électrolyse (noir), après passage de 55 électrons (bleu) et de 108 électrons (rouge), $C = 5,5 \cdot 10^{-4}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

Selon nos prédictions, la réduction du cycle pyridazinique en cycle pyrrolique devrait se dérouler selon un processus total de consommation de quatre électrons et de quatre protons. En raison de la très faible concentration en capsule **97** lors de l'électrolyse, il existe un courant faradique également très faible, proche du courant capacitif du solvant, d'où un nombre excessif d'électrons consommés (55 et $108 e^-$). Cependant, au cours de l'électrolyse, il n'est pas observé une disparition totale des pics de réduction **I** et **II** de la pyridazine de la capsule **97**. La réaction est tout de même stoppée puis des analyses par RMN ^1H , MALDI-TOF et CLHP du brut réactionnel ont été effectuées mais n'ont pas indiquées la présence de la capsule pyrrole voulue. Il est possible que le cycle pyridazinique de la capsule **97** ne soit pas accessible à l'électrode de travail ce qui rend la réduction difficile voire impossible. Il serait, tout de même, intéressant de refaire l'électrolyse à plus forte concentration en capsule **97** afin d'améliorer les conditions d'électrolyse.

Pour le moment, nous ne disposons que de 20 mg de capsule pyridazine **97**. Un test de régression a alors été envisagé par voie chimique dans les conditions développées principalement par Boger (Zn, acide acétique).¹⁶⁵

IV.C. Test de réduction par voie chimique

La régression du cycle pyridazinique de la capsule **97** a été initiée en présence de zinc (20 éq.) dans l'acide acétique à reflux pendant quatre heures (**Schéma 125**). Dans ces conditions, la capsule pyrrole **98** est bien obtenue avec un rendement de 50%.

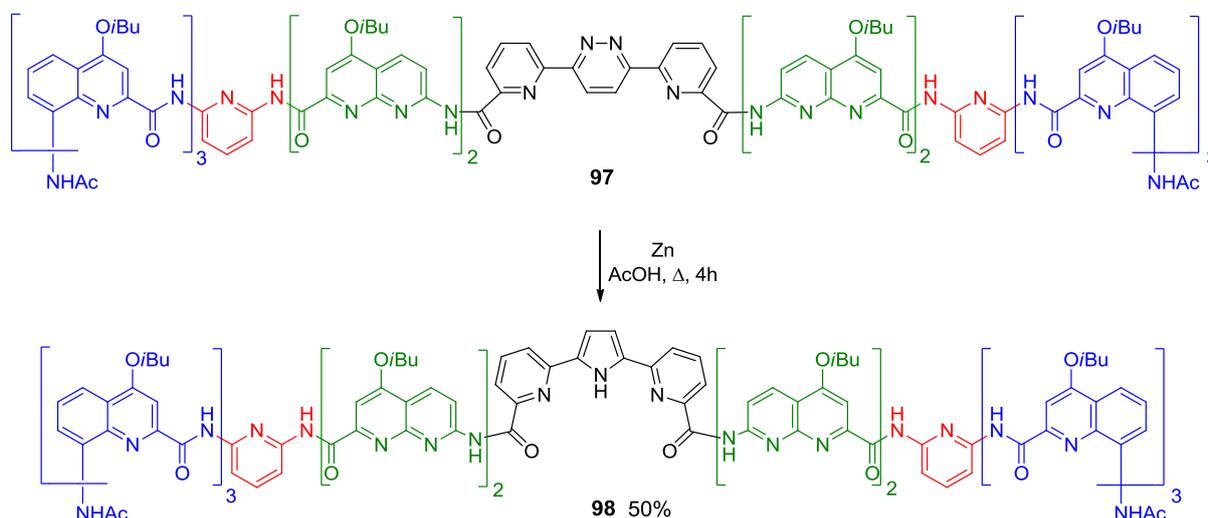


Schéma 125 : Régression par voie chimique du cycle pyridazinique du foldamère **97**

Le concept d'encapsulation et de relargage de substrat décrit précédemment peut être validé en effectuant des études d'encapsulation sur la capsule pyrrole afin de déterminer si le volume de la capsule a bien diminué. Ces études sont actuellement en cours et correspondent aux travaux de Guillaume Lautrette, doctorant dans le groupe du Dr. I. Huc à l'IECB.

V. Conclusion générale du Chapitre III

L'objectif de cette partie de mes travaux de thèse était la préparation de nouveaux espaceurs centraux à base de cycle pyridazinique **1** et **2** ou pyrrolique **3** pour le développement de foldamères de troisième génération de type oligoamide, préparé au sein du groupe du Dr. I. Huc à l'IECB de Bordeaux (**Figure 77**).

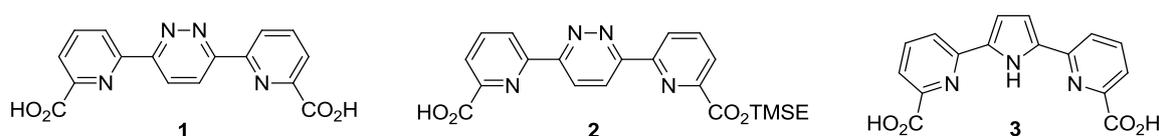


Figure 77 : Espaceurs centraux **1** à **3**

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de trois premiers espaceurs centraux par différentes méthodologies de synthèse. L'espaceur pyridazinique diacide **1**, précurseur commun des deux autres molécules, a été préparé par cyclo-addition de Diels-alder entre un alcène et une 1,2,4,5-tétrazine. L'espaceur pyridazinique monoester TMSE **2** a été synthétisé, soit par une monodéprotection d'un diester, soit par une monoestérification de l'espaceur pyridazinique diacide **1**. Le dernier espaceur diacide de type pyrrole **3** a été obtenu par la méthodologie de régression de cycle pyridazinique en cycle pyrrolique par voie électrochimique. Ensuite, la préparation ainsi que les études d'encapsulation des foldamères de troisième génération **94** et **95**, possédant l'espaceur central **1**, ont été décrites et ont montré l'encapsulation diastéréosélective de l'acide tartrique dans le foldamère (**Figure 78**).²⁵³ En dernier lieu, une étude de régression du cycle pyridazinique du foldamère **97** en cycle pyrrolique a été effectuée et a permis de valider une partie du concept encapsulation-relargage de substrats.

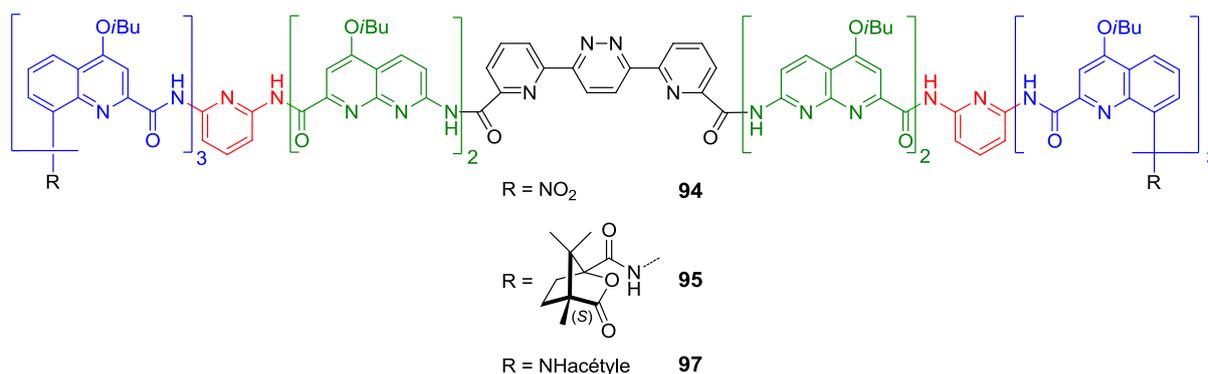


Figure 78 : Foldamères **94**, **95** et **97**

A la vue de tous ces résultats, il a été décidé de préparer de nouveaux espaceurs, à base de deux cycles pyridaziniques, pyrroliques ou pyraziniques, permettant d'élargir encore plus la cavité centrale des foldamères de troisième génération. Le but est de pouvoir encapsuler des molécules d'intérêts biologiques comme des mono- voire des di-saccharides de manière stéréospécifique. Ceci fera l'objet du **chapitre IV**.

²⁵³ a) Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kendhale, A. M.; Aubé, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282-11288. b) Gan, Q.; Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kauffmann, B.; Aubé, C.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15656-15659.

Chapitre IV – Développement de nouveaux espaceurs centraux pour la synthèse de foldamères à plus grande cavité

Ce quatrième chapitre porte sur la synthèse de nouveaux ligands poly-azahétéroaromatiques, possédant deux cycles pyridaziniques, pyrroliques ou pyraziniques séparés par un noyau pyridinique, afin d'être insérés en tant qu'espaceurs centraux de foldamères de troisième génération. Après une présentation succincte de l'intérêt de ces nouveaux espaceurs, les différentes stratégies de synthèse seront décrites et utilisent notamment des méthodologies de couplage C-C palladocatalysé et de régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques par voie électrochimique exposées dans le **chapitre I**.

Afin de modifier la cavité formée par le foldamère de troisième génération **94**, nous avons décidé de synthétiser la bipyridazine diacide **4** et le bipyrrrole **5** correspondant (**Figure 79**). En effet, bien que les angles de courbures soient respectivement identiques à la monopyridazine diacide **1** et au monopyrrrole **2** décrits dans le **chapitre III** (60° et 45°), l'insertion d'un noyau pyridinique au centre de la structure permet d'augmenter la distance entre les deux fonctions acides carboxyliques.

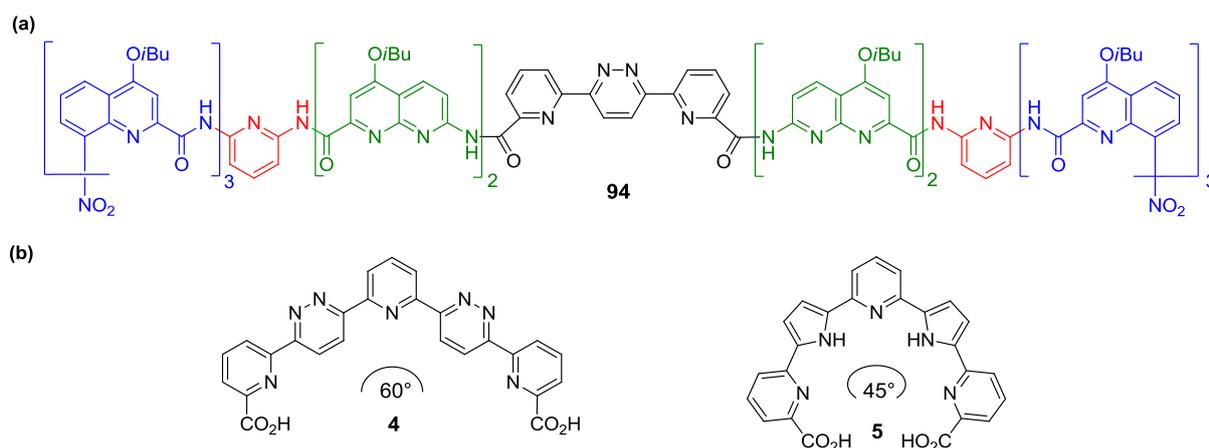


Figure 79 : Foldamère **94** (a) et espaceurs centraux cibles (b)

L'intérêt de préparer le bipyrrrole diacide **5** serait de diminuer la taille de la cavité du foldamère comparativement à celui possédant l'espaceur central de type bipyridazine diacide **4**. Le concept encapsulation-relargage serait le même que celui énoncé dans le **chapitre III**, en vue de développer de nouveaux vecteurs de principes actifs.

Deux autres molécules ont également été définies, la bipyridazine diacide **6** et la bipyrazine diacide **7** possédant chacun un angle de courbure plus élevé de 120° mais une structure composée de seulement trois hétérocycles réduisant l'écart entre les deux fonctions acides carboxyliques (**Figure 80**). L'intérêt est de synthétiser des espaceurs centraux moins difficiles d'accès par rapport à la bipyridazine diacide **4** tout en générant de foldamères avec un volume de cavité similaire.

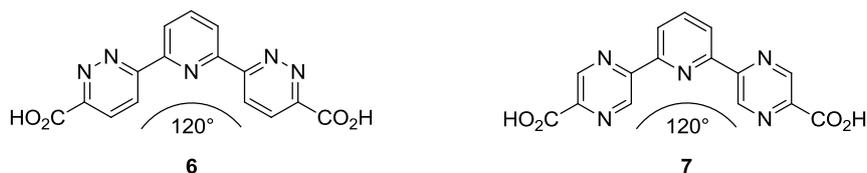


Figure 80 : Structures des espaceurs centraux **6** et **7**

I. Synthèse de l'espaceur central de type bipyridazine 4

Selon la voie rétrosynthétique envisagée pour la bipyridazine diacide **4** (Schéma 126), les fonctions acides carboxyliques seraient générées à partir de groupements méthyle ou de fonctions acétales portées respectivement par les bipyridazines **105** à **107**. Ces dernières seraient formées lors d'une étape de couplage C-C palladocatalysé entre une pyridine métallée substituée par le groupement adéquat (GF) et les bipyridazines activées **101** à **104**, préparées en deux étapes à partir de la 2,6-diacétylpyridine **99** commerciale.

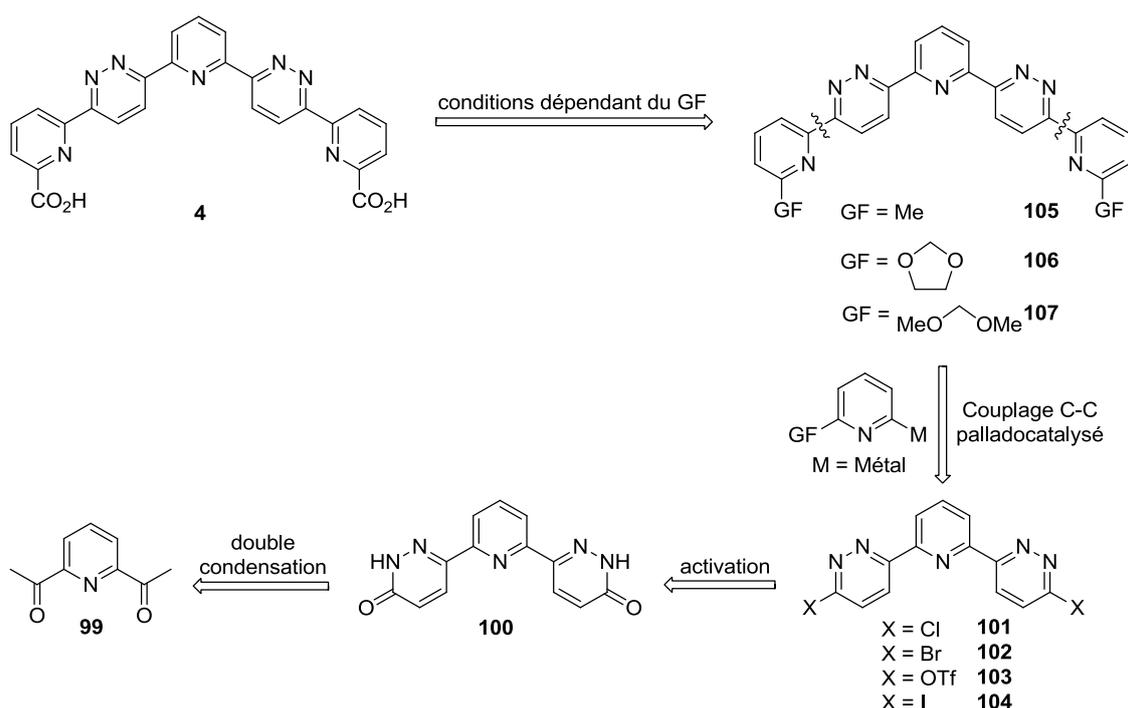


Schéma 126 : Rétrosynthèse envisagée pour la bipyridazine diacide **4**

La première partie illustrera la préparation des précurseurs bipyridaziniques **101** à **104** puis les étapes de couplage C-C et de formation des fonctions acides carboxyliques seront successivement présentées suivant le groupement fonctionnel introduit.

I.A. Synthèse des précurseurs bipyridaziniques **101** à **104**

La première étape consiste à préparer la bipyridazinone **100** selon une procédure modifiée de Coates,²⁵⁴ à partir de la 2,6-diacétylpyridine **99** (Schéma 127). Cette dernière est mise en milieu basique (carbonate de potassium (4,0 éq.)) afin de réaliser une aldolisation par réaction sur l'acide glyoxylique (2,0 éq.) dans l'eau à 50°C pour donner l'intermédiaire **108**.

²⁵⁴ Coates, W. J.; McKillop, A. *Synthesis* **1993**, 3, 334-342.

Après une cyclisation en milieu acide en présence d'un excès d'hydrazine, la bipyridazinone **100** est synthétisée avec un bon rendement de 91%.

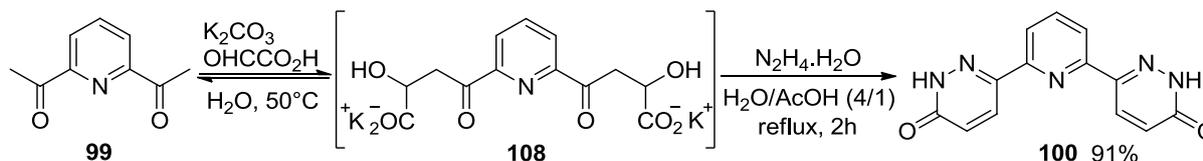


Schéma 127 : Synthèse de la bipyridazinone **100**

Puis, les bipyridazines activées, chlorée **101**, bromée **102** et triflate **103** sont obtenues en une étape par des procédés déjà décrits dans le **chapitre I**, paragraphe **II.B.3**. (Schéma **128**, Tableau **24**).

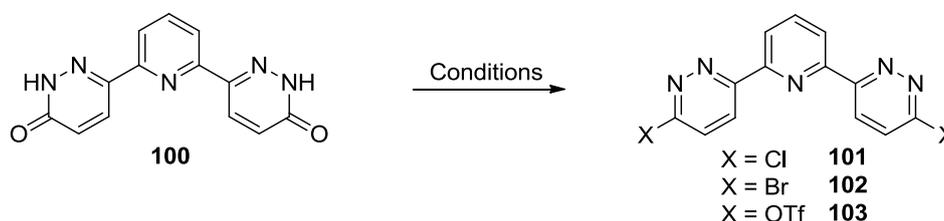


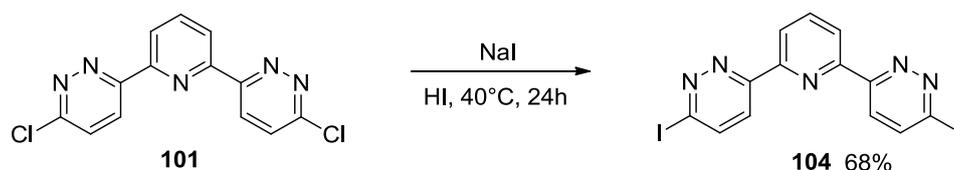
Schéma 128 : Préparation des précurseurs bipyridaziniques **101** à **103**

Tableau 24

Entrée	Conditions	Produits	Rdt (%)
1	POCl ₃ , Δ, 18h	101	54
2	POBr ₃ , Δ, 18h	102	46
3	Tf ₂ O, DMAP, pyridine, t.a., 6h	103	69

La fonctionnalisation de la bipyridazinone **100**, par des atomes de chlore ou de brome, est réalisée au reflux du POCl₃ ou du POBr₃ pendant 18 heures pour donner respectivement les analogues chloré **101** et bromé **102** avec des rendements modérés de 54 et 46% (Tableau **24**, entrées 1 et 2).^{141b,142a} La bipyridazine triflate **103** est obtenue par réaction de la bipyridazinone **100** sur l'anhydride trifluorométhanesulfonique (3,0 équ.) en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans la pyridine à t.a. pendant six heures avec un rendement de 69% (Tableau **24**, entrée 3).^{140,143}

La bipyridazine iodée **104** est, quant à elle, synthétisée par réaction de transhalogénéation de la bipyridazine chlorée **101** dans l'acide hydroiodique avec de l'iode de sodium (2,68 équ.) à 40°C pendant 24 heures avec un rendement de 68% (Schéma **129**).¹³⁰

Schéma 129 : Préparation du précurseur bipyridazinique **104**

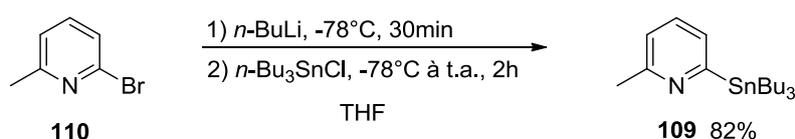
Divers types de couplage C-C ont ensuite été testés sur ces bipyridazines activées.

I.B. Etape de couplage C-C palladocatalysé

La première étape a consisté à mettre au point le couplage C-C palladocatalysé sur la bipyridazine méthylée **105**. Nous nous sommes focalisés respectivement sur les couplages de type Stille et de type Negishi.

I.B.1. Etude du couplage de type Stille

Le couplage de type Stille nécessite l'utilisation de la 2-méthyl-6-(tributylstannyl)pyridine **109** qu'il est nécessaire de synthétiser au préalable à partir de la 2-bromo-6-méthylpyridine **110**.²⁵⁵ La réaction de stannylation se déroule en deux étapes : tout d'abord, un échange halogène-métal est effectué avec la bromopyridine **110** en présence de *n*-butyllithium (1,0 éq.) à -78°C dans le THF suivi d'une réaction de transmétallation après addition de tri-*n*-butylétain (1,0 éq.) (Schéma 130). Après distillation au Kugelrohr, la pyridine stannylée **109** est obtenue avec 82% de rendement.

Schéma 130 : Préparation de la 2-méthyl-6-(tributylstannyl)pyridine **109**

Puis, nous nous sommes inspirés de la procédure de Baxter *et al.*⁵⁴, qui met en jeu une bipyridazine linéaire et une pyridine stannylée, pour synthétiser la bipyridazine méthylée **105** (Schéma 131, Tableau 25).

²⁵⁵ Schubert, U. S.; Eschbaumer, C.; Heller, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3373-3376.

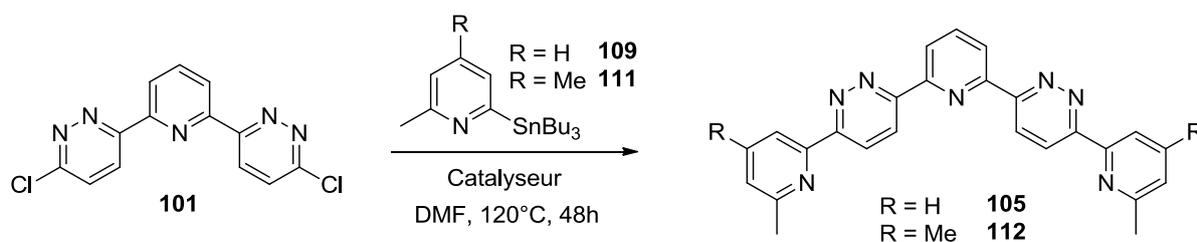


Schéma 131 : Etude du couplage de type Stille

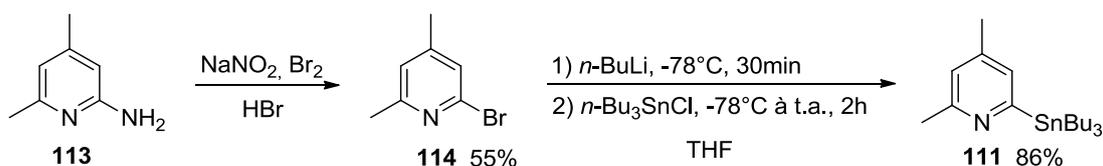
Tableau 25

Entrée ^a	Catalyseur	Produits	Rdt (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	105	18
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	105	21
3	Pd(PPh ₃) ₄	112	19
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	112	23

^a Réaction réalisée avec la bipyridazine **101** (1,0 éq.), la pyridine stannylée (2,4 éq.) et le catalyseur (0,1 éq.).

Pour tous les essais réalisés, il est nécessaire d'effectuer, en fin de réaction, un lavage avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium afin de décomplexer le produit d'hétérocouplage du palladium. En effet, sans ce traitement, aucun produit n'est récupéré. La réaction est effectuée entre la bipyridazine chlorée **101** et la pyridine stannylée **109** (2,4 éq.) en présence d'une quantité stœchiométrique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (10%) dans le DMF à 120°C pendant 48 heures (Tableau 25, entrée 1). Le rendement en bipyridazine méthylée **105** n'est que de 18% et est de seulement 21% avec le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (Tableau 25, entrée 2). Ces faibles rendements peuvent être expliqués par la réduction de la liaison C-Cl de la bipyridazine chlorée **101** pour former les produits de déhalogénéation correspondants peu solubles donc difficiles à identifier par CCM, CPG ou RMN ¹H. La faible solubilité de la bipyridazine méthylée **105** peut également justifier ce résultat. Nous avons alors pensé à ajouter un groupement méthyle sur la pyridine stannylée **109** en vue d'augmenter la solubilité du produit d'hétérocouplage **105**.

Comme précédemment, la 2,4-diméthyl-6-(tributylstannyl)-pyridine **111** doit être synthétisée. Cette dernière est obtenue en deux étapes à partir de la 2-amino-4,6-diméthylpyridine **113** (Schéma 132).

Schéma 132 : Synthèse de la 2,4-diméthyl-6-(tributylstannyl)pyridine **111**

Le dérivé bromé **114** est formé par action de dibrome (2,8 éq.), de nitrite de sodium (2,8 éq.) et d'acide bromhydrique, dans un réacteur muni d'une agitation mécanique, avec 55% de rendement. Une réaction de stannylation est ensuite réalisée pour donner la pyridine stannylée **111** avec un rendement de 86%.

Puis, les mêmes conditions du couplage de type Stille sont appliquées et les rendements en produit **112** n'excèdent pas 23% quel que soit le catalyseur impliqué (**Tableau 25**, entrées 3 et 4). Ces faibles rendements ne sont alors pas dus aux problèmes de solubilité mais à des problèmes de réactivité. L'optimisation s'est alors portée sur le couplage de type Negishi où il n'est pas nécessaire de préparer au préalable l'espèce organométallique.

I.B.2. Etude du couplage de type Negishi

I.B.2.1. Préparation de la bipyridazine méthylée **105**

Nous avons utilisé les conditions décrites par Chekmarev¹³⁴ entre une dihalogénopyridazine et une pyridine zincique afin d'accéder aux tripyridinyl-bipyridazines méthylées **105** et **112** (**Schéma 133**, **Tableau 26**).

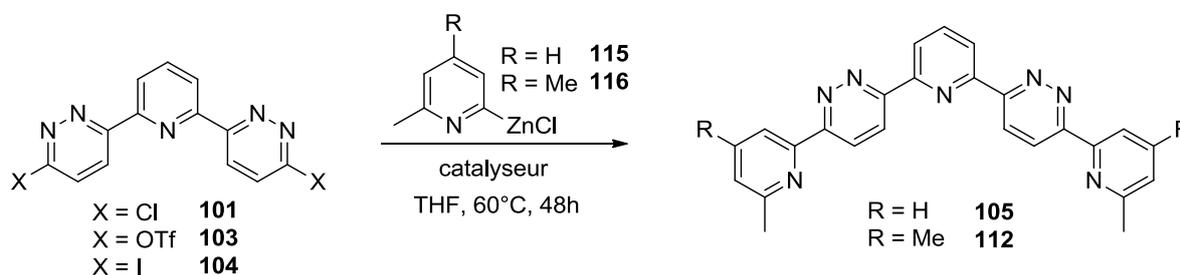


Schéma 133 : Etude du couplage de type Negishi

Tableau 26

Entrée ^a	Bipyridazine	Pyridine (éq.)	Catalyseur (éq.)	Produits	Rdt (%)
1	101	115 (2,4)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	105	<3
2 ^b	101	115 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	105	34
3 ^b	101	115 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0,1)	105	11
4	104	115 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	105	14
5	103	115 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	105	40
6	103	115 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,2)	105	65
7	103	116 (3,2)	Pd(PPh ₃) ₄ (0,2)	112	95

^a Réaction réalisée avec les bipyridazines **101**, **103** et **104** (1,0 éq.).

^b Sous-produit : bipyridazine dissymétrique **117**.

Pour tous les essais, les pyridines zinciques **115** et **116** sont synthétisées *in situ* selon les conditions de Lützen *et al.*²¹⁶ à partir des bromopyridines **110** et **114** par action de *n*-

butyllithium à -78°C dans le THF pour former la pyridine lithiée suivi d'une transmétallation avec une solution commerciale de chlorure de zinc dans le THF (1M). D'après les conditions de Chekmarev¹³⁴ (**Tableau 26**, entrée 1), impliquant la bipyridazine chlorée **101**, la pyridine zincique **115** (2,4 éq.) et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (10%) dans le THF à 60°C pendant 48 heures, le produit d'hétérocouplage **105** est observé à l'état de traces alors qu'en augmentant la quantité de pyridine zincique à 3,2 équivalents, le rendement monte à 34% (**Tableau 26**, entrée 2). En utilisant le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, le résultat s'avère moins concluant avec 11% de rendement (**Tableau 26**, entrée 3). Il est à noter que lors de ces deux derniers essais, le produit de monosubstitution **117** est également obtenu avec des rendements allant de 10 à 20% (**Figure 81**). Cette observation indique un manque de réactivité de la liaison C-Cl de la bipyridazine chlorée **101** lors du couplage palladié.

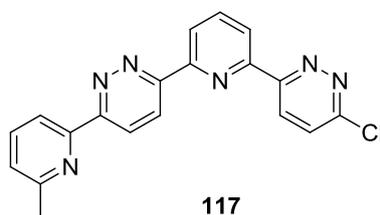


Figure 81 : Bipyridazine dissymétrique **117**

La bipyridazine iodée **104** a alors été utilisée mais de façon surprenante, le rendement en bipyridazine **105** n'est que de 14% (**Tableau 26**, entrée 4). Ce résultat peut être expliqué par l'instabilité de la bipyridazine iodée **104** qui se dégrade facilement même à température ambiante en produits de déhalogénéation. Deux derniers essais ont alors été réalisés avec la bipyridazine triflate **103**, certes moins réactive que son analogue iodé **104** mais plus stable. Dans les mêmes conditions que l'entrée 2 (**Tableau 26**), le produit de couplage **105** est isolé avec un rendement de 40% (**Tableau 26**, entrée 5) et en doublant la quantité de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, un bon rendement de 65% est obtenu (**Tableau 26**, entrée 6). Ces conditions optimisées sont ensuite appliquées à la pyridine zincique **116**, portant un groupement méthyle supplémentaire (**Tableau 26**, entrée 7), avec la formation de la bipyridazine **112** pour un très bon rendement de 95%. En conclusion, le couplage de type Negishi s'avère plus efficace que celui de type Stille dans la préparation la bipyridazine méthylée **105** et le paramètre solubilité, dans le couplage de type Negishi, influe de façon notable sur les rendements en produits d'hétérocouplage. Cependant, les rendements sont reproductibles uniquement sur des petites quantités de bipyridazines de départ (une millimole).

Puis, les bipyridazines diacétales **106** et **107**, autres précurseurs potentiels de la bipyridazine diacide **4**, ont été préparées d'après les conditions de référence (**Tableau 26**, entrée 6) établies précédemment.

I.B.2.2. Préparation des bipyridazines diacétales **106** et **107**

Pour le couplage de type Negishi, il est nécessaire de synthétiser les précurseurs pyridiniques **118** et **119**, possédant respectivement des fonctions acétales de type dioxolane et diméthoxyméthyle (**Schéma 134**). Ces pyridines sont préparées en deux étapes à partir de la 2,6-dibromopyridine **120** commerciale selon des procédures standards.^{256,257}

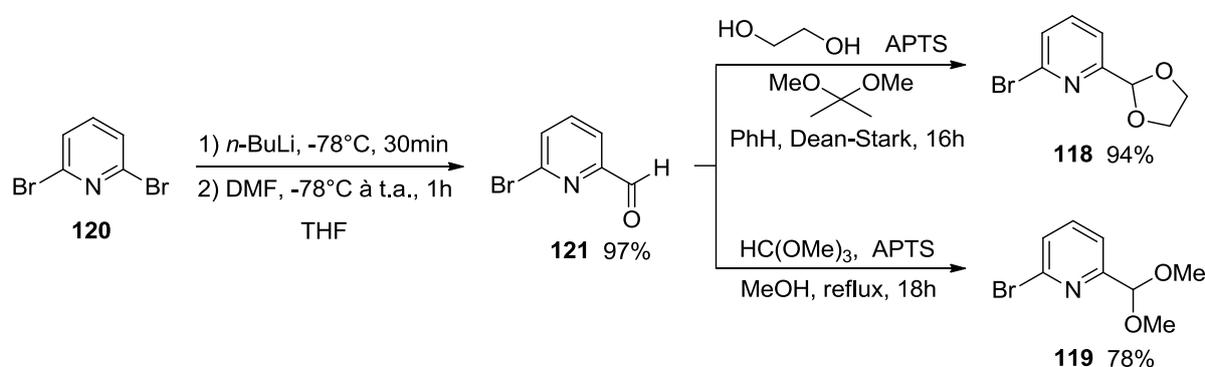


Schéma 134 : Préparation des pyridines acétales **118** et **119**

La première étape correspond à la formylation de la 2,6-dibromopyridine **120**. Cette dernière est monolithiée à l'aide d'un équivalent de *n*-butyllithium à -78°C dans le THF puis l'organolithien formé est piégé par le DMF (1,7 éq.) afin de former la 6-bromopicolinaldéhyde **121** avec 97% de rendement. La synthèse de la pyridine acétal cyclique **118** se déroule, dans un Dean-Stark, entre la 6-bromopicolinaldéhyde **121** et l'éthylène glycol (2,2 éq.) en présence d'APT (acide *para*-toluènesulfonique) et de 2,2-diméthoxypropane (1,1 éq.) dans le benzène avec un bon rendement de 94%. La préparation de la pyridine acétal acyclique **119** est effectuée en présence d'*ortho*-formiate de méthyle (4,0 éq.) et d'APT dans le méthanol à reflux pendant 18 heures avec 78% de rendement.

Le couplage de type Negishi est ensuite testé, dans les conditions mises au point précédemment (**Tableau 26**, entrée 6), avec la bipyridazine triflate **103**, 3,2 équivalents de

²⁵⁶ Parks, J. E.; Wagner, B. E.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 2472-2478.

²⁵⁷ Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1887-1890.

pyridines zinciques et 0,2 équivalents de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans le THF à 60°C pendant 48 heures, pour former les bipyridazines diacétales **106** et **107** (Schéma 135, Tableau 27).

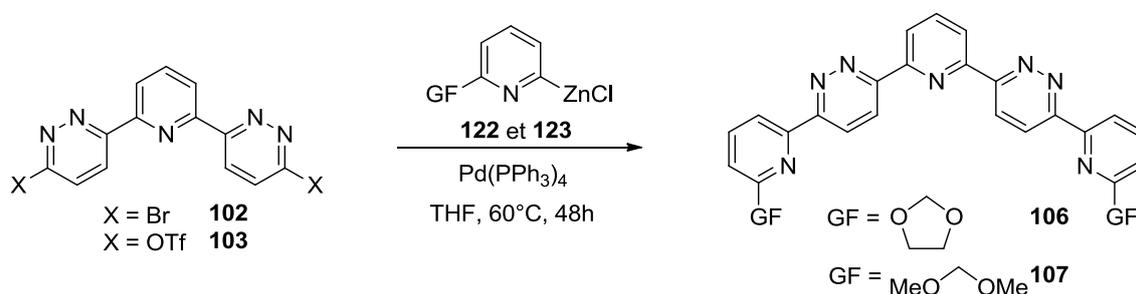


Schéma 135 : Etude du couplage de type Negishi

Tableau 27

Entrée ^a	Bipyridazine	Pyridine (éq.)	Produits	Rdt (%)
1 ^b	103	122 (3,2)	106	10
2 ^c	103	123 (3,2)	107	24
3 ^d	102	123 (3,2)	107	47
4	103	123 (3,2)	107	51

^a Réaction réalisée avec les bipyridazines **102** ou **103** (1,0 éq.) et le Pd(PPh₃)₄ (0,2 éq.).

^b Sous-produits : bipyridazinone **100** et 2-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridine.

^c Sous-produits : bipyridazinone **100** et 2-(diméthoxyméthyl)pyridine.

^d Réaction non-reproductible.

Pour tous les essais, les pyridines zinciques **122** et **123** sont synthétisées, comme précédemment, *in situ* selon les conditions de Lützen *et al.*²¹⁶ à partir des bromopyridines **118** et **119**. Dans les conditions standards (Tableau 27, entrées 1 et 2), les produits de couplage **106** et **107** ne sont isolés qu'avec respectivement 10 et 24% de rendement. Ces faibles résultats peuvent être expliqués par la faible réactivité des organozinciques **122** et **123** qui sont appauvris en électrons à cause de l'effet inductif attracteur de la fonction acétale. Dans les conditions expérimentales, ces organozinciques forment facilement les produits de démétallation et influencent l'apparition de la bipyridazinone **100**, résultant de la coupure de la fonction triflate de la bipyridazine **103** (liaison O-S faible, thermosensible). L'optimisation s'est alors portée sur la pyridine zincique acétale acyclique **123** en raison du meilleur rendement obtenu (Tableau 27, entrée 2). Le nouvel essai est effectué avec la bipyridazine bromée **101**, moins thermosensible, et le rendement en composé **107** s'élève à 47% (Tableau 27, entrée 3). Cette réaction s'est révélée très peu reproductible ce qui nous a amené à reprendre la bipyridazine triflate **103** avec cinq équivalents de pyridine zincique **123** (Tableau 27, entrée 4). Un bon rendement de 51% est obtenu et la réaction s'est montrée reproductible sur des quantités de bipyridazine triflate **103** de l'ordre du millimole.

Divers procédés ont ensuite été testés afin d'oxyder les groupements méthyle de la tripyridinyl-bipyridazine méthylée **105** ou d'hydrolyser les fonctions acétales et d'oxyder les fonctions aldéhydes résultantes de la tripyridinyl-bipyridazine acétale **107** en fonctions acides carboxyliques pour former la bipyridazine diacide **4**.

I.C. Etape de formation des fonctions acides carboxyliques

I.C.1. Oxydation des groupements méthyle en acides carboxyliques

La dernière étape est l'oxydation des groupements méthyle en position 2 des pyridines terminales de la bipyridazine **105**. Deux réactifs d'oxydation ont été testés : l'oxyde de sélénium (II)²⁴¹ et l'oxyde de chrome (VI)²⁵⁸ (Schéma 136, Tableau 28).

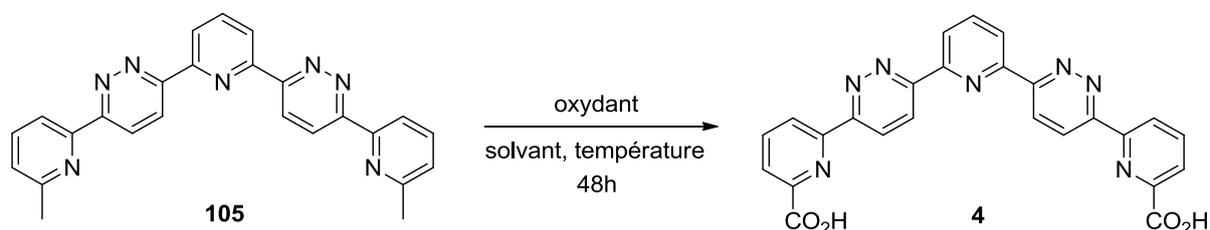


Schéma 136 : Préparation de la bipyridazine diacide **4**

Tableau 28

Entrée	Oxydant (ég.)	Solvant	Température (°C)	Rdt (%) ^a
1	SeO ₂ (4,0)	pyridine	Δ	-
2	SeO ₂ (4,0)	<i>ortho</i> -dichlorobenzène	150	26
3	CrO ₃ (6,0)	H ₂ SO ₄	t.a.	33

^a Bipyridazine diacide **4** contaminée avec du sélénium ou du chrome.

Pour toutes les conditions testées, la bipyridazine diacide **4** ne peut être isolée que par précipitation à froid à l'aide de méthanol. L'utilisation d'oxyde de sélénium (II) dans la pyridine à reflux pendant 48 heures ne nous a pas permis d'isoler le produit escompté et seul le produit de départ **105** est récupéré (Tableau 28, entrée 1). En utilisant de l'*ortho*-dichlorobenzène à 150°C, toujours pendant 48 heures, l'espaceur central désiré **4** est isolé avec un rendement de 26%, surestimé en raison de la contamination avec le sélénium résiduel (Tableau 28, entrée 2). La faible quantité de produits isolés par précipitation (~ 30 mg) ne nous a pas donné l'occasion de tenter la stratégie de purification estérification-saponification appliquée à la synthèse de la bispyridinyl-pyridazine diacide **1**. La technique de chromatographie sur gel de silice ou de recristallisation ne sont également pas adéquates pour

²⁵⁸ Patroniak, V.; Kubicki, M.; Stefankiewicz, A. R.; Grochowska, A. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5475-5480.

purifier la bipyridazine diacide **4** étant donné sa très faible solubilité (partiellement soluble dans le DMSO à chaud). Dans le cas où la réaction est menée avec l'oxyde de chrome (VI) dans l'acide sulfurique à t.a. pendant 48 heures, la bipyridazine diacide **4**, contaminée avec des sels de chrome, est isolée avec un rendement surestimé de 33% (**Tableau 28**, entrée 3).

En raison des difficultés de purification ainsi que des rendements moyens en bipyridazine diacide **4**, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation de la tripyridinyl-bipyridazine acétale **107** qui implique des étapes de déprotection des acétals et d'oxydation des fonctions aldéhydes résultantes.

I.C.2. Déprotection des acétals et oxydation des fonctions aldéhydes

La déprotection des fonctions acétals est envisagée dans des conditions standards alors que l'étape d'oxydation a été au préalable étudiée sur un substrat simplifié, la 6-bromopicolinaldéhyde **121**.

I.C.2.1. Tests d'oxydation sur la 6-bromopicolinaldéhyde **121**

Deux méthodes ont été choisies afin d'oxyder la fonction aldéhyde en acide carboxylique en position 2 d'une pyridine (**Schéma 137**).^{259,260}

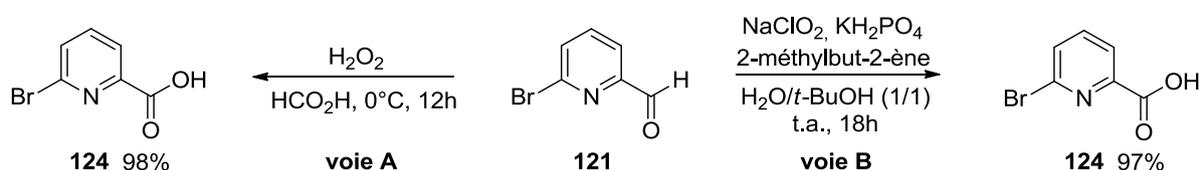


Schéma 137 : Tests d'oxydation de la 6-bromopicolinaldéhyde **121**

Lorsque la 6-bromopicolinaldéhyde **121** est en présence d'eau oxygénée (3 éq.) dans l'acide formique à 0°C pendant 12 heures, une réaction de type Bayer-Villiger s'opère permettant ainsi de former l'acide 6-bromopicolinique **124** avec 98% de rendement (**Schéma 137**, **voie A**). Dans le second essai, la 6-bromopicolinaldéhyde **121** est oxydée, dans des conditions plus douces, à l'aide de chlorite de sodium (1 éq.), de 2-méthylbut-2-ène (13 éq.) dans un mélange H₂O/*tert*-butanol (1/1) tamponné par du KH₂PO₄ (pH = 6,5) à t.a. pendant 18 heures avec un rendement de 97% (**Schéma 137**, **voie B**). Il est à noter qu'aucun produit de *N*-oxydation de la pyridine n'est obtenu dans les deux conditions testées.

²⁵⁹ Dodd, R. H.; Le Hyaric, M. *Synthesis* **1993**, 3, 295-297.

²⁶⁰ Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569.

I.C.2.2. Préparation de la bipyridazine diacide 4

La première étape consiste en la déprotection des fonctions aldéhydes de la bipyridazine diacétale **107** dans un mélange eau/acide acétique (2/1) au reflux pendant une heure avec un rendement quantitatif. Puis, les deux conditions d'oxydation, décrites précédemment, sont testées (**Schéma 138**, **Tableau 29**).

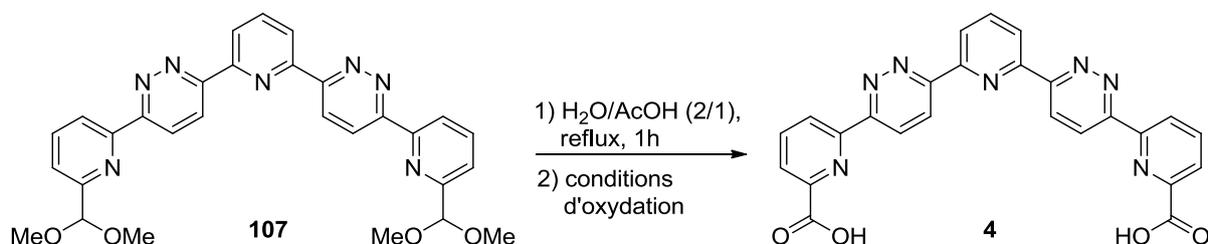


Schéma 138 : Synthèse de la bipyridazine diacide 4

Tableau 29

Entrée	Oxydants (éq.)	Co-réactifs	Solvant, température et temps	Rdt (%)
1	H ₂ O ₂ (6,0)	-	HCO ₂ H, 0°C, 12h	74
2	NaClO ₂ (2,2)	KH ₂ PO ₄ + 2-méthylbut-2-ène	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH (1/1), t.a., 48h	70

L'aldéhyde résultant de la bipyridazine **107** est mis en présence d'eau oxygénée dans l'acide formique à 0°C pendant 12 heures. Dans ces conditions, la bipyridazine diacide **4** est obtenue avec un bon rendement de 74% (**Tableau 29**, entrée 1). Le brut réactionnel, analysé par spectrométrie de masse, indique la présence de deux autres produits qui semblent correspondre à la mono- et à la di-*N*-oxydation des cycles pyridaziniques. Dans des conditions d'oxydation plus douces avec le chlorite de sodium, le rendement en bipyridazine diacide **4** est de 70% avec l'absence de produits de *N*-oxydation (**Tableau 29**, entrée 2).

Au final, l'espaceur central **4** a été préparé, selon la stratégie de synthèse impliquant l'intermédiaire bipyridazinique diacétal **107**, avec un rendement global de 17% sur sept étapes à partir de la 2,6-diacétylpyridine **99**.

II. Synthèse de l'espaceur central de type bipyrrrole 5

La synthèse du bipyrrrole diacide **5** est envisagée selon la voie rétrosynthétique présentée sur le **Schéma 139**. Les fonctions acides carboxyliques seraient obtenues par saponification de fonctions esters ou par la déprotection de fonctions acétals présentes

respectivement sur les bipyrrroles **125** et **126**. L'accès à ces tripyridinyl-bipyrrroles seraient permises grâce à l'étape clé de régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques par voie électrochimique (E.P.C.) sur les précurseurs bipyridaziniques diacides **4** et acétal **107**.

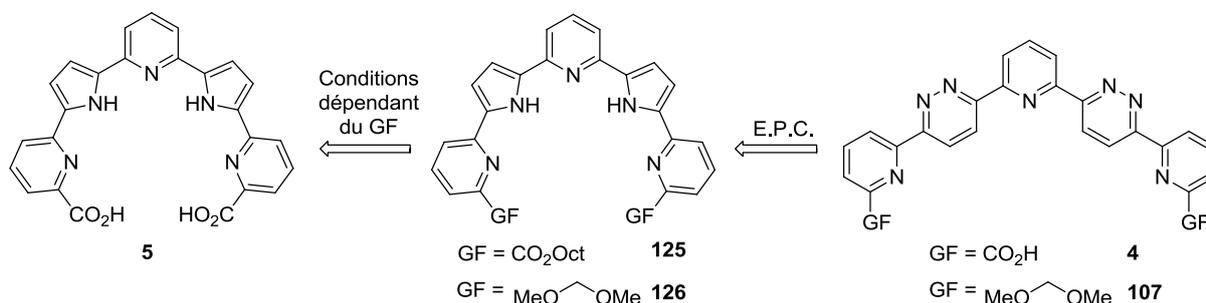


Schéma 139 : Rétrosynthèse envisagée pour le bipyrrrole diacide **5**

Nous nous sommes attelés à décrire respectivement l'étape d'électrolyse à potentiel contrôlé des bipyridazines **4** et **107** dont les synthèses ont été décrites.

II.A. Etape clé d'Electrolyse à Potentiel Contrôlé

II.A.1. A partir du précurseur bipyridazinique diacide **4**

En raison de la faible solubilité de la bipyridazine diacide **4** dans le milieu ternaire THF/Tampon acétique (pH = 4,6)/Acétonitrile (5/4/1), une stratégie d'estérification est utilisée comme dans le cas de la bispyridinylpyridazine diacide **1** (**chapitre III**, paragraphe **II.C.2.**). L'octanol est choisi comme agent d'estérification et deux conditions sont testées (**Schéma 140**).

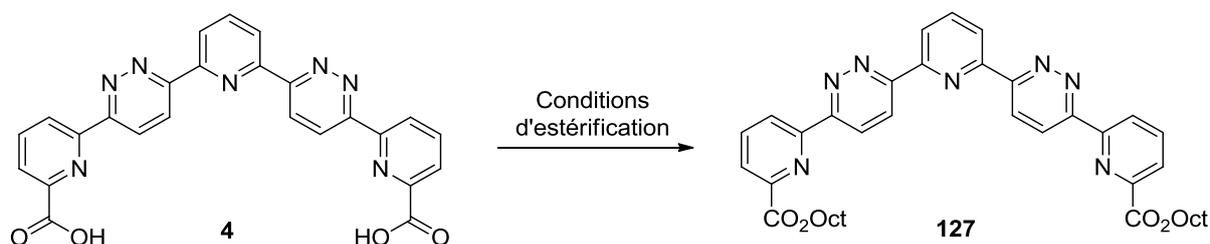


Schéma 140 : Estérification de la bipyridazine diacide **4**

Tableau 30

Entrée	Conditions d'estérification	Rdt (%) ^a
1	1) SOCl ₂ , Δ, 18h ; 2) OctOH, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 24h	-
2	OctOH, PyBOP, DIPEA, CHCl ₃ , 50°C, 48h	-

^a Bipyridazine diacide **4** intégralement récupérée.

Dans les conditions passant par la formation d'un chlorure d'acide à l'aide de SOCl_2 suivi de l'addition de l'octanol en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à t.a. pendant 24 heures, la bipyridazine diacide **4** est totalement récupérée (**Tableau 30**, entrée 1). Le même résultat est observé dans des conditions de couplage peptidique avec l'utilisation d'octanol, de PyBOP et de DIPEA dans le chloroforme à 50°C pendant 48 heures (**Tableau 30**, entrée 2). L'augmentation de la solubilité de la bipyridazine diacide **4** semble donc compromise. Nous avons alors porté notre attention sur la régression par voie électrochimique du précurseur bipyridazinique acétal **107**.

II.A.2. A partir du précurseur bipyridazinique acétal **107**

Un cycle pyridazinique est réduit par un processus total à quatre électrons et quatre protons, comme démontré dans les **chapitres I** et **III**, aussi, la bipyridazine diacétale **107** devrait nécessiter huit électrons et huit protons pour générer le bipyrrôle diacétal **126** (**Schéma 141**).

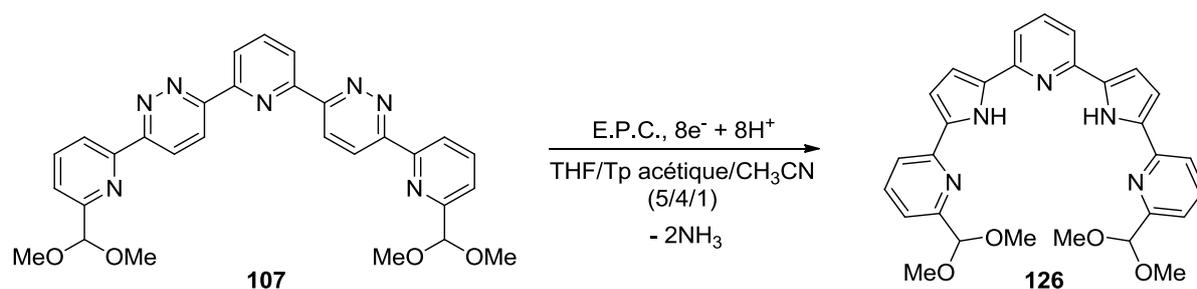


Schéma 141 : Régression par voie électrochimique de la bipyridazine diacétale **107**

Une étude analytique par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire de potentiel de la bipyridazine diacétale **107** (courbe noire) est réalisée dans le milieu ternaire THF/Tampon acétique ($\text{pH} = 4,6$)/Acétonitrile (5/4/1) (**Figure 82**). Le voltampérogramme présente deux pics de réduction distincts **I** et **II** ainsi qu'une vague mal définie **III** respectivement à $-0,96$; $-1,18$ et $-1,52$ V/ECS. En analogie avec les voltampérogrammes des monopyridazines, le pic **I** devrait correspondre à la réduction des deux cycles pyridaziniques en intermédiaires dihydropyridaziniques, le pic **II** à leurs réductions en cycles pyrrolo-pyridazine et la vague **III** à la réduction des pyrroles du composé **126**.

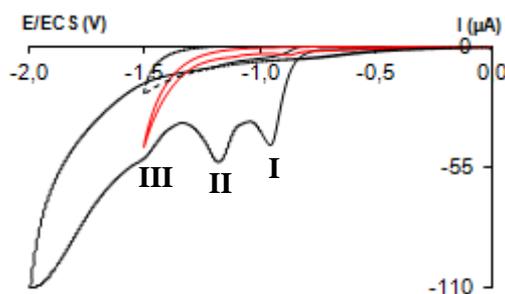


Figure 82 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) (---) de la bipyridazine **107** (noir) et de la pyridine **128** (rouge), $C = 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

Etant donné la présence de deux groupements acétals sur la bipyridazine **107**, pouvant être électroactif, le voltampérogramme cyclique de la 2-(diméthoxyméthyl)pyridine **128** (courbe rouge) a été effectué dans les mêmes conditions expérimentales afin de cibler la fonction acétale (**Figure 82**). Aucun pic de réduction n'est observé pour la pyridine **128** indiquant que la fonction acétale n'est pas électroactive dans le domaine de potentiel étudié.

Un essai d'électrolyse a été tenté au potentiel du second pic à -1,18 V/ECS afin d'obtenir directement le composé bipyrrrolique **126** comme d'après les travaux décrits par notre équipe sur l'électrosynthèse de composés 2,5-bis-pyrroliques **C6** (voir **chapitre I**, paragraphe **III.B.2.2.**).¹¹ Un suivi de la réaction est effectué par voltampérométrie cyclique ($0e^-$, $4e^-$ et $10e^-$ consommés) (**Figure 83**). La disparition progressive des deux pics **I** et **II** ainsi que l'augmentation en intensité du pic **III** du bipyrrrole est observée pendant l'électrolyse.

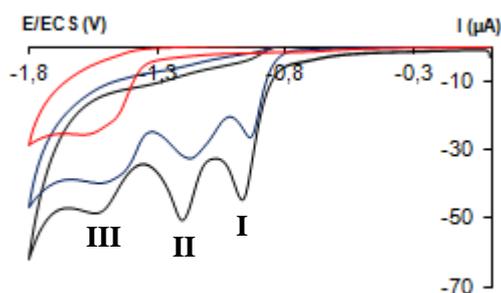


Figure 83 : Voltampérogrammes cycliques en milieu THF/Tp acétique/CH₃CN (5/4/1) de la bipyridazine **107** avant électrolyse (noir), après passage de quatre électrons (bleu) et de dix électrons (rouge), $C = 1,7 \cdot 10^{-3}$ mol/L, $v = 100$ mV/s

La disparition totale des deux premiers pics de réduction **I** et **II** et un courant faradique faible (~ 2 mg) sont observés après la consommation de dix électrons par mole de substrat.

L'électrolyse est alors arrêtée et le spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre deux produits dont un correspond au bipyrrrole diacétal voulu **126** alors que l'autre composé n'a pu être identifié. Après purification, le bipyrrrole diacétal **126** est obtenu avec un rendement modéré de 26%, difficilement reproductible, qui s'explique vraisemblablement par l'hydrolyse des fonctions acétales dans le milieu ternaire THF/Tampon acétique (pH = 4,6)/Acétonitrile de l'électrolyse. Aucune autre tentative n'a été réalisée, particulièrement en raison des faibles quantités disponibles de bipyridazine acétale **107** de départ.

Nous avons, tout de même, tenté d'hydrolyser les fonctions acétales et d'oxyder les fonctions aldéhydes résultantes en fonctions acides carboxyliques pour préparer le bipyrrrole diacide **5**.

II.B. Etape de déprotection et d'oxydation du bipyrrrole **126**

Etant donné la très faible quantité de bipyrrrole diacétal **126** synthétisé (~ 15 mg), un seul essai d'hydrolyse des fonctions acétales suivi de l'oxydation *in situ* des fonctions aldéhydes a été réalisé (**Schéma 142**).²⁵⁹ Nous espérons que cette méthode ne soit pas trop oxydante afin d'éviter la coupure des cycles pyrroliques.

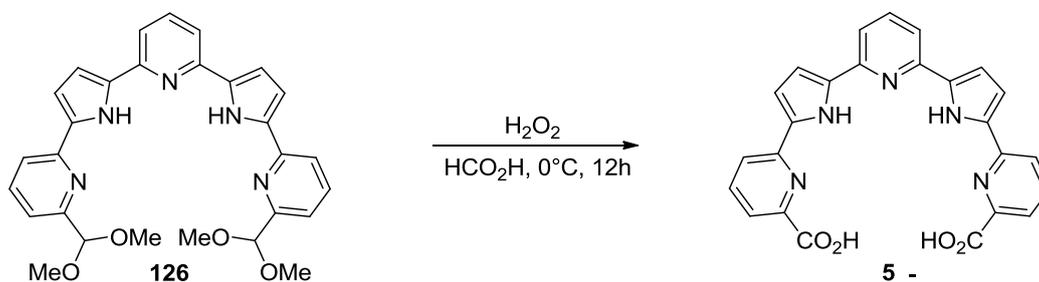


Schéma 142 : Tentative de synthèse du bipyrrrole diacide **5**

Après addition d'eau oxygénée sur le bipyrrrole **126** dans l'acide formique à 0°C pendant 12 heures, aucun produit ne précipite ce qui présume de la non-formation du produit souhaité **5** puisque ces diacides ne sont isolés que par précipitation à cause de leurs faibles solubilités. Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel indique la disparition des signaux caractéristiques des cycles pyrroliques situés entre 6,80 et 6,86 ppm ce qui indique vraisemblablement l'oxydation, donc la coupure de ces hétérocycles. En conclusion, le bipyrrrole diacide **5** n'a pu être synthétisé malgré toutes les tentatives réalisées.

En récapitulatif, la tripyridinyl-bipyridazine diacide **4** a été synthétisée en faible quantité et présente des problèmes de réactivité au niveau des fonctions acides carboxyliques. Ceci posera certainement des problèmes lors de son insertion au centre de la séquence oligoamidique, par couplage peptidique, pour former un nouveau foldamère. Il a alors été décidé de préparer deux nouveaux espaceurs centraux avec des structures simplifiées à trois hétérocycles, la bipyridazine diacide **6** et la bipyrazine diacide **7**. Ces derniers devraient être moins difficiles à synthétiser, posséder des fonctions acides carboxyliques plus réactives et permettraient de synthétiser des foldamères de troisième génération avec un volume de cavité similaire à la tripyridinyl-bipyridazine diacide **4** (**Figure 84**).

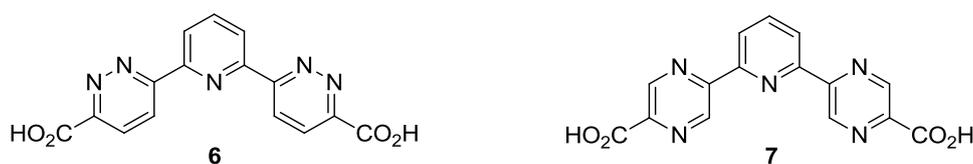


Figure 84 : Structures des espaceurs centraux **6** et **7**

Les paragraphes suivants décriront les différentes approches employées afin de les synthétiser en un minimum d'étapes.

III. Synthèse de l'espaceur central de type bipyridazine **6**

La pyridinyl-bipyridazine diacide **6** est envisagée selon une approche où les fonctions acides carboxyliques seraient générées par la coupure oxydante de cycles furaniques de la furyl-bipyridazine **129**, introduits par un couplage C-C palladocatalysé sur les bipyridazines **102** ou **103** (**Schéma 143**).

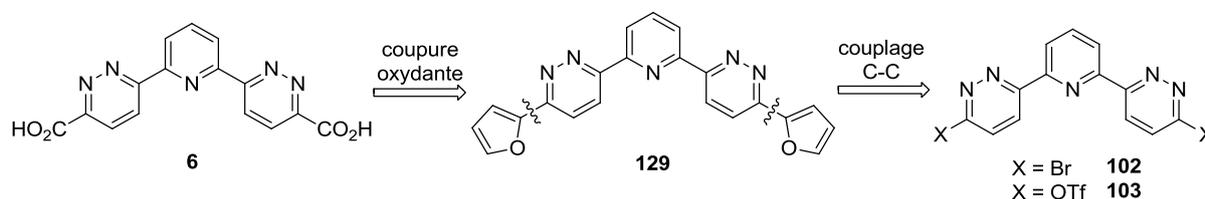


Schéma 143 : Rétrosynthèse envisagée pour la bipyridazine diacide **6**

La préparation des bipyridazines **102** et **103** a déjà été présentée dans le paragraphe **I.A.** de ce chapitre. L'étude du couplage C-C et l'étape de formation des fonctions acides carboxyliques seront présentées successivement.

III.A. Etude du couplage C-C palladocatalysé

Nous nous sommes focalisés sur un couplage de type Suzuki-Miyaura, dans les conditions de Kar,²⁶¹ faisant intervenir notamment l'acide 2-furylboronique **130** commercial (Schéma 144, Tableau 31).

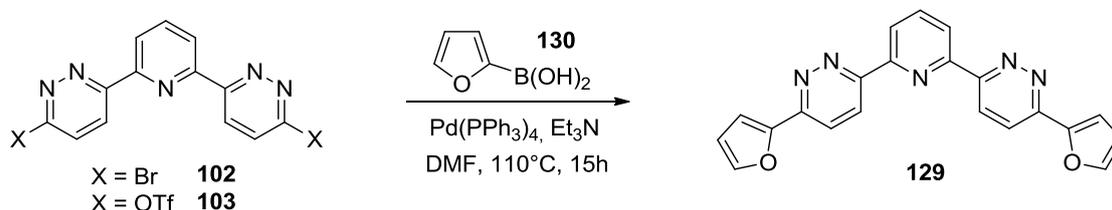


Schéma 144 : Synthèse de la furyl-bipyridazine **129**

Tableau 31

Entrée ^a	Bipyridazine	Furane 130 (éq.)	Rdt (%)
1 ^b	103	2,4	20
2 ^b	103	4,0	32
3 ^c	102	2,4	41
4 ^c	102	4,0	52

^a Réaction réalisée avec les bipyridazines **102** ou **103** (1,0 éq.), le Pd(PPh₃)₄ (0,2 éq.) et la Et₃N (8,0 éq.).

^b Sous-produit : bipyridazinone **100**.

^c Récupération de la bipyridazine **102** qui n'a pas réagit.

D'après les conditions de Kar,²⁶¹ impliquant la bipyridazine triflate **103**, l'acide 2-furylboronique **130** (2,4 éq.) et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (20%) dans le DMF à 110°C pendant 15 heures, le produit d'hétérocouplage **129** est obtenu avec un rendement moyen de 20% (Tableau 31, entrée 1). Ce faible rendement peut être expliqué par la formation de la bipyridazinone **100** qui résulte de la coupure de la liaison instable O-S de la bipyridazine triflate **103**. Afin d'éviter la formation de ce sous-produit **100**, la quantité d'acide 2-furylboronique **130** est augmentée à quatre équivalents et une amélioration faible du rendement à 32% est observée (Tableau 31, entrée 2). Dans un second temps, l'analogue bromé **102** est utilisé dans les conditions initiales, avec 2,4 équivalents d'acide 2-furylboronique **130**, avec une augmentation nette du rendement à 41% (Tableau 31, entrée 3). Puis, en présence de quatre équivalents d'acide boronique **130**, la furyl-bipyridazine **129** est synthétisée avec le meilleur rendement de 52% (Tableau 31, entrée 4).

²⁶¹ Shaik, F. H.; Kar, G. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5.

III.B. Etape de coupure oxydante des furanes en acides carboxyliques

Afin de générer les fonctions acides carboxyliques par oxydation des cycles furaniques, nous avons fait réagir la furyl-bipyridazine **129** avec du permanganate de potassium (4,0 éq.) dans l'eau à t.a. pendant 48 heures (**Schéma 145**). Après élimination des sels de manganèse, la bipyridazine diacide **6** précipite en milieu acide avec un rendement de 42%. Cette molécule s'est avérée peu soluble dans les solvants usuels.

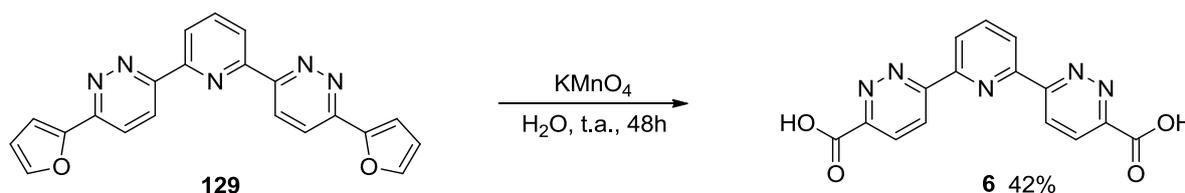


Schéma 145 : Synthèse de la bipyridazine diacide **6**

Au final, l'espaceur central **6** a été préparé avec un rendement global de 9% sur quatre étapes à partir de la 2,6-diacétylpyridine **99**.

Si cet espaceur central est utilisé pour synthétiser un foldamère de troisième génération, la position des fonctions acides carboxyliques ne permettraient pas le repliement du foldamère pour former une hélice (**Schéma 146**). La conformation de ces fonctions est figée à travers des interactions attractives (liaison hydrogène) et répulsives (dipôle-dipôle) avec le cycle pyridazinique de même que la conformation du bloc pyridazine-acide carboxylique est figée envers le noyau pyridinique central.

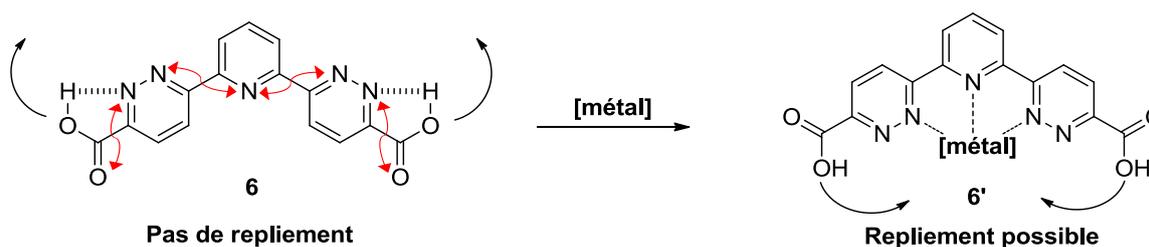


Schéma 146 : Action d'un métal sur la conformation relative des hétérocycles de la bipyridazine diacide **6**. Les flèches rouges et les lignes pointillées représentent des interactions intramoléculaires respectivement répulsives et attractives.

Afin de positionner convenablement les hydroxyles des fonctions acides carboxyliques vers l'intérieur de la bipyridazine diacide **6**, il serait nécessaire de forcer la rotation des deux cycles pyridaziniques par l'action d'un métal. Ce dernier devrait se coordonner aux cycles

pyridaziniques et pyridinique. Après insertion de la bipyridazine diacide **6'** dans la séquence oligoamidique, le repliement sous la forme d'une hélice serait possible.

L'utilisation d'un métal serait donc possible mais ajoute un nouveau paramètre à l'étude. Nous nous sommes alors tournés vers une modification simple de notre ligand **6** en substituant les cycles pyridaziniques par des cycles pyraziniques (**Figure 85**). L'azote en position deux maintient la conformation de l'acide carboxylique vers l'intérieur de la structure et l'azote en position quatre permet de faire une répulsion avec le cycle pyridinique central.

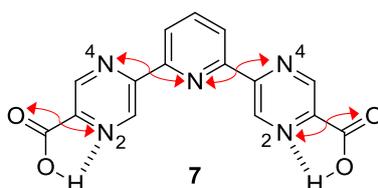


Figure 85 : Structure de la bipyrazine diacide **7**.

Le paragraphe suivant présentera les différentes voies de synthèse employées pour synthétiser la bipyrazine diacide **7**.

IV. Synthèse de l'espaceur central de type bipyrazine **7**

Selon la voie rétrosynthétique de la bipyrazine diacide **7** présentée sur le **Schéma 147**, les fonctions acides carboxyliques seraient générées à partir de fonctions nitrile ou de cycles furaniques portés respectivement par les bipyrazines **134** et **135**. Ces dernières seraient synthétisées respectivement par une réaction de type Sandmeyer ou par un couplage C-C d'un intermédiaire bromé de l'amino-bipyrazine **133**, préparée en deux étapes à partir de la 5-bromopyrazin-2-amine **131**.

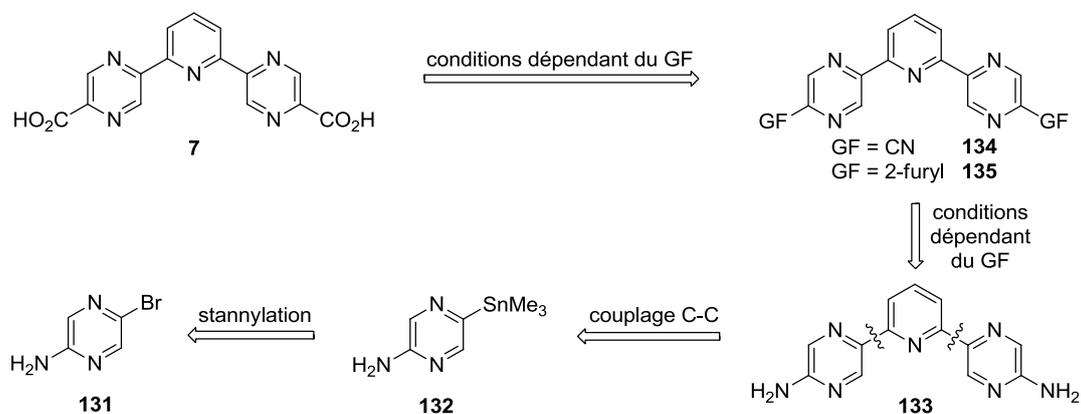


Schéma 147 : Rétrosynthèse envisagée pour la bipyrazine diacide **7**

Le premier paragraphe illustre la préparation du précurseur commun amino-bipyrazinique **133** et les suivants présentent successivement les étapes de préparation des bipyrazines **134** et **135** et de formation de la bipyrazine diacide **7**.

IV.A. Synthèse du précurseur bipyrazinique **133**

La pyridinyl-bipyrazine aminée **133** est préparée en deux étapes, selon une stratégie de synthèse décrite par le groupe de Jean-Marie Lehn (**Schéma 148**).²⁶² La 5-bromopyrazin-2-amine **131** est stannylée à l'aide d'hexaméthyl-diétain (1,1 éq.) en présence d'une catalyse au tétrakis(triphénylphosphine)palladium (3%) dans le toluène à reflux pendant une heure. La 5-(triméthylstannyl)pyrazin-2-amine **132**, obtenue avec 72% de rendement, est impliquée dans un nouveau couplage palladié avec la 2,6-dibromopyridine **136** et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (6%) dans le toluène à reflux pendant 17 heures pour donner l' amino-bipyrazine **133** avec 99% de rendement.

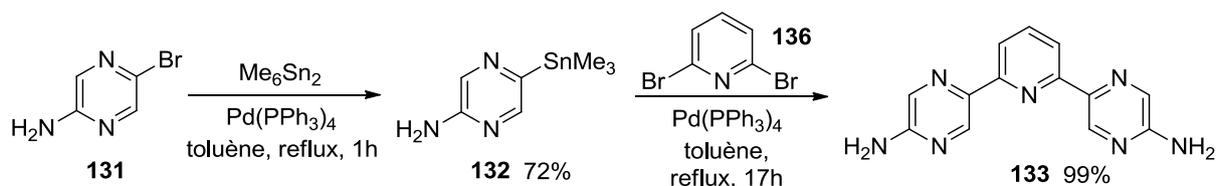


Schéma 148 : Préparation du précurseur bipyrazinique **133**

IV.B. Préparation des bipyrazines **134** et **135**

IV.B.1. Synthèse de la bipyrazine nitrile **134**

Afin d'introduire les fonctions nitrile sur l' amino-bipyrazine **133**, nous avons choisi de réaliser une réaction de type Sandmeyer (**Schéma 149**).²⁶³ Cette dernière se fait *via* un sel de diazonium qui est formé à partir d'une amine primaire et de nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique concentré. Ce sel de diazonium peut être ensuite piégé par un nucléophile comme un sel de cuivre (I). Le mécanisme impliqué correspond à une substitution radicalaire nucléophile d'ordre 1.

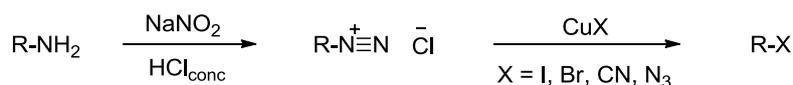


Schéma 149 : Principe de la réaction de type Sandmeyer

²⁶² Ziener, U.; Breuning, E.; Lehn, J.-M.; Wegelius, E.; Rissanen, K.; Baum, G.; Fenske, D.; Vaughan, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4132-4139.

²⁶³ Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251-277.

Dans notre cas, l'introduction des deux fonctions nitrile, grâce au cyanure du cuivre, s'est avérée difficile. Une étude méthodologique a été nécessaire (**Schéma 150, Tableau 32**). Dans tous les essais, le sel de diazonium est formé à partir de l' amino-bipyrazine **133** et de nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique. Quel que soit l'ordre d'addition, le sel de diazonium et la solution aqueuse de CuCN sont mélangées à 0°C puis remontées à température ambiante.

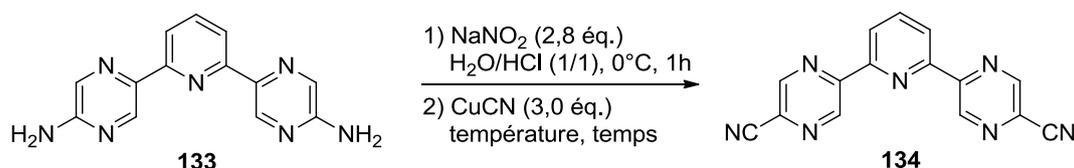


Schéma 150 : Etude de la réaction de type Sandmeyer

Tableau 32

Entrée ^a	Ordre d'addition	Temps et Température	Traitement	Rdt (%)
1	CuCN dans sel de diazonium	2h à t.a.	-	17
2	CuCN dans sel de diazonium	2h à 50°C	-	34
3	CuCN dans sel de diazonium	2h à t.a. puis 2h à 50°C	-	39
4	Sel de diazonium dans CuCN	2h à t.a. puis 2h à 50°C	-	47
5	Sel de diazonium dans CuCN	2h à t.a. puis 2h à 50°C	NH ₄ OH, 24h	72
6 ^b	Sel de diazonium dans CuCN	2h à t.a. puis 2h à 50°C	NH ₄ OH, 24h	40

^a Réaction réalisée avec la bipyrazine **133** (0,45 mmol, 1,0 équ.). ^b Réaction réalisée avec la bipyrazine **133** (1,00 mmol, 1,0 équ.).

Tout d'abord, la solution de CuCN est additionnée goutte à goutte au sel de diazonium et après deux heures de réaction à température ambiante, la bipyrazine nitrile **134** est obtenue avec un faible rendement de 17% (**Tableau 32**, entrée 1). Que la réaction soit effectuée à 50°C pendant deux heures (**Tableau 32**, entrée 2) ou de t.a. à 50°C pour un temps total de réaction de quatre heures (**Tableau 32**, entrée 3),²⁶⁴ les rendements ne s'élèvent respectivement qu'à 34 et 39%. A partir de ces dernières conditions, le sel de diazonium est progressivement additionné à la solution de CuCN pour conduire à un rendement similaire de 47% (**Tableau 32**, entrée 4). Cependant, il est possible d'envisager la perte de la bipyrazine nitrile **134** lors du traitement par sa complexation avec le cuivre ce qui la rend vraisemblablement soluble en phase aqueuse. Un traitement supplémentaire, basé sur la décomplexation de la bipyrazine nitrile **134** du cuivre à l'aide d'une solution d'hydroxyde d'ammonium, est réalisé et après extraction, le rendement monte à 72% (**Tableau 32**, entrée 5). Puis une montée en échelle est effectuée en augmentant la quantité d' amino-bipyrazine **133** à une millimole avec une chute sensible du rendement à 40% (**Tableau 32**, entrée 6).

²⁶⁴ Bergmann, E. D.; Bentov, M. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1654-1656.

Cette observation rend cette étape de la synthèse assez limitée pour la préparation de la bipyrazine nitrile **134** en quantité suffisante.

IV.B.2. Synthèse de la furyl-bipyrazine **135**

Cette voie de synthèse alternative, qui consiste à préparer la furyl-bipyrazine **135**, se déroule en deux étapes à partir du précurseur amino-bipyrazinique **133** et se base sur la préparation de la bipyridazine diacide **6** détaillée dans le paragraphe IV. (Schéma 151).

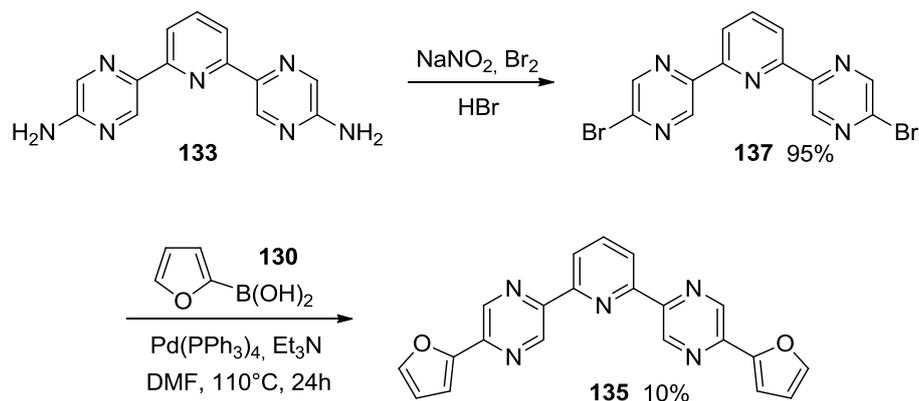


Schéma 151 : Synthèse de la furyl-bipyrazine **135**

La bromation de la bipyrazine **133** est réalisée *via* la formation d'un sel de diazonium à l'aide de nitrite de sodium (5,6 éq.) et de dibrome (5,6 éq.) dans l'acide bromhydrique.²⁵⁵ La bipyrazine bromée **137** est directement isolée par précipitation spontanée dans le milieu réactionnel avec un rendement de 95%. Ensuite, elle réagit avec l'acide 2-furylboronique **130** (4,0 éq.), selon un couplage C-C de type Suzuki-Miyaura, en présence de tétrakis-(triphénylphosphine)palladium (20%) et de triéthylamine (8,0 éq.) dans le DMF à 110°C pendant 24 heures, pour conduire à la furyl-bipyrazine **135** avec un faible rendement de 10% malgré une conversion totale.²⁶¹ Ce résultat s'explique, entre autres, par des problèmes de solubilité. La réaction conduit à un mélange complexe de divers produits et de sels ce qui n'a pas permis d'isoler la furyl-bipyrazine **135** par précipitation et la purification sur gel de silice n'est pas adaptée d'où le faible rendement de 10%. Il est à noter que ces deux étapes ne permettent pas de réaliser une montée en échelle.

Divers essais ont ensuite été réalisés afin d'hydrolyser les fonctions nitrile de la bipyrazine nitrile **134** et d'oxyder les cycles furaniques de la furyl-bipyrazine **135** en fonctions acides carboxyliques pour former la bipyrazine diacide **7**.

IV.C. Etape de formation des fonctions acides carboxyliques

IV.C.1. Hydrolyse des fonctions nitrile en acides carboxyliques

Diverses méthodes ont été testées pour l'hydrolyse des fonctions nitrile de la bipyrazine nitrile **134** en acides carboxyliques (**Schéma 152**, **Tableau 33**). Aucun suivi CCM, ni CPG n'a été effectué pour cette réaction en raison des conditions opératoires drastiques (milieu très acide ou basique).

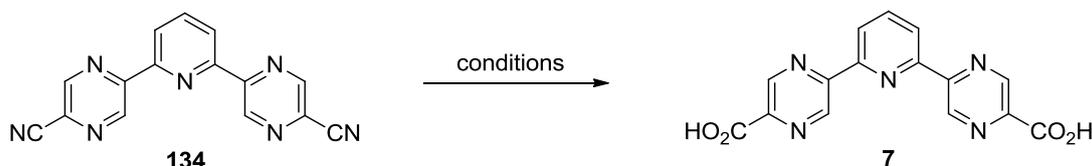


Schéma 152 : Tentatives de synthèse de la bipyrazine diacide **7**

Tableau 33

Entrée	Conditions	Rdt 7 (%)	Produits formés
1	H ₂ SO ₄ (18M), H ₂ O, Δ, 3h	-	mono- et di-décarboxylation
2	HCl (12M), H ₂ O, Δ, 3h	-	mono- et di-décarboxylation
3	KOH, H ₂ O, Δ, 3h	-	mono- et di-décarboxylation

Quelles que soient les conditions testées en milieu acide (H₂SO₄ ou HCl) ou basique (KOH), la bipyrazine diacide **7** n'a jamais été isolée (**Tableau 33**, entrées 1 à 3). En analogie avec la bipyridazine diacide **6**, qui s'est montrée particulièrement insoluble, la méthode de purification de la bipyrazine diacide **7** consiste à la faire précipiter à froid en milieu acide, cependant aucun produit n'a précipité. Afin d'identifier les composés formés, le brut est évaporé à sec et un échantillon est analysé par spectrométrie de masse par introduction directe. Le spectre obtenu montre la présence prédominante de deux produits : ceux de mono- et de di-décarboxylation. Ces observations indiquent la formation de la bipyridazine diacide **7** qui, instable dans les conditions d'hydrolyse, se dégrade facilement. Afin de stopper la réaction avant la formation des sous-produits de décarboxylation, un suivi par spectrométrie de masse aurait été nécessaire mais n'a pu être réalisé.

Du fait de la faible stabilité thermique des fonctions acides carboxyliques en position 2 d'une pyrazine, nous nous sommes tournés vers la coupure oxydante des furanes de la furyl-bipyrazine **135** qui se réalise à température ambiante.

IV.C.2. Coupure oxydantes des furanes en acides carboxyliques

Les fonctions acides carboxyliques peuvent également être générées par oxydation des cycles furaniques de la furyl-bipyrazine **135** avec du permanganate de potassium (4,0 éq.) dans l'eau à t.a. pendant 48 heures (**Schéma 153**). Après l'élimination des sels de manganèse, la précipitation de la bipyrazine diacide **7** en milieu acide est réalisée avec un rendement de 44%. Cette molécule est peu soluble dans les solvants usuels et aucun spectre RMN correct n'a pu être obtenu. Sa formation n'a pu être confirmée que par spectrométrie de masse ($M = 323$ g/mol) et par infrarouge ($\nu = 1722$ cm⁻¹, nombre d'onde caractéristique de l'élongation de la liaison C=O d'une fonction acide carboxylique).

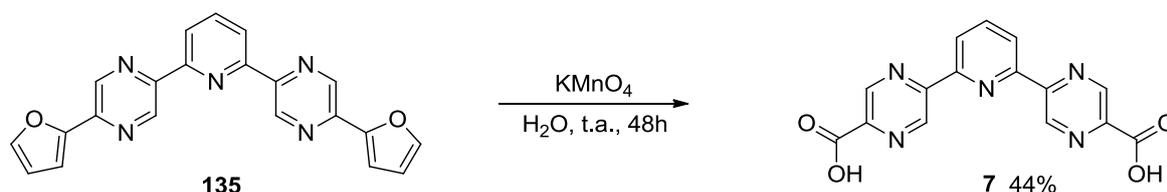


Schéma 153 : Synthèse de la bipyrazine diacide **7**

Au final, l'espaceur central **7** a été préparé avec un rendement global de 3% sur cinq étapes, *via* l'intermédiaire furane **135**, à partir de la 5-bromopyrazin-2-amine **131**. Une faible quantité (~ 12 mg) de cette molécule a été synthétisée mais s'avère suffisante pour réaliser des premiers tests d'insertion dans la séquence oligoamidique du foldamère.

Compte tenu de la faible solubilité de la furyl-bipyrazine **135** et de la bipyrazine diacide **7**, l'objectif est d'introduire une chaîne liposoluble pour augmenter la solubilité en milieu organique. Cette stratégie est souvent utilisée dans le cas de composés à caractère amphiphile.²⁶² Une nouvelle cible a été proposée et correspond à la bipyrazine diacide **138** (**Figure 86**).

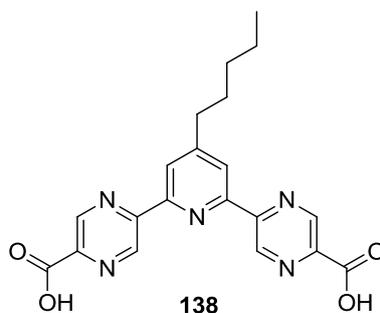


Figure 86 : Structure de la bipyrazine diacide **138**

V. Synthèse de la bipyrazine diacide substituée par une chaîne pentyle 138

La stratégie de synthèse envisagée pour la préparation de la bipyrazine diacide 138, substituée par une chaîne pentyle en position 4 de la pyridine centrale, est similaire à celle de la bipyrazine diacide 7, présentée précédemment (Schéma 154). La seule modification implique la synthèse de la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine 140 non-commerciale.

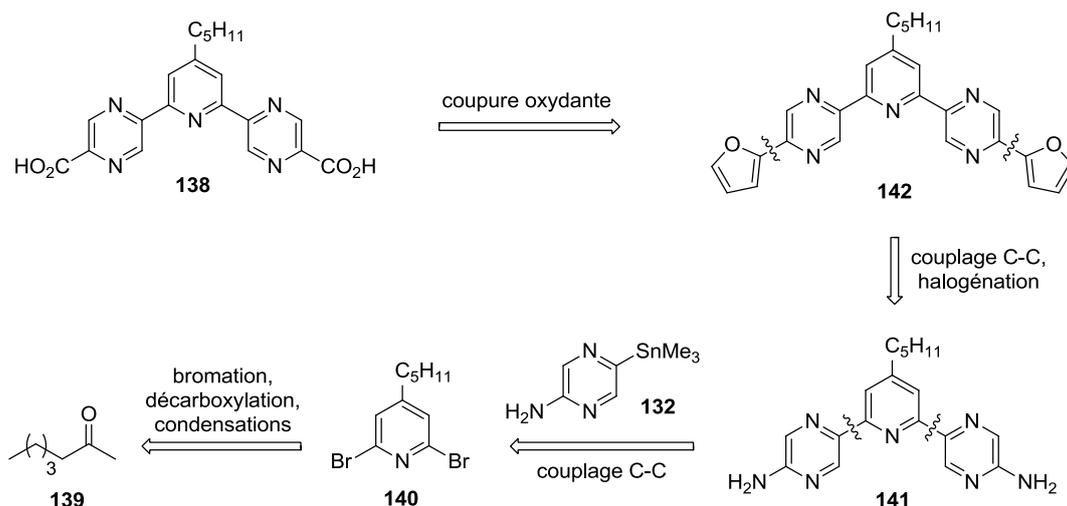


Schéma 154 : Rétrosynthèse envisagée pour la bipyrazine diacide 138

V.A. Préparation de la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine 140

La synthèse de la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine 140 s'effectue en quatre étapes à partir de l'heptan-2-one 139 (Schéma 155). La stratégie de synthèse est inspirée de celle de Jean-Marie Lehn.²⁶²

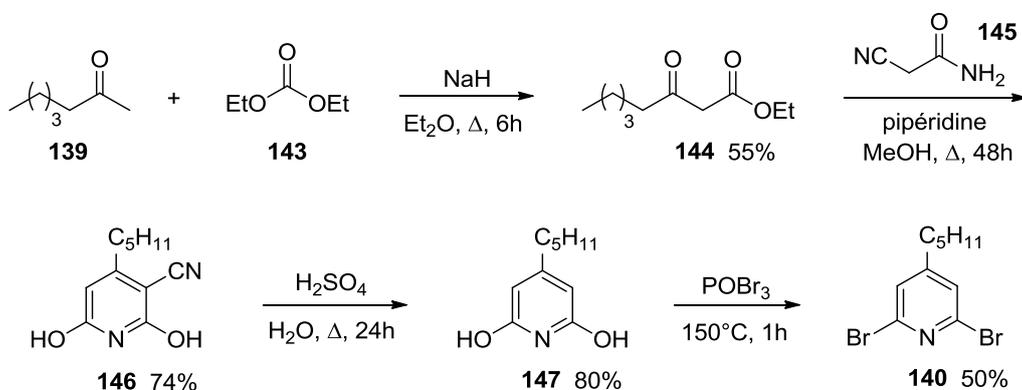


Schéma 155 : Préparation de la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine 140

La cétone **139** est déprotonnée à l'aide d'hydrure de sodium (2,0 éq.) puis mise en réaction avec le diéthylcarbonate **143** (2,0 éq.), dans l'éther diéthylique à reflux pendant six heures, pour donner, avec 55% de rendement, le 3-oxo-octanoate d'éthyle **144**.²⁶⁵ Ensuite, cet ester réagit avec le 2-cyanoacétamide **145** (1,0 éq.) en présence de pipéridine (1,0 éq.) dans le méthanol à reflux pendant 48 heures afin de réaliser l'enchaînement condensation - cyclisation - aromatisation et former la 3-cyanopyridine **146** avec un bon rendement de 74%. La suite de la synthèse comporte une hydrolyse de la fonction nitrile suivie d'une décarboxylation dans un mélange acide sulfurique/eau à reflux pendant 24 heures pour atteindre, avec 80% de rendement, la 2,6-dihydroxy-4-pentylpyridine **147**. Pour finir, la bromation est menée en présence de POBr₃ (1,0 éq.) à 150°C pendant une heure et permet d'obtenir la 2,6-dibromo-4-pentylpyridine **140** avec un rendement modéré de 50%. Il est à noter que la dernière étape est sensible au temps de réaction. Au delà d'une heure, les produits de tri- et de tétra-bromation sont observés par spectrométrie de masse et sont difficiles à éliminer du produit de dibromation **140** en raison des Rf proches.

V.B. Synthèse de la bipyrazine diacide **138**

La préparation de la bipyrazine diacide **138** est réalisée selon la même stratégie de synthèse que la bipyrazine diacide **7** et se déroule en cinq étapes (**Schéma 156**).

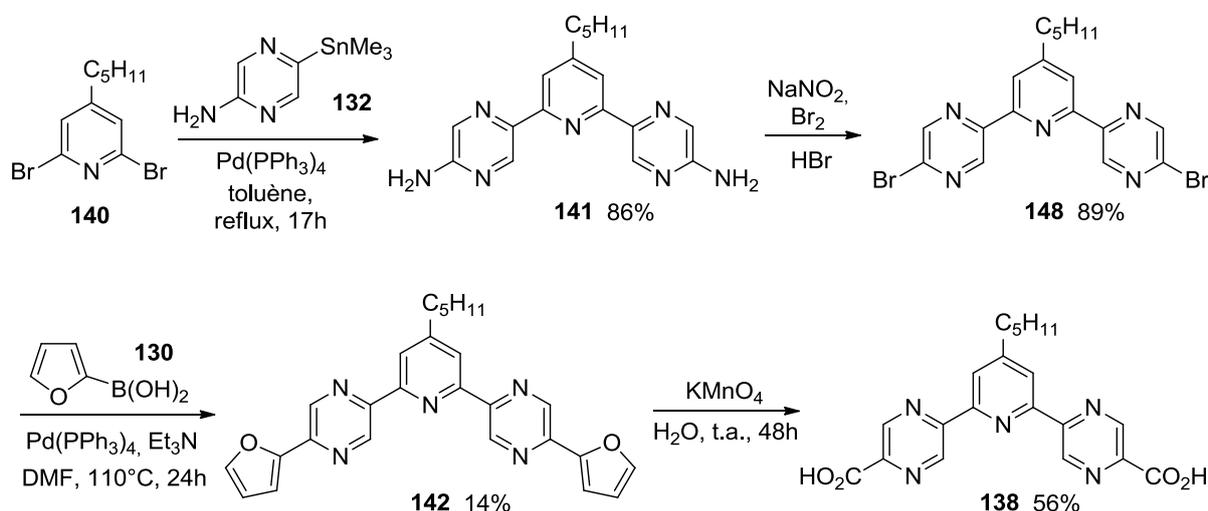


Schéma 156 : Synthèse de la bipyrazine diacide **138**

Le couplage C-C de type Stille entre la dibromopyridine **140** et la pyrazine stannylée **132** (2,2 éq.), en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (6%) dans le toluène à

²⁶⁵ Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 317-331.

reflux pendant 17 heures, donne l' amino-bipyrazine **141** avec 86% de rendement. La dibromation à l'aide de NaNO₂ et de Br₂ dans l'acide bromhydrique permet de former, avec 89% de rendement, la bipyrazine dibromée **148**. Le couplage C-C de type Suzuki-Miyaura en présence d'acide 2-furylboronique **130** (4,0 éq.) conduit à la furyl-bipyrazine **142** avec un faible rendement de 14% qui souligne les mêmes problèmes de solubilité que précédemment. La chaîne pentyle ne s'avère pas suffisante pour augmenter significativement la solubilité en milieu organique. Enfin, la coupure oxydante des furanes en milieu permanganate de potassium (4,0 éq.) permet d'accéder à la bipyrazine diacide **138** avec 56% de rendement.

En conclusion, l'introduction d'une chaîne pentyle n'a pas permis de résoudre les difficultés de solubilisation de la furyl-bipyrazine **142** et de la bipyrazine diacide **138** dont la structure a pu être confirmée uniquement par spectrométrie de masse et par infrarouge.

L'espaceur central **138** a ainsi été préparé avec un rendement global de 0,7% sur neuf étapes à partir de l'heptan-2-one **139** ce qui a conduit, tout de même, à une quantité suffisante de bipyrazine **138** (~ 12 mg) pour réaliser, prochainement, des premiers tests d'insertion dans la séquence oligoamidique du foldamère.

VI. Conclusion générale du Chapitre IV

Ce dernier chapitre a présenté la synthèse de nouveaux types d'espaceurs centraux de foldamères de troisième génération comportant deux cycles pyridaziniques, pyrroliques ou pyraziniques et séparés par un noyau pyridinique. Ces composés devraient permettre d'élargir sensiblement la cavité formée par le foldamère en vue d'encapsuler des molécules d'intérêts biologiques comme des mono- ou des di-saccharides.

Nous nous sommes appliqués à décrire les différentes voies de synthèse employées pour ces quatre nouveaux espaceurs centraux (**Figure 87**). L'espaceur bipyridazinique diacide **4** a été obtenu selon une étape clé impliquant un couplage C-C de type Negishi entre une pyridinyl-bipyridazine activée et une pyridine, métallée en position 2, substituée par une fonction acétale. L'espaceur bipyrronique diacide **5** n'a, quant à lui, pu être préparé en raison des difficultés de synthèse des précurseurs bipyridaziniques, nécessaires pour l'étape d'électrolyse à potentiel contrôlé et, des bipyrroles correspondants. De nouvelles cibles ont

alors été définies et correspondent aux espaceurs bipyridazinique diacide **6** et bipyrazinique diacide **7**, de structures moins complexes, et permettant, après insertion dans un foldamère, de définir un volume de cavité similaire à la tripyridinyl-bipyridazine diacide **4**. Les composés **6** et **7** sont obtenus en utilisant diverses réactions de couplage C-C palladocatalysé pour générer des intermédiaires dont les cycles furaniques sont oxydés en acides carboxyliques.

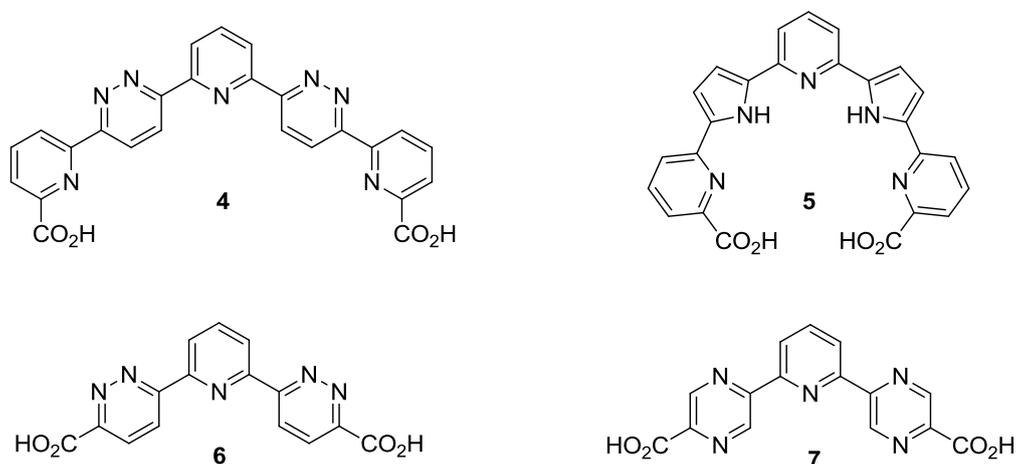


Figure 87 : Espaceurs centraux **4** à **7**

En perspective, il serait intéressant de modifier le noyau pyridinique central de ces espaceurs centraux par une 2,2'-bipyridine ou une phénanthroline afin de préparer des foldamères avec des cavités de taille supérieure (**Figure 88**). L'étude de leur régression par voie électrochimique, pour synthétiser de nouveaux bipyrrroles originaux, est également une perspective envisagée.

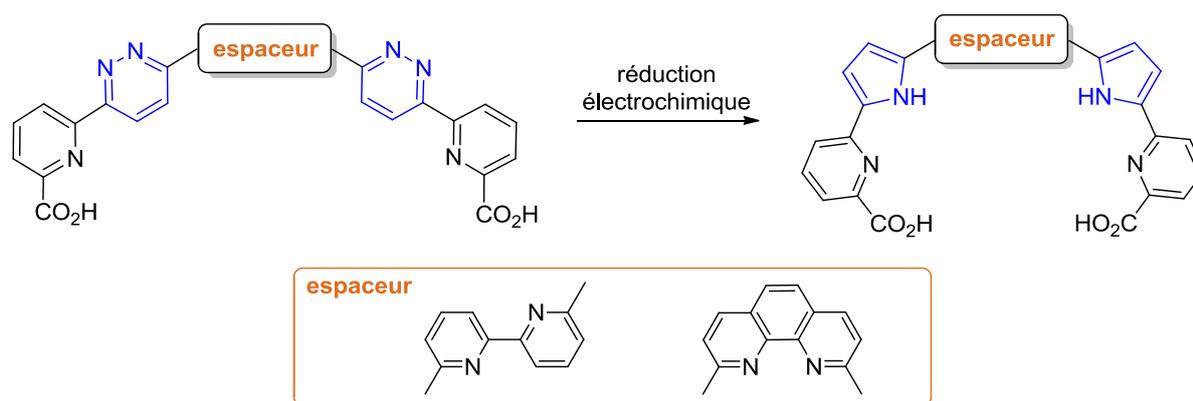


Figure 88 : Nouveaux espaceurs centraux possibles

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse s'est inscrit dans le prolongement d'une thématique développée dans l'équipe du Pr. Didier Dubreuil (groupe Symbiose, CEISAM) et a été réalisé en collaboration avec deux autres groupes de recherche : celui des Prs. Eric Léonel et Sylvie Condon (groupe Electrochimie et Synthèse Organique, ICMPE - UMR CNRS 7182, Thiais), et celui des Drs. Ivan Huc et Yann Ferrand (groupe Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets, IECB - UMR CNRS 5248, Bordeaux).

Notre équipe, au laboratoire CEISAM, a montré qu'il était possible d'initier la régression de cycles pyridaziniques en cycles pyrroliques correspondants par un procédé de réduction électrochimique, qui s'est révélé plus tolérant que le procédé chimique vis-à-vis de plusieurs groupements fonctionnels.⁹⁻¹¹ L'efficacité du procédé d'électroréduction, qui permet d'obtenir une variété de dérivés pyrroliques 2,5-fonctionnalisés, nous a conduit à explorer de nouvelles méthodologies de synthèse pour étendre l'accès aux dérivés pyridaziniques 3,6-disubstitués qui en sont les précurseurs. L'un des objectifs majeurs de mon travail a consisté à développer la synthèse de structures complexes constituées de motifs pyridaziniques et hétérocycliques alternés. En particulier, une séquence de type pyridine-pyridazine-pyridine-pyridazine-pyridine, diversement fonctionnalisées sur les deux pyridines terminales, a été définie dans l'optique d'étudier, non seulement, le comportement de structures bipyridaziniques dans les conditions d'électroréduction, mais également d'appréhender, à termes, leur potentiel à générer des architectures supramoléculaires par auto-assemblage. Dans cet esprit, je me suis préalablement intéressé à un enchaînement plus simple de type pyridine-pyridazine-pyridine fonctionnalisé par une fonction carboxylique en position 6 et 6' des deux résidus pyridinyles terminaux. Cet objectif nous a été dicté par l'hypothèse que l'insertion de ce motif au cœur d'une séquence préétablie d'oligomères poly-azahétéroaromatiques, reliés par des ponts peptidiques, conduirait à de nouveaux foldamères capables d'encapsuler un substrat spécifique. L'enjeu de cette étude, qui fait l'objet d'un projet ANR « Foldapsules » porté par le Dr. Ivan Huc (2009-2013), est d'élaborer des architectures hélicoïdales présentant des caractéristiques d'une capsule mimétique des récepteurs biologiques. Parallèlement à ces travaux, nous nous sommes interrogés sur les méthodes de synthèse de séquences pyridaziniques diversement substituées en position 3 et 6, dans la mesure où leur diversité valoriserait notre méthodologie de conversion en composés pyrroliques par électrosynthèse. C'est dans ce cadre que je me suis intéressé, dans la première partie de ma thèse, aux outils de formation de liaisons C-C à partir de précurseurs 3,6-dihalogénopyridazine, en collaboration avec le laboratoire de Thiais.

La stratégie, que nous avons adoptée pour la préparation de motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique **A**, **B** et **C**, est décrite dans le **chapitre II** de mon document (**Figure 89**). Elle porte principalement sur l'utilisation d'organobismuth aromatiques.

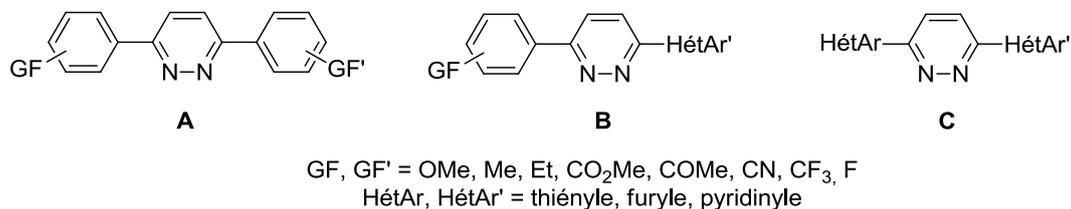


Figure 89 : Structures de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine synthétisées

Le premier impératif, auquel nous avons répondu, a consisté à préparer les réactifs triaryl- et hétéroaryl-bismuths à partir des précurseurs halogénés correspondants. Ce point a été résolu facilement en série arylique **8** à **24** *via* la formation *in-situ* d'organozinciques, selon la méthode du Dr. Corinne Gosmini. Ces intermédiaires sont obtenus par réaction des bromures d'aryles avec du zinc et d'une catalyse au CoBr₂ dans l'acétonitrile (**Schéma 157**).²¹² La préparation des trihétéroaryl-bismuths **28** à **31** et **33**, a nécessité l'optimisation de la formation des hétéroaryl-zinciques intermédiaires par la formation d'organolithiens par action de *n*-Buli sur les bromures d'hétéroaryles qui ont ensuite été piégés avec du ZnCl₂. Selon ces deux procédés, vingt-deux organobismuth ont été synthétisés avec des rendements variant de 20 à 93%.²²¹

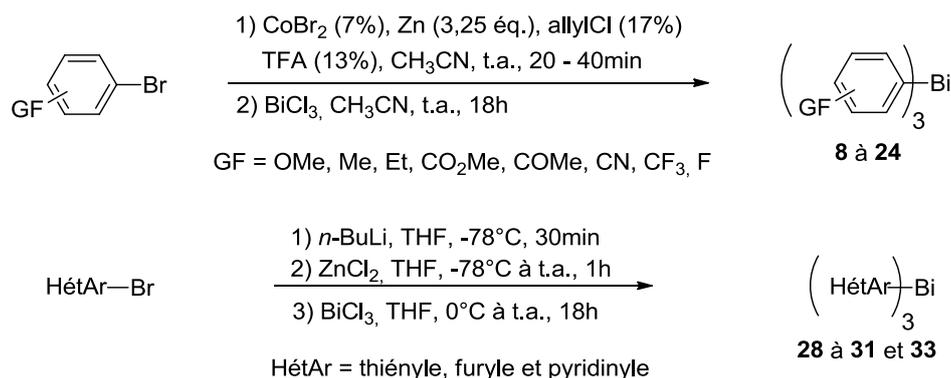
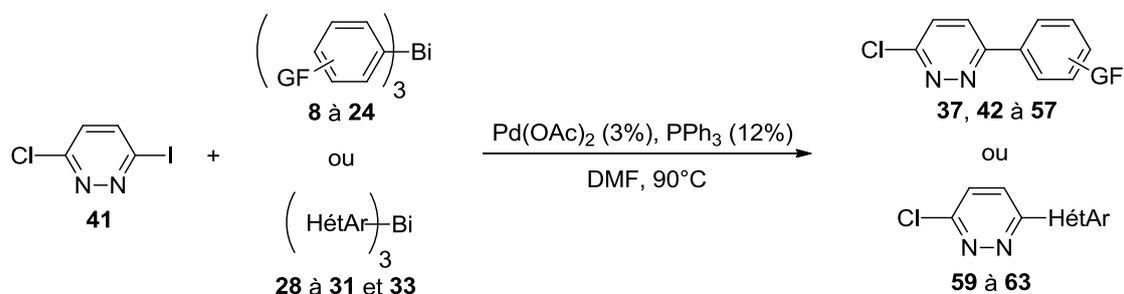


Schéma 157 : Synthèses des triaryl- et trihétéroaryl-bismuths

La seconde étape de la synthèse consiste en une réaction de couplage C-C palladocatalysée entre la 3-chloro-6-iodopyridazine **41** et les réactifs organobismuth décrits précédemment. Les 3-aryl-6-chloropyridazines **37**, **42** à **57** et les 3-chloro-6-hétéroaryl-

pyridazines **59** à **63** ont été obtenues, en présence d'acétate de palladium et de triphénylphosphine dans le DMF à 90°C, de manière chimiosélective (**Schéma 158**). Diverses pyridazines monohalogénées, au nombre de dix-neuf, ont ainsi été préparées avec des rendements allant de 25 à 90%.²²²



GF = OMe, Me, CO₂Me, COMe, CN, CF₃, F
HétAr = thiényl, furyl et pyridinyle

Schéma 158 : Préparation des intermédiaires pyridaziniques clés monohalogénés

De manière inattendue, nous avons observé que lorsque le tris(2-éthylphényl)bismuth **12** est mis dans les conditions de couplage décrites précédemment (**Schéma 158**), aucun produit d'hétérocouplage n'est observé (**Schéma 159**). La 6,6'-dichloro-3,3'-bipyridazine **58**, correspondant à une réaction d'homocouplage de la 3-chloro-6-iodopyridazine **41**, est isolée comme seule produit avec 88% de rendement. Afin d'appréhender les éléments favorisant la réaction d'homocouplage au dépend de l'hétérocouplage, l'étude de différents paramètres expérimentaux, comme la nature de l'organobismuth ou le procédé catalytique, a été réalisé. Des hypothèses ont été émises mais le mécanisme reste encore à identifier.

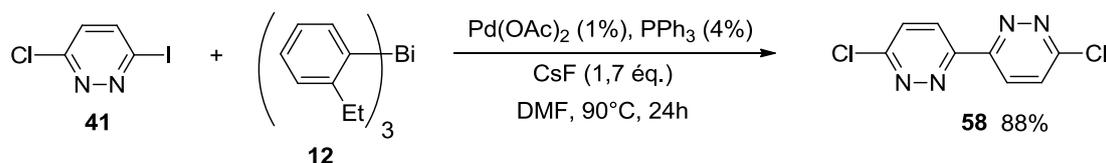


Schéma 159 : Réaction d'homocouplage de la dihalogénopyridazine **41**

Enfin, pour illustrer le potentiel de l'étude que nous avons menée dans cette première partie de ma thèse (**Chapitre II**), différents organozinciques aromatiques ont été mis en réaction en présence d'acétate de palladium et de triphénylphosphine dans l'acétonitrile à 50°C avec les 3-aryl- et hétéroaryl-6-chloropyridazines **37**, **56** et **60**, que nous avons obtenues précédemment, pour préparer les dérivés pyridaziniques dissymétriques **71** à **78**. Nous avons ainsi montré que nous étions en mesure de préparer une série de pyridazines diversement

Conclusion générale

substituées en positions 3 et 6 avec des rendements variant de 31 à 61% (**Schéma 160**). Au regard de l'impact des dérivés pyridaziniques dissymétriques en thérapie, la stratégie de synthèse que nous avons mise au point représente un réel intérêt de part les opportunités de substitution des motifs pyridaziniques qu'elle offre. Son exploitation pour produire de nouvelles structures d'intérêt biologique est actuellement en développement dans nos groupes. Les premiers composés que nous avons préparés font eux même l'objet de tests de cytotoxicité sur la plate-forme de test *in-vitro* du Cancéropôle Grand Ouest de Rennes (Dr. Rémy Leguevel).

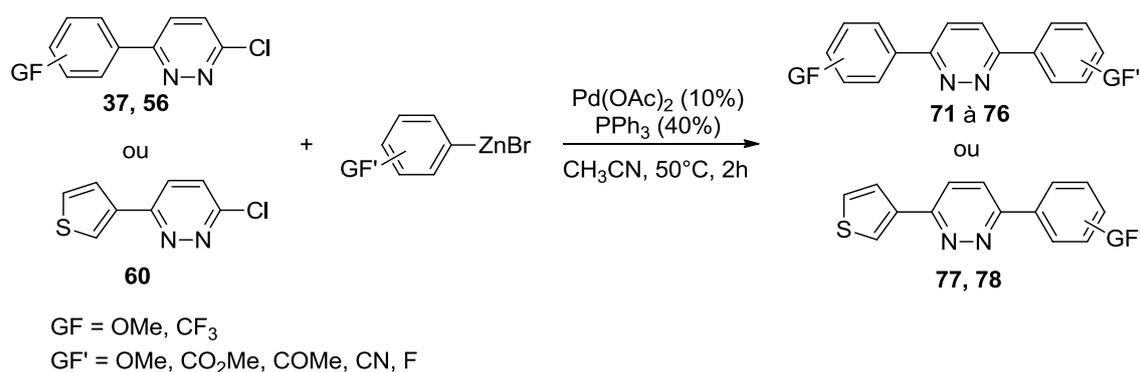


Schéma 160 : Synthèse de diverses pyridazines dissymétriques

La seconde partie de mon travail de thèse (présentée dans le **chapitre III**) a été réalisée en collaboration avec les Drs. Ivan Huc et Yann Ferrand, et a consisté à préparer les ligands poly-azahétéroaromatiques **1** à **3**, en vue de leur insertion dans des structures supramoléculaires hélicoïdales **A** et **B** de troisième génération (**Figure 90**). Les deux premiers « espaceurs » **1** et **2**, composés d'une alternance entre deux cycles pyridiniques et un cycle pyridazinique, ont été respectivement sélectionnés pour induire une altération conformationnelle au sein des foldamères. L'insertion des motifs centraux pyridaziniques entre deux fragments d'oligomères poly-azahétéroaromatiques, dont la séquence a été préalablement établie par l'équipe du Dr. I. Huc pour diriger l'arrangement hélicoïdal du foldamère, consiste en un couplage peptidique à partir des fonctions acides présentes sur l'espaceur central. La capsule symétrique **A** obtenue a révélé de remarquables aptitudes à piéger un premier ligand de type acide tartrique de façon diastéréosélective.²⁰ Le foldamère **B** a été élaboré dans l'espoir de modifier ses propriétés de reconnaissance sélective par encombrement stérique vis-à-vis de l'acide maléique qui ne diffère de l'acide tartrique que par l'absence d'un seul hydroxyle. La séquence pyridine-pyrrole-pyridine **3** a représenté, de son côté, l'un des challenges les plus difficiles que nous avons relevés. La principale difficulté

était d'obtenir un motif tricyclique dans lequel le résidu pyrrolique central conservait sa fonction NH libre tout en exposant deux fonctions carboxyliques sur les résidus pyridiniques terminaux. Cette cible représentait pourtant l'un des enjeux majeurs de notre démarche dans la mesure où nous devons disposer d'un foldamère-pyrrolique témoin, avant de réaliser les expériences de régression de cycle d'un foldamère-pyridazinique.

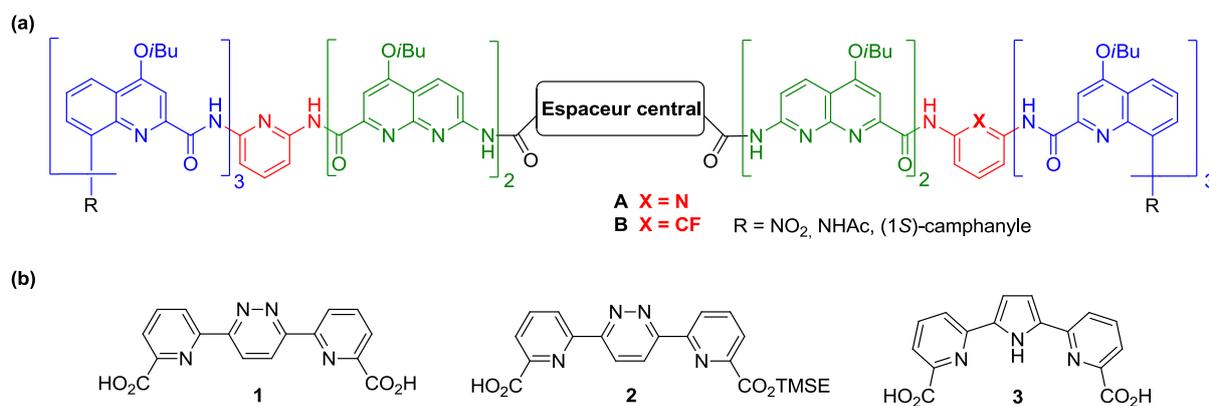
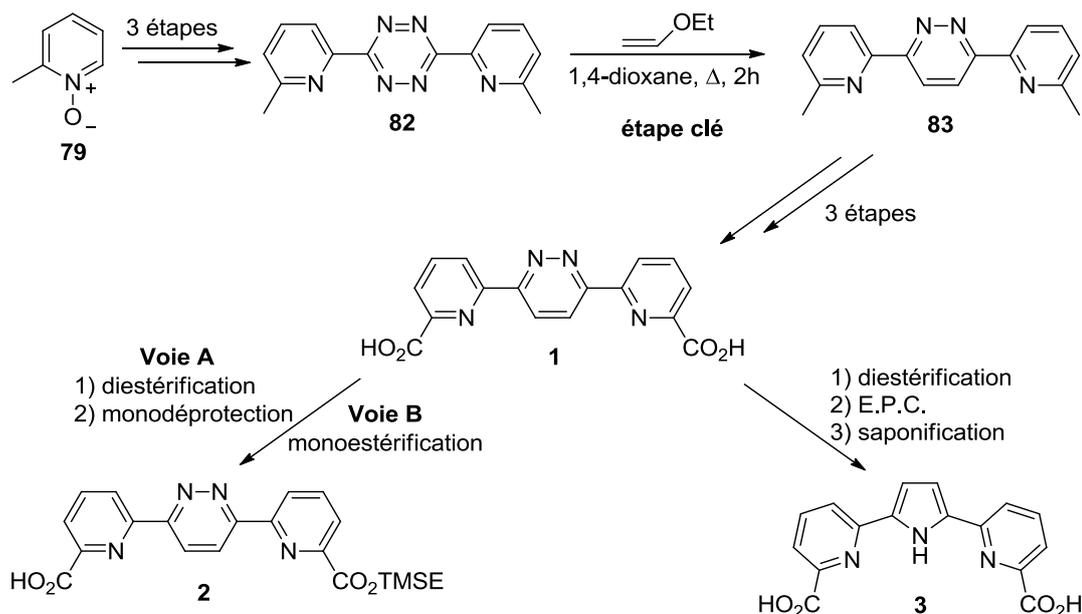
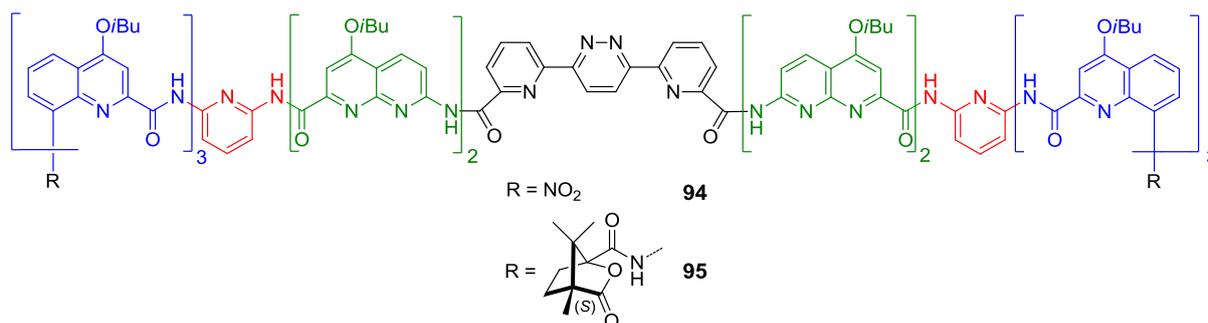


Figure 90 : Représentations des foldamères **A** et **B** (a) et des espaceurs centraux synthétisés (b)

La synthèse des espaceurs centraux **1** à **3**, qui a constitué la première étape de ce projet, a été décrite dans le **chapitre III** (**Schéma 161**). La bis(pyridinyl)pyridazine **1**, précurseur commun des espaceurs centraux **2** et **3**, a été préparée en sept étapes, à partir de la picoline *N*-oxydée **79**, avec un rendement global de 55%. La stratégie de synthèse employée possède comme étape clé, une cycloaddition de type Diels-Alder à demande électronique inverse, entre la bis(6-méthylpyridinyl)-1,2,4,5-tétrazine **82** et l'éthylvinyléther, pour donner la bis(6-méthylpyridinyl)pyridazine **86** par cycloréversion. L'oxydation des groupements méthyle s'effectue ensuite dans de bonnes conditions, par un traitement avec le dioxyde de sélénium, pour introduire les deux fonctions carboxyliques devant servir d'encrage aux différentes séquences du foldamère, par couplage peptidique. L'espaceur pyridazinique monoester TMSE **2** a été, quant à lui, synthétisé selon deux voies passant, soit par une monodéprotection d'un diester (**voie A**, rendement global de 10% sur neuf étapes), soit par une monoestérification de l'espaceur pyridazinique diacide **1** (**voie B**, rendement global de 20% sur huit étapes). Pour finir, le bis(pyridinyl)pyrrole diacide **3** a été obtenu, après de nombreuses tentatives infructueuses, *via* la régression électrochimique d'une pyridazine diester octylique préparée à partir de la pyridazine diacide **1**, suivie d'une saponification. Le rendement global est de 21 % sur dix étapes.



Une fois ces molécules synthétisées, les foldamères correspondants ont pu être préparés en vue d'évaluer leur capacité à encapsuler des substrats. Les études de reconnaissance moléculaire ont été effectuées au sein du groupe du Dr. I. Huc. Nous nous sommes donc limités à ne décrire dans ce manuscrit que les premiers résultats obtenus avec les foldamères **94** et **95**, dont l'espaceur central est la bis(pyridinyl)pyridazine **1** de façon à illustrer l'impact de ce motif sur leurs propriétés diastéréosélectives vis-à-vis de l'acide tartrique (**Figure 91**).^{20,253a}



Le titrage quantitatif et qualitatif de l'encapsulation de l'acide tartrique par les foldamères a été réalisé par RMN ¹H et par dichroïsme circulaire. Les résultats ont montré que la capsule moléculaire **94**, sous forme racémique, est capable d'assurer cette reconnaissance moléculaire de façon diastéréosélective, alors que la forme chirale **95** possède

des propriétés énantiométriques. Ainsi, l'hélice P du foldamère exprime une affinité prédominante pour l'énantiomère D de l'acide tartrique alors que l'hélice M reconnaît, elle, la forme L. Les calculs des constantes d'association et de dissociation ont confirmé que le mécanisme de reconnaissance diastéréosélective s'opérait au niveau du relargage des substrats indifféremment encapsulés dans le milieu racémique avant d'atteindre l'équilibre (effet apparié/désapparié). Plusieurs structures des complexes supramoléculaires ont pu être analysées par rayon X et les paramètres d'interaction entre le récepteur et son substrat ont été caractérisés (**Figure 92**).

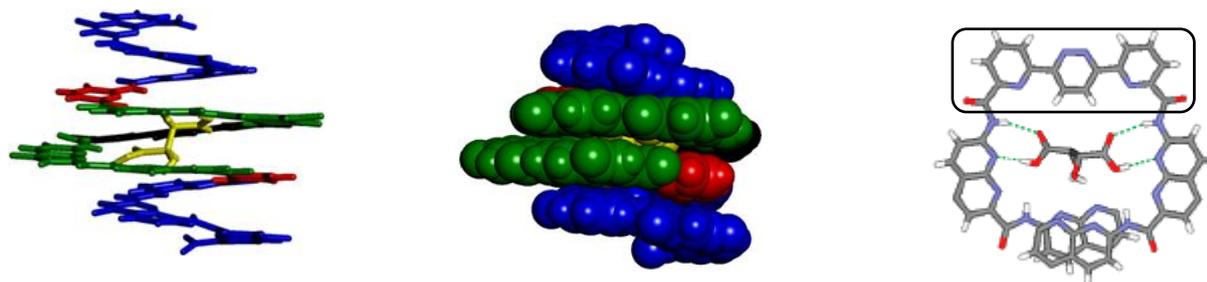


Figure 92 : Représentations des structures RX du complexe acide L-tartrique dans la cavité de la forme M du foldamère **94**

Depuis ces travaux, de nouvelles propriétés, plus remarquables encore, exprimées par ce type de foldamère ont été mises en évidence ; comme l'existence d'équilibres cinétique et thermodynamique entre des formes foldamères et foldaxanes,^{253b} toujours en présence d'acide tartrique, ou encore, la reconnaissance stéréosélective de sucres complexes, comme le mannose, en équilibre mutarotationnel (résultats non publiés). Ces résultats, obtenus par le Dr. Nagula Chandramouli et Quan Gan dans l'équipe du Dr. Huc, n'ont pas été évoqués dans ce manuscrit.

Ces résultats nous ont ensuite amené à envisager l'accès au foldamère **98**, intégrant la séquence bis(pyridinyl)pyrrole **3** comme espaceur central. L'hypothèse que nous avons formulée, reposait sur le principe que le resserrement du volume de la cage induite par la modification de l'espaceur central, plus courbé que son homologue pyridazinique, pouvait induire de nouvelles propriétés de reconnaissance moléculaire. De plus, dans la mesure où l'espaceur pyrrolique pourrait être généré par régression de cycle de son homologue pyridazinique, il aurait été possible d'anticiper l'extrusion d'un substrat encapsidé dans le foldamère-pyridazinique. La validation de cette hypothèse reposait donc sur des études de

réduction du résidu pyridazinique au cœur d'un foldamère qui pourraient être envisagées par voie électrochimique ou même chimique, à partir de la capsule **97** (**Figure 93**).

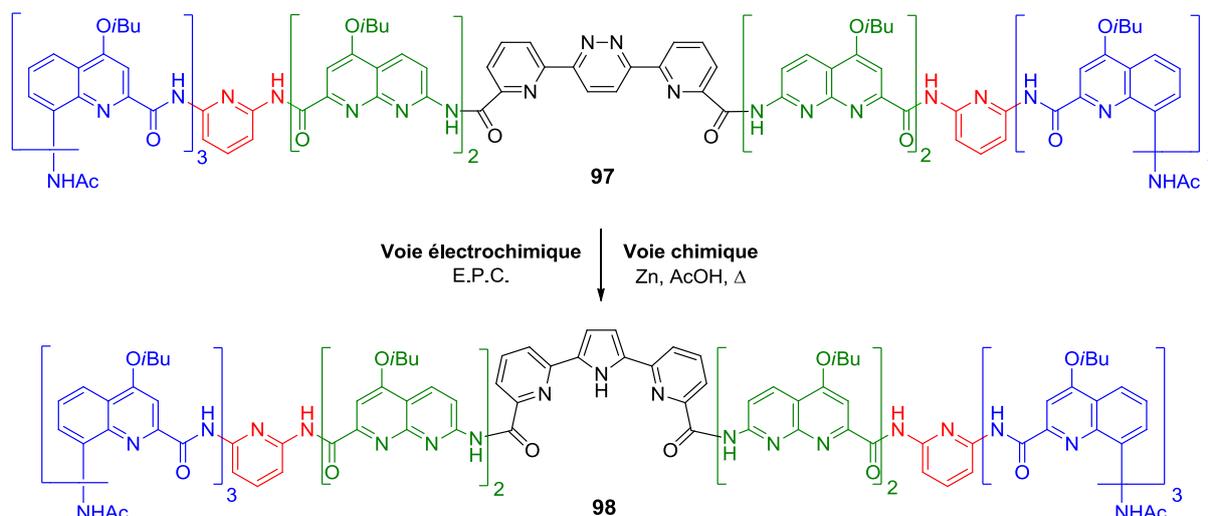


Figure 93 : Régression par voie électrochimique ou chimique du cycle pyridazinique du foldamère **97**

Au cours de ce travail, nous avons rencontré plusieurs difficultés dont la principale concerne la quantité de foldamère-pyridazinique **97** que nous avons été en mesure de produire. En effet, les tests d'électroréduction que nous avons réalisés, en vain, ont été grandement altérés par la faible concentration ($5,5 \cdot 10^{-4}$ mol/L) sur laquelle nous avons pu travailler. Malheureusement, cette limitation n'a pas permis d'établir si les échecs rencontrés rendaient compte de l'inaccessibilité du résidu pyridazinique, que masquerait le foldamère, à l'électrode de travail ou d'un simple problème de dilution. Cependant, nous avons tout de même rencontré un succès partiel par voie chimique (Zn, AcOH à reflux) qui a permis d'obtenir le foldamère-pyrrolique **98** attendu à partir du précurseur pyridazinique **97** avec un rendement acceptable de 50%. La structure de ce dernier a été établie sans ambiguïté par comparaison avec le foldamère de référence **98** que nous avons parallèlement préparée par synthèse à partir du fragment bis(pyridinyl)pyrrolique diacide **3**. Ce résultat, certes relativement décevant, représente tout de même une ouverture thématique prometteuse dès lors que les moyens expérimentaux dont nous disposons pour l'électrosynthèse seront mieux adaptés à de plus petites quantités de substrat.

Dans la dernière partie de ma thèse (**Chapitre IV**), notre attention s'est portée sur de nouveaux enchaînements de type bipyridazine, bipyrrrole et bipyrazine, comportant un noyau pyridinique central (**Figure 94**). L'objectif, à termes, était de disposer d'une plus large

gamme d'espaceurs centraux pouvant être intégrés dans un foldamère. Bien entendu, l'hypothèse avancée sur la découverte de nouvelles propriétés d'encapsulation, se base sur les différentes contraintes conformationnelles imposées à la capsule par les angles de courbures propres à chacune de ces séquences hétérocycliques.

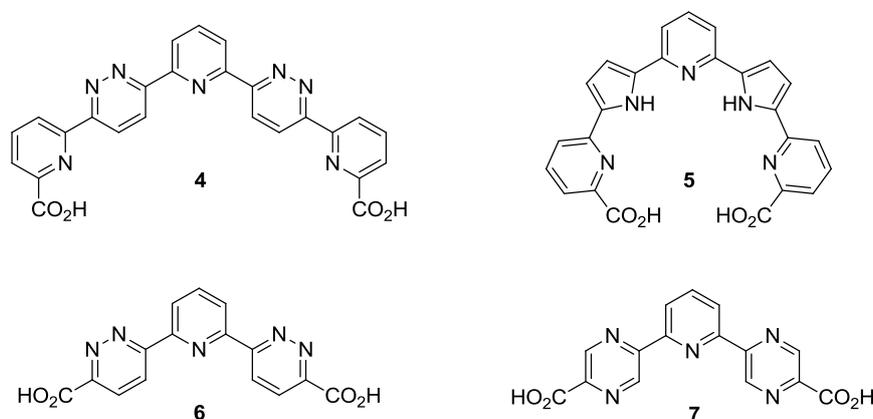


Figure 94 : Nouveaux espaceur centraux **4** à **7**

Les tripyridinyl-bipyridazine **4** et tripyridinyl-bipyrrole **5** ont été les premiers espaceurs centraux ciblés. L'intérêt de préparer de telles structures est de pouvoir respectivement augmenter et rétrécir le volume de la cavité du foldamère afin d'encapsuler des substrats comme des mono-, voire, des di-saccharides. Bien entendu, le tripyridinyl-bipyrrole **5** devait pouvoir dériver de son précurseur bipyridazinique **4** dans des conditions d'électrosynthèse que nous avons privilégiées au laboratoire. Dans la mesure où des tests préliminaires d'électrolyses réalisées sur un modèle bipyridazinique diméthylé **C201** ont été concluant (**Figure 95**),¹¹ nous pensions que cette stratégie pouvait à la fois être extrapolée sur le composé oligohétérocyclique **4** seul, ou une fois intégré dans un foldamère. L'argument que nous avançons à ce stade de notre étude est que cette séquence, plus large que son homologue **1**, pourrait permettre un meilleur contact entre au moins un, voire les deux, résidus pyridaziniques plus exposés dans le foldamère.

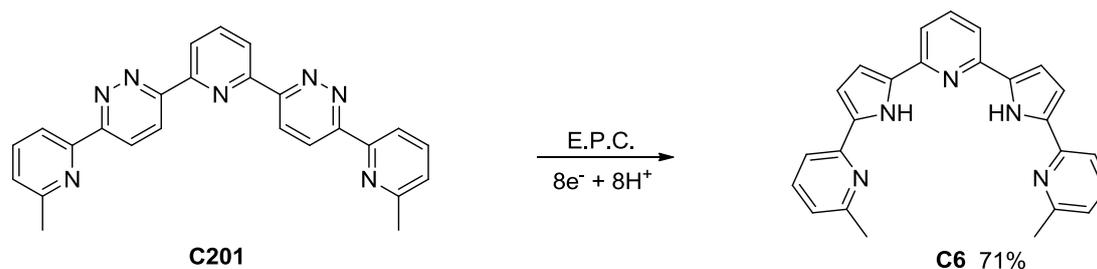


Figure 95 : Electrolyse préparative de la bipyridazine diméthylée

Conclusion générale

Différentes stratégies de synthèse du composé **4** ont été étudiées avant de retenir une étape de couplage C-C de type Negishi entre la pyridine zincique **123**, substituée par une fonction acétale, et la pyridinyl-bipyridazine **103** activée par des fonctions triflates (**Schéma 162**). Après déprotection et oxydation des fonctions aldéhydes, la bipyridazine diacide **4** est obtenue en sept étapes avec un rendement de 17%.

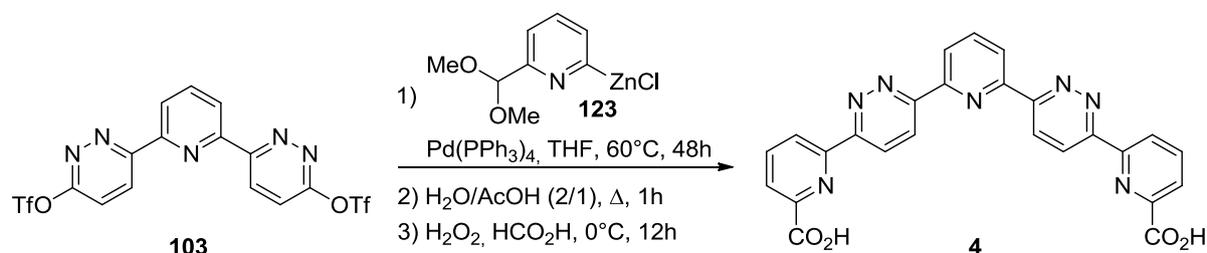


Schéma 162 : Synthèse de la bipyridazine diacide **4**

Quant au bipyrrrole diacide **5**, les voies de synthèse choisies passent par une étape clé de régression des deux cycles pyridaziniques en pyrroles (**Schéma 163**). Cependant, cette molécule n'a pu être obtenue dans des conditions satisfaisantes en dépit des nombreux essais réalisés. Soit le précurseur tripyridinyl-bipyridazine diester **127** n'a pu être synthétisé, soit l'électrolyse préparative de la bipyridazine diacétale **107** a donné l'analogue bipyrrrolique **126** avec de très faibles rendements.

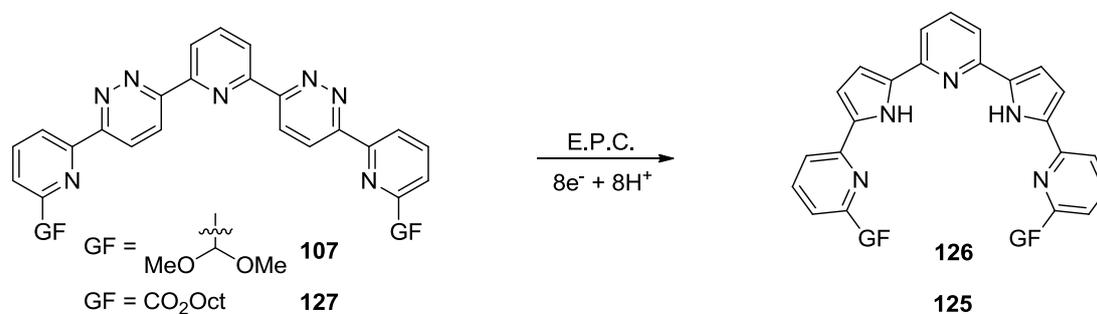


Schéma 163 : Etape clé de régression par voie électrochimique

En raison des difficultés de synthèse de la tripyridinyl-bipyridazine **4** et de son analogue bipyrrrolique **5**, deux autres espaceurs centraux, la pyridinyl-bipyridazine diacide **6** et la pyridinyl-bipyrazine diacide **7**, ont été synthétisés (**Figure 94**). D'un point de vue théorique, ces composés devraient permettre de préparer des foldamères de troisième génération possédant globalement le même volume de cavité spécifique que l'espaceur central **4** mais avec l'avantage d'une synthèse moins difficile. La stratégie générale employée, tient compte de la nécessité de positionner une fonction acide carboxylique en position 3 des

pyridazines sur la pyridinyl-bipyridazine **6**. Pour cela, un cycle furanique, précurseur de fonction carboxylique, a été introduit par couplage de type Suzuki-Miyaura sur la bipyridazine bromée **102**. Celle-ci a ensuite été oxydée à l'aide de permanganate de potassium (**Schéma 164**). Le rendement est de 9% sur quatre étapes.

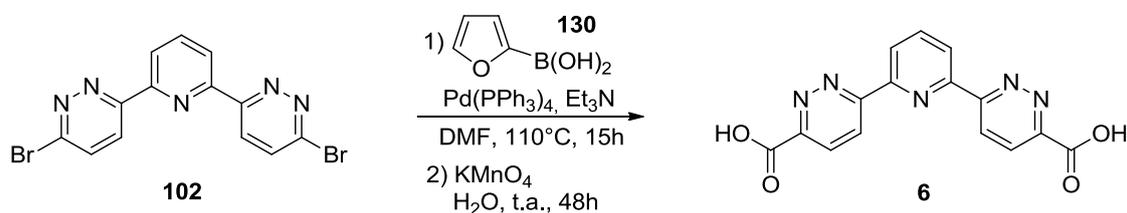


Schéma 164 : Voie de synthèse de la bipyridazine diacide **6**

Cependant, ces structures posent un problème conformationnel dans la mesure où les deux fonctions acides carboxyliques ne sont pas dans une orientation permettant un repliement optimal de la séquence oligoamidique du foldamère. Ainsi, nous avons envisagé de préparer l'analogue bipyrazinique diacide **7**, qui grâce à la position relative des fonctions acides, par rapport aux cycles pyraziniques, ne devrait pas nuire à la formation de l'hélice après insertion dans la séquence oligoamidique. Deux grandes voies de synthèse ont été étudiées (**Schéma 165**).

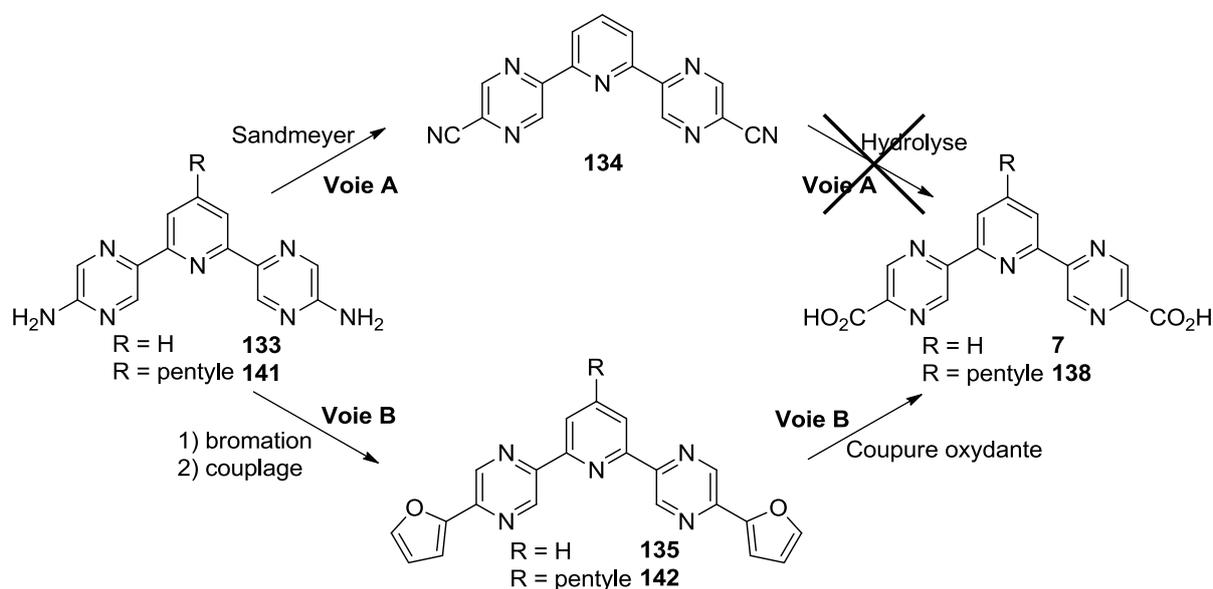


Schéma 165 : Voies de synthèse des bipyrazines **7** et **138**

La **voie A** passe par l'introduction de fonctions nitrile sur l'intermédiaire aminé **133** par une réaction de type Sandmeyer. Toutefois, l'étape finale d'hydrolyse de ces fonctions sur

Conclusion générale

la bipyrazine **134** n'a pas permis d'obtenir la bipyrazine diacide **7**, les produits de décarboxylation étant majoritairement observés. Cet espaceur central a alors été préparé selon la **voie B**, identique à celle employée pour la préparation de la bipyridazine diacide **6**, avec un rendement global de 3% sur cinq étapes.

Néanmoins, la très faible solubilité de cette molécule (partiellement soluble dans le DMSO à chaud) rend difficile sa production à grande échelle en remettant en cause son potentiel en tant qu'espaceur central dans un foldamère. Malheureusement, l'introduction d'une chaîne pentyle sur le noyau pyridinique central de la pyridinyl-bipyrazine diacide **138** n'a pas permis de solutionner ce problème (**Schéma 165**).

En conclusion, les espaceurs centraux **4**, **6** et **7** seront prochainement insérés dans la séquence oligoamidique pour former de nouveaux foldamères de « quatrième génération » capables d'encapsuler des substrats d'intérêts biologiques comme des mono- voire des di-saccharides.

En perspective des études réalisées lors de la préparation des motifs de type aryl- ou hétéroaryl-pyridazine dissymétrique, une petite chimiothèque de 437 dérivés originaux **A**, **B** et **C** pourrait être obtenue selon le couplage de type Negishi développé dans le **chapitre II** (paragraphe **V.**) (**Schéma 166**).

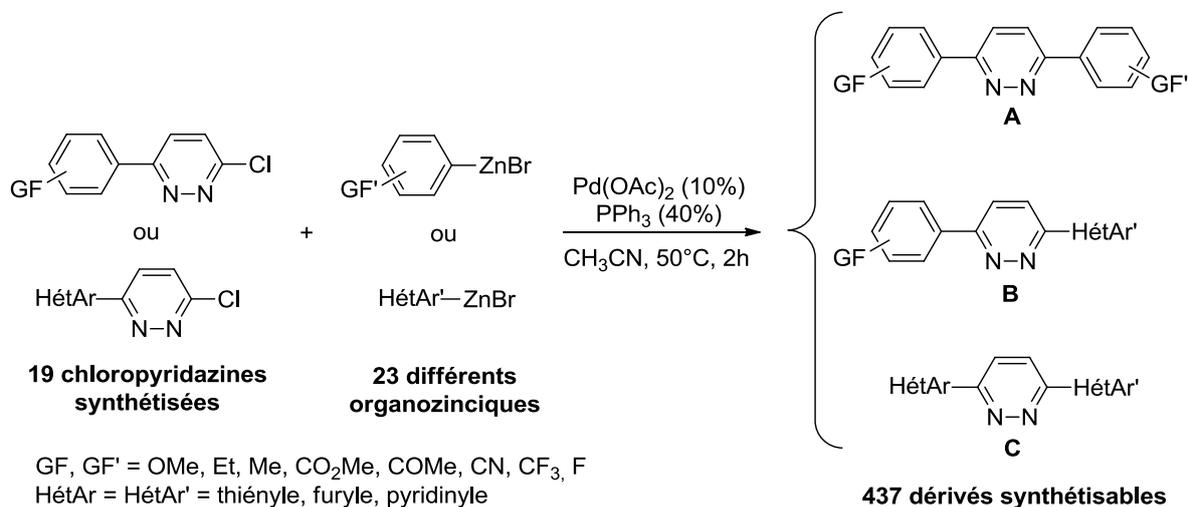


Schéma 166 : Préparation de diverses pyridazines dissymétriques à potentialité thérapeutique

Il serait intéressant de les impliquer dans le domaine thérapeutique en vue de les tester, par exemple, en tant qu'anticancéreux, antihypertenseurs, antiulcéreux ou antiépileptiques. Une autre application serait de les utiliser comme précurseurs de nouveaux dérivés pyrroliques synthétisés par la méthode de régression de cycle par voie électrochimique.

A propos de la réaction d'homocouplage, une compréhension du mécanisme serait nécessaire car aucun autre exemple de ce type n'est décrit dans la littérature. L'isolement d'un complexe intermédiaire stable, le suivi par RMN du bismuth ou par électrochimie analytique apporteraient des résultats intéressants. En second lieu, ce procédé est viable dans le cas de pyridazines substituées en positions 3 et 6 respectivement par un atome d'iode et un groupement phényle. S'il est appliqué aux 3-iodo-6-aryl- et 6-hétéroaryl-pyridazines **B** synthétisées à partir de leurs homologues chlorés **A**, de nouvelles 3,3'-bipyridazines **C** seraient alors obtenues (**Schéma 167**).

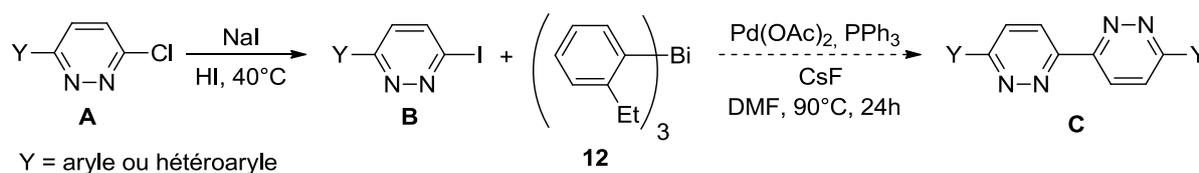


Schéma 167 : Nouvelles 3,3'-bipyridazines synthétisables

D'autres perspectives concernent les études d'encapsulation des foldamères de troisième génération possédant la pyridazine monoester TMSE **2** comme espaceur central (**Figure 96**). Ce dernier servirait à piéger spécifiquement et à doser des substrats dissymétriques comme l'acide malique qui contribue à définir l'état de maturité du raisin et même la qualité du vin. Ces travaux sont actuellement développés par Guillaume Lautrette, doctorant au sein du groupe du Dr. Ivan Huc à l'IECB.

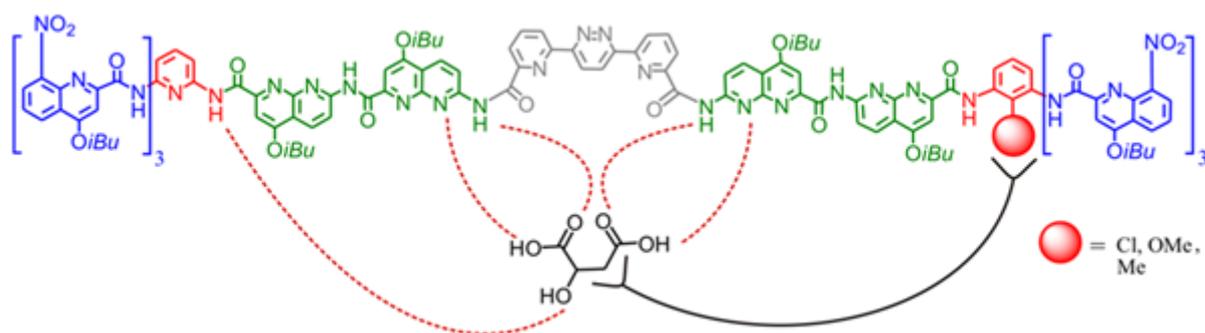


Figure 96 : Encapsulation de l'acide malique par un foldamère dissymétrique

L'optique d'encapsuler des substrats d'une solution aqueuse possède également un grand intérêt. Une capsule hydrosoluble **149** a d'ors et déjà été préparée (**Figure 97**). Les chaînes *iso*-butyle ont été substituées par une chaîne 1-aminopropyle sous forme de sel d'ammonium avec le TFA. Les premiers résultats montrent que l'acide tartrique est encapsulé avec une constante d'association de 100 L/mol, mesurée dans le mélange H₂O/D₂O (9/1) alors qu'avec la capsule liposoluble **94**, la constante, mesurée dans le milieu CDCl₃/DMSO-d₆ (9/1), était de 5300 L/mol. Des études sont en cours afin d'augmenter de façon significative ce paramètre.

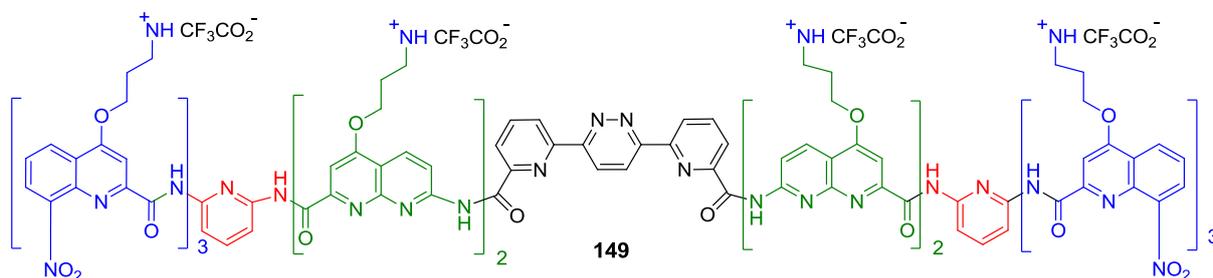


Figure 97 : Foldamère hydrosoluble **149**

Les dernières perspectives concernent la synthèse de nouveaux espaceurs centraux de type bipyridazine **A** et bipyrrrole **B**, avec comme noyau central un pyrrole, un thiophène, un furane, une 2,2'-bipyridine ou une phénanthroline (**Schéma 168**). En parallèle, ces composés

peuvent s'avérer être de bons candidats pour la complexation de métaux. Des études seraient à mener afin d'identifier les différentes propriétés des complexes métalliques formés.

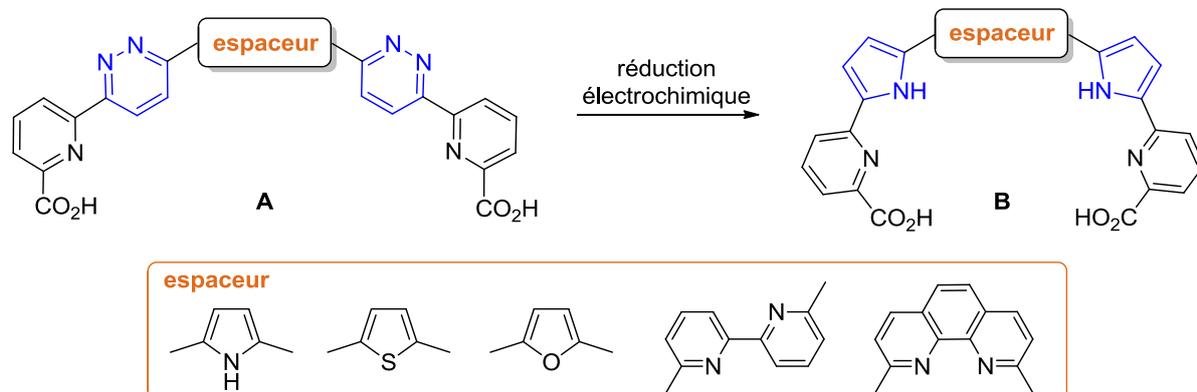


Schéma 168 : Nouveaux espaceurs centraux possibles

Partie expérimentale

I. Synthesis of triarylbiuths and use for cross-coupling reactions with pyridazines (Chapter II)

I.A. General conditions (ICMPE – Thiais)

Solvents and reactants

Sensitive experiments were reacted under argon atmosphere.

Reactions using sensitive metals as palladium or nickel were degasified by argon bubbling or freezing-defrosting cycles.

All reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. *n*-BuLi (2.5M in hexanes) is dosed with a solution of benzyl alcohol in toluene (1.0M) and ZnCl₂ is dissolved in THF (0.7M).

Chromatography

All reactions were monitored by thin layer chromatography (Kieselgel 60F₂₅₄ Merck). The plates were revealed under UV light ($\lambda = 254$ nm or 366 for pyrrole derivatives) and with a Mohr solution (FeSO₄, 10% in H₂O).

All reactions were equally monitored by gas chromatography (GC) using a Chromatograph Varian 3300 with a capillary column BP1 (l = 5 m, $\varnothing = 0,32$ mm, df = 0,4 μ m), coupled with an integrator Spectra-Physics or using a GC-FID Agilent 6890 with a capillary column DB-1 (l = 30 m, $\varnothing = 0,25$ mm, df = 0,25 μ m), coupled with an integrator HPCHEM.

Column chromatography was performed with 35-70 μ m silica gel using flash column techniques.

Melting Point

Melting points were determined on a Büchi B545 capillary melting point apparatus and are uncorrected.

Nuclear Magnetic resonance

Bruker Avance II 400 NMR spectrometer was used for recording the NMR ¹H, ¹³C and ¹⁹F spectra. Irradiation frequencies were respectively 400 MHz, 100 MHz and 376 MHz. Chemical shifts for ¹H, ¹³C and ¹⁹F spectra (δ) were given in part per million (ppm), referenced internally according to the residual solvent resonances. Coupling constants were given in Hertz (Hz) and the following abbreviations were used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; dd, double doublet; dt, double triplet.

Mass spectrometry

Mass spectra were measured on a GC-MS apparatus in EI mode (Chromatograph Trace Serie 2000 equipped with a capillary column CPSIL 5 CB/MS (l = 25 m, $\varnothing = 0.25$ mm, 0.12 μ m), coupled with mass spectrometer GCQ ThermoFisher Scientific.

High Resolution Mass Spectra (HRMS in ESI mode) were performed by the Mass Spectrometry service of the ICSN (Institut de Chimie et des Substances Naturelles), Gif sur Yvette or by the Institut de Chimie Organique et Analytique of Orléans.

Infrared spectroscopy

Infrared spectra were recorded on a FT-IR Bruker Tensor 27 in ATR mode between 5000 and 400 cm^{-1} with diamond window.

I.B. General procedures

I.B.1. Monitoring of reactions

Organozinc compounds are not detectable in GC analysis. As a consequence, the reaction is monitored by iodolysis. Diiodine is used to transform organozinc in iodinated derivative, detectable in GC analysis. The excess of iodine is then reduced in iodide ions soluble in aqueous medium by a sodium thiosulfate solution (**Schéma 169**).

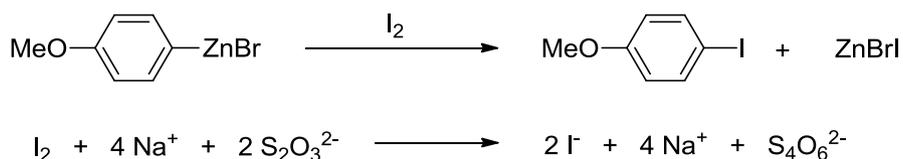
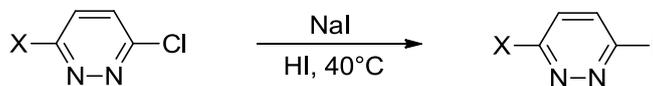


Schéma 169 : Iodolysis of organozinc compounds

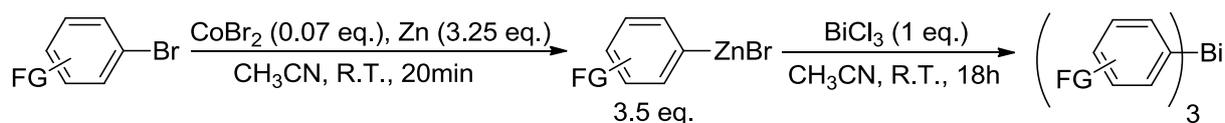
The yield in organozinc is obtained in GC analysis by comparison of reporting areas of iodide compounds peaks on dodecane at the end of the reaction of the bromide derivative on dodecane at the initial time.

I.B.2. Procedures

Procedure A: general procedure of iodination¹³⁰

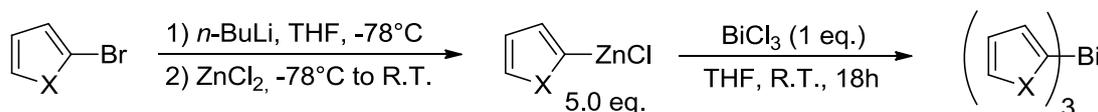


Starting halopyridazine (1.00 eq.) and sodium iodide (1.34 eq.) were dissolved in a solution of HI (57 % in H_2O , 10.0 eq. per iodide atom). The mixture was stirred at 40 °C until total consumption of the starting material. After cooling at R.T., the solution was hydrolyzed by ice and neutralized with aqueous 1N NaOH solution. After extraction with DCM (4*40 mL), the organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated.

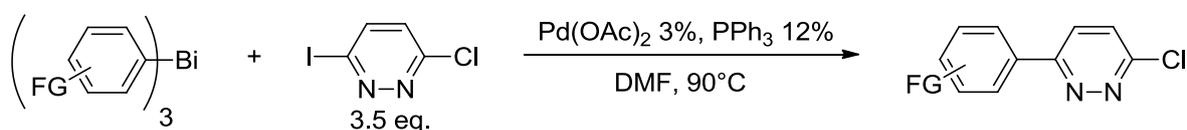
Procedure B: Typical procedure for the synthesis of triarylbiomuths²²¹

Formation of Organozinc: To a solution of CoBr_2 (330 mg, 1.51 mmol, 0.07 eq.) and zinc powder (4.1 g, 62.94 mmol, 3.25 eq.) in acetonitrile (20 mL) were successively added, at R.T., allyl chloride (300 μL , 3.55 mmol, 0.17 eq.) and TFA (200 μL , 2.69 mmol, 0.13 eq.). After 15 minutes, aryl bromide (20.00 mmol) was added and the resulting mixture was stirred until complete conversion of aryl bromide.

Synthesis of Ar_3Bi : Stirring was stopped and the remaining zinc dust allowed to settle (10 minutes). The supernatant liquid containing the organozinc reagent (3.5 eq.) was easily transferred *via* a syringe into a dry flask. BiCl_3 (1.0 eq.) was then added and the mixture was stirred at R.T. for 18 hours. The mixture was then diluted with DCM (10 mL) and washed with aq. saturated NH_4Cl solution (20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluted with appropriated solvents.

Procedure C: Typical procedure for the synthesis of triheteroarylbiomuths²²¹

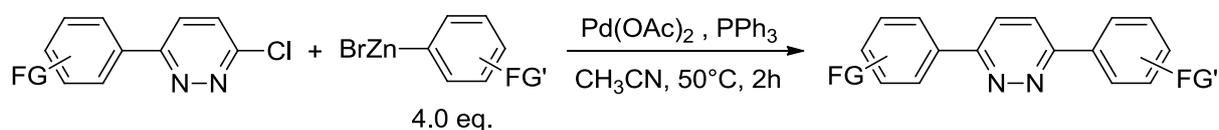
To a solution of heteroaryl bromide (10.67 mmol, 5.0 eq.) in THF (20 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 4.7 mL, 11.74 mmol, 5.5 eq.). After 30 minutes, a solution of zinc chloride (0.7M in THF, 16.8 mL, 11.74 mmol, 5.5 eq.) was added at -78°C . The mixture was then allowed to warm up to R.T. and stirred 30 minutes. After cooling at 0°C , BiCl_3 (670 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture stirred at R.T. for 18 hours. The mixture was then diluted with DCM (10 mL), washed with aq. saturated NaHCO_3 solution (20 mL) and filtered through a pad of celite which was rinsed with DCM (10 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3*20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluted with appropriated solvents.

Procedure D: Typical procedure for the cross-coupling reaction between triaryl or triheteroarylbiomuth and 3-chloro-6-iodopyridazine²²²

Partie expérimentale

A schlenk tube containing anhydrous DMF (3 mL) was degassed with argon for 15 minutes then 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (0.87 mmol, 3.5 eq.), triaryl or triheteroaryl bismuth (0.25 mmol, 1.0 eq.), palladium(II) acetate (7.5 μ mol, 0.03 eq.) and triphenylphosphine (0.03 mmol, 0.12 eq.) were sequentially added. The mixture was stirred at 90 °C until total consumption of the corresponding triaryl or triheteroaryl bismuth. After cooling to R.T., the mixture was diluted with EtOAc (5 mL), washed with aq. saturated NaCl solution (10 mL) and filtered through a pad of celite which was then rinsed with EtOAc (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3*20 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluted with appropriated solvents.

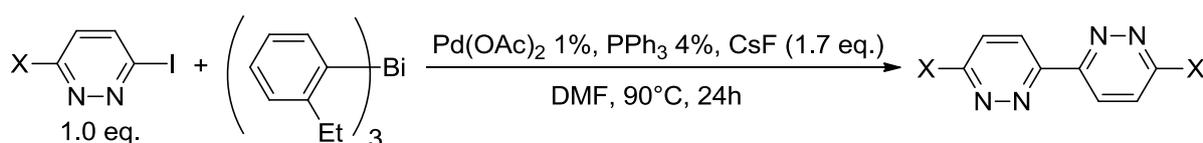
Procedure E: general procedure for Negishi cross-coupling reaction



Formation of Organozinc: To a solution of CoBr₂ (165 mg, 0.75 mmol, 0.07 eq.) and zinc powder (2.05 g, 31.47 mmol, 3.25 eq.) in acetonitrile (10 mL) were successively added at R.T. allyl chloride (150 μ L, 1.77 mmol, 0.17 eq.) and TFA (100 μ L, 1.35 mmol, 0.13 eq.). After 15 minutes, aryl bromide (10.00 mmol) was added and the resulting mixture was stirred until complete conversion of aryl bromide leading to the arylzinc bromide.

Cross-coupling reaction: To a solution of 3-chloro-6-arylpyridazine (0.50 mmol, 1.0 eq.), palladium(II) acetate (0.05 mmol, 0.10 eq.) and triphenylphosphine (0.20 mmol, 0.40 eq.) in acetonitrile (2 mL) was added the arylzinc compound (2.00 mmol, 4.0 eq.). The medium was stirred at 50 °C for 2 hours. The mixture was washed with aq. saturated Na₄EDTA solution (20 mL) and filtered through a pad of celite which was rinsed with DCM (20 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3*50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica, eluted with appropriated solvents then crystallized with EtOAc.

Procedure F: Typical procedure for the homocoupling reaction with 3-iodo-6-substitutedpyridazine



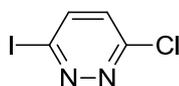
A schlenk tube containing anhydrous DMF (3 mL) was degassed with argon for 15 minutes then 3-iodo-6-substitutedpyridazine (0.87 mmol, 1.0 eq.), tris(2-ethylphenyl)bismuth

12 (0.25 mmol, 0.3 eq.), palladium(II) acetate (7.5 μmol , 0.01 eq.), triphenylphosphine (0.03 mmol, 0.04 eq.) and cesium fluoride (1.5 mmol, 1.7 eq.) were sequentially added. The mixture was stirred at 90 °C for 24 hours. After cooling to R.T., the mixture was diluted with EtOAc (5 mL), washed with aq. saturated NaCl solution (10 mL) and filtered through a pad of celite which was then rinsed with EtOAc (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3*20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluted with appropriated solvents.

I.C. Protocols and characterizations

I.C.1. Synthesis of the precursors

3-Chloro-6-iodopyridazine (41)



$\text{C}_4\text{H}_2\text{ClIN}_2$
M = 240.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 99 %
White powder

This compound was synthesised according to Goodman procedure.¹³⁰

According to the *procedure A*, a solution of 3,6-dichloropyridazine **36** (10.0 g, 67.16 mmol) and sodium iodide (13.1 g, 87.31 mmol) in a solution of HI (57 % in H_2O , 50 mL) was warmed at 40 °C for 4 hours. The compound **41** was obtained as a white powder with **99 % yield (15.9 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁰

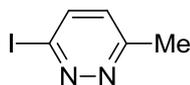
M.p. (°C): 115 (lit. 112);

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.81 (d, J = 8.9, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.20 (d, J = 8.9, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157.1, 139.2, 129.2, 123.0;

MS (EI), **m/z** (**I** %): 240 (M^+ , 100), 127 (I^+ , 7).

3-Iodo-6-methylpyridazine (67)



$\text{C}_5\text{H}_5\text{IN}_2$
M = 220.01 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 90 %
Orange powder

This compound was synthesised according to Goodman procedure.¹³⁰

According to the *procedure A*, a solution of 3-chloro-6-methylpyridazine **66** (1.0 g, 7.80 mmol) and sodium iodide (1.57 g, 10.45 mmol) in a solution of HI (57 % in H_2O , 5 mL) was warmed at 40 °C for 24 hours. The compound **67** was obtained as a white powder with **90 % yield (1.7 g)**.

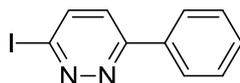
M.p. (°C): 89;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{pyridazine}), 7.01 (d, *J* = 8.7, 1H, H_{pyridazine}), 2.64 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.7, 137.1, 128.3, 122.7, 22.0;

MS (EI), m/z (I %): 220 (M⁺, 100), 192 (M⁺ - (N₂), 3).

3-Iodo-6-phenylpyridazine (69)



C₁₀H₇IN₂
M = 282.08 g.mol⁻¹
Yield = 95 %
White powder

This compound was synthesised according to Goodman procedure.¹³⁰

According to the *procedure A*, a solution of 3-chloro-6-phenylpyridazine **68** (500 mg, 2.26 mmol) and sodium iodide (527 mg, 3.51 mmol) in a solution of HI (57 % in H₂O, 5 mL) was warmed at 40 °C for 24 hours. The compound **69** was obtained as a white powder with **95 % yield (700 mg)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶⁶

M.p. (°C): 158;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 8.03 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.90 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{pyridazine}), 7.54 - 7.51 (m, 4H, H_{pyridazine} + H_{phenyl});

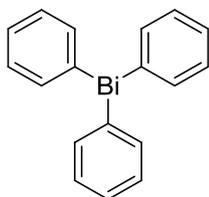
¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8, 137.6, 135.5, 130.8, 129.4, 127.2, 125.1, 123.7;

MS (EI), m/z (I %): 282 (M⁺, 100), 254 (M⁺ - (N₂), 18).

I.C.2. Synthesis of triaryl- and triheteroaryl-bismuths

Low Resolution Mass spectra of organobismuth were not described because of their low thermal stability.

Triphenylbismuth (9)



C₁₈H₁₅Bi
M = 440.29 g.mol⁻¹
Yield = 60 %
Colourless solid

According to *procedure B*, phenylzinc(II) bromide (13.79 mmol) was formed *in situ* from bromobenzene (2.11 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (1.24 g, 3.94 mmol) was added. After

²⁶⁶ Achelle, S.; Plé, N.; Kreher, D.; Mathevet, F.; Turck, A.; Attias, A.-J. *Heterocycles* **2008**, 75, 357-374.

flash chromatography on silica gel (eluent: pentane), the compound **9** was obtained as a colourless solid with **60 % yield (1.04 g)**.

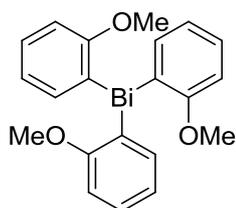
Analyses were in agreement to those published.¹⁹⁹

M.p. (°C): 78 (lit. 77 - 78);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 7.2, 6H, H_{phenyl}), 7.40 (t, *J* = 7.2, 6H, H_{phenyl}), 7.33 (t, *J* = 7.2, 3H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 155.4, 137.8, 130.7, 128.0.

Tris(2-methoxyphenyl)bismuth (10)



C₂₁H₂₁BiO₃
M = 530.37 g.mol⁻¹
Yield = 71 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (2-methoxyphenyl)zinc(II) bromide (15.35 mmol) was formed *in situ* from 2-bromoanisole (2.49 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (1.38 g, 4.39 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100), the compound **10** was obtained as a colourless solid with **71 % yield (1.65 g)**.

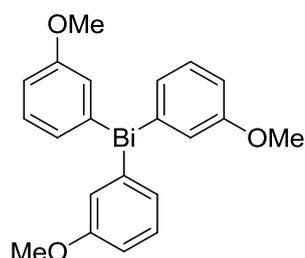
Analyses were in agreement to those published.^{193c}

M.p. (°C): 154 (lit. 165);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50 (dd, *J* = 7.2 and 1.6, 3H, H_{phenyl}), 7.36 (dt, *J* = 7.9 and 1.6, 3H, H_{phenyl}), 7.03 (d, *J* = 7.9, 3H, H_{phenyl}), 6.91 (t, *J* = 7.2, 3H, H_{phenyl}), 3.79 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 162.4, 143.0, 139.3, 129.3, 124.2, 109.9, 55.7.

Tris(3-methoxyphenyl)bismuth (11)



C₂₁H₂₁BiO₃
M = 530.37 g.mol⁻¹
Yield = 73 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (3-methoxyphenyl)zinc(II) bromide (8.89 mmol) was formed *in situ* from 3-bromoanisole (2.54 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (800 mg, 2.54 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100), the compound **11** was obtained as a colourless solid with **73 % yield (980 mg)**.

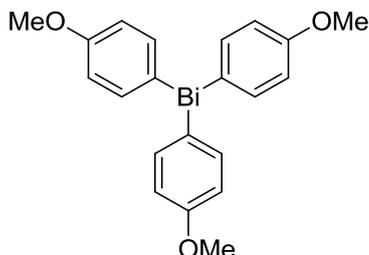
Analyses were in agreement to those published.^{193c}

M.p. (°C): 192 (lit. 170);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.38 - 7.33 (m, 9H, H_{phenyl}), 6.86 - 6.83 (m, 3H, H_{phenyl}), 3.73 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 161.8, 156.8, 131.6, 129.9, 123.2, 113.7, 55.3.

Tris(4-methoxyphenyl)bismuth (8)



C₂₁H₂₁BiO₃
M = 530.37 g.mol⁻¹
Yield = 76 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-methoxyphenyl)zinc(II) bromide (11.73 mmol) was formed *in situ* from 4-bromoanisole (2.51 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (1.05 g, 3.35 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100), the compound **8** was obtained as a colourless solid with **76 % yield (1.35 g)**.

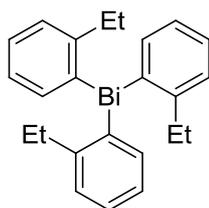
Analyses were in agreement to those published.²⁶⁷

M.p. (°C): 191;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.5, 6H, H_{phenyl}), 6.92 (d, *J* = 8.5, 6H, H_{phenyl}), 3.79 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.5, 145.3, 138.9, 116.5, 55.3.

Tris(2-ethylphenyl)bismuth (12)



C₂₄H₂₇Bi
M = 524.45 g.mol⁻¹
Yield = 75 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (2-ethylphenyl)zinc(II) bromide (13.50 mmol) was formed *in situ* from 1-bromo-2-ethylbenzene (2.77 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (1.21 g, 3.86 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 100:0 to 80:20), the compound **12** was obtained as a colourless solid with **75 % yield (1.52 g)**.

M.p. (°C): 80;

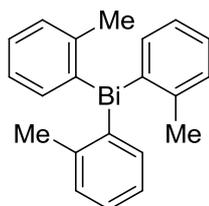
²⁶⁷ Rahman, A. F. M. M.; Murafuji, T.; Ishibashi, M.; Miyoshi, Y.; Sugihara, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3395-3401.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 7.2$, 3H, H_{phenyl}), 7.39 (d, $J = 7.2$, 3H, H_{phenyl}), 7.33 (t, $J = 7.2$, 3H, H_{phenyl}), 7.08 (t, $J = 7.2$, 3H, H_{phenyl}), 2.76 (q, $J = 7.5$, 6H, CH_2), 1.24 (t, $J = 7.5$, 9H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 154.5, 150.0, 139.5, 129.0, 128.5, 128.4, 33.6, 16.4;

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 547.18061; found 547.18088.

Tris(2-methylphenyl)bismuth (13)



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Bi}$
M = 482.37 g.mol $^{-1}$
Yield = 75 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (2-methylphenyl)zinc(II) bromide (9.45 mmol) was formed *in situ* from 2-bromotoluene (2.41 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (850 mg, 2.70 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 100:0 to 90:10), the compound **13** was obtained as a colourless solid with **75 % yield (980 mg)**.

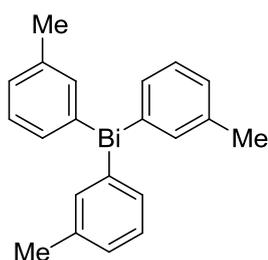
Analyses were in agreement to those published.^{193c}

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 130 (lit. 130);

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.56 (dd, $J = 7.4$ and 1.2, 3H, H_{phenyl}), 7.35 (d, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 7.28 (dt, $J = 7.4$ and 1.2, 3H, H_{phenyl}), 7.07 (t, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 2.45 (s, 9H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 154.5, 143.9, 138.9, 130.1, 128.9, 128.4, 26.6.

Tris(3-methylphenyl)bismuth (14)



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Bi}$
M = 482.37 g.mol $^{-1}$
Yield = 73 %
Colourless solid

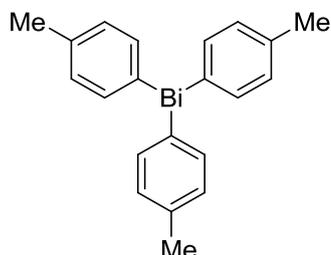
According to *procedure B*, (3-methylphenyl)zinc(II) bromide (12.25 mmol) was formed *in situ* from 3-bromotoluene (2.43 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.10 g, 3.50 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 100:0 to 90:10), the compound **14** was obtained as a colourless solid with **73 % yield (1.23 g)**.

Analyses were in agreement to those published.^{193c}

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 129 (lit. 164);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.00 (s, 3H, H_{phenyl}), 7.95 (d, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 7.63 (t, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 7.46 (d, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 2.65 (s, 9H, CH_3);
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 155.1, 139.7, 138.2, 134.7, 130.5, 128.6, 21.7.

Tris(4-methylphenyl)bismuth (15)



$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Bi}$
 $M = 482.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 75 %
 Colourless solid

According to *procedure B*, (4-methylphenyl)zinc(II) bromide (12.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromotoluene (2.46 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.08 g, 3.43 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane), the compound **15** was obtained as a colourless solid with **75 % yield (1.24 g)**.

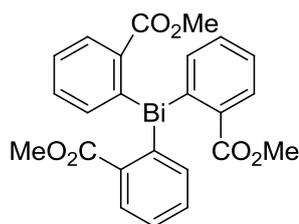
Analyses were in agreement to those published.¹⁹⁹

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 117 (lit. 116 - 117);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.65 (d, $J = 7.8$, 6H, H_{phenyl}), 7.21 (d, $J = 7.8$, 6H, H_{phenyl}), 2.34 (s, 9H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 151.3, 137.7, 137.5, 131.5, 21.7.

Tris(2-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth (16)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiO}_6$
 $M = 614.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 73 %
 Colourless solid

According to *procedure B*, (2-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (13.62 mmol) was formed *in situ* from methyl 2-bromobenzoate (2.85 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.22 g, 3.89 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 0:100), the compound **16** was obtained as a colourless solid with **73 % yield (1.74 g)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 182;

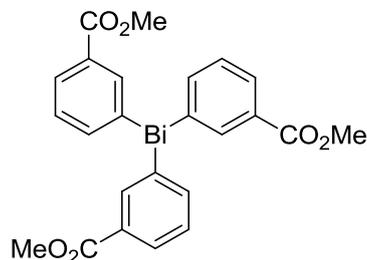
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.84 (d, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 8.22 (d, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 7.82 (t, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 7.48 (t, $J = 7.4$, 3H, H_{phenyl}), 3.97 (s, 9H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 175.1, 148.6, 139.0, 137.7, 134.7, 132.7, 128.2, 53.4;

IR, ν (cm^{-1}): 1766 (C=O);

HRMS (ESI-): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BiO}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 613.1064; found 613.1068.

Tris(3-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth (17)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiO}_6$
M = 614.40 g.mol⁻¹
Yield = 86 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (3-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (13.46 mmol) was formed *in situ* from methyl 3-bromobenzoate (4.30 g, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.20 g, 3.84 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 0:100), the compound **17** was obtained as a colourless solid with **86 % yield (2.02 g)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 144;

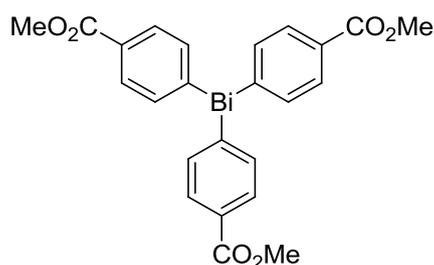
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.45 (s, 3H, H_{phenyl}), 8.00 (dt, $J = 7.3$ and 1.3 , 3H, H_{phenyl}), 7.87 (dt, $J = 7.3$ and 1.3 , 3H, H_{phenyl}), 7.47 (t, $J = 7.3$, 3H, H_{phenyl}), 3.88 (s, 9H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.5, 155.6, 142.3, 138.5, 132.1, 131.0, 129.6, 52.4;

IR, ν (cm^{-1}): 1715 (C=O);

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiNaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 637.1040; found 637.1072.

Tris(4-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth (18)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiO}_6$
M = 614.40 g.mol⁻¹
Yield = 62 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (18.27 mmol) was formed *in situ* from methyl 4-bromobenzoate (4.30 g, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.64 g, 5.22 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 0:100), the compound **18** was obtained as a colourless solid with **62 % yield (1.99 g)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 172;

Partie expérimentale

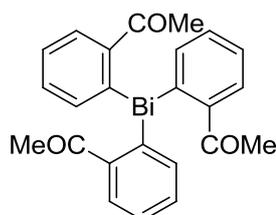
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 8.0$, 6H, H_{phenyl}), 7.80 (d, $J = 8.0$, 6H, H_{phenyl}), 3.91 (s, 9H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 167.4, 162.0, 137.7, 131.6, 130.2, 52.3;

IR , ν (cm^{-1}): 1708 (C=O);

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiNaO}_6$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 637.1040; found 637.1048.

Tris(2-acetylphenyl)bismuth (19)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiO}_3$
 $\text{M} = 566.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 82 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (2-acetylphenyl)zinc(II) bromide (4.50 mmol) was formed *in situ* from 2'-bromoacetophenone (2.70 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (410 mg, 1.29 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100 then DCM/ Et_2O 90:10), the compound **19** was obtained as a colourless solid with **82 % yield (600 mg)**.

M.p. ($^\circ\text{C}$): 93;

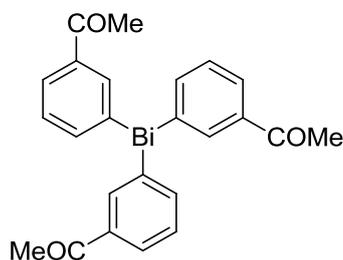
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.73 (dd, $J = 7.3$ and 1.0, 3H, H_{phenyl}), 7.48 - 7.45 (m, 6H, H_{phenyl}), 7.17 (dd, $J = 7.3$ and 1.0, 3H, H_{phenyl}), 2.26 (s, 9H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 201.8, 140.9, 138.9, 131.3, 130.9, 128.8, 127.8, 29.5;

IR , ν (cm^{-1}): 1680 (C=O);

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 589.1192; found 589.1182.

Tris(3-acetylphenyl)bismuth (20)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BiO}_3$
 $\text{M} = 566.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 90 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (3-acetylphenyl)zinc(II) bromide (11.85 mmol) was formed *in situ* from 3'-bromoacetophenone (2.67 mL, 20.00 mmol) then BiCl_3 (1.07 g, 3.39 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100 then DCM/ Et_2O 90:10), the compound **20** was obtained as a colourless solid with **90 % yield (1.72 g)**.

M.p. (°C): 55;

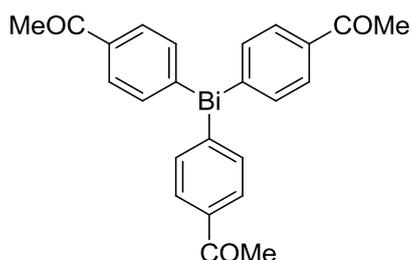
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.37 (s, 3H, H_{phenyl}), 7.92 - 7.89 (m, 6H, H_{phenyl}), 7.51 (t, *J* = 7.5, 3H, H_{phenyl}), 2.52 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.5, 156.1, 142.3, 139.0, 137.2, 131.2, 128.4, 26.9;

IR, ν (cm⁻¹): 1675 (C=O);

HRMS (ESI+): calcd. for C₂₄H₂₁BiNaO₃ [M + Na]⁺ 589.1192; found 589.1185.

Tris(4-acetylphenyl)bismuth (21)



C₂₄H₂₁BiO₃
M = 566.40 g.mol⁻¹
Yield = 62 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-acetylphenyl)zinc(II) bromide (5.64 mmol) was formed *in situ* from 4²-bromoacetophenone (3.98 g, 20.00 mmol) then BiCl₃ (510 mg, 1.61 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/DCM 90:10 to 0:100), the compound **21** was obtained as a colourless solid with **62 % yield (560 mg)**.

M.p. (°C): 108;

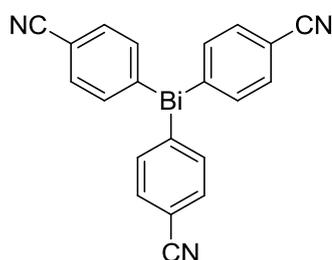
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 8.2, 6H, H_{phenyl}), 7.83 (d, *J* = 8.2, 6H, H_{phenyl}), 2.59 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.5, 162.4, 138.0, 137.0, 130.3, 26.8;

IR, ν (cm⁻¹): 1710 (C=O);

HRMS (ESI+): calcd. for C₂₄H₂₁BiNaO₃ [M + Na]⁺ 589.1192; found 589.1181.

Tris(4-cyanophenyl)bismuth (22)



C₂₁H₁₂BiN₃
M = 515.32 g.mol⁻¹
Yield = 53 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-cyanophenyl)zinc(II) bromide (17.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromobenzonitrile (3.64 g, 20.00 mmol) then BiCl₃ (1.53 g, 4.86 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 80:20), the compound **22** was obtained as a colourless solid with **53 % yield (1.33 g)**.

Analyses were in agreement to those published.¹⁹⁵

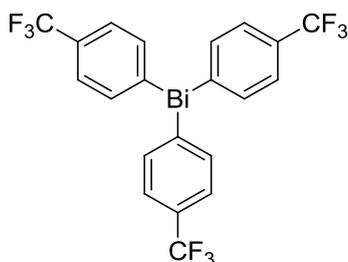
M.p. (°C): 182 (lit. 190 - 191);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 8.2, 6H, H_{phenyl}), 7.70 (d, *J* = 8.2, 6H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 162.4, 138.2, 134.2, 118.8, 112.7;

IR, ν (cm⁻¹): 2224 (C≡N).

Tris(4-(trifluoromethyl)phenyl)bismuth (23)



C₂₁H₁₂BiF₉
M = 644.29 g.mol⁻¹
Yield = 75 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-(trifluoromethyl)phenyl)zinc(II) bromide (9.2 mmol) was formed *in situ* from 4-bromobenzotrifluoride (2.81 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (830 mg, 2.63 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane), the compound **23** was obtained as a colourless solid with **75 % yield (1.27 g)**.

Analyses were in agreement to those published.²⁶⁷

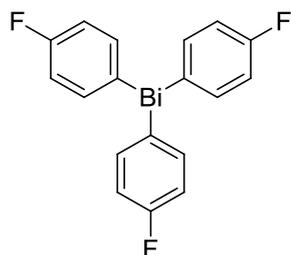
M.p. (°C): 143;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.8, 6H, H_{phenyl}), 7.68 (d, *J* = 7.8, 6H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 160.1, 138.0, 130.8 (q, *J* = 32), 127.5 (q, *J* = 4), 124.3 (q, *J* = 272);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ - 62.9.

Tris(4-fluorophenyl)bismuth (24)



C₁₈H₁₂BiF₃
M = 494.26 g.mol⁻¹
Yield = 92 %
Colourless solid

According to *procedure B*, (4-fluorophenyl)zinc(II) bromide (10.32 mmol) was formed *in situ* from 4-bromofluorobenzene (2.20 mL, 20.00 mmol) then BiCl₃ (930 mg, 2.95 mmol) was added. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane), the compound **24** was obtained as a colourless solid with **92 % yield (1.34 g)**.

Analyses were in agreement to those published.¹⁹⁹

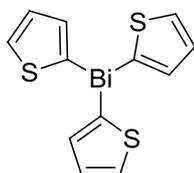
M.p. (°C): 92 (lit. 93 - 94);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.68 - 7.65 (m, 6H, H_{phenyl}), 7.10 - 7.08 (m, 6H, H_{phenyl});

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 163.0 (d, $J = 247$), 149.7, 139.3 (d, $J = 7$), 118.2 (d, $J = 20$);

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3): δ - 112.7.

Tris(2-thienyl)bismuth (28)



$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BiS}_3$
 $M = 458.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 87 %
 Colourless solid

According to *procedure C*, (2-thienyl)zinc(II) bromide was formed *in situ* from 2-bromothiophene (1.03 mL, 10.67 mmol) then BiCl_3 (670 mg, 2.13 mmol) was added. Without further purification, the compound **28** was obtained as a colourless solid with **87 % yield (850 mg)**.

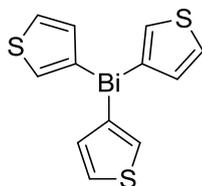
Analyses were in agreement to those published.^{197a}

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 137 (lit. 136 - 137);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70 (dd, $J = 4.8$ and 0.6, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.46 (dd, $J = 3.4$ and 0.6, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.20 (dd, $J = 4.8$ and 3.4, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 145.9, 138.1, 133.2, 129.4.

Tris(3-thienyl)bismuth (29)



$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BiS}_3$
 $M = 458.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 78 %
 Colourless solid

According to *procedure C*, (3-thienyl)zinc(II) bromide was formed *in situ* from 3-bromothiophene (1.00 mL, 10.67 mmol) then BiCl_3 (670 mg, 2.13 mmol) was added. Without further purification, the compound **29** was obtained as a colourless solid with **78 % yield (760 mg)**.

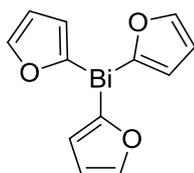
Analyses were in agreement to those published.^{197b}

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 75 (lit. 74 - 75);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48 - 7.46 (m, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.44 - 7.42 (m, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.23 - 7.21 (m, 3H, $\text{H}_{\text{thiophene}}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 145.5, 135.5, 134.1, 127.8.

Tris(2-furyl)bismuth (30)



$C_{12}H_9BiO_3$
M = 410.18 g.mol⁻¹
Yield = 93 %
Colourless solid

According to *procedure C*, (2-furyl)zinc(II) bromide was formed *in situ* from 2-bromofuran (0.94 mL, 10.67 mmol) then BiCl₃ (670 mg, 2.13 mmol) was added. Without further purification, the compound **30** was obtained as a colourless solid with **93 % yield (870 mg)**.

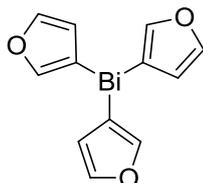
Analyses were in agreement to those published.^{197a}

M.p. (°C): 114 (lit. 115);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 1.3, 3H, H_{furan}), 6.68 (d, *J* = 3.2, 3H, H_{furan}), 6.50 (dd, *J* = 3.2 and 1.3, 3H, H_{furan});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 167.9, 148.4, 124.9, 111.4.

Tris(3-furyl)bismuth (31)



$C_{12}H_9BiO_3$
M = 410.18 g.mol⁻¹
Yield = 79 %
Colourless solid

According to *procedure C*, (3-furyl)zinc(II) bromide was formed *in situ* from 3-bromofuran (0.96 mL, 10.67 mmol) then BiCl₃ (670 mg, 2.13 mmol) was added. Without further purification, the compound **31** was obtained as a colourless solid with **79 % yield (690 mg)**.

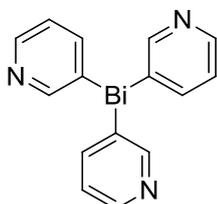
M.p. (°C): 65;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.56 (t, *J* = 1.5, 3H, H_{furan}), 7.31 (dd, *J* = 1.5 and 0.8, 3H, H_{furan}), 6.51 (dd, *J* = 1.5 and 0.8, 3H, H_{furan});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 150.3, 144.4, 140.6, 117.0;

HRMS (ESI⁻): calcd. for C₁₂H₈BiO₃ [M - H]⁻ 409.0277; found 409.0264.

Tris(3-pyridyl)bismuth (33)



$C_{15}H_{12}BiN_3$
M = 443.26 g.mol⁻¹
Yield = 20 %
Colourless solid

According to *procedure C*, (3-pyridyl)zinc(II) bromide was formed *in situ* from 3-bromopyridine (1.03 mL, 10.67 mmol) then BiCl₃ (670 mg, 2.13 mmol) was added. Without further purification, the compound **33** was obtained as a colourless solid with **20 % yield (190 mg)**.

M.p. (°C): 120;

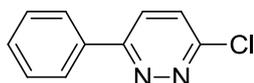
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.72 (dd, *J* = 1.7 and 0.9, 3H, H_{pyridine}), 8.61 (dd, *J* = 4.8 and 1.7, 3H, H_{pyridine}), 8.00 (dt, *J* = 7.6 and 1.7, 3H, H_{pyridine}), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 4.8 and 0.9, 3H, H_{pyridine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.2, 149.6, 148.1, 145.1, 126.7;

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₅H₁₃BiN₃ [M + H]⁺ 444.0913; found 444.0929.

I.C.3. Synthesis of 3-chloro-6-aryl- or heteroaryl-pyridazines

3-Chloro-6-phenylpyridazine (42)



C₁₀H₇ClN₂
M = 190.63 g.mol⁻¹
Yield = 90 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (3.03 g, 12.63 mmol), triphenylbismuth **9** (1.60 g, 3.63 mmol), palladium acetate (25 mg, 0.11 mmol) and triphenylphosphine (115 mg, 0.44 mmol) for 48 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **42** was obtained as a colourless solid with **90 % yield (1.87 g)**.

Analyses were in agreement to those published.¹³⁰

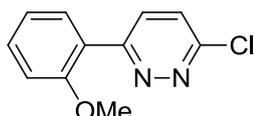
M.p. (°C): 145 (lit. 160);

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.06 - 8.04 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.84 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.57 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.55 - 7.50 (m, 3H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8, 155.8, 135.3, 130.7, 129.4, 128.7, 127.3, 126.4;

MS (EI), m/z (I %): 190 (M⁺, 90), 162 (M⁺ - (N₂), 37), 127 (M⁺ - (N₂ + Cl), 19).

3-Chloro-6-(2-methoxyphenyl)pyridazine (43)



C₁₁H₉ClN₂O
M = 220.65 g.mol⁻¹
Yield = 43 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(2-methoxyphenyl)bismuth **10** (132 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 4

Partie expérimentale

hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **43** was obtained as a colourless solid with **43 % yield (70 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.¹³²

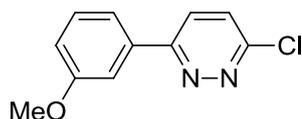
M.p. (°C): 122;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.94 (dd, *J* = 7.6 and 1.5, 1H, H_{phenyl}), 7.49 - 7.45 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.12 (t, *J* = 7.6, 1H, H_{phenyl}), 7.02 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 3.86 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.2, 157.3, 155.1, 131.8, 131.3, 130.9, 127.3, 124.7, 121.5, 111.5, 55.8;

MS (EI), m/z (I %): 220 (M⁺, 16), 192 (M⁺ - (N₂), 5), 185 (M⁺ - (Cl), 100), 157 (M⁺ - (N₂ + Cl), 21).

3-Chloro-6-(3-methoxyphenyl)pyridazine (44)



C₁₁H₉ClN₂O
M = 220.65 g.mol⁻¹
Yield = 67 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-methoxyphenyl)bismuth **11** (132 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 4 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **44** was obtained as a colourless solid with **67 % yield (111 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.^{26a}

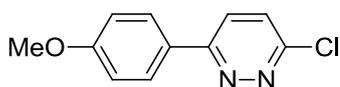
M.p. (°C): 95;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.68 (t, *J* = 2.0, 1H, H_{phenyl}), 7.57 - 7.52 (m, 2H, H_{phenyl} + H_{pyridazine}), 7.42 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{phenyl}), 7.06 (dd, *J* = 7.9 and 2.0, 1H, H_{phenyl}), 3.89 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 160.5, 158.6, 155.9, 136.6, 130.3, 128.7, 126.5, 119.5, 116.9, 112.3, 55.7;

MS (EI), m/z (I %): 220 (M⁺, 100), 192 (M⁺ - (N₂), 7).

3-Chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine (37)



C₁₁H₉ClN₂O
M = 220.65 g.mol⁻¹
Yield = 82 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-methoxyphenyl)bismuth **8** (132 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 4 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **37** was obtained as a colourless solid with **82 % yield (135 mg)**.

Analyses were good agreement to those published.¹³²

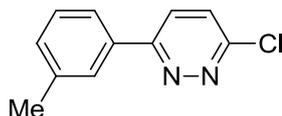
M.p. (°C): 160 (lit. 161 - 162);

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 7.77 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.50 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.02 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 3.87 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 161.8, 158.3, 155.0, 128.7, 128.6, 127.6, 125.7, 114.7, 55.6;

MS (EI), m/z (I %): 220 (M⁺, 91), 192 (M⁺ - (N₂), 70).

3-Chloro-6-(3-methylphenyl)pyridazine (47)



C₁₁H₉ClN₂
M = 204.66 g.mol⁻¹
Yield = 79 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-methylphenyl)bismuth **14** (121 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 4 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **47** was obtained as a colourless solid with **79 % yield (120 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.^{27b}

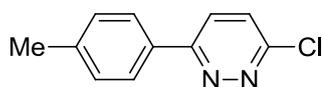
M.p. (°C): 87;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H, H_{phenyl}), 7.82 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.80 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 7.55 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.41 (t, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 7.33 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 2.45 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.0, 155.7, 139.2, 135.2, 131.5, 129.3, 128.7, 128.0, 126.5, 124.4, 21.7;

MS (EI), m/z (I %): 204 (M⁺, 100), 176 (M⁺ - (N₂), 36), 141 (M⁺ - (N₂ + Cl), 25).

3-Chloro-6-(4-methylphenyl)pyridazine (48)



C₁₁H₉ClN₂
M = 204.66 g.mol⁻¹
Yield = 86 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-methylphenyl)bismuth **15** (121 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μ mol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 4 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10), the compound **48** was obtained as a colourless solid with **86 % yield (132 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.²⁶⁸

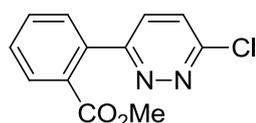
M.p. (°C): 144 (lit. 151 - 152);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.94 (d, $J = 8.2$, 2H, H_{phenyl}), 7.80 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.53 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.33 (d, $J = 8.2$, 2H, H_{phenyl}), 2.43 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7, 155.5, 141.0, 132.5, 130.1, 128.6, 127.2, 126.1, 21.6;

MS (EI), m/z (I %): 204 (M⁺, 95), 176 (M⁺ - (N₂), 38), 141 (M⁺ - (N₂ + Cl), 16).

3-Chloro-6-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridazine (49)



C₁₂H₉ClN₂O₂
M = 248.67 g.mol⁻¹
Yield = 47 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(2-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth **16** (154 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μ mol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **49** was obtained as a colourless solid with **47 % yield (88 mg)**.

M.p. (°C): 178;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (dd, $J = 7.8$ and 1.2, 1H, H_{phenyl}), 7.62 (dt, $J = 7.8$ and 1.2, 1H, H_{phenyl}), 7.58 - 7.53 (m, 4H, H_{phenyl} + H_{pyridazine}), 3.74 (s, 3H, CH₃);

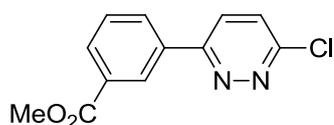
¹³C NMR (CDCl₃): δ 167.7, 161.0, 155.9, 137.7, 132.3, 130.8, 130.7, 130.5, 129.8, 129.6, 127.6, 52.5;

IR, ν (cm⁻¹): 1722 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 248 (M⁺, 17), 233 (M⁺ - (CH₃), 45), 217 (M⁺ - (OCH₃), 100);

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₂H₁₀ClN₂O₂ [M + H]⁺ 249.0431; found 249.0440.

3-Chloro-6-(3-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridazine (50)



C₁₂H₉ClN₂O₂
M = 248.67 g.mol⁻¹
Yield = 59 %
Colourless solid

²⁶⁸ El-Mobayed, M. M.; Hussein, A. M.; Mohlhel, W. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 534-537.

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth **17** (154 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μ mol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **50** was obtained as a colourless solid with **59 % yield (109 mg)**.

M.p. (°C): 140;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.63 (s, 1H, H_{phenyl}), 8.34 (dd, $J = 7.8$ and 1.0 , 1H, H_{phenyl}), 8.17 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{phenyl}), 7.91 (d, $J = 8.9$, 1H, H_{pyridazine}), 7.63 (t, $J = 7.8$, 1H, H_{phenyl}), 7.61 (d, $J = 8.9$, 1H, H_{pyridazine}), 3.96 (s, 3H, CH₃);

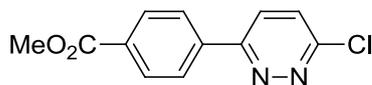
¹³C NMR (CDCl₃): δ 166.7, 157.9, 156.2, 135.6, 131.7, 131.6, 131.3, 129.6, 128.9, 128.2, 126.4, 52.6;

IR, ν (cm⁻¹): 1722 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 248 (M⁺, 39), 217 (M⁺ - (OCH₃), 21), 189 (M⁺ - (CO₂CH₃), 100);

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₂H₁₀ClN₂O₂ [M + H]⁺ 249.0431; found 249.0432.

3-Chloro-6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridazine (51)



C₁₂H₉ClN₂O₂
M = 248.67 g.mol⁻¹
Yield = 58 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-(methoxycarbonyl)phenyl)bismuth **18** (154 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μ mol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 5 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **51** was obtained as a colourless solid with **58 % yield (108 mg)**.

M.p. (°C): 206;

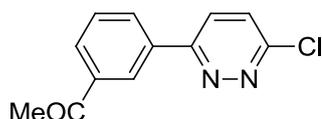
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{phenyl}), 8.12 (d, $J = 8.5$, 2H, H_{phenyl}), 7.88 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H, H_{pyridazine}), 3.96 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 166.7, 157.8, 156.4, 139.3, 132.0, 130.5, 128.8, 127.3, 126.6, 52.6;

IR, ν (cm⁻¹): 1725 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 248 (M⁺, 93), 217 (M⁺ - (OCH₃), 100), 189 (M⁺ - (CO₂CH₃), 21);

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₂H₁₀ClN₂O₂ [M + H]⁺ 249.0431; found 249.0429.

3-Chloro-6-(3-acetylphenyl)pyridazine (53)

$C_{12}H_9ClN_2O$
 $M = 232.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 53 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-acetylphenyl)bismuth **20** (142 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 50:50), the compound **53** was obtained as a colourless solid with **53 % yield (93 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 133;

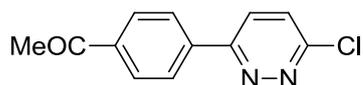
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H, H_{phenyl}), 8.32 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 8.11 (d, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 7.92 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.66 (t, $J = 7.7$, 1H, H_{phenyl}), 7.62 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 2.69 (s, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 197.7, 157.9, 156.3, 138.1, 135.9, 131.7, 130.4, 129.8, 128.9, 127.0, 126.4, 27.0;

IR, ν (cm^{-1}): 1680 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 232 (M^+ , 74), 217 ($\text{M}^+ - (\text{CH}_3)$, 100), 189 ($\text{M}^+ - (\text{COCH}_3)$, 50);

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 233.0482; found 233.0477.

3-Chloro-6-(4-acetylphenyl)pyridazine (54)

$C_{12}H_9ClN_2O$
 $M = 232.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 55 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-acetylphenyl)bismuth **21** (142 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **54** was obtained as a colourless solid with **55 % yield (96 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 205;

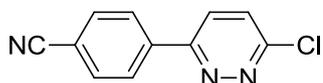
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{phenyl}), 8.11 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{phenyl}), 7.89 (d, $J = 8.9$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.63 (d, $J = 8.9$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 2.67 (s, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 197.7, 157.8, 156.4, 139.4, 138.5, 129.3, 128.9, 127.5, 126.6, 27.0;

IR, ν (cm^{-1}): 1672 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 232 (M^+ , 27), 217 (M^+ - (CH_3), 100), 189 (M^+ - (COCH_3), 28);
HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 233.0482; found 233.0493.

3-Chloro-6-(4-cyanophenyl)pyridazine (55)



$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3$
 $M = 215.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 37 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-cyanophenyl)bismuth **22** (129 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **55** was obtained as a colourless solid with **37 % yield (60 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.²⁶⁹

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 240;

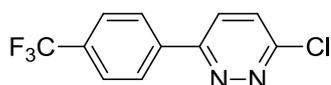
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.3$, 2H, H_{phenyl}), 7.88 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.84 (d, $J = 8.3$, 2H, H_{phenyl}), 7.65 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157.0, 156.8, 139.5, 133.1, 129.0, 127.9, 126.4, 118.4, 114.5;

IR, ν (cm^{-1}): 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$);

MS (EI), m/z (I %): 215 (M^+ , 89), 187 (M^+ - (CN), 45), 152 (M^+ - ($\text{CN} + \text{Cl}$), 13).

3-Chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine (56)



$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$
 $M = 258.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 54 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-(trifluoromethyl)phenyl)bismuth **23** (129 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **56** was obtained as a colourless solid with **54 % yield (105 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.²⁷⁰

²⁶⁹ Linz, G.; Pieper, H.; Himmelsbach, F.; Austel, V.; Mueller, T.; Weisenberger, J.; Seewaldt-Becker, E. *Eur. Pat. Appl.* **1993**, EP537696 A537691 19930421.

²⁷⁰ Jr. Allen, G. R.; Jr. Hanifin, J. W.; Moran, D. B.; Albright, J. D. *U.S.* **1978**, US4112095 A 19780905.

M.p. (°C): 181;

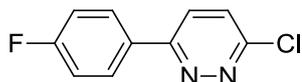
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 7.88 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.80 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 7.63 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.5, 156.6, 138.6, 137.9, 132.7, 128.9, 127.7 (q, *J* = 32), 126.5 (q, *J* = 272), 126.3 (q, *J* = 4);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -62.8;

MS (EI), m/z (I %): 258 (M⁺, 100), 230 (M⁺ - (N₂), 52), 195 (M⁺ - (N₂ + Cl), 11).

3-Chloro-6-(4-fluorophenyl)pyridazine (57)



C₁₀H₆ClFN₂
M = 208.62 g.mol⁻¹
Yield = 80 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(4-fluorophenyl)bismuth **24** (124 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol) and triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 100:0 to 80:20), the compound **57** was obtained as a colourless solid with **80 % yield (125 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.^{26a}

M.p. (°C): 157;

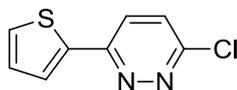
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.07 - 8.02 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.80 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.57 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.24 - 7.18 (m, 2H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 164.5 (d, *J* = 251), 157.8, 155.8, 131.4 (q, *J* = 3), 129.3, 128.8, 126.1, 116.5 (d, *J* = 22);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -110.1;

MS (EI), m/z (I %): 208 (M⁺, 95), 180 (M⁺ - (N₂), 63), 145 (M⁺ - (N₂ + Cl), 11).

3-Chloro-6-(2-thienyl)pyridazine (59)



C₈H₅ClN₂S
M = 196.66 g.mol⁻¹
Yield = 99 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(2-thienyl)bismuth **28** (114 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel

(eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **59** was obtained as a colourless solid with **99 % yield (146 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.¹³⁰

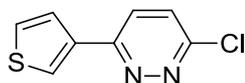
M.p. (°C): 151 (lit. 160 - 162);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.66 (dd, *J* = 3.7 and 1.1, 1H, H_{thiophene}), 7.52 (dd, *J* = 5.0 and 1.1, 1H, H_{thiophene}), 7.49 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.17 (dd, *J* = 5.0 and 3.7, 1H, H_{thiophene});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 155.0, 154.5, 139.5, 130.2, 128.6, 128.5, 127.2, 124.7;

MS (EI), m/z (I %): 196 (M⁺, 100), 168 (M⁺ - (N₂), 33), 133 (M⁺ - (N₂ + Cl), 22).

3-Chloro-6-(3-thienyl)pyridazine (60)



C₈H₅ClN₂S
M = 196.66 g.mol⁻¹
Yield = 90 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-thienyl)bismuth **29** (114 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **60** was obtained as a colourless solid with **90 % yield (133 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.^{27b}

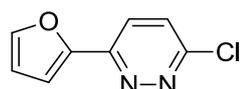
M.p. (°C): 159;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.03 (dd, *J* = 3.0 and 1.3, 1H, H_{thiophene}), 7.75 (dd, *J* = 5.1 and 1.3, 1H, H_{thiophene}), 7.72 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{pyridazine}), 7.51 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{pyridazine}), 7.46 (dd, *J* = 5.1 and 3.0, 1H, H_{thiophene});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 155.0, 154.9, 137.6, 128.7, 127.5, 126.2, 126.1, 125.8;

MS (EI), m/z (I %): 196 (M⁺, 100), 171 (M⁺ - (N₂), 11), 168 (29), 133 (M⁺ - (N₂ + Cl), 16).

3-Chloro-6-(2-furyl)pyridazine (61)



C₈H₅ClN₂O
M = 180.59 g.mol⁻¹
Yield = 74 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(2-furyl)bismuth **30** (103 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium

Partie expérimentale

fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **61** was obtained as a colourless solid with **74 % yield (100 mg)**.

M.p. (°C): 102;

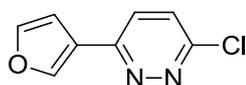
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.62 (d, *J* = 1.8, 1H, H_{furan}), 7.51 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.36 (d, *J* = 3.4, 1H, H_{furan}), 6.60 (dd, *J* = 3.4 and 1.8, 1H, H_{furan});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 154.8, 151.6, 150.0, 145.1, 128.5, 124.2, 113.0, 111.4;

MS (EI), m/z (I %): 180 (M⁺, 100), 152 (M⁺ - (N₂), 36);

HRMS (ESI+): calcd. for C₈H₆N₂OCl [M + H]⁺ 181.0169; found 181.0172.

3-Chloro-6-(3-furyl)pyridazine (62)



C₈H₅ClN₂O
M = 180.59 g.mol⁻¹
Yield = 96 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-furyl)bismuth **31** (103 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 70:30), the compound **62** was obtained as a colourless solid with **96 % yield (130 mg)**.

M.p. (°C): 169;

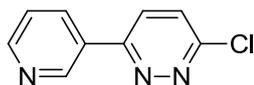
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H, H_{furan}), 7.58 - 7.56 (m, 2H, H_{pyridazine} + H_{furan}), 7.49 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.01 (d, *J* = 1.8, 1H, H_{furan});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 155.0, 153.7, 144.8, 142.5, 128.5, 125.8, 123.4, 108.6;

MS (EI), m/z (I %): 180 (M⁺, 100), 152 (M⁺ - (N₂), 24);

HRMS (ESI+): calcd. for C₈H₆N₂OCl [M + H]⁺ 181.0169; found 181.0175.

3-Chloro-6-(3-pyridyl)pyridazine (63)



C₉H₆ClN₃
M = 191.62 g.mol⁻¹
Yield = 60 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure D* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(3-pyridyl)bismuth **33** (111 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel

(eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 50:50), the compound **63** was obtained as a colourless solid with **60 % yield (86 mg)**.

Analyses were in agreement to those published.¹³²

M.p. (°C): 155;

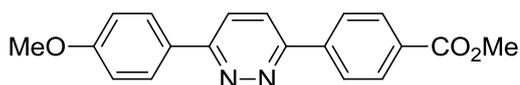
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.20 (s, 1H, H_{pyridine}), 8.76 (dd, *J* = 7.7 and 1.7, 1H, H_{pyridine}), 8.45 (t, *J* = 7.7, 1H, H_{pyridine}), 7.89 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.64 (d, *J* = 9.0, 1H, H_{pyridazine}), 7.49 (dd, *J* = 7.7 and 1.7, 1H, H_{pyridine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 156.6, 156.5, 151.7, 148.3, 134.8, 131.2, 129.0, 126.2, 124.2;

MS (EI), m/z (I %): 191 (M⁺, 13), 163 (M⁺ - (N₂), 33), 128 (M⁺ - (N₂ + Cl), 18).

I.C.4. Synthesis of dissymmetrical pyridazines

3-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine (72)



C₁₉H₁₆N₂O₃
M = 320.34 g.mol⁻¹
Yield = 58 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine **37** (109 mg, 0.50 mmol), (4-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from methyl 4-bromobenzoate (2.15 g, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10) then crystallization with EtOAc, the compound **72** was obtained as a colourless solid with **58 % yield (93 mg)**.

M.p. (°C): 233;

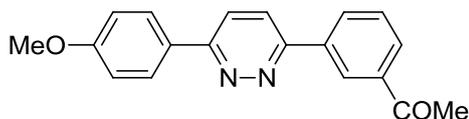
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.23 and 8.20 (AB Syst, *J* = 8.5, 4H, H_{phenyl}), 8.14 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{phenyl}), 7.94 and 7.91 (AB Syst, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 7.07 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{phenyl}), 3.97 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 166.9, 161.7, 156.2, 140.5, 131.3, 130.4, 128.6, 128.0, 127.4, 126.9, 124.6, 123.6, 114.7, 55.6, 52.5;

IR, ν (cm⁻¹): 1712 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 320 (M⁺, 61), 292 (M⁺ - (N₂), 5), 261 (M⁺ - (CO₂CH₃), 95);

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₉H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ 321.1233; found 321.1232.

3-(3-Acetylphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine (73)

$C_{19}H_{16}N_2O_2$
M = 304.34 g.mol⁻¹
Yield = 61 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine **37** (109 mg, 0.50 mmol), (3-acetylphenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from 3'-bromoacetophenone (1.32 mL, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10) then crystallization with EtOAc, the compound **73** was obtained as a colourless solid with **61 % yield (92 mg)**.

M.p. (°C): 172;

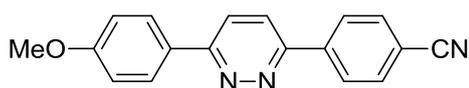
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H, H_{phenyl}), 8.38 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{phenyl}), 8.14 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{phenyl}), 8.09 (d, *J* = 7.9, 1H, H_{phenyl}), 7.97 and 7.91 (AB Syst, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 7.65 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{phenyl}), 7.07 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{phenyl}), 3.90 (s, 3H, CH₃), 2.71 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.0, 161.7, 157.8, 156.3, 138.0, 137.0, 131.4, 129.7, 129.5, 128.5, 128.4, 126.8, 124.3, 123.7, 114.7, 55.6, 26.9;

IR, ν (cm⁻¹): 1672 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 304 (M⁺, 24), 276 (M⁺ - (N₂), 5), M⁺ - (COCH₃), 14);

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₉H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 305.1284; found 305.1276.

3-(4-Cyanophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine (74)

$C_{18}H_{13}N_3O$
M = 287.32 g.mol⁻¹
Yield = 56 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine **37** (109 mg, 0.50 mmol), (4-cyanophenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromobenzonitrile (1.82 g, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10) then crystallization with EtOAc, the compound **74** was obtained as a colourless solid with **56 % yield (80 mg)**.

M.p. (°C): 207;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.25 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 8.14 (d, *J* = 8.5, 2H, H_{phenyl}), 7.93 and 7.91 (AB Syst, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 7.83 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 7.07 (d, *J* = 8.5, 2H, H_{phenyl}), 3.90 (s, 3H, CH₃);

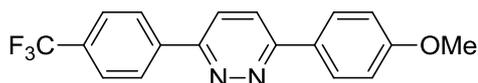
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 161.5, 158.1, 155.3, 140.6, 132.9, 128.6, 128.1, 127.4, 124.5, 123.7, 118.7, 114.8, 113.6, 55.6;

IR, ν (cm^{-1}): 2220 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 287 (M^+ , 23), 244 ($\text{M}^+ - (\text{N}_2 + \text{CH}_3)$, 5);

HRMS (MALDI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 288.1131; found 288.1133.

3-(4-Methoxyphenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine (71)



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
 $\text{M} = 330.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 40 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine **56** (129 mg, 0.50 mmol), (4-methoxyphenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromoanisole (1.25 mL, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 95:5) then crystallization with EtOAc, the compound **71** was obtained as a colourless solid with **40 % yield (66 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): > 230;

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.27 (d, $J = 8.2$, 2H, H_{phenyl}), 8.14 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 7.93 and 7.91 (AB Syst, $J = 9.0$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.80 (d, $J = 8.2$, 2H, H_{phenyl}), 7.07 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 3.90 (s, 3H, CH_3);

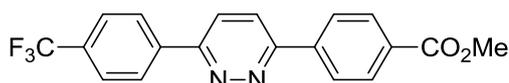
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 161.8, 158.0, 155.9, 139.8, 131.6 (q, $J = 32$), 128.6, 128.4 (q, $J = 4$), 127.3, 126.2, 125.2 (q, $J = 272$), 124.5, 123.7, 114.7, 55.6;

^{19}F NMR (CDCl_3): δ -62.8;

MS (EI), m/z (I %): 330 (M^+ , 43), 311 ($\text{M}^+ - (\text{F})$, 7), 302 ($\text{M}^+ - (\text{N}_2)$, 5);

HRMS (MALDI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 331.1052; found 331.1064.

3-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine (75)



$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$
 $\text{M} = 358.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 50 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine **56** (129 mg, 0.50 mmol), (4-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from methyl 4-bromobenzoate (2.15 g, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to

95:5) then crystallization with EtOAc, the compound **75** was obtained as a colourless solid with **50 % yield (90 mg)**.

M.p. (°C): 217;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.30 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 8.25 and 8.23 (AB Syst, *J* = 8.5, 4H, H_{phenyl}), 8.03 and 8.00 (AB Syst, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 7.82 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 3.98 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 166.9, 157.0, 144.5, 139.4, 131.9 (q, *J* = 32), 130.5, 129.9, 127.5 (q, *J* = 4), 127.2, 126.3, 126.2, 125.6 (q, *J* = 272), 124.8, 124.6, 52.5;

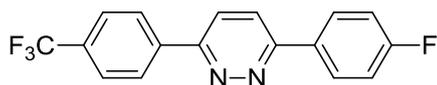
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -62.8;

IR, ν (cm⁻¹): 1705 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 358 (M⁺, 60), 339 (M⁺ - (F), 10), 330 (M⁺ - (N₂), 6);

HRMS (MALDI): calcd. for. C₁₉H₁₄F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 359.1001; found 359.1006.

3-(4-Fluorophenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine (76)



C₁₇H₁₀F₄N₂
M = 318.27 g.mol⁻¹
Yield = 31 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine **56** (129 mg, 0.50 mmol), (4-fluorophenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromofluorobenzene (1.10 mL, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 95:5) then crystallization with EtOAc, the compound **76** was obtained as a colourless solid with **31 % yield (50 mg)**.

M.p. (°C): 185;

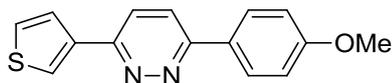
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 8.19 - 8.15 (m, 2H, H_{phenyl}), 7.97 and 7.94 (AB Syst, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 7.81 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{phenyl}), 7.27 - 7.22 (m, 2H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 164.5 (d, *J* = 251), 157.5, 156.5, 139.6, 132.1 (q, *J* = 32) 129.2 (d, *J* = 9), 129.1 (q, *J* = 4), 127.4, 126.2, 124.6, 124.2 (q, *J* = 272), 124.1, 116.4 (d, *J* = 22);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -62.8, -110.5;

MS (EI), m/z (I %): 318 (M⁺, 44), 299 (M⁺ - (F), 10), 290 (M⁺ - (N₂), 5);

HRMS (MALDI): calcd. for. C₁₇H₁₁F₄N₂ [M + H]⁺ 319.0853; found 319.0860.

3-(4-Methoxyphenyl)-6-(3-thienyl)pyridazine (77)

$C_{15}H_{12}N_2OS$
 $M = 268.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 47 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(3-thienyl)pyridazine **60** (98 mg, 0.50 mmol), (4-methoxyphenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from 4-bromoanisole (1.25 mL, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 95:5) then crystallization with EtOAc, the compound **77** was obtained as a colourless solid with **47 % yield (63 mg)**.

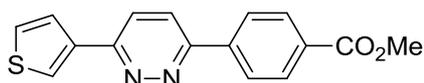
M.p. (°C): 166;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.11 (d, $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 8.06 (dd, $J = 3.0$ and 1.3 , 1H, H_{thiophene}), 7.85 (dd, $J = 5.1$ and 1.3 , 1H, H_{thiophene}), 7.83 and 7.77 (AB Syst, $J = 9.0$, 2H, H_{pyridazine}), 7.47 (dd, $J = 5.1$ and 3.0 , 1H, H_{thiophene}), 7.05 (d $J = 8.9$, 2H, H_{phenyl}), 3.89 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 161.5, 156.8, 153.7, 139.0, 128.9, 128.3, 127.0, 126.2, 124.5, 124.0, 123.5, 114.6, 55.6;

MS (EI), m/z (I %): 268 (M⁺, 80), 240 (M⁺ - (N₂), 8);

HRMS (MALDI): calcd. for. C₁₅H₁₃N₂OS [M + H]⁺ 269.0743; found 269.0742.

3-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-6-(3-thienyl)pyridazine (78)

$C_{16}H_{12}N_2O_2S$
 $M = 296.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 47 %
 Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure E* from 3-chloro-6-(3-thienyl)pyridazine **60** (98 mg, 0.50 mmol), (4-(methoxycarbonyl)phenyl)zinc(II) bromide (2.00 mmol) was formed *in situ* from methyl 4-bromobenzoate (2.15 g, 10.00 mmol), palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (52 mg, 0.20 mmol) for 2 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 95:5) then crystallization with EtOAc, the compound **78** was obtained as a colourless solid with **47 % yield (70 mg)**.

M.p. (°C): 225;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.22 and 8.20 (AB Syst, $J = 8.5$, 4H, H_{phenyl}), 8.12 (dd, $J = 3.0$ and 1.3 , 1H, H_{thiophene}), 7.93 and 7.84 (AB Syst, $J = 9.0$, 2H, H_{pyridazine}), 7.86 (dd, $J = 5.1$ and 1.3 , 1H, H_{thiophene}), 7.49 (dd, $J = 5.1$ and 3.0 , 1H, H_{thiophene}), 3.96 (s, 3H, CH₃);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 166.8, 156.4, 154.6, 140.8, 138.6, 131.5, 130.4, 127.2, 126.9, 126.2, 125.4, 124.6, 124.1, 52.4;

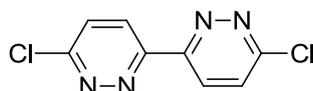
IR, ν (cm^{-1}): 1720 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 296 (M^+ , 66), 268 ($\text{M}^+ - (\text{N}_2)$, 9), 240 ($\text{M}^+ - (\text{CO}_2\text{CH}_3)$, 10);

HRMS (MALDI): calcd. for. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 297.0692; found 297.0695.

I.C.5. Synthesis of linear bipyridazines

6,6'-Dichloro-3,3'-bipyridazine (58)



$\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4$
 $\text{M} = 227.05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 88 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure F* from 3-chloro-6-iodopyridazine **41** (209 mg, 0.87 mmol), tris(2-ethylphenyl)bismuth **12** (131 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: pentane/EtOAc 90:10 to 60:40), the compound **58** was obtained as a colourless solid with 88 % yield (87 mg).

Analyses were in agreement to those published.²⁷¹

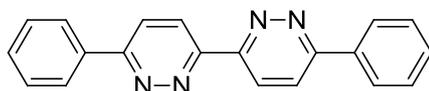
M.p. ($^\circ\text{C}$): > 290;

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.77 (d, $J = 9.0$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 7.73 (d, $J = 9.0$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 130.8, 129.2, 127.6, 126.9;

MS (EI), m/z (I %): 227 (M^+ , 11), 164 ($\text{M}^+ - (\text{Cl} + \text{N}_2)$, 100).

6,6'-Diphenyl-3,3'-bipyridazine (70)



$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4$
 $\text{M} = 310.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 48 %
Colourless solid

This compound was obtained according to *procedure F* from 3-iodo-6-phenylpyridazine **69** (245 mg, 0.87 mmol), tris(2-ethylphenyl)bismuth **12** (131 mg, 0.25 mmol), palladium acetate (2 mg, 7.5 μmol), triphenylphosphine (8 mg, 0.03 mmol) and cesium fluoride (228 mg, 1.50 mmol, 6.0 eq.) for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 80:20), the compound **70** was obtained as a colourless solid with 48 % yield (65 mg).

²⁷¹ Igeta, H.; Tsuchiya, T.; Okuda, C.; Yokogawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1340-1346.

M.p. (°C): 179;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.16 - 8.13 (m, 4H, H_{phenyl}), 8.01 and 7.99 (AB Syst, *J* = 9.0, 4H, H_{pyridazine}), 7.57 - 7.54 (m, 6H, H_{phenyl});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.5, 156.1, 146.1, 129.3, 129.2, 127.5, 125.7, 125.2;

MS (CI+), m/z (I %): 311 (MH⁺, 100).

II. Synthesis of central linkers (Chapters III and IV)

II.A. General conditions (CEISAM – Nantes)

Solvents and reactants

Sensitive experiments were reacted under argon atmosphere.

Reactions using sensitive metals as palladium or nickel were degasified by argon bubbling or freezing-defrosting cycles.

All solvents were reagent grade and purified by a MBraun SPS-800 apparatus or according to Perrin procedures.²⁷²

ZnCl₂ (0.7M in THF), *n*-Buli (2.5M in hexanes), *t*-BuLi (1.6M in pentane) and TBAF (1.0M in THF) were purchased from Acros.

Chromatography

All reactions were monitored by thin layer chromatography (Kieselgel 60F₂₅₄ Merck). The plates were revealed under UV light ($\lambda = 254$ nm or 366 for pyrrole derivatives) and with a Mohr solution (FeSO₄, 10% in H₂O).

Kieselgel 60 (40-63 μ m, Merck) or neutral alumina were used for column chromatography.

Melting Point

Melting points were measured on a RCH microscope (C. Reichert) with a heating plate KOFLER or by a Tottoli microscope (Büchi) with the aid of capillaries.

Nuclear Magnetic resonance

NMR ¹H and ¹³C spectra were recorded on a Bruker Avance 300 spectrometer. Irradiation frequencies are respectively 300 MHz and 75.5 MHz. Chemical shifts (δ) are given in part per million (ppm) with tetramethylsilane as an internal standard. Coupling constants are given in Hertz (Hz) and the multiplicity of signals is indicated as following: s (singulet), d (doublet), dd (doublet of doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), bs (broad singulet).

²⁷² Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon, 1988.

Mass spectrometry

Mass spectra were measured on a DSQ Thermoelectron apparatus by electronic impact (70eV) or by chemical ionisation (gaseous ammonia), either by direct introduction or by GC-MS coupling.

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were measured by electronic impact or by chemical ionisation on quadrupolar spectrometers KRATOS MS 80RF or Micromasse Q T of 1. They were equally measured by electrospray in positive ionization mode (Na^+ or K^+ ions) on spectrometer LTQ-Orbitrap of ThermoFisher Scientific in the laboratory Oniris (Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes Atlantique) or by MALDI-TOF in positive ionization mode on spectrometer Autoflex III of Bruker in the service "Biopolymères, Interactions, Biologie Structurale" of INRA (Institut National de la Recherche Agronomique). The used matrices were DHB (2,5-DiHydroxyBenzoic acid) or DCTB (T-2-(3-(4-*t*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylidene)malononitrile).

Infrared spectroscopy

FT-IR spectra were measured on a Bruker Vector 22 FT-IR spectrometer between 500 and 4000 cm^{-1} by KBr pellets.

UV and fluorescence analysis

UV-Visible absorption spectra were recorded on a UV-2401PC Shimadzu spectrophotometer.

Fluorescence spectra were recorded on a SPEX Fluoromax fluorimeter and were corrected for the wavelength dependent response of the detector system. Spectrochemical spectra were recorded with the system described above with a quartz UV-Visible cell (1 cm).

Electrochemical

Cyclic voltammetry experiments and preparative electrolysis were performed using a potentiostat-galvanostat SP 300 (Biologic) controlled by the EC-Lab software. In cyclic voltammetry, a conventional three-electrode system was used with a glassy carbon working electrode, a saturated calomel reference electrode (SCE) and a platinum wire counter electrode.

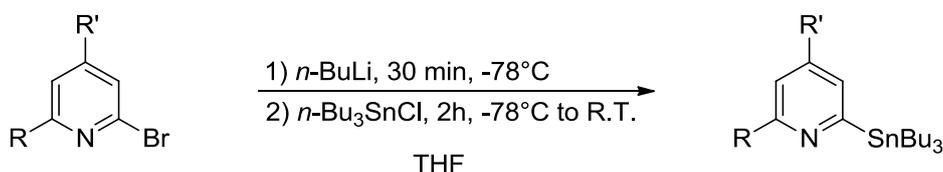
Preparative electrolysis were carried out under cathodic potential (E_t) in a concentric cylindrical cell with two compartments separated by a glass frit. A mercury pool electrode (diameter 4.7 cm) or reticulated vitreous carbon (HF 1077-BAS) was used as the cathode, calomel saturated electrode as reference and platinum plate as the anode. In the cathodic compartment, the solution is deoxygenated before electrochemical measures.

Elemental analysis

Elemental analysis were carried out on a Flash 2000 Series CHNS from Thermo Fisher Scientific with a detection by a catharometer (Thermal Conductivity Detector).

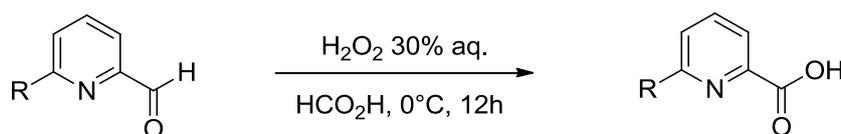
II.B. General procedures

Procedure A: general procedure of stannylation²⁵⁵



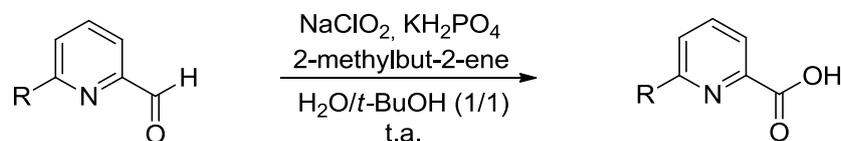
To a solution of bromopyridine (1.0 eq.) in THF (2 mL per mmol of starting material) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*-BuLi (1.0 eq.). After 30 minutes, *n*-Bu₃SnCl (1.0 eq.) was added to the resulting red solution. Then, the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour and at R.T. for an additional hour. The reaction mixture was quenched with aq. saturated NH₄Cl solution (30 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3*50 mL) and the organic layer was washed with brine (30 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The compounds were obtained as pale yellow oil after purification with a Kugelrohr apparatus.

Procedure B: general procedure of oxidation by hydrogen peroxide²⁵⁹

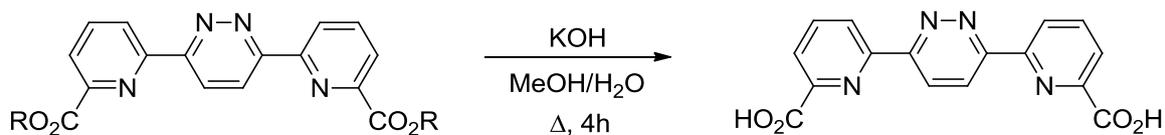


To a solution of monoaldehyde (1.0 eq.) in HCO₂H (3.0 - 5.0 eq. if the aldehyde is poor soluble) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added slowly a cold 30 % aqueous H₂O₂ solution (3.0 eq.). The mixture was stirred 30 minutes at this temperature and overnight at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. After warming at R.T., the formed precipitate was filtered, washed with H₂O and dried under vacuum.

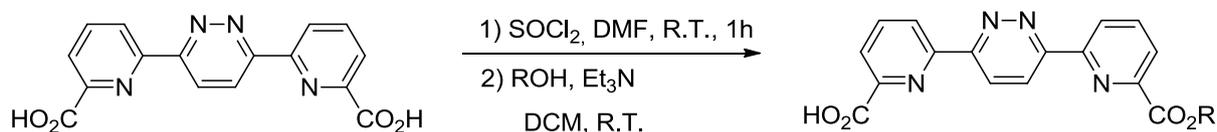
Procedure C: general procedure of oxidation by sodium chlorite²⁶⁰



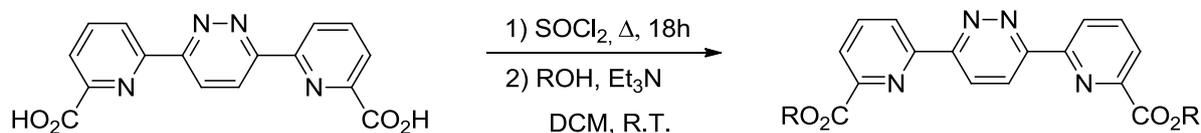
To a solution of monoaldehyde (1.0 eq.) in H₂O/*t*-BuOH (1/1, 5 - 10 mL per mmol of starting material) were added KH₂PO₄ (1.75 eq.) and 2-methylbut-2-ene (13.0 eq.). Sodium chlorite (1.0 eq.) was then added and the mixture was stirred at R.T. until total consumption of the aldehyde. The solution was acidified with aqueous 12N HCl solution then the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3*20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated.

Procedure D: general procedure of saponification

The starting ester (1.0 eq.) was dissolved in MeOH (12 mL per mmol of starting material) and H₂O (0.6 mL per mmol of starting material) and was added a solution of KOH (4.0 eq.) dissolved in H₂O (0.4 mL per mmol of starting material). After 4 hours at reflux, the crude was concentrated and the residue was treated with H₂O and aqueous 2N HCl solution until pH = 3. After addition of MeOH, a precipitate was formed. The solid was washed consecutively with MeOH, H₂O and Et₂O and dried under vacuum.

Procedure E: general procedure of monoesterification

The starting carboxylic acid (1.0 eq.) was dissolved in DMF (2 mL per 100 μmol of starting material) then at 0 °C, SOCl₂ (1.0 eq.) was added and the mixture was stirred at R.T. during 1 hour. After evaporation of DMF under vacuum, the crude was dissolved in DCM (2 mL per 100 μmol of starting material). After cooling to 0 °C, triethylamine (2.0 eq.) and desired alcohol (1.0 eq.) were successively added and the mixture was stirred at R.T. under inert atmosphere until total consumption of the corresponding chloride acid. The mixture was diluted in DCM (30 mL), washed with H₂O (3*30 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure F: general procedure of diesterification

The starting carboxylic acid (1.0 eq.) was dissolved in SOCl₂ (20.0 eq. per CO₂H function) and the mixture was refluxed during 18 hours. After elimination of thionyl chloride by distillation under vacuum, the obtained dipicolinyl chloride was dissolved in DCM (1.5 mL per mmol of starting material). After cooling to 0 °C, triethylamine (3.0 eq. per CO₂H function) and the desired alcohol (1.5 eq. per CO₂H function) were successively added and the mixture was stirred at R.T. under inert atmosphere until total consumption of the corresponding dipicolinyl chloride. The mixture was diluted in DCM (30 mL), washed with

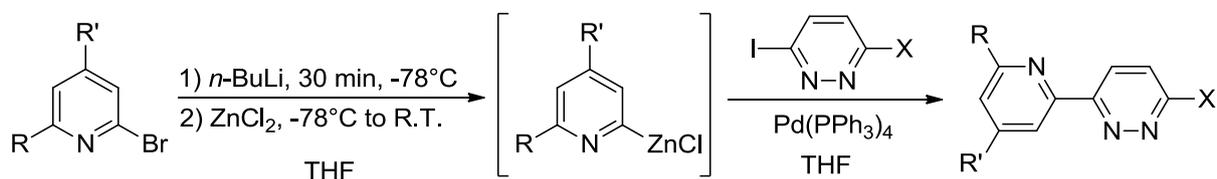
H₂O (3*30 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure G: general procedure of electrochemical ring contraction^{9c}



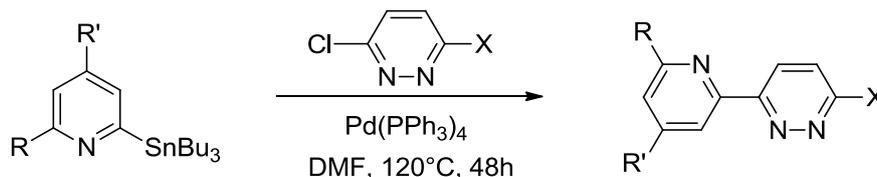
The starting pyridazine compound was dissolved in THF/acetic buffer/CH₃CN (5/4/1, C = 5.10⁻³ mol.L⁻¹) and introduced into the cathodic compartment of the electrochemical cell. Prior to and during electrolysis at E_w , the catholyte was deaerated with argon and stirred magnetically. The course of the reaction was followed by cyclic voltammetry in the cathodic compartment and the electrolysis was stopped when the consumption of the starting substrate was completed. Then the solvents were partially evaporated, the aqueous phase was neutralized by addition of aqueous saturated Na₂CO₃ solution and extracted with DCM (3*30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified either by flash chromatography on silica gel or by crystallization (hexane/CHCl₃ 4/1).

Procedure H: general procedure of Negishi type cross-coupling reaction¹³⁴



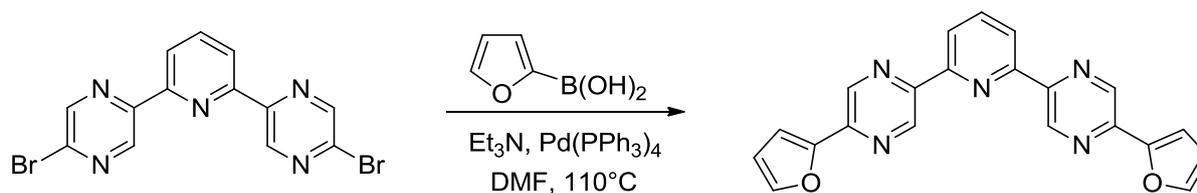
A solution of requisite bromopyridine (1.6 eq.) in THF (3 mL per mmol of bromopyridine) at -78 °C was treated with *n*-BuLi (1.75 eq.). The mixture was stirred for 30 minutes, then a solution zinc chloride (1.75 eq.) was added dropwise at -78 °C. At the end of the addition, the mixture was allowed to warm to R.T. and stirred for 30 minutes. Then the corresponding organozinc halide was added to a solution of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (0.1 - 0.2 eq.) and activated halopyridazine (1.0 eq.) in THF (6 mL per mmol of bromopyridine) by a canula at this temperature. The mixture was refluxed until total consumption of the halopyridazine. The solution was quenched with aqueous saturated NaHCO₃ (30 mL) and aqueous 25N NH₄OH (50 mL) solutions and the resulting solution was stirred for 24 hours. The heterogeneous mixture was filtered through a pad of celite which was washed with DCM then with aqueous 25N NH₄OH solution. The filtrate was extracted with DCM (3*50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed in vacuo to afford the respective reaction product, which was purified either by flash chromatography on silica gel or crystallization.

Procedure I: general procedure of Stille type cross-coupling reaction⁵⁴



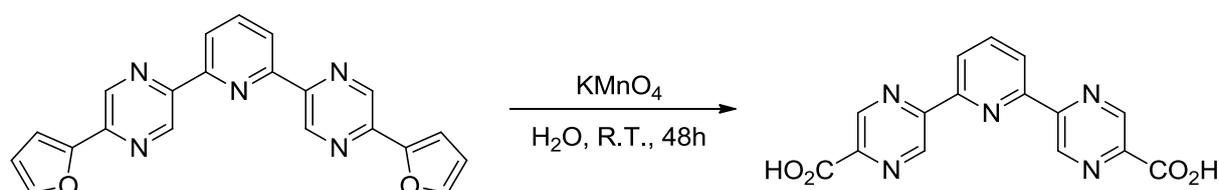
A solution of halopyridazine (1.0 eq.), stannylpyridine (1.2 eq.), and tetrakis (triphenylphosphine)palladium (0) (0.1 eq.) in DMF (26 mL per mmol of starting material) was warmed at 120 °C until total consumption of the halopyridazine. After cooling to R.T., the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was dissolved in DCM (50 mL). An aqueous 25N NH₄OH solution (30 mL) was added and the resulting solution was stirred for 24 hours. After filtration through a pad of celite which was washed successively with DCM, aqueous 25N NH₄OH and KF saturated solutions. The aqueous layer was extracted with DCM (5*50 mL), the reunified organic layers were washed with KF saturated solution, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure J: general procedure of Suzuki-Miyaura type cross-coupling reaction²⁶¹



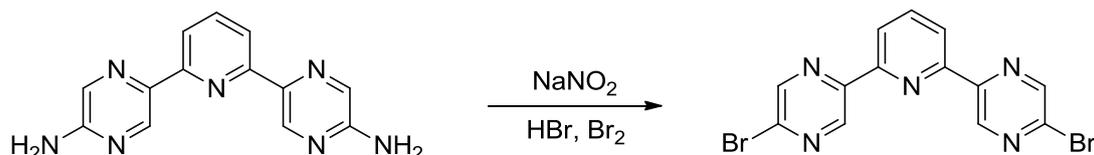
A solution of starting dihalodiazine (1.0 eq.), furan-2-boronic acid (4.0 eq.), triethylamine (8.00 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.2 eq.) in DMF (20 mL per mmol of starting material) was heated at 110 °C until total consumption of the starting material. The solution was quenched with aqueous saturated NaHCO₃ solution (30 mL) and was filtered through a pad of celite which was washed with DCM then with aqueous 25N NH₄OH solution. The filtrate was extracted with DCM (4*50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure K: general procedure of oxidative cleavage



To a solution of difuryldiazine (1.0 eq.) in H₂O (15 mL per mmol of starting material) was added KMnO₄ (2 eq.). The violet mixture was stirred at R.T. for 24 hours then KMnO₄ was added (2 eq.) and stirred one more time at R.T. for 24 hours. The solution was filtered through a pad of celite which was washed with warmed H₂O, the filtrate was washed with saturated solution of NaHSO₄ and acidified with 12N HCl solution. The obtained precipitate was filtered, washed with a large amount of H₂O and dried over P₂O₅.

Procedure L: general procedure of bromination²⁵⁵

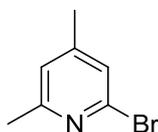


Under vigorously mechanically stirred at R.T., diaminopyrazine (1.0 eq.) was added in portion to a solution of HBr (48 % in H₂O, 10 mL per mmol of starting material). After partial dissolution of diaminopyrazine, the mixture was cooled to -20 °C then cooled bromine (5.6 eq.) was added dropwise over 10 minutes. The resulting paste was stirred for 90 minutes at this temperature then a solution of NaNO₂ (5.6 eq.) in H₂O (2.5 mL per mmol of starting material) was added dropwise. Over 1 hour, the reaction mixture was allowed to warm to 15 °C and stirred for an additional 15 minutes. After cooling at -20 °C, the reaction mixture was treated with cooled aqueous 16N NaOH solution in maintaining the temperature under -10 °C. The resulting mixture was allowed to warm to R.T. and stirred for 15 hours. The obtained precipitate was filtered, washed with H₂O and dried under vacuum.

II.C. Protocols and characterizations

II.C.1. Synthesis of the precursors

2-Bromo-4,6-dimethylpyridine (114)



C₇H₈BrN
M = 186.05 g.mol⁻¹
Yield = 55 %
Colourless liquid

This compound was synthesized according to Schubert procedure.²⁵⁵

Under mechanically stirred at R.T., 2-amino-4,6-dimethylpyridine **113** (10.0 g, 81.85 mmol, 1.0 eq.) was added in portion to a solution of HBr (48 % in H₂O, 44 mL). After complete dissolution of aminopyridine **113**, the mixture was cooled to -20 °C then cooled bromine (11.6 mL, 228.90 mmol, 2.8 eq.) was added dropwise over 30 minutes. The resulting paste was stirred for 90 minutes at this temperature then a solution of NaNO₂ (15.8 g, 228.90 mmol, 2.8 eq.) in H₂O (100 mL) was added dropwise. Over 1 hour, the reaction mixture was

allowed to warm to 15 °C and stirred for an additional 15 minutes. After cooling at -20 °C, the reaction mixture was treated with cooled aqueous 16N NaOH solution in maintaining the temperature under -10 °C. The resulting mixture was allowed to warm to R.T. and stirred for an additional 1 hour. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3*30 mL), the organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. After purification by distillation under reduced pressure, the compound **114** was obtained as a colourless liquid with **55 % yield (8.4 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁷³

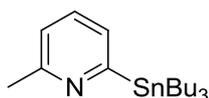
B.p. (°C): 170 (2.6 mbar);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.13 (s, 1H, H_{pyridine}), 6.91 (s, 1H, H_{pyridine}), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159.4, 150.2, 141.3, 125.6, 123.3, 23.9, 20.9;

MS (EI), m/z (I %): 186 (M⁺, 20), 106 (M⁺ - (Br), 100), 80 (Br⁺, 68).

2-Methyl-6-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine (109)



C₁₈H₃₃NSn
M = 382.17 g.mol⁻¹
Yield = 82 %
Pale yellow oil

This compound was synthesized according to Schubert procedure.²⁵⁵

According to the *procedure A*, a solution of 2-bromo-6-methylpyridine **110** (1.1 g, 6.33 mmol), *n*-BuLi (2.5 mL, 6.33 mmol) and *n*-Bu₃SnCl (1.7 mL, 6.33 mmol) in THF (12 mL) was stirred at -78 °C for 1 hour and at R.T. for an additional hour. After distillation, the compound **109** was obtained as a pale yellow oil with **82 % yield (2.0 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁵⁵

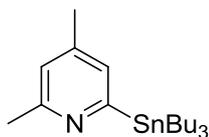
B.p. (°C): 208 (1.8 mbar) [lit. 140 (0.5 mbar)];

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 7.5, 1H, H_{pyridine}), 7.18 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{pyridine}), 6.95 (d, *J* = 7.5, 1H, H_{pyridine}), 2.54 (s, 3H, CH₃), 1.67 - 1.51 (m, 6H, CH₂), 1.39 - 1.27 (m, 6H, CH₂), 1.12 - 1.07 (m, 6H, CH₂), 0.91 - 0.86 (m, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 173.1, 158.6, 133.2, 129.3, 121.4, 29.1, 27.3, 17.5, 13.7, 9.9;

MS (EI), m/z (I %): 382 (M⁺, 8), 325 (M⁺ - (Bu), 68), 268 (M⁺ - (2Bu), 46), 211 (M⁺ - (3Bu), 100).

²⁷³ Zhang, F.; Zaidi, S.; Haney, K. M.; Kellogg, G. E.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7945-7952.

2,4-Dimethyl-6-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine (111)

C₁₉H₃₅NSn
M = 396.20 g.mol⁻¹
Yield = 86 %
Pale yellow oil

This compound was synthesized according to Schubert procedure.²⁵⁵

According to the *procedure A*, a solution of 2-bromo-4,6-dimethylpyridine **114** (2.0 g, 10.75 mmol), *n*-BuLi (4.3 mL, 10.75 mmol) and *n*-Bu₃SnCl (2.9 mL, 10.75 mmol) in THF (22 mL) was stirred at -78 °C for 1 hour and at R.T. for an additional hour. After distillation, the compound **111** was obtained as a pale yellow oil with **86 % yield (3.7 g)**.

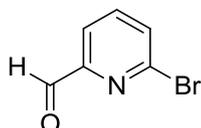
B.p. (°C): 218 (1.1 mbar);

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.03 (s, 1H, H_{pyridine}), 6.81 (s, 1H, H_{pyridine}), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.69 - 1.53 (m, 6H, CH₂), 1.41 - 1.29 (m, 6H, CH₂), 1.14 - 1.08 (m, 6H, CH₂), 0.97 - 0.88 (m, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 172.5, 158.6, 144.1, 130.8, 122.9, 29.4, 25.0, 21.1, 17.8, 14.0, 10.1;

MS (EI), m/z (I %): 396 (M⁺, 2), 339 (M⁺ - (Bu), 38), 282 (M⁺ - (2Bu), 31), 225 (M⁺ - (3Bu), 100);

HRMS (CI): calcd. for C₁₉H₃₆N¹¹⁶Sn [M + H]⁺ 394.1886; found 394.1866.

6-Bromopicolinaldehyde (121)

C₆H₄BrNO
M = 186.01 g.mol⁻¹
Yield = 97 %
Yellow powder

This compound was synthesized according to Hicks procedure.²⁵⁷

To a solution of *n*-BuLi (18.6 mL, 46.43 mmol, 1.1 eq.) in THF (40 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of 2,6-dibromopyridine **120** (10.0 g, 42.21 mmol, 1.0 eq.) in THF (80 mL), maintaining the temperature below -70 °C. Once the dropwise addition was complete, the resulting dark-green solution was stirred 30 minutes at this temperature. Then, over a 30 seconds period, anhydrous DMF (5.5 mL, 71.76 mmol, 1.7 eq.) was added. Upon the electrophile addition, the reaction temperature elevated to -40 °C and the solution became dark-turquoise. The mixture was then cooled to -78 °C and stirred for 30 minutes. After warming to R.T., the reaction was quenched with a aqueous 1N HCl solution (30 mL), resulting in a yellow transparent solution. After extraction with Et₂O (3*40 mL), the organic layer was washed with H₂O (3*30 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. Without further purification, the compound **121** was obtained as a yellow powder with **97 % yield (7.7 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁵⁷

Partie expérimentale

M.p. (°C): 80 (lit. 80);

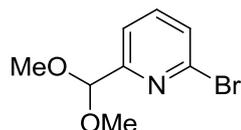
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.99 (s, 1H, H_{aldehyde}), 7.92 (dt, *J* = 6.6, 1.6, 1H, H_{pyridine}), 7.77 - 7.69 (m, 2H, H_{pyridine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 191.8, 153.6, 142.7, 139.5, 132.8, 120.5;

IR, ν (cm⁻¹): 1731 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 186 (M⁺, 46), 157 (M⁺ - (CHO), 68), 77 (M⁺ - (CHO + Br), 100).

2-Bromo-6-(dimethoxymethyl)pyridine (119)



C₈H₁₀BrNO₂
M = 232.07 g.mol⁻¹
Yield = 78 %
Colourless liquid

This compound was synthesized according to Hicks procedure.²⁵⁷

To a solution of 6-bromopicolinaldehyde **121** (1.6 g, 8.60 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (16 mL, sieve dried) was added a catalytic amount of PTSA (32 mg) and trimethyl-orthoformate (3.6 g, 34.41 mmol, 4.0 eq.) resulting in a yellow solution. This mixture was then refluxed for 18 hours resulting in a dark green-blue solution. Cooling the mixture to R.T. and removing most of the solvent under vacuum. After distillation of the crude under reduced pressure with a Kugelrohr apparatus, the compound **119** was obtained as a colourless liquid with **78 % yield (1.6 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁵⁷

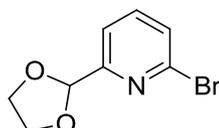
B.p. (°C): 95 (2.0 mbar) [lit. 85 (2.0 mbar)];

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.59 (t, *J* = 7.6, 1H, H_{pyridine}), 7.52 (dd, *J* = 7.6 and 1.1, 1H, H_{pyridine}), 7.45 (dd, *J* = 7.6 and 1.1, 1H, H_{pyridine}), 5.30 (s, 1H, CH), 3.41 (s, 6H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.9, 141.6, 139.1, 128.2, 120.1, 103.7, 54.2;

MS (EI), m/z (I %): 232 (M⁺, 23), 201 (M⁺ - (OMe), 100).

2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-6-bromopyridine (118)



C₈H₈BrNO₂
M = 230.06 g.mol⁻¹
Yield = 94 %
Colourless liquid

This compound was synthesized according to Holm procedure.²⁵⁶

To a solution of 6-bromopicolinaldehyde **121** (3.0 g, 16.13 mmol, 1.0 eq.) in benzene (60 mL, sieve dried) was added a catalytic amount of PTSA (67 mg), ethylene glycol (1.9 mL, 35.48 mmol, 2.2 eq.) and 2,2-dimethoxypropane (1.9 g, 17.74 mmol, 1.1 eq.). After the adaptation of a Dean-Stark apparatus, the mixture was distilled for 16 hours. After warming to

R.T., the reaction was quenched with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution (20 mL), the aqueous phase was extracted with DCM (3*30 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. After distillation of the crude under reduced pressure with a Kugelrohr apparatus, the compound **118** was obtained as a colourless liquid with **94 % yield (3.5 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁵⁶

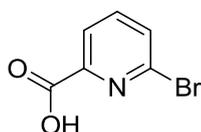
B.p. ($^\circ\text{C}$): 120 (1.0 mbar) [lit. 121 (1.3 mbar)];

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.59 (t, $J = 7.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 7.55 - 7.45 (m, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 5.80 (s, 1H, CH), 4.11 (m, 4H, CH_2);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 158.6, 141.8, 139.2, 128.6, 119.5, 102.9, 65.7;

MS (CI^+), m/z (I %): 231 (MH^+ , 100).

6-Bromopicolinic acid (124)



$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_2$
M = 202.01 g.mol⁻¹
Yield = 98 %
White powder

According to the *procedure B*, 6-bromopicolinic acid **124** was prepared from 6-bromopicolinaldehyde **121** (2.7 g, 14.41 mmol), HCO_2H (3.3 g, 72.04 mmol) and a cold 30 % aqueous H_2O_2 solution (1.3 mL, 43.22 mmol). After filtration, the compound **124** was obtained as a white powder with **98 % yield (2.9 g)**.

According to the *procedure C*, 6-bromopicolinic acid **124** was prepared from 6-bromopicolinaldehyde **121** (1.0 g, 5.38 mmol), NaClO_2 (484 mg, 5.38 mmol), KH_2PO_4 (1.3 g, 9.41 mmol) and 2-methylbut-2-ene (7.5 mL, 69.94 mmol) in $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (1/1, 27 mL). After 18 hours at R.T. and purification, the compound **124** was obtained as a white powder with **97 % yield (1.05 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁵⁹

M.p. ($^\circ\text{C}$): 194 (lit. 192);

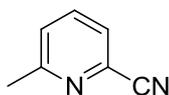
^1H NMR (DMSO-d^6): δ 13.56 (bs, 1H, CO_2H), 8.06 (dd, $J = 6.1$ and 1.2 , 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 7.96 - 7.86 (m, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$);

^{13}C NMR (DMSO-d^6): δ 164.6, 149.2, 141.0, 140.6, 131.4, 124.2;

IR, ν (cm^{-1}): 1698 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 202 (M^+ , 7), 157 ($\text{M}^+ - (\text{CO}_2\text{H})$, 94), 77 ($\text{M}^+ - (\text{CO}_2\text{H} + \text{Br})$, 100).

II.C.2. Synthesis of linear derivatives

2-Cyano-6-methylpyridine (80)

$C_7H_6N_2$
 $M = 118.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 99 %
 White powder

A solution of 2-methylpyridine-*N*-oxide **79** (15.0 g, 137.45 mmol, 1.0 eq.) in DCM (60 mL) was dried over $MgSO_4$. After filtration, trimethylsilylcyanide (23.8 mL, 178.69 mmol, 1.3 eq.) then a solution of dimethylcarbamide chloride (19.1 g, 178.69 mmol, 1.3 eq.) in DCM (32 mL) were added dropwise by maintaining the mixture at R.T.. The reaction was stirred 48 hours at R.T. then quenched with aqueous saturated K_2CO_3 solution (30 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3*50 mL), the organic layer was washed with H_2O (5*50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated. The compound **80** was obtained as a white powder with **99 % yield (16.1 g)**.

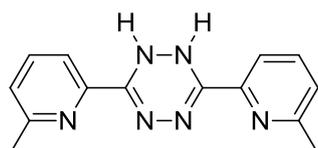
Analyses were in good agreement with those published.²⁴⁰

M.p. (°C): 64;

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.71 (t, $J = 7.8$, 1H, H_{pyridine}), 7.52 (d, $J = 7.8$, 1H, H_{pyridine}), 7.38 (t, $J = 7.8$, 1H, H_{pyridine}), 2.61 (s, 3H, CH_3);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 160.8, 137.2, 133.3, 127.0, 125.8, 117.5, 24.6;

MS (EI), m/z (I %): 118 (M^+ , 100), 91 (M^+ - (HCN), 53).

3,6-Bis(6-methylpyridin-2-yl)-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazine (81)

$C_{14}H_{14}N_6$
 $M = 266.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 89 %
 Yellow powder

A solution of 2-cyano-6-methylpyridine **80** (9.0 g, 76.18 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (20 mL) was heated to 70 °C until dissolution. Hydrazine hydrate (9.0 mL, 301.72 mmol, 4.0 eq.) was added and the mixture was refluxed for 4 hours. After cooling down to 0 °C, the precipitate was filtered and washed with diethyl ether. The compound **81** was obtained as a yellow powder with **89 % yield (9.0 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁴⁰

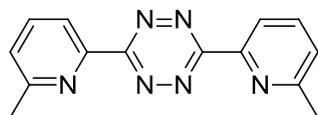
M.p. (°C): 183;

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.67 (bs, 2H, NH), 7.85 (d, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 7.64 (t, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 7.20 (d, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 2.57 (s, 6H, CH_3);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 157.5, 147.1, 146.8, 137.0, 124.5, 118.3, 24.4;

MS (EI), m/z (I %): 266 (M^+ , 95), 119 ($C_7H_7N_2^+$, 100), 92 ($C_6H_6N^+$, 36).

3,6-Bis(6-methylpyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine (82)



$C_{14}H_{12}N_6$
M = 264.29 g.mol⁻¹
Yield = 89 %
Violet powder

After dissolution of 3,6-bis(6-methylpyridin-2-yl)-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazine **81** (3.5 g, 13.14 mmol, 1.0 eq.) in acetic acid (280 mL) and H_2O (180 mL), the mixture was cooled to 0 °C. A solution of $NaNO_2$ (9.0 g, 131.40 mmol, 10.0 eq.) in H_2O (23 mL) was added dropwise, the reaction immediately turned to pink and stirring was pursued for 1 hour after the end of the addition. The mixture was then neutralized with an ammonia solution (33% aqueous solution). The precipitate was filtered, washed with H_2O and dried under high vacuum in presence of P_2O_5 . The compound **82** was obtained as a violet powder with **89 % yield (3.1 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁴⁰

M.p. (°C): 229;

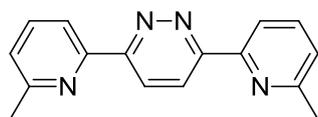
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.54 (d, $J = 7.8$, 2H, $H_{pyridine}$), 7.88 (t, $J = 7.8$, 2H, $H_{pyridine}$), 7.44 (d, $J = 7.8$, 2H, $H_{pyridine}$), 2.78 (s, 6H, CH_3);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 164.0, 160.4, 149.7, 137.7, 126.6, 122.0, 25.0;

MS (CI⁺), m/z (I %): 265 (MH^+ , 100);

HRMS (ESI⁺): calcd. for $C_{14}H_{13}N_6$ [$M + H$]⁺ 265.1202; found 265.1207.

3,6-Bis(6-methylpyridin-2-yl)pyridazine (83)



$C_{16}H_{14}N_4$
M = 262.31 g.mol⁻¹
Yield = 99 %
Yellow powder

A solution of 3,6-bis(6-methylpyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine **82** (3.2 g, 12.11 mmol, 1.0 eq.) and ethyl vinyl ether (2.7 mL, 27.85 mmol, 2.3 eq.) in 1,4-dioxane (120 mL) was refluxed for 1 hour. Then, ethyl vinyl ether (1.2 mL, 12.11 mmol, 1.0 eq.) was added one more time and reflux was pursued until total consumption of starting compound **82** (~1 hour). The mixture was cooled to R.T. and evaporated under reduced pressure. The compound **83** was obtained as a yellow powder with **99 % yield (3.1 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁴⁰

M.p. (°C): 148;

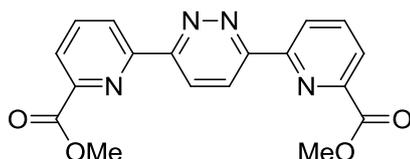
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.69 (s, 2H, H_{pyridazine}), 8.55 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.78 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.26 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 2.67 (s, 6H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.4, 158.3, 153.0, 137.5, 125.2, 124.4, 118.8, 24.7;

MS (EI), m/z (I %): 262 (M⁺, 27), 233 (M⁺ - (N₂ + H), 58), 142 (M⁺ - (N₂ + C₆H₆N), 80), 92 (C₆H₆N⁺, 100);

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₆H₁₄N₄ [M]⁺ 262.1219; found 262.1211.

Dimethyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate (84)



C₁₈H₁₄N₄O₄
M = 350.33 g.mol⁻¹
Yield = 71 %
Beige powder

To a solution of 3,6-bis(6-methylpyridin-2-yl)pyridazine **83** (3.0 g, 11.45 mmol, 1.0 eq.) in pyridine (100 mL) was added selenium (II) oxide (10.2 g, 91.60 mmol, 8.0 eq.). After 5 days at reflux, the hot reaction mixture was filtered through a pad of celite which was washed with MeOH. The filtrate was partially concentrated until precipitation. The resulting precipitate was filtered, washed with DCM (50 mL) and H₂O (50 mL) and dried over P₂O₅. The obtained pink powder which contained selenium was dissolved in MeOH (250 mL) then at -10 °C, SOCl₂ (58 mL, 801.50 mmol) was added dropwise. After 5 days at reflux, the resulting precipitate was filtered and washed with H₂O (50 mL). The compound **84** was obtained as a beige powder with **71 % yield (2.8 g)**.

M.p. (°C): 203;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.88 (dd, *J* = 7.4 and 1.4, 2H, H_{pyridine}), 8.75 (s, 2H, H_{pyridazine}), 8.32 - 8.23 (m, 4H, H_{pyridine}), 3.97 (s, 6H, CH₃);

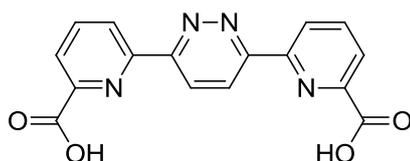
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 165.3, 157.6, 153.6, 147.7, 139.4, 126.2, 125.6, 124.6, 52.7;

IR, ν (cm⁻¹): 1725 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 350 (M⁺, 95), 322 (M⁺ - (N₂), 26), 292 (M⁺ - (N₂ + 2CH₃), 100);

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₈H₁₄N₄NaO₄ [M + Na]⁺ 373.0907; found 373.0916.

6,6'-(Pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid (1)



C₁₆H₁₀N₄O₄
M = 322.27 g.mol⁻¹
Yield = 99 %
White powder

According to the *procedure D*, 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **1** was prepared from dimethyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate **84** (2.8 g, 8.00

mmol), KOH (1.8 g, 32.00 mmol) in MeOH (95 mL) and H₂O (8 mL). After filtration, the compound **1** was obtained as a beige powder with **99 % yield (2.5 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁴⁰

M.p. (°C): > 230;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.47 (bs, 2H, OH), 8.86 - 8.83 (m, 4H, H_{pyridine} + H_{pyridazine}), 8.28 - 8.20 (m, 4H, H_{pyridine});

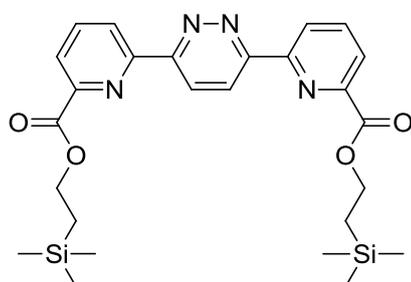
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 165.8, 157.5, 152.7, 148.7, 139.2, 125.9, 125.7, 124.2;

IR, ν (cm⁻¹): 1753 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 322 (M⁺, 10), 204 (M⁺ - (2CO₂H + N₂), 100);

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₆H₁₀N₄O₄ [M]⁺ 322.0702; found 322.0704.

Bis(2-(trimethylsilyl)ethyl)-6,6'-(pyridazine-3,6-diyl)dipicolinate (85)



C₂₆H₃₄N₄O₄Si₂
M = 522.74 g.mol⁻¹
Yield = 90 %
White powder

To a solution of 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **1** (400 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq.) in DCM (10 mL) was added DCC (666 mg, 3.22 mmol, 2.6 eq.) and DMAP (318 mg, 2.61 mmol, 2.1 eq.). Then, 2-(trimethylsilyl)ethanol (670 μL, 4.96 mmol, 4.0 eq.) was added and the mixture was stirred for 3 days at R.T. under inert atmosphere. The solution was cooled to -78 °C and the formed precipitate was filtered. The filtrate was concentrated and after flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 98:2) the compound **85** was obtained as a white powder with **90 % yield (583 mg)**.

M.p. (°C): 113;

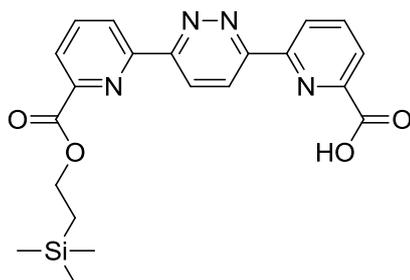
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.95 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.86 (s, 2H, H_{pyridazine}), 8.22 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.06 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 4.58 - 4.56 (m, 4H, CH₂), 1.26 - 1.24 (m, 4H, CH₂), 0.13 (s, 18H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 165.4, 158.0, 153.8, 148.6, 138.4, 126.2, 126.0, 124.8, 64.6, 17.6, -1.2;

IR, ν (cm⁻¹): 1738 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 522 (M⁺, 4), 477 (M⁺ - (3CH₃), 100), 449 (M⁺ - (Si(CH₃)₃), 39);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₆H₃₄N₄NaO₄Si₂ [M + Na]⁺ 545.2011; found 545.2004.

6-(6-(6-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)picolinic acid (2)

$C_{21}H_{22}N_4O_4Si$
 $M = 422.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 37 %
 White powder

To a solution of 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **1** (200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) in $CHCl_3$ (5 mL) was added PyBop (388 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.) and DIPEA (324 μL , 1.86 mmol, 3.0 eq.). The mixture became translucent, 2-(trimethylsilyl)ethanol (98 μL , 0.68 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred 24 hours at 50 °C. Then PyBop (161 mg, 0.31 mmol, 0.5 eq.) was added and the mixture was stirred one more time for 24 hours at 50 °C. The obtained solution was washed with saturated solution of NH_4Cl (5*20 mL) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 80:20), the compound **2** was obtained as a white powder with **37 % yield (97 mg)**.

To a solution of bis(2-(trimethylsilyl)ethyl)-6,6'-(pyridazine-3,6-diyl)dipicolinate **85** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) in DMF (5 mL) was added dropwise TBAF (191 μL , 0.19 mmol, 1.0 eq.). After 40 minutes at R.T., the mixture was quenched with DCM (5 mL) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 80:20), the compound **2** was obtained as a white powder with **25 % yield (20 mg)**.

M.p. (°C): 100;

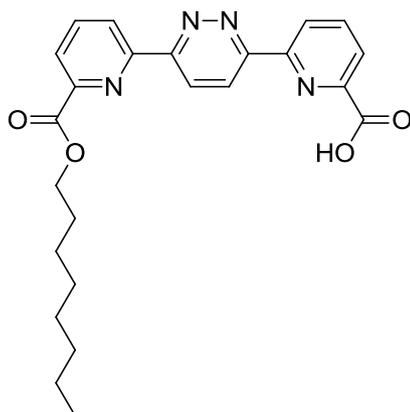
1H NMR (MeOD): δ 8.99 - 8.82 (m, 4H, $H_{\text{pyridine}} + H_{\text{pyridazine}}$), 8.30 - 8.19 (m, 4H, $H_{\text{pyridine}} + H_{\text{pyridazine}}$), 4.57 (t, $J = 8.2$, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J = 8.2$, 2H, CH_2), 0.14 (s, 9H, CH_3);

^{13}C NMR (MeOD): δ 168.0, 166.6, 159.2, 156.1, 154.7, 154.4, 149.8, 149.6, 140.2, 139.9, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.0, 125.8, 65.4, 18.2, 1.4;

IR, ν (cm^{-1}): 1710 (C=O), 1634 (C=O);

MS (CI+), m/z (I %): 423 (MH^+ , 100);

HRMS (MALDI): calcd. for $C_{21}H_{22}N_4NaO_4Si$ [$M + Na$] $^+$ 445.1308; found 445.1303.

6-(6-(6-((Octyloxy)carbonyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)picolinic acid (86)

$C_{24}H_{26}N_4O_4$
 $M = 434.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 85 %
 White powder

According to the *procedure E*, 6-(6-(6-((octyloxy)carbonyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **86** was prepared from 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridyl carboxylic acid **1** (30 mg, 93.17 μmol), SOCl_2 (6.8 μL , 93.17 μmol), triethylamine (26 μL , 0.18 mmol) and 1-Octanol (14.7 μL , 93.17 μmol) at R.T. for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 90:10), the compound **86** was obtained as a white powder with **85 % yield (34 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 190;

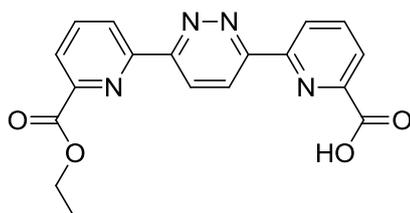
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.05 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.95 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.91 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 8.63 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 8.39 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.23 (t, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.22 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.08 (t, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 4.45 (t, $J = 6.8$, 2, CH_2), 1.88 - 1.84 (m, 4H, CH_2), 1.50 - 1.25 (m, 8H, CH_2), 0.88 (t, $J = 6.6$, 3H, CH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 165.1, 163.8, 158.4, 156.8, 153.4, 152.9, 148.6, 146.3, 140.1, 138.6, 126.6, 126.4, 126.3, 126.2, 125.2, 124.9, 66.4, 32.0, 29.5, 29.4, 28.9, 26.2, 22.9, 14.3;

IR, ν (cm^{-1}): 1743 (C=O), 1721 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 434 (M^+ , 16), 321 ($\text{M}^+ - (\text{C}_8\text{H}_{17})$, 16), 277 ($\text{M}^+ - (\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2)$, 100);

HRMS (MALDI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.2027; found 435.2017.

6-(6-(6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)picolinic acid (87)

$C_{18}H_{14}N_4O_4$
 $M = 350.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 90 %
 White powder

According to the *procedure E*, 6-(6-(6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)picolinic acid **87** was prepared from 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridyl carboxylic acid **1** (30 mg, 93.17 μmol), SOCl_2 (6.8 μL , 93.17 μmol), triethylamine (26 μL , 0.18 mmol) and 2-

(trimethylsilyl)ethanol (13.4 μL , 93.17 μmol) at R.T. for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 90:10), the compound **87** was obtained as a white powder with **90 % yield (29 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 120;

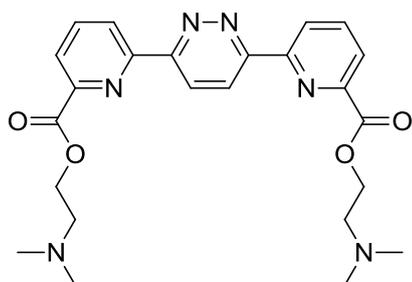
^1H NMR (CDCl_3): δ 9.05 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.94 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.91 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 8.63 (d, $J = 9.0$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 8.39 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.23 (t, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.22 (d, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.08 (t, $J = 7.8$, 1H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 4.47 (t, $J = 6.6$, 2H, CH_2), 1.79 (t, $J = 6.6$, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 165.2, 163.7, 158.4, 156.8, 153.4, 152.8, 148.6, 146.3, 140.0, 138.6, 126.6, 126.4, 126.3, 126.2, 125.2, 124.8, 66.5, 17.1;

IR, ν (cm^{-1}): 1740 (C=O), 1725 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 350 (M^+ , 32), 321 ($\text{M}^+ - (\text{C}_2\text{H}_5)$, 20), 277 ($\text{M}^+ - (\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2)$, 100).

2-(Dimethylamino)ethyl-6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate (88)



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$
 $M = 464.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield = 55 %
Beige powder

According to the *procedure F*, 2-(dimethylamino)ethyl-6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate **88** was prepared from 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **1** (175 mg, 0.54 mmol), SOCl_2 (2 mL), triethylamine (415 μL , 3.24 mmol) and *N,N'*-dimethylethanolamine (160 μL , 1.62 mmol) at R.T. for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 95:5), the compound **88** was obtained as a beige powder with **55 % yield (139 mg)**.

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 71;

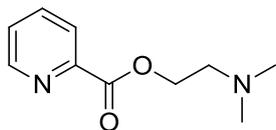
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.91 (d, $J = 7.8$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.81 (s, 2H, $\text{H}_{\text{pyridazine}}$), 8.19 (d, $J = 7.8$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 8.02 (t, $J = 7.8$, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$), 4.53 (t, $J = 5.7$, 4H, CH_2), 2.78 (t, $J = 5.7$, 4H, CH_2), 2.37 (s, 12H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 165.0, 157.9, 153.6, 148.0, 138.3, 126.2, 125.8, 124.8, 64.0, 57.8, 46.0;

IR, ν (cm^{-1}): 1719 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 464 (M^+ , 69), 408 ($\text{M}^+ - (2\text{N}_2)$, 20), 394 ($\text{M}^+ - (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N})$, 98);

HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 465.2245; found 465.2234.

2-(Dimethylamino)ethyl-2-pyridinecarboxylate (91)

$C_{10}H_{14}N_2O_2$
M = 194.23 g.mol⁻¹
Yield = 86 %
Yellow oil

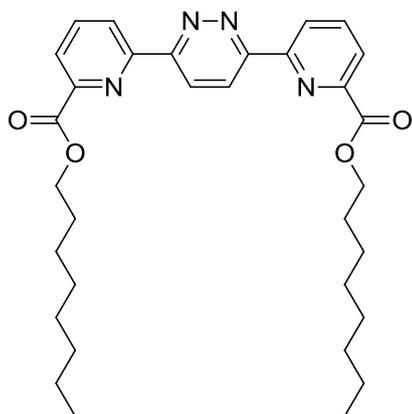
According to the *procedure F*, 2-(dimethylamino)ethyl-2-pyridinecarboxylate **91** was prepared from picolinic acid (80 mg, 0.65 mmol), SOCl₂ (1.2 mL), triethylamine (270 μL, 1.95 mmol) and *N,N'*-dimethylethanolamine (105 μL, 0.97 mmol) at R.T. for 20 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 90:10), the compound **91** was obtained as a yellow oil with **86 % yield (108 mg)**.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.66 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 8.05 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 7.76 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 7.39 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 4.45 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂), 2.72 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 165.1, 150.0, 147.9, 137.2, 127.1, 125.4, 62.8, 57.3, 45.2;

IR, ν (cm⁻¹): 1722 (C=O);

MS (CI), m/z (I %): 195 (MH⁺, 67).

Dioctyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate (89)

$C_{32}H_{42}N_4O_4$
M = 546.70 g.mol⁻¹
Yield = 88 %
White powder

According to the *procedure F*, dioctyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate **89** was prepared from 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **1** (900 mg, 2.79 mmol), SOCl₂ (8 mL), triethylamine (2.3 mL, 16.77 mmol) and 1-Octanol (1.3 mL, 8.38 mmol) at R.T. for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 100:0 to 95:5), the compound **89** was obtained as a white powder with **88% yield (1.3 g)**.

M.p. (°C): 89;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.94 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.85 (s, 2H, H_{pyridazine}), 8.20 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.05 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 4.44 (t, *J* = 6.8, 4H, CH₂), 1.89 - 1.77 (m, 4H, CH₂), 1.51 - 1.29 (m, 20H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 6.6, 6H, CH₃);

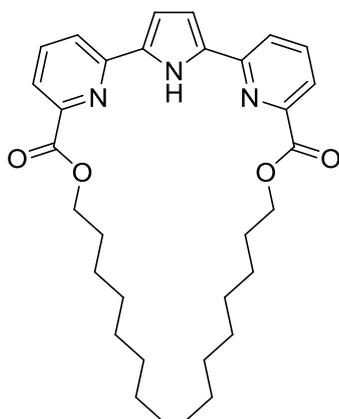
¹³C NMR (CDCl₃): δ 165.1, 157.9, 153.7, 148.4, 138.3, 126.1, 125.8, 124.7, 66.3, 31.9, 29.5, 29.4, 28.8, 26.1, 22.8, 14.2;

IR, ν (cm⁻¹): 1716 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 546 (M⁺, 100), 433 (M⁺ - (C₈H₁₇), 20), 232 (M⁺ - (2C₉H₁₇O₂), 58);

HRMS (ESI+): calcd. for C₃₂H₄₂N₄NaO₄ [M + Na]⁺ 569.3098; found 569.3096.

Diocetyl 6,6'-(1*H*-pyrrol-2,5-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate (92)



C₃₂H₄₃N₃O₄
M = 533.70 g.mol⁻¹
Yield = 51 %
Yellow powder

According to the *procedure G*, a solution of dioctyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate **89** (242 mg, 0.44 mmol) in THF/acetate buffer/CH₃CN (5/4/1, 100 mL) was reduced at *E_w* = -1.15 V/SCE. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 75:25), the compound **92** was obtained as a yellow powder with **51 % yield (120 mg)**.

M.p. (°C): 68;

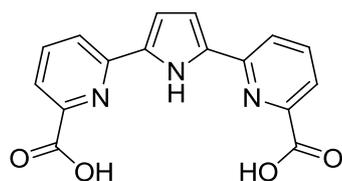
¹H NMR (CDCl₃): δ 12.12 (bs, 1H, NH), 7.85 (dd, *J* = 7.8 and 1.9, 2H, H_{pyridine}), 7.79 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.73 (dd, *J* = 7.8 and 1.9, 2H, H_{pyridine}), 6.81 (d, *J* = 2.5, 2H, H_{pyrrole}), 4.42 (t, *J* = 6.8, 4H, CH₂), 1.90 - 1.80 (m, 4H, CH₂), 1.49 - 1.25 (m, 20H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 6.6, 6H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 165.6, 150.9, 147.7, 137.3, 133.7, 122.1, 121.9, 110.1, 66.3, 31.9, 29.5, 29.4, 28.8, 26.1, 22.8, 14.2;

IR, ν (cm⁻¹): 3431 (NH), 1728 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 533 (M⁺, 100), 420 (M⁺ - (C₈H₁₇), 7), 219 (M⁺ - (2C₉H₁₇O₂), 33);

HRMS (ESI+): calcd. for C₃₂H₄₄N₃O₄ [M + H]⁺ 534.3326; found 534.3321.

6,6'-(1*H*-Pyrrol-2,5-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid (3)

$C_{16}H_{11}N_3O_4$
M = 309.28 g.mol⁻¹
Yield = 85 %
Yellow powder

According to the *procedure D*, 6,6'-(1*H*-pyrrol-2,5-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **3** was prepared from dioctyl 6,6'-(1*H*-pyrrol-2,5-diyl)bis-2-pyridinecarboxylate **92** (60 mg, 0.11 mmol), KOH (25 mg, 0.45 mmol) in MeOH (1.5 mL) and H₂O (3.1 mL). After filtration, the compound **1** was obtained as a yellow powder with **85 % yield (29 mg)**.

M.p. (°C): 301;

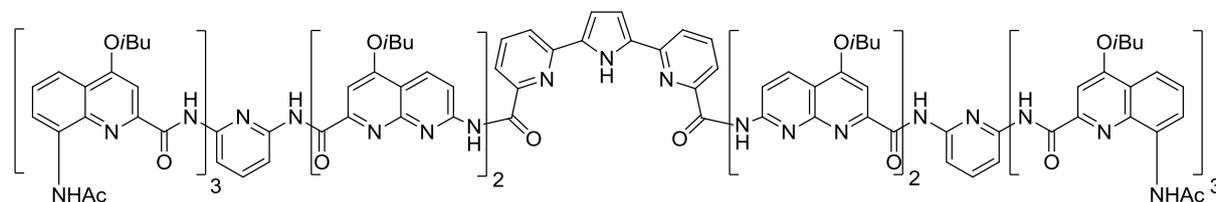
¹H NMR (DMSO-*d*⁶): δ 13.08 (bs, 2H, OH), 11.90 (bs, 1H, NH), 8.11 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.01 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.87 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.07 (s, 2H, H_{pyrrole});

¹³C NMR (DMSO-*d*⁶): δ 165.8, 149.7, 147.1, 138.5, 132.2, 122.3, 121.5, 111.3;

IR, ν (cm⁻¹): 3415 (NH), 1732 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 309 (M⁺, 40), 265 (M⁺ - (2OH), 41), 221 (M⁺ - (2CO₂H), 100);

HRMS (ESI+): calcd. for C₁₆H₁₂N₃O₄ [M + H]⁺ 309.0750; found 309.0751.

Capsule pyrrole (98)

$C_{166}H_{161}N_{33}O_{24}$
M = 3002.26 g.mol⁻¹
Yield = 50 %
Yellow powder

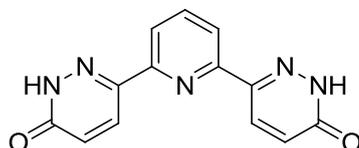
To a solution of capsule pyridazine **97** (15 mg, 4.98 μmol) in glacial acetic acid (1 mL) heated at reflux was added activated zinc (6.5 mg, 99 μmol) the reaction was stirred at this temperature for 4 hours. After cooling to R.T., the mixture was filtered through a pad of celite which was washed with MeOH (10 mL) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc/DCM 100:0:0 to 60:30:10), the compound **98** was obtained as a yellow powder with **50 % yield (7 mg)**.

M.p. (°C): > 230;

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₆₆H₁₆₁N₃₃NaO₂₄ [M + Na]⁺ 3023.2284; found 3023.2219.

II.C.3. Synthesis of alternated derivatives

II.C.3.1. Synthesis of bipyridazinic and bipyrrolic compounds

6,6'-(Pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2H)-one (100)

$C_{13}H_9N_5O_2$
M = 267.24 g.mol⁻¹
Yield = 91 %
Pale yellow powder

This compound was synthesized according to Coates procedure.²⁵⁴

To a solution of K_2CO_3 (6.8 g, 49.43 mmol, 4.0 eq.) in H_2O (40 mL) at 0 °C was added glyoxylic acid (2.3 g, 24.67 mmol, 2.0 eq.). After homogenisation, 2,6-diacetylpyridine **99** (2.0 g, 12.26 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 50 °C until total dissolution of the compounds. After cooling at 0 °C, glacial acetic acid (10 mL) then monohydrate hydrazine (5.0 mL, 102.92 mmol, 8.3 eq.) were added dropwise. After 2 hours at reflux, the reaction mixture was cooled to 0 °C and neutralized with K_2CO_3 (powder then aqueous saturated solution). The resulting precipitate was filtered, washed with distilled H_2O and *i*-PrOH. The compound **100** was obtained in mixture of its tautomer as a pale yellow powder with **91 % yield (3.0 g)**.

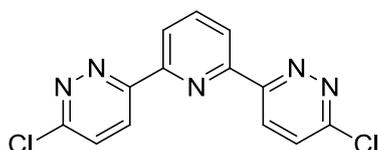
M.p. (°C): 284;

¹H NMR (DMSO-*d*⁶): δ 13.13 (bs, 2H, NH), 8.52 (d, *J* = 9.9, 2H, $H_{\text{pyridazinone}}$), 8.11 - 8.04 (m, 3H, H_{pyridine}), 7.05 (d, *J* = 9.9, 2H, $H_{\text{pyridazinone}}$);

¹³C NMR (DMSO-*d*⁶): δ 160.7, 151.3, 143.1, 138.8, 131.0, 130.0, 119.4;

IR, ν (cm⁻¹): 3303 (NH), 1674 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 267 (M^+ , 100), 238 ($M^+ - (N_2)$, 13%), 211 ($M^+ - (2N_2)$, 48%).

2,6-Bis(6-chloropyridazin-3-yl)pyridine (101)

$C_{13}H_7Cl_2N_5$
M = 304.13 g.mol⁻¹
Yield = 54 %
White powder

A solution of 6,6'-(pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2H)-one **100** (1.9 g, 7.11 mmol, 1.0 eq.) was refluxed in $POCl_3$ (15 mL) for 18 hours. After cooling, the reaction mixture was distilled under reduced pressure to remove the excess of $POCl_3$. Then the residue was carefully hydrolyzed by addition of iced H_2O and then neutralized with aqueous 1N NaOH solution. The aqueous layer was extracted with DCM (6*50 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (EtOAc), the compound **101** was obtained as a white powder with **54 % yield (1.2 g)**.

M.p. (°C): 242;

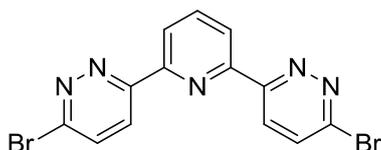
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.77 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.62 (d, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine}), 8.10 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 7.67 (d, *J* = 9.0, 2H, H_{pyridazine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.4, 157.2, 152.3, 138.8, 128.7, 126.7, 123.0;

MS (EI), m/z (I %): 304 (M⁺, 17), 242 (M⁺ - (Cl + N₂), 100), 207 (M⁺ - (2Cl + N₂), 9);

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₃H₇Cl₂N₅Na [M + Na]⁺ 325.9976; found 325.9950.

2,6-Bis(6-bromopyridazin-3-yl)pyridine (102)



C₁₃H₇Br₂N₅
 M = 393.04 g.mol⁻¹
 Yield = 46 %
 White powder

6,6'-(pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2*H*)-one **100** (1.5 g, 5.61 mmol, 1.0 eq.) was refluxed in POBr₃ (8.1 g, 28.06 mmol, 5.0 eq.) for 18 hours. After cooling, the residue was hydrolyzed by addition of iced H₂O and then neutralized with aqueous 1N NaOH solution. The aqueous layer was extracted with DCM (6*50 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: EtOAc), the compound **102** was obtained as a white powder with **46 % yield (1.0 g)**.

M.p. (°C): 195;

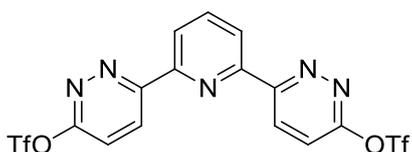
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.77 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.51 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine}), 8.10 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 7.81 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.6, 152.5, 148.8, 139.0, 133.3, 126.5, 123.1;

MS (EI), m/z (I %): 393 (M⁺, 17), 285 (M⁺ - (Br + N₂), 100), 205 (M⁺ - (2Br + N₂), 21);

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₃H₈Br₂N₅ [M + H]⁺ 391.9141; found 391.9148.

2,6-Bis(6-trifluoromethanesulfonylpyridazin-3-yl)pyridine (103)



C₁₅H₇F₆N₅O₆S₂
 M = 531.37 g.mol⁻¹
 Yield = 69 %
 Yellow powder

This compound was synthesized according to Wermuth procedure.¹⁴⁰

To a cooled (0 °C) solution of 6,6'-(pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2*H*)-one **100** (1.0 g, 3.74 mmol, 1.0 eq.) and a catalytic amount of DMAP (23 mg) in pyridine (5 mL) was added dropwise (~ 30 minutes) triflic anhydride (1.9 mL, 11.22 mmol, 3.0 eq.). The reaction was allowed to warm to R.T. over 6 hours and hydrolyzed by addition of iced H₂O (30 mL). The mixture was extracted with DCM (4*10 mL), the combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried (Na₂SO₄). The organic phase was filtered on celite and concentrated

to dryness. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/DCM/Et₂O 100:0:0 to 70:20:10), the compound **103** was obtained as a yellow powder with **69 % yield (1.4 g)**.

M.p. (°C): 143;

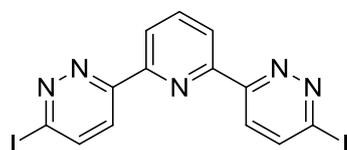
¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 9.24 (d, *J* = 9.2, 2H, H_{pyridazine}), 8.74 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.34 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 8.31 (d, *J* = 9.2, 2H, H_{pyridazine});

¹³C NMR (DMSO-d⁶): δ 160.8, 159.3, 151.6, 139.9, 131.4, 123.2, 122.7, 120.3 ;

MS (EI), m/z (I %): 531 (M⁺, 48), 370 (M⁺ - (SO₂CF₃ + N₂), 51), 342 (M⁺ - (SO₂CF₃ + 2N₂), 100);

HRMS (CI): calcd. for C₁₅H₇F₆N₅NaO₆S₂ [M + Na]⁺ 553.9634; found 553.9628.

2,6-Bis(3-iodopyridazin-6-yl)pyridine (104)



C₁₃H₇I₂N₅
M = 487.04 g.mol⁻¹
Yield = 68 %
Orange powder

A solution of 2,6-bis(6-chloropyridazin-3-yl)pyridine **101** (303 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) and sodium iodide (402 mg, 2.68 mmol, 2.68 eq.) in HI (57 % in H₂O, 1.4 mL) was stirred at 40 °C for 24 hours. After cooling to R.T., the mixture was hydrolyzed by ice and neutralized with aqueous 1N NaOH solution. After extraction with DCM (4*40 mL), the organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The compound **104** was obtained as a orange powder with **68 % yield (331 mg)**.

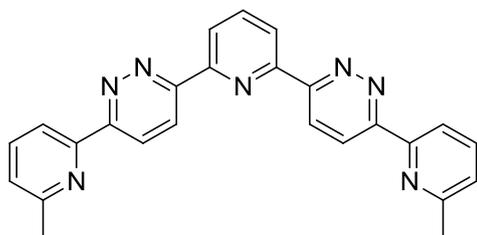
M.p. (°C): 244;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.77 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.30 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine}), 8.09 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 8.02 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.3, 152.5, 138.8, 137.8, 125.6, 125.4, 122.9;

MS (EI), m/z (I %): 487 (M⁺, 50), 332 (M⁺ - (I + N₂), 100), 205 (M⁺ - (2I + N₂), 11).

2,6-Bis[6-(6-methylpyridin-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine (105)



C₂₅H₁₉N₇
M = 417.47 g.mol⁻¹
Yield = 65 %
White powder

According to the *procedure H*, a solution of organozinc reagent [prepared from 2-bromo-6-methylpyridine **110** (550 mg, 3.20 mmol), *n*-Buli (1.4 mL, 3.50 mmol) and ZnCl₂ (5.0 mL, 3.50 mmol)] in THF (10 mL) was added to a solution of 2,6-bis(6-

trifluoromethanesulfonylpyridazin-3-yl)pyridine **103** (532 mg, 1.00 mmol) and tetrakis (triphenylphosphine)palladium (231 mg, 0.20 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 48 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 70:30), the compound **105** was obtained as a white powder with **65 % yield (284 mg)**.

According to the *procedure I*, a solution of 2-methyl-6-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine **109** (917 mg, 2.40 mmol), 2,6-bis(6-chloropyridazin-3-yl)pyridine **101** (304 mg, 1.00 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (116 mg, 0.10 mmol) in DMF (26 mL) was warmed at 120 °C for 48 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 50:50), the compound **105** was obtained as a white powder with **18 % yield (75 mg)**.

M.p. (°C): 259;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.81 and 8.78 (AB Syst, *J* = 8.9, 4H, H_{pyridazine}), 8.57 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.12 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 7.80 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 7.28 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 2.68 (s, 6H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.6, 158.3, 157.8, 153.2, 152.7, 138.4, 137.3, 125.1, 124.9, 124.3, 122.5, 118.7, 24.6;

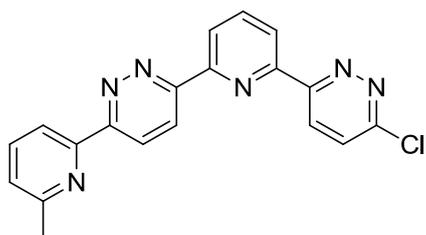
UV/VIS (DCM): λ(ε) = 316 nm (38000 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 257 nm (23800 mol⁻¹dm³cm⁻¹);

MS (EI), m/z (I %): 417 (M⁺, 100), 389 (M⁺ - (N₂), 94), 361 (M⁺ - (2N₂), 8);

HRMS (CI): calcd. for C₂₅H₁₉N₇Na [M + Na]⁺ 440.1600; found 440.1599;

Elemental analysis: calcd (%) for C₂₅H₁₉N₇·0.2DCM: C 69.67, H 4.50, N 22.57; found C 70.03, H 4.52, N 21.99.

3-Chloro-6-[6-(6-(6-methylpyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl]pyridazine (117)



C₁₉H₁₃ClN₆
M = 360.80 g.mol⁻¹
White powder

According to the *procedure H*, 3-chloro-6-[6-(6-(6-methylpyridin-2-yl)pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl]pyridazine **117** was obtained depending the conditions as a white powder.

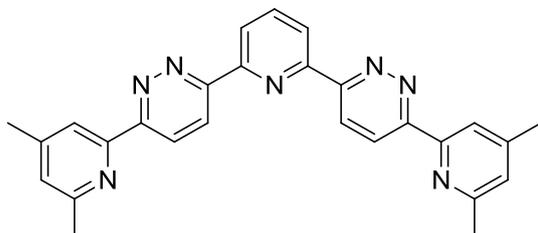
M.p. (°C): 252;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (dd, *J* = 7.9 and *J* = 1.0, 1H, H_{pyridine}), 8.77 (dd, *J* = 7.9 and 1.0, 1H, H_{pyridine}), 8.75 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{pyridazine}), 8.72 and 8.71 (AB Syst, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine}), 8.57 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 8.11 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 7.80 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 7.69 (d, *J* = 8.9, 1H, H_{pyridazine}), 7.28 (d, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 2.68 (s, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.6, 158.3, 157.5, 157.4, 157.0, 153.2, 152.5, 152.1, 138.6, 137.3, 128.7, 136.9, 125.1, 124.8, 124.4, 122.9, 122.5, 118.7, 24.6;

MS (EI), m/z (I %): 360 (M^+ , 53), 332 ($M^+ - (N_2)$, 26), 297 ($M^+ - (Cl + N_2)$, 100);
HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{13}ClN_6$ [M]⁺ 360.0890; found 360.08902.

2,6-Bis[6-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine (112)



$C_{27}H_{23}N_7$
M = 445.52 g.mol⁻¹
Yield = 95 %
White powder

According to the *procedure H*, a solution of organozinc reagent [prepared from 2-bromo-4,6-dimethylpyridine **114** (431 mg, 2.32 mmol), *n*-Buli (1.0 mL, 2.54 mmol) and $ZnCl_2$ (5.0 mL, 2.54 mmol)] in THF (10 mL) was added to a solution of 2,6-bis(6-trifluoromethanesulfonylpyridazin-3-yl)pyridine **103** (385 mg, 0.72 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (167 mg, 0.14 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 48 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 70:30), the compound **112** was obtained as a white powder with **95 % yield (306 mg)**.

According to the *procedure I*, a solution of 2,4-dimethyl-6-(tri-*n*-butylstannyl)pyridine **111** (1.6 g, 3.95 mmol), 2,6-bis(6-chloropyridazin-3-yl)pyridine **101** (500 mg, 1.64 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (190 mg, 0.16 mmol) in DMF (43 mL) was warmed at 120 °C for 48 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 50:50), the compound **112** was obtained as a white powder with **19 % yield (139 mg)**.

M.p. (°C): 269;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.86 (d, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 8.77 and 8.75 (AB Syst, $J = 8.9$, 4H, $H_{\text{pyridazine}}$), 8.42 (s, 2H, H_{pyridine}), 8.10 (t, $J = 7.8$, 1H, H_{pyridine}), 7.10 (s, 2H, H_{pyridine}), 2.63 (s, 6H, CH₃), 2.44 (s, 6H, CH₃);

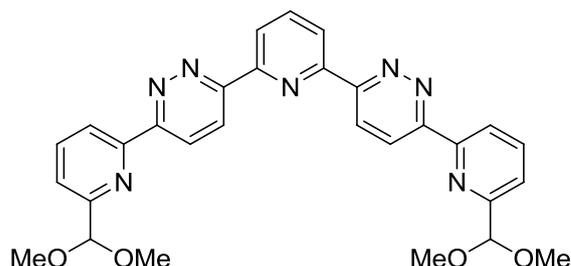
¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.5, 158.1, 157.7, 153.2, 152.4, 148.6, 138.4, 125.4, 125.3, 124.9, 122.5, 119.9, 24.3, 21.1;

UV/VIS (DCM): $\lambda(\epsilon) = 318$ nm (44600 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 260 nm (28600 mol⁻¹dm³cm⁻¹);

MS (EI), m/z (I %): 445 (M^+ , 36), 417 ($M^+ - (N_2)$, 33);

HRMS (EI): calcd. for $C_{27}H_{23}N_7$ [M]⁺ 445.2015; found 445.2016;

Elemental analysis: calcd (%) for $C_{27}H_{23}N_7 \cdot 0.3DCM$: C 69.62, H 5.05, N 20.82; found C 70.09, H 5.19, N 20.14.

2,6-Bis[6-(6-(dimethoxymethyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine (107)

$C_{29}H_{27}N_7O_4$
 $M = 537.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 51 %
 White powder

According to the *procedure H*, a solution of organozinc reagent [prepared from 2-bromo-6-(dimethoxymethyl)pyridine **123** (1.53 g, 6.58 mmol), *n*-Buli (2.9 mL, 7.24 mmol) and $ZnCl_2$ (10.3 mL, 7.24 mmol)] in THF (20 mL) was added to a solution of 2,6-bis(6-trifluoromethanesulfonylpyridazin-3-yl)pyridine **103** (700 mg, 1.22 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (304 mg, 0.26 mmol) in THF (30 mL). After reflux for 48 hours and flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10), the compound **107** was obtained as a white powder with **51 % yield (358 mg)**.

M.p. (°C): 229;

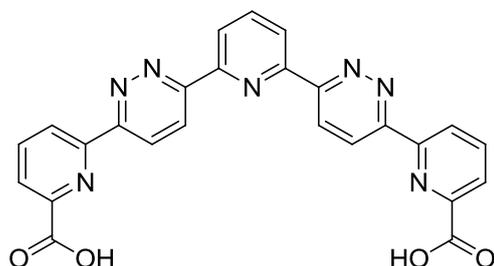
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (d, $J = 7.9$, 2H, H_{pyridine}), 8.84 and 8.80 (AB Syst, $J = 8.9$, 4H, H_{pyridazine}), 8.77 (d, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 8.14 (t, $J = 7.9$, 1H, H_{pyridine}), 7.98 (t, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 7.70 (d, $J = 7.8$, 2H, H_{pyridine}), 5.50 (s, 2H, CH), 3.49 (s, 12H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.4, 158.1, 157.3, 153.3, 152.8, 138.7, 137.9, 125.6, 125.2, 122.8, 122.5, 121.6, 104.5, 54.0;

MS (CI), m/z (I %): 538 (MH⁺, 100);

HRMS (MALDI): calcd. for $C_{29}H_{28}N_7O_4$ [M + H]⁺ 538.2197; found 538.2210;

Elemental analysis: calcd (%) for $C_{29}H_{27}N_7O_4 \cdot 0.3DCM$: C 62.50, H 4.94, N 17.41; found C 62.49, H 4.97, N 17.17.

6,6'-(6,6'-(Pyridine-2,6-diyl)bis(pyridazine-6,3-diyl)dipicolinic acid (4)

$C_{25}H_{15}N_7O_4$
 $M = 477.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yield = 74 %
 White powder

A solution of 2,6-bis[6-(6-(dimethoxymethyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine **107** (110 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (0.6 mL) in H₂O (1 mL) was stirred vigorously and refluxed for 4 hours. After cooling to R.T., the solution was evaporated to near dryness, neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CHCl₃ (5*10 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. The obtained

crude dialdehyde (**99 mg, quantitative yield**) was not purified and put immediately in the following reaction.

According to the *procedure B*, a solution of the crude dialdehyde (99 mg, 0.22 mmol) and a cold 30 % aqueous H₂O₂ solution (41 μL, 1.33 mmol) in HCO₂H (102 mg, 2.22 mmol) was stirred overnight at 4 °C. After filtration, the compound **4** was obtained as a white powder with **74 % yield (78 mg)**.

According to the *procedure C*, a solution of the crude dialdehyde (40 mg, 0.09 mmol), NaClO₂ (18 mg, 0.20 mmol), KH₂PO₄ (86 mg, 0.63 mmol) and 2-methylbut-2-ene (0.5 mL, 4.67 mmol) in H₂O/*t*-BuOH (1/1, 1 mL) was stirred at R.T. for 48 hours. After purification, the compound **4** was obtained as a white powder with **70 % yield (30 mg)**.

Chemical shifts of ¹³C spectra were doubled.

M.p. (°C): 251;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.39 (bs, 2H, CO₂H), 8.97 - 8.79 (m, 6H), 8.33 - 8.15 (m, 5H), 7.62 - 7.56 (m, 2H);

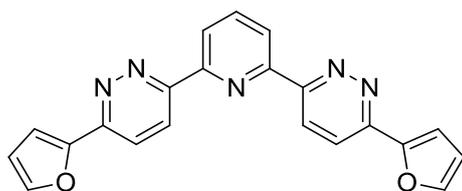
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 165.9, 165.7, 157.7, 157.4, 154.4, 152.8, 152.7, 149.5, 148.4, 148.0, 139.2, 138.9, 133.1, 132.2, 132.0, 131.5, 131.4, 128.8, 128.7, 125.9, 125.5, 125.2, 124.2, 124.1, 122.5;

IR, ν (cm⁻¹): 1697 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 477 (M⁺, 3), 404 (M⁺ - (N₂ + CO₂H), 30), 387 (M⁺ - (2CO₂H), 62);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₅H₁₆N₇O₄ [M + H]⁺ 478.1258; found 478.1266.

2,6-Bis[6-(furan-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine (129)



C₂₁H₁₃N₅O₂
M = 367.36 g.mol⁻¹
Yield = 52 %
White powder

This compound was synthesized according to Kar procedure.²⁶¹

According to the *procedure J*, a solution of 2,6-bis(6-bromopyridazin-3-yl)pyridine **102** (786 mg, 2.00 mmol), furan-2-boronic acid **130** (895 mg, 8.00 mmol), triethylamine (2.2 mL, 16.00 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (462 mg, 0.40 mmol) in DMF (40 mL) was heated at 110 °C for 15 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10), the compound **129** was obtained as a white powder with **52 % yield (375 mg)**.

M.p. (°C): > 230;

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.81 (d, *J* = 7.9, 2H, H_{pyridine}), 8.72 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine}), 8.09 (t, *J* = 7.9, 1H, H_{pyridine}), 8.00 (d, *J* = 8.9, 2H, H_{pyridazine}), 7.67 (d, *J* = 1.7, 2H, H_{furan}), 7.45 (d, *J* = 3.4, 2H, H_{furan}), 6.65 (dd, *J* = 3.4 and 1.7, 2H, H_{furan});

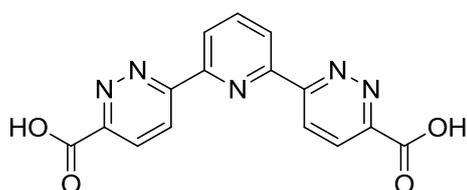
¹³C NMR (CDCl₃): δ 156.4, 153.2, 152.1, 151.1, 144.9, 138.6, 124.8, 122.4, 122.3, 112.9, 111.1;

MS (EI), m/z (I %): 367 (M⁺, 13), 339 (M⁺ - (N₂), 18), 311 (M⁺ - (2N₂), 5);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₁H₁₄N₅O₂ [M + H]⁺ 368.1142; found 368.1147;

Elemental analysis: calcd (%) for C₂₁H₁₃N₅O₂·0.4H₂O: C 67.34, H 3.71, N 18.69; found C 67.69, H 3.95, N 17.37.

6,6'-(Pyridine-2,6-diyl)bis-3-pyridazinylcarboxylic acid (6)



C₁₅H₉N₅O₄
 M = 323.26 g·mol⁻¹
 Yield = 42 %
 White powder

According to the *procedure K*, to a solution of 2,6-bis[6-(furan-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine **129** (150 mg, 0.41 mmol) in H₂O (6 mL) was added KMnO₄ (234 mg, 0.82 mmol). The violet mixture was stirred at R.T. for 24 hours then KMnO₄ was added (234 mg, 0.82 mmol) and stirred one more time at R.T. for 24 hours. The compound **6** was obtained as a white powder with **42 % yield (56 mg)**.

M.p. (°C): 199;

¹H NMR (DMSO-*d*⁶): δ 8.95 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{pyridazine}), 8.81 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.38 (d, *J* = 8.8, 2H, H_{pyridazine}), 8.33 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine});

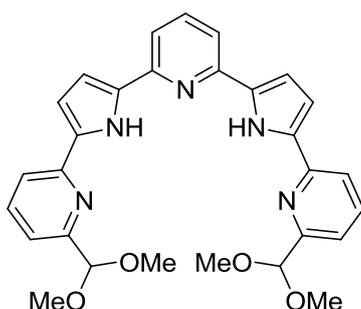
¹³C NMR (DMSO-*d*⁶): δ 165.1, 158.7, 152.4, 152.2, 139.6, 128.7, 125.4, 123.3;

IR, ν (cm⁻¹): 1683 (C=O);

MS (CI), m/z (I %): 324 (MH⁺, 40), 279 (M⁺ - (CO₂H), 100), 235 (M⁺ - (2CO₂H), 69);

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₅H₁₀N₅O₄ [M + H]⁺ 324.0727; found 324.0737.

2,6-Bis[5-(6-(dimethoxymethyl)pyridin-2-yl)pyrrol-2(1H)-yl]pyridine (126)



C₂₉H₂₉N₅O₄
 M = 511.57 g·mol⁻¹
 Yield = 26 %
 Yellow powder

According to the *procedure G*, a solution of 2,6-bis[6-(6-(dimethoxymethyl)pyridin-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine **107** (65 mg, 0.12 mmol) in THF/acetate buffer/CH₃CN (5/4/1, 80 mL) was reduced at $E_w = -1.18$ V/SCE. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10), the compound **126** was obtained as a yellow powder with **26 % yield (16 mg)**.

M.p. (°C): 110;

¹H NMR (CDCl₃): δ 11.36 (bs, 2H, NH), 7.71 (t, $J = 7.7$, 1H, H_{pyridine}), 7.64 (dd, $J = 7.4$ and 1.2, 2H, H_{pyridine}), 7.62 (t, $J = 7.4$, 2H, H_{pyridine}), 7.41 (d, $J = 7.7$, 2H, H_{pyridine}), 7.39 (dd, $J = 7.4$ and 1.2, 2H, H_{pyridine}), 6.86 - 6.80 (m, 4H, H_{pyrrole}), 5.65 (s, 2H, CH), 3.41 (s, 12H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 156.3, 150.4, 149.7, 136.9, 136.7, 134.4, 133.0, 118.9, 118.4, 115.8, 110.4, 109.1, 102.5, 52.7;

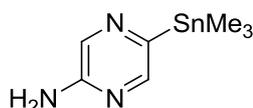
IR, ν (cm⁻¹): 3325 (NH);

MS (CI⁺), m/z (I %): 512 (MH⁺, 100);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₉H₂₉N₅NaO₄ [M + Na]⁺ 534.2112; found 534.2120.

II.C.3.2. Synthesis of bipyrazinic compounds

5-(Trimethylstannyl)pyrazin-2-amine (132)



C₇H₁₃NSn

M = 257.91 g.mol⁻¹

Yield = 72 %

Pale yellow powder

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

A solution of 5-bromopyrazin-2-amine **131** (3.0 g, 17.25 mmol, 1.0 eq.), hexamethylditin (6.22 g, 18.98 mmol, 1.1 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (598 mg, 0.52 mmol, 0.03 eq.) in toluene (30 mL) was heated under reflux for 1 hour. After cooling to R.T., the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 20:80). The compound **132** was obtained as a pale yellow powder with **72 % yield (3.2 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶²

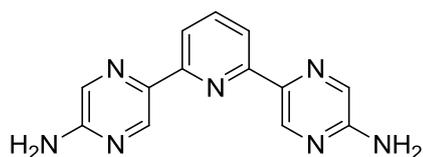
M.p. (°C): 102 (lit. 102);

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, $J = 1.8$, 1H, H_{pyrazine}), 7.97 (d, $J = 1.8$, 1H, H_{pyrazine}), 4.51 (bs, 2H, NH₂), 0.32 (s, 9H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 153.6, 152.8, 148.0, 135.2, 25.3;

IR, ν (cm⁻¹): 3316 (NH₂);

MS (EI), m/z (I %): 258 (M⁺, 11), 243 (M⁺ - (CH₃), 100), 213 (M⁺ - (3CH₃), 19).

2,6-Bis(5-aminopyrazin-2-yl)pyridine (133)

$C_{13}H_{11}N_7$
 $M = 265.27 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yield = 99 %
 Yellow powder

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

A solution of 2,6-dibromopyridine **136** (1.13 g, 4.76 mmol, 1.0 eq.), 5-(trimethylstannyl)pyrazin-2-amine **132** (2.7 g, 10.47 mmol, 2.2 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (330 mg, 0.29 mmol, 0.06 eq.) in toluene (30 mL) was heated under reflux for 17 hours. After cooling to R.T., the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 0:100 then EtOAc/MeOH 80:20). The compound **133** was obtained as a yellow powder with **99 % yield (1.2 g)**.

M.p. (°C): 200;

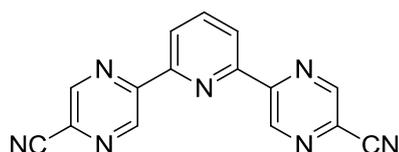
¹H NMR (DMSO-*d*⁶): δ 9.04 (s, 2H, H_{pyrazine}), 7.98 (d, $J = 7.1$, 2H, H_{pyridine}), 7.96 (s, 2H, H_{pyrazine}), 7.89 (t, $J = 7.1$, 1H, H_{pyridine}), 6.78 (bs, 4H, NH₂);

¹³C NMR (DMSO-*d*⁶): δ 156.0, 154.2, 140.4, 138.3, 137.9, 131.0, 117.0;

IR, ν (cm⁻¹): 3460 (NH₂);

MS (EI), m/z (I %): 265 (M⁺, 100), 237 (M⁺ - (N₂), 12);

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₃H₁₁N₇Na [M + Na]⁺ 288.0968; found 288.0976.

2,6-Bis(5-cyanopyrazin-2-yl)pyridine (134)

$C_{15}H_7N_7$
 $M = 285.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yield = 72 %
 Orange powder

To a solution of 2,6-bis(5-aminopyrazin-2-yl)pyridine **133** (120 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.) in H₂O/concentrated HCl (1/1, 10 mL) at 0 °C was added by portion NaNO₂ (87 mg, 1.27 mmol, 2.8 eq.) and the mixture was stirred at this temperature for 1 hour. In another batch was prepared a solution of CuCN (122 mg, 1.36 mmol, 3.0 eq.) in H₂O (5 mL) at 0 °C. The flask which contained the formed diazonium salt was cannulated slowly to the solution containing CuCN. After stirring 2 hours at R.T. then 2 hours at 50 °C, the reaction was quenched by DCM (20 mL) and water (20 mL) and neutralized by K₂CO₃. Then aqueous 25N NH₄OH (20 mL) solution was added and the resulting mixture was stirred for 24 hours. The layers were separated and the aqueous one was extracted by CHCl₃ (3*30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. Without further purification, the compound **134** was obtained as a orange powder with **72 % yield (92 mg)**.

M.p. (°C): 237;

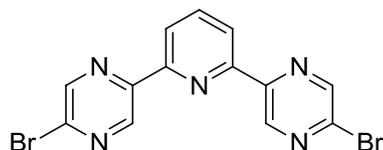
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.54 (s, 2H, H_{pyrazine}), 8.65 (s, 2H, H_{pyrazine}), 8.43 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.02 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 153.3, 149.8, 149.0, 143.7, 142.8, 138.8, 128.7, 122.5;

IR, ν (cm⁻¹): 2118 (C≡N);

MS (CI⁺), m/z (I %): 286 (MH⁺, 100).

2,6-Bis(5-bromopyrazin-2-yl)pyridine (137)



C₁₃H₇Br₂N₅
M = 393.04 g.mol⁻¹
Yield = 95 %
Orange powder

This compound was synthesized according to Schubert procedure.²⁵⁵

According to the *procedure L*, to a solution of 2,6-bis(5-aminopyrazin-2-yl)pyridine **133** (285 mg, 1.07 mmol) in HBr (48 % in H₂O, 10 mL) at -20 °C was added a solution of cooled bromine (0.6 mL, 6.01 mmol) then a solution of NaNO₂ (414 mg, 6.01 mmol) in H₂O (2.5 mL). The compound **137** was obtained as a orange powder with **95 % yield (402 mg)**.

M.p. (°C): > 230;

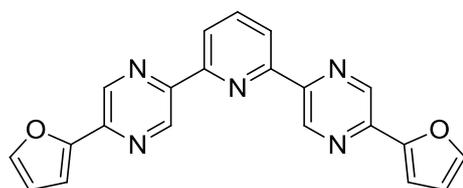
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.52 (d, *J* = 1.3, 2H, H_{pyrazine}), 8.74 (d, *J* = 1.3, 2H, H_{pyrazine}), 8.44 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.02 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 153.2, 149.2, 146.4, 143.4, 141.3, 138.7, 122.4;

MS (EI), m/z (I %): 393 (M⁺, 100), 257 (M⁺ - (2N₂ + Br), 68).

HRMS (MALDI): calcd. for C₁₃H₈Br₂N₅ [M + H]⁺ 391.9141; found 391.9157.

2,6-Bis(5-(furan-2-yl)pyrazin-2-yl)pyridine (135)



C₂₁H₁₃N₅O₂
M = 367.36 g.mol⁻¹
Yield = 10 %
Orange powder

This compound was synthesized according to Kar procedure.²⁶¹

According to the *procedure J*, a solution of 2,6-bis(5-bromopyrazin-2-yl)pyridine **137** (350 mg, 0.89 mmol), furan-2-boronic acid **130** (393 mg, 3.56 mmol), triethylamine (960 μL, 7.12 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (206 mg, 0.18 mmol) in DMF (18 mL) was heated at 110 °C for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 80:20), the compound **135** was obtained as a orange powder with **10 % yield (33 mg)**.

M.p. (°C): > 230;

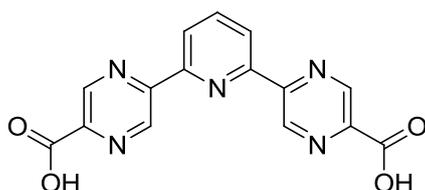
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.76 (d, *J* = 1.4, 2H, H_{pyrazine}), 9.02 (d, *J* = 1.4, 2H, H_{pyrazine}), 8.44 (d, *J* = 7.8, 2H, H_{pyridine}), 8.00 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{pyridine}), 7.65 (dd, *J* = 1.7 and 0.6, 2H, H_{furan}), 7.24 (d, *J* = 3.5, 2H, H_{furan}), 6.62 (dd, *J* = 3.5 and 1.7, 2H, H_{furan});

¹³C NMR (CDCl₃): δ 153.8, 153.1, 151.4, 148.3, 144.6, 142.6, 139.0, 138.2, 121.6, 112.5, 111.1;

MS (EI), m/z (I %): 367 (M⁺, 100), 339 (M⁺ - (N₂), 24);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₁H₁₄N₅O₂ [M + H]⁺ 368.1142; found 368.1141.

5,5'-(Pyridine-2,6-diyl)bis-3-pyrazinylcarboxylic acid (7)



C₁₅H₉N₅O₄
 M = 323.26 g.mol⁻¹
 Yield = 44 %
 White powder

According to the *procedure K*, to a solution of 2,6-bis(5-(furan-2-yl)pyrazin-2-yl)pyridine **135** (30 mg, 0.08 mmol) in H₂O (1 mL) was added KMnO₄ (26 mg, 0.16 mmol). The violet mixture was stirred at R.T. for 24 hours then KMnO₄ was added (26 mg, 0.16 mmol) and stirred one more time at R.T. for 24 hours. The compound **7** was obtained as a white powder with **44 % yield (12 mg)**.

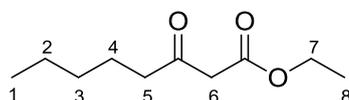
¹H and ¹³C NMR spectra of this compound were not available due to the low solubility of the product.

M.p. (°C): 360 (decomp.);

IR, ν (cm⁻¹): 1722 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 323 (M⁺, 6), 278 (M⁺ - (CO₂H), 95).

Ethyl 3-oxo-octanoate (144)



C₁₀H₁₈O₃
 M = 186.25 g.mol⁻¹
 Yield = 55 %
 Colourless liquid

This compound was synthesized according to Crombie procedure.²⁶⁵

NaH (34.4 g, 0.86 mol, 60 % dispersion in oil, 2.1 eq.) was washed with Et₂O (200 mL) which was decanted off. Et₂O (200 mL) and diethyl carbonate **143** (99.3 mL, 0.82 mol, 2.0 eq.) were added and the stirred mixture was heated at reflux while heptan-2-one **139** (58.5 mL, 0.41 mol, 1.0 eq.) was added dropwise over a period of 6 hours. The cooled mixture was poured into ice-H₂O (600 mL) containing glacial acetic acid (100 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5*50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and

Partie expérimentale

concentrated. After distillation of the crude under reduced pressure, the compound **144** was obtained as a colourless liquid with **55 % yield (41.7 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶⁵

B.p. (°C): 80 (0.7 mbar) [lit. 82 (0.7 mbar)];

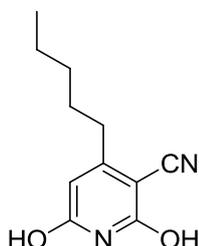
¹H NMR (CDCl₃): δ 4.17 (q, *J* = 7.1, 2H, H₇), 3.41 (s, 2H, H₆), 2.51 (t, *J* = 7.1, 2H, H₅), 1.63 - 1.58 (m, 2H, H₄), 1.33 - 1.24 (m, 7H, H₂ + H₃ + H₈), 0.87 (t, *J* = 7.1, 3H, H₁);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 203.1, 167.4, 61.4, 49.4, 43.1, 31.3, 23.2, 22.5, 14.2, 14.0;

IR, ν (cm⁻¹): 1730 (C=O), 1710 (C=O);

MS (EI), m/z (I %): 186 (M⁺, 6), 143 (M⁺ - (C₃H₇), 20), 130 (M⁺ - (C₄H₉), 100).

3-Cyano-2,6-dihydroxy-4-pentylpyridine (146)



C₁₁H₁₄N₂O₂
M = 206.24 g.mol⁻¹
Yield = 74 %
White powder

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

A solution of ethyl 3-oxo-octanoate **144** (11.0 g, 59.06 mmol, 1.0 eq.), 2-cyanoacetamide **145** (5.0 g, 59.06 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (5.8 mL, 59.06 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (15 mL) was heated at reflux for 48 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in hot H₂O. The product was precipitated by addition of 12N HCl solution, filtered, washed with ice-H₂O and CHCl₃ and dried *in vacuo*. The compound **146** was obtained as a white powder with **74 % yield (9.0 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶²

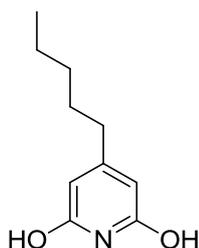
M.p. (°C): 195 (lit. 205);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.59 (s, 1H, H_{pyridine}), 2.50 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.54 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.31 - 1.24 (m, 4H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 7.6, 3H, CH₃);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 164.6, 162.1, 161.2, 117.0, 91.7, 88.7, 34.1, 30.7, 28.6, 21.8, 13.8;

IR, ν (cm⁻¹): 2223 (C≡N);

MS (EI), m/z (I %): 206 (M⁺, 8), 149 (M⁺ - (C₄H₉), 65), 121 (M⁺ - (C₄H₉ + N₂), 100).

2,6-Dihydroxy-4-pentylpyridine (147)

$C_{10}H_{15}NO_2$
M = 181.23 g.mol⁻¹
Yield = 80 %
White powder

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

A solution of 3-cyano-2,6-dihydroxy-4-pentylpyridine **146** (6.5 g, 31.46 mmol, 1.0 eq.), concentrated H₂SO₄ (13 mL) and H₂O (11 mL) was heated at reflux for 24 hours. The mixture was cooled with ice and neutralized with NaHCO₃. The precipitate was filtered, washed with H₂O and Et₂O and dried *in vacuo*. The compound **147** was obtained as a white powder with **80 % yield (4.6 g)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶²

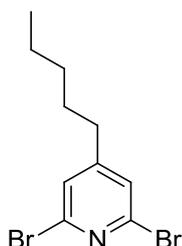
M.p. (°C): 155;

¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 5.69 (s, 2H, H_{pyridine}), 2.35 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.48 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.31 - 1.21 (m, 4H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 7.6, 3H, CH₃);

¹³C NMR (DMSO-d⁶): δ 160.3, 159.3, 98.0, 34.9, 30.8, 28.9, 21.9, 13.9;

IR, ν (cm⁻¹): 3364 (NH);

MS (EI), m/z (I %): 181 (M⁺, 58), 124 (M⁺ - (C₄H₉), 5).

2,6-Dibromo-4-pentylpyridine (140)

$C_{10}H_{13}Br_2N$
M = 307.02 g.mol⁻¹
Yield = 50 %
Colourless oil

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

2,6-dihydroxy-4-pentylpyridine **147** (1.0 g, 5.52 mmol, 1.0 eq.) and POBr₃ (3.2 g, 11.04 mmol, 2.0 eq.) were grounded and melted together at 150 °C for 1 hour. After cooling to R.T., the mixture was quenched with H₂O (10 mL), neutralized with NaHCO₃ and extracted with CHCl₃ (3*50 mL). The combined organic layers were washed with H₂O, dried (MgSO₄) and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 95:5), the compound **140** was obtained as a colourless oil with **50 % yield (846 mg)**.

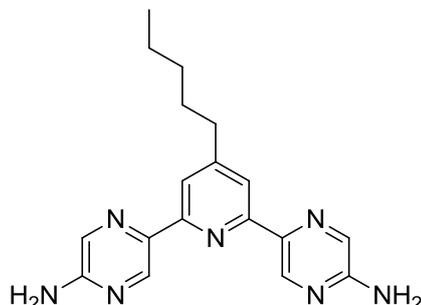
Analyses were in good agreement with those published.²⁶²

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.25 (s, 2H, H_{pyridine}), 2.53 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.64 - 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.36 - 1.24 (m, 4H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.6, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157.4, 140.8, 127.3, 34.7, 31.3, 29.8, 22.5, 14.0;

MS (EI), m/z (I %): 307 (M⁺, 32), 250 (M⁺ - (C₄H₉), 100), 227 (M⁺ - (Br), 21).

2,6-Bis(5-aminopyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine (141)



C₁₈H₂₁N₇
M = 335.41 g.mol⁻¹
Yield = 86 %
Yellow powder

This compound was synthesized according to Lehn procedure.²⁶²

A solution of 2,6-dibromo-4-pentylpyridine **140** (840 mg, 2.74 mmol, 1.0 eq.), 5-(trimethylstannyl)pyrazin-2-amine **132** (1.55 g, 6.02 mmol, 2.2 eq.) and tetrakis (triphenylphosphine)palladium (0) (190 mg, 0.16 mmol, 0.06 eq.) in toluene (20 mL) was heated under reflux for 17 hours. After cooling to R.T., the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 0:100 then EtOAc/MeOH 80:20). The compound **141** was obtained as a yellow powder with **86 % yield (784 mg)**.

Analyses were in good agreement with those published.²⁶²

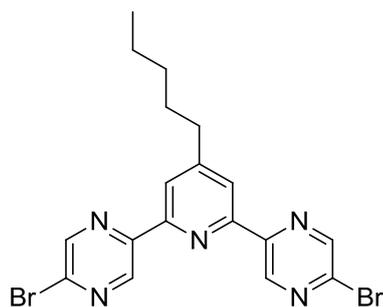
M.p. (°C): 206 (lit. 207);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.03 (d, *J* = 1.3, 2H, H_{pyrazine}), 7.96 (d, *J* = 1.3, 2H, H_{pyrazine}), 7.87 (s, 2H, H_{pyridine}), 6.79 (bs, 4H, NH₂), 2.68 (t, *J* = 7.6, 2H, CH₂), 1.66 - 1.61 (m, 2H, CH₂), 1.36 - 1.29 (m, 4H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 7.3, 3H, CH₃);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 156.0, 154.2, 152.9, 140.5, 138.3, 130.9, 117.1, 34.9, 30.9, 29.7, 21.9, 13.9;

IR, ν (cm⁻¹): 3324 (NH₂);

MS (EI), m/z (I %): 335 (M⁺, 39), 306 (M⁺ - (C₂H₅), 11), 292 (M⁺ - (C₃H₇), 100).

2,6-Bis(5-bromopyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine (148)

$C_{18}H_{17}Br_2N_5$
 $M = 463.17 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yield = 89 %
 Orange powder

This compound was synthesized according to Schubert procedure.²⁵⁵

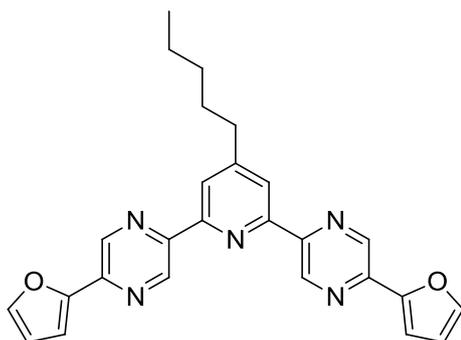
According to the *procedure L*, to a solution of 2,6-bis(5-aminopyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine **141** (500 mg, 1.49 mmol) in HBr (48 % in H₂O, 14 mL) at -20 °C was added a solution of cooled bromine (0.8 mL, 8.35 mmol) then a solution of NaNO₂ (575 mg, 8.35 mmol) in H₂O (3.5 mL). The compound **148** was obtained as a orange powder with **89 % yield (615 mg)**.

¹³C NMR spectra of this compound was not available due to the low solubility of the product.

M.p. (°C): > 230;

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.51 (d, $J = 1.4$, 2H, H_{pyrazine}), 8.73 (d, $J = 1.4$, 2H, H_{pyrazine}), 8.26 (s, 2H, H_{pyridine}), 2.80 (t, $J = 7.7$, 2H, CH₂), 1.78 - 1.73 (m, 2H, CH₂), 1.39 - 1.36 (m, 4H, CH₂), 0.91 (t, $J = 7.7$, 3H, CH₃);

MS (CI⁺), m/z (I %): 464 (MH⁺, 36), 384 (MH⁺ - (Br), 20).

2,6-Bis(5-(furan-2-yl)pyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine (142)

$C_{26}H_{23}N_5O_2$
 $M = 437.49 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yield = 14 %
 Orange powder

This compound was synthesized according to Kar procedure.²⁶¹

According to the *procedure J*, a solution of 2,6-bis(5-bromopyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine **148** (500 mg, 1.08 mmol), furan-2-boronic acid **130** (483 mg, 4.32 mmol), triethylamine (1.2 mL, 8.64 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (249 mg, 0.22 mmol) in DMF (22 mL) was heated at 110 °C for 24 hours. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 70:30), the compound **142** was obtained as a orange powder with **14 % yield (62 mg)**.

M.p. (°C): > 230;

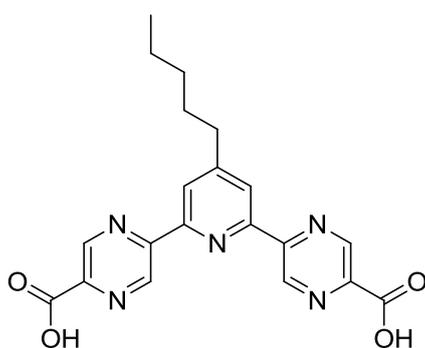
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.76 (d, *J* = 1.4, 2H, H_{pyrazine}), 9.01 (d, *J* = 1.4, 2H, H_{pyrazine}), 8.28 (s, 2H, H_{pyridine}), 7.64 (dd, *J* = 1.7 and 0.6, 2H, H_{furan}), 7.24 (d, *J* = 3.5, 2H, H_{furan}), 6.62 (dd, *J* = 3.5 and 1.7, 2H, H_{furan}), 2.81 (t, *J* = 7.7, 2H, CH₂), 1.81 - 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.42 - 1.37 (m, 4H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.7, 3H, CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 154.6, 153.8, 151.6, 148.7, 144.7, 143.0, 139.0, 137.9, 121.9, 112.7, 111.1, 36.0, 31.7, 30.3, 22.6, 14.2;

MS (EI), m/z (I %): 437 (M⁺, 68), 408 (M⁺ - (C₂H₅), 17), 394 (M⁺ - (C₃H₇), 100);

HRMS (MALDI): calcd. for C₂₆H₂₄N₅O₂ [M + H]⁺ 438.1924; found 438.1923.

5,5'-(4-Pentylpyridine-2,6-diyl)bis-3-pyrazinylcarboxylic acid (138)



C₂₀H₁₉N₅O₄
M = 393.40 g.mol⁻¹
Yield = 56 %
White powder

According to the *procedure K*, to a solution of 2,6-bis(5-(furan-2-yl)pyrazin-2-yl)-4-pentylpyridine **142** (30 mg, 0.07 mmol) in H₂O (1 mL) was added KMnO₄ (21 mg, 0.13 mmol). The violet mixture was stirred at R.T. for 24 hours then KMnO₄ was added (21 mg, 0.13 mmol) and stirred one more time at R.T. for 24 hours. The compound **138** was obtained as a white powder with **56 % yield (15 mg)**.

¹H and ¹³C NMR spectra of this compound were not available due to the low solubility of the product.

M.p. (°C): > 230;

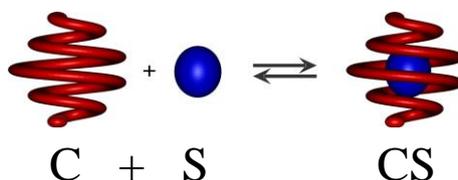
IR, ν (cm⁻¹): 1720 (C=O);

MS (CI+), m/z (I %): 394 (MH⁺, 5), 278 (M⁺ - (N₂), 100).

Annexe

Annexe A – Calcul de la constante d'association K_a par le biais des intégrations en RMN ^1H

Prenons l'équation chimique suivante : C = capsule, S = substrat, CS = complexe



Pour l'équilibre de l'équation (1), la constante d'association K_a est donnée par l'équation (2) :



$$K_a = \frac{[CS]}{[C][S]} \quad (2)$$

Où : [CS] = concentration du complexe, [C] = concentration de la capsule, [S] = concentration du substrat

Sinon,

$$K_a = \frac{nCS \times VT}{nC \times nS} \quad (3)$$

Où : VT = volume total de l'échantillon, nC = nombre de moles de la capsule, nS = nombre de moles du substrat, nCS = nombre de moles du complexe

De l'équilibre de masse,

$$nC_0 = nC + nCS \quad (4)$$

$$nS_0 = nS + nCS \quad (5)$$

Où : nC₀ = nombre de moles initiale de capsule, nS₀ = nombre de moles de substrat additionné à l'échantillon

En substituant les équations (4) et (5) dans (3),

$$K_a = \frac{nCS \times VT}{(nC_0 - nCS) \times (nS_0 - nCS)} \quad (6)$$

A partir de l'intégration du spectre RMN, il est possible d'obtenir la fraction de molécules de capsules complexées x (Equation 7) :

$$x = \frac{nCS}{nC_0} \quad (7)$$

En utilisant l'équation (7) pour éliminer nCS de l'équation (6), on obtient l'équation (8) :

$$K_a = \frac{x \times VT}{nS_0 - (x \times nC_0) - (x \times nS_0) + (x^2 \times nC_0)} \quad (8)$$

Bibliographie

- 1) Nylund, K.; Johansson, P. *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*; Nova, **2010**.
- 2) Contreras, J.-M.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J.-J.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730-741.
- 3) Komeda, S.; Kalayda, G. V.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Yamanaka, Y.; Sato, T.; Chikuma, M.; Reedijk, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1210-1219.
- 4) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.
- 5) Malla Reddy, S.; Srinivasulu, M.; Satyanarayana, N.; Kondapi, A. K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9242-9247.
- 6) Jones, R. A. *Pyrrroles. 1, The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrrole Ring*; Jones, R. A. ed.; John Wiley and Sons, **1990**.
- 7) Joshi, U.; Pipelier, M.; Naud, S.; Dubreuil, D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261-288.
- 8) a) Boger, D. L.; Coleman, R. S.; Panek, J. S.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4405-4409. b) Boger, D. L.; Hong, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515-8519. c) Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479-2483.
- 9) a) Manh, G. T.; Hazard, R.; Pradère, J. P.; Tallec, A.; Raoult, E.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 647-650. b) Manh, G. T.; Hazard, R.; Tallec, A.; Pradere, J. P.; Dubreuil, D.; Thiam, M.; Toupet, L. *Electrochim. Acta* **2002**, *47*, 2833-2841. c) Bakkali, H.; Marie, C.; Ly, A.; Thobie-Gautier, C.; Graton, J.; Pipelier, M.; Sengmany, S.; Léonel, E.; Nédélec, J.-Y.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2156-2166.
- 10) Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier, M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031-1033.
- 11) Tabatchnik-Rebillon, A.; Aubé, C.; Bakkali, H.; Delaunay, T.; Manh, G. T.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Renault, E.; Soulard, M.; Planchat, A.; Le Questel, J.-Y.; Le Guével, R.; Guguen-Guillouzo, C.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I.; Urgin, K.; Condon, S.; Léonel, E.; Evain, M.; Lebreton, J.; Jacquemin, D.; Pipelier, M.; Dubreuil, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11876-11889.
- 12) Brown, D. J. *The pyridazines Supplement 1, the Chemistry of Heterocyclic compounds*; Taylor, E. C. and Wipf, P. eds; J. Wiley and Sons, **2000**.
- 13) Sengmany, S.; Leonel, E.; Polissaint, F.; Nedelec, J.-Y.; Pipelier, M.; Thobie-Gautier, C.; Dubreuil, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5631-5636.
- 14) Urgin, K. Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Paris-Est Créteil, **2010**.
- 15) Cuccia, L. A.; Lehn, J.-M.; Homo, J.-C.; Schmutz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 233-237.
- 16) Yin, Z.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7875-7879.
- 17) a) Berl, V.; Krische, M. J.; Huc, I.; Lehn, J.-M.; Schmutz, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1938-1946. b) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809. c) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810-2820. d) Jiang, H.; Maurizot, V.; Huc, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10029-10038. e) Haldar, D.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6322-6330.
- 18) a) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1954-1958. b) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8454-8462.
- 19) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153-4156.
- 20) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7858-7859.
- 21) a) Heinisch, G.; Kopelent-Frank, H. *Pharmacologically active pyridazine derivatives Part 2, Progress in Medicinal Chemistry*; Ellis, G. P.; Luscombe D. K.; Elsevier, **1992**; Vol. 29. b) Elnagdi, M. H.; Al-Awadi, N. A.; Abdelhamid, I. A. *Recent Developments in Pyridazine and Condensed Pyridazine Synthesis*; WILEY-VCH Verlag, **2009**; Vol. 40.
- 22) a) Grote, R.; Chen, Y.; Zeeck, A.; Chen, Z.; Hner, H.; Mischnick-Lübbecke, P.; Nig, W. A. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 595-601. b) Bockholt, H.; Beale, J. M.; Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1648-1651.
- 23) Winter, J. M.; Jansma, A. L.; Handel, T. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 767-770.

- 24) a) Pifferi, G.; Parravicini, F.; Carpi, C.; Dorigotti, L. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 741-746. b) Coates, W. J.; Prain, H. D.; Reeves, M. L.; Warrington, B. H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1735-1741. c) Awadallah, F. M.; El-Eraky, W. I.; Saleh, D. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 14-21.
- 25) a) Yamada, T.; Nobuhara, Y.; Shimamura, H.; Yoshihara, K.; Yamaguchi, A.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3433-3439. b) Sun, M.; Zhao, C.; Gfesser, G. A.; Thiffault, C.; Miller, T. R.; Marsh, K.; Wetter, J.; Curtis, M.; Faghih, R.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A.; Cowart, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6482-6490.
- 26) a) Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, W. B.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lippa, A. S.; Greenblatt, E. N. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 592-600. b) Kneubuehler, S.; Thull, U.; Altomare, C.; Carta, V.; Gaillard, P.; Carrupt, P.-A.; Carotti, A.; Testa, B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3874-3883. c) Alhambra, C.; Becker, C.; Blake, T.; Chang, A.; Damewood Jr, J. R.; Daniels, T.; Dembofsky, B. T.; Gurley, D. A.; Hall, J. E.; Herzog, K. J.; Horchler, C. L.; Ohnmacht, C. J.; Schmiesing, R. J.; Dudley, A.; Ribadeneira, M. D.; Knappenberger, K. S.; Maciag, C.; Stein, M. M.; Chopra, M.; Liu, X. F.; Christian, E. P.; Arriza, J. L.; Chapdelaine, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2927-2938.
- 27) a) Toja, E.; Tarzia, G.; Barone, D.; Luzzani, F.; Gallico, L. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1314-1319. b) Hallot, A.; Brodin, R.; Merlier, J.; Brochard, J.; Chambon, J. P.; Biziere, K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 369-375. c) Harrison, P. W.; Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Mátyus, P.; Wong, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 651-662. d) Hu, T.; Stearns, B. A.; Campbell, B. T.; Arruda, J. M.; Chen, C. X.; Aiyar, J.; Bezverkov, R. E.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Liu, W. S.; Venkatraman, S.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2031-2034.
- 28) a) Dolle, R. E.; Hoyer, D.; Rinker, J. M.; Ross, T. M.; Schmidt, S. J.; Helaszek, C. T.; Ator, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1003-1006. b) Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y.-Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungate, R.; Dominguez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2409-2413. c) Hu, W.; Ralay Ranaivo, H.; Roy, S. M.; Behanna, H. A.; Wing, L. K.; Munoz, L.; Guo, L.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 414-418.
- 29) a) Chen, Z.; Kim, S.-H.; Barbosa, S. A.; Huynh, T.; Tortolani, D. R.; Leavitt, K. J.; Wei, D. D.; Manne, V.; Ricca, C. S.; Gullo-Brown, J.; Poss, M. A.; Vaccaro, W.; Salvati, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 628-632. b) Xia, Z.; Farhana, L.; Correa, R. G.; Das, J. K.; Castro, D. J.; Yu, J.; Oshima, R. G.; Reed, J. C.; Fontana, J. A.; Dawson, M. I. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3793-3816.
- 30) Thaker, H. D.; Sgolastra, F.; Clements, D.; Scott, R. W.; Tew, G. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2241-2254.
- 31) a) Sharples, C. G. V.; Karig, G.; Simpson, G. L.; Spencer, J. A.; Wright, E.; Millar, N. S.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3235-3245. b) Novaroli, L.; Daina, A.; Favre, E.; Bravo, J.; Carotti, A.; Leonetti, F.; Catto, M.; Carrupt, P.-A.; Reist, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6264-6272.
- 32) Brown, R. N.; Cameron, R.; Chalmers, D. K.; Hamilton, S.; Luttick, A.; Krippner, G. Y.; McConnell, D. B.; Nearn, R.; Stanislawski, P. C.; Tucker, S. P.; Watson, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2051-2055.
- 33) Liu, G.; Lynch, J. K.; Freeman, J.; Liu, B.; Xin, Z.; Zhao, H.; Serby, M. D.; Kym, P. R.; Suhar, T. S.; Smith, H. T.; Cao, N.; Yang, R.; Janis, R. S.; Krauser, J. A.; Cepa, S. P.; Beno, D. W. A.; Sham, H. L.; Collins, C. A.; Surowy, T. K.; Camp, H. S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3086-3100.
- 34) Sung, N.-D. *PCT Int. Appl.* **2007**, WO 2007007943 A1.
- 35) Easmon, J.; Pürstinger, G.; Heinisch, G.; Roth, T.; Fiebig, H. H.; Holzer, W.; Jäger, W.; Jenny, M.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2164-2171.
- 36) Sönmez, M.; Berber, İ.; Akbaş, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 101-105.
- 37) a) Miyake, A.; Yoshimura, Y.; Yamaoka, M.; Nishimura, T.; Hashimoto, N.; Imada, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 709-720. b) Nakao, M.; Noji, Y.; Iwahi, T.; Yamazaki, T. *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *29*, 509-518.
- 38) Aleeva, G.; Molodavkin, G.; Voronina, T. B. *Exp. Biol. Med+* **2009**, *148*, 54-56.
- 39) a) Semeraro, C.; Dorigotti, L.; Banfi, S.; Carpi, C. *J. Cardiovasc. Med.* **1981**, *3*, 455-467. b) Cohn, J. N.; Carson, P. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001017528 A1.
- 40) Sandmann, G.; Kunert, K. J.; Böger, P. *Pest. Biochem. Physiol.* **1981**, *15*, 288-293.
- 41) Xu, H.; Hu, X.-H.; Zou, X.-M.; Liu, B.; Zhu, Y.-Q.; Wang, Y.; Hu, F.-Z.; Yang, H.-Z. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 6567-6572.

- 42) Kropf, M.; van Loyen, D.; Schwarz, O.; Durr, H. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5499-5505.
- 43) Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *91*, 759-765.
- 44) Liu, B.; Chen, W.; Jin, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 3660-3667.
- 45) Lincker, F. d. r.; Kreher, D.; Attias, A.-J.; Do, J.; Kim, E.; Hapiot, P.; Lemaître, N. I.; Geffroy, B.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3991-4001.
- 46) Do, J.; Huh, J.; Kim, E. *Langmuir* **2009**, *25*, 9405-9412.
- 47) Kim, Y.; Do, J.; Kim, J.; Yang, S. Y.; Malliaras, G. G.; Ober, C. K.; Kim, E. *Jpn. J. Appl. Phys.* **2010**, *49*, 01AE10-01-01AE10-10.
- 48) a) Catalano, V. J.; Heck, R. A.; Immoos, C. E.; Ohman, A.; Hill, M. G. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2150-2157. b) Catalano, V. J.; Heck, R. A.; Öhman, A.; Hill, M. G. *Polyhedron* **2000**, *19*, 1049-1055.
- 49) Zhang, L.; Yang, G.; Shen, C.; Arghib, S.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2375-2378.
- 50) Youinou, M. T.; Rahmouni, N.; Fischer, J.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 733-735.
- 51) Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Fischer, J.; Youinou, M.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2284-2287.
- 52) Baxter, P. N. W.; Lehn, J. M.; Kneisel, B. O.; Fenske, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1978-1981.
- 53) Marquis, A.; Kintzinger, J. P.; Graff, R.; Baxter, P. N. W.; Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2760-2764.
- 54) Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4510-4517.
- 55) a) Hoogenboom, R.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4887-4896. b) Domasevitch, K. V.; Gural'skiy, I. y. A.; Solntsev, P. V.; Rusanov, E. B.; Krautscheid, H.; Howard, J. A. K.; Chernega, A. N. *Dalton Trans.* **2007**, 3140-3148.
- 56) a) Gupton, J. *Pyrrole Natural Products with Antitumor Properties*; Springer Berlin / Heidelberg, **2006**; Vol. 2. b) Young, I. S.; Thornton, P. D.; Thompson, A. *Synthesis of natural products containing the pyrrolic ring*; The Royal Society of Chemistry, **2010**; Vol. 27.
- 57) a) Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721-1725. b) Davidson, B. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771-1791.
- 58) Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- 59) a) Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392-7399. b) Tardy, C.; Facompré, M.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; García-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jiménez, J. A.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697-1712.
- 60) Kang, H.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254-3262.
- 61) Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.
- 62) Shoshana, L.; Amira, R.; Yoel, K.; Amnon, H. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85-92.
- 63) Palermo, J. A.; Rodríguez Brasco, M. F.; Seldes, A. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727-2734.
- 64) Warabi, K.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765-2770.
- 65) Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, M. D. G.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997-1000.
- 66) a) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 122-125. b) Hopp, D. C.; Rhea, J.; Jacobsen, D.; Romari, K.; Smith, C.; Rabenstein, J.; Irigoyen, M.; Clarke, M.; Francis, L.; Luche, M.; Carr, G. J.; Mocek, U. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 276-279. c) Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574-4576. d) Hughes, C. C.; Prieto-Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629-631. e) Endo, T.; Tsuda, M.; Okada, T.; Mitsuhashi, S.; Shima, H.; Kikuchi, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. i. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1262-1267. f) Howard-Jones, A. R.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12289-12298. g) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642.
- 67) Nawrocki, J. W.; Weiss, S. R.; Davidson, M. H.; Sprecher, D. L.; Schwartz, S. L.; Lupien, P.-J.; Jones, P. H.; Haber, H. E.; Black, D. M. *Arterioscl. Throm. Vas.* **1995**, *15*, 678-682.
- 68) Hooper, D. C.; Wolfson, J. S.; McHugh, G. L.; Winters, M. B.; Swartz, M. N. *Antimicrob. Agents Ch.* **1982**, *22*, 662-671.
- 69) Jordan, P. M. *Biosynthesis of Tetrapyrroles*; ed. P. M. Jordan, elsevier, Amsterdam, **1991**; Vol. 19.

- 70) Sharma, H. S.; Maulik, N.; Gho, B. C. G.; Das, D. K.; Verdouw, P. D. *Mol. Cell. Biochem.* **1996**, *157*, 111-116.
- 71) Gutschick, V. P. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1978**, *10*, 153-170.
- 72) Moore, S. J.; Warren, M. J. *Biochem. Soc. T.* **2012**, *40*, 581-586.
- 73) Renner, M. W.; Furenlid, L. R.; Barkigia, K. M.; Forman, A.; Shim, H. K.; Simpson, D. J.; Smith, K. M.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6891-6898.
- 74) a) Church, A. R.; Huppi, G. A.; Moon, M. W.; Steinhilber, A.; Vostrl, H. J. *J. Agric. Food. Chem.* **1973**, *21*, 763-767. b) Marín, A.; Oliva, J.; Garcia, C.; Navarro, S.; Barba, A. *J. Agric. Food. Chem.* **2003**, *51*, 4708-4711.
- 75) Saunders, B. R.; Fleming, R. J.; Murray, K. S. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1082-1094.
- 76) a) Rubinson, J. F. *Conducting Polymers and Polymer Electrolytes*; American Chemical Society, **2002**; Vol. 832. b) Rubinson, J. F. *The present status of conducting polymer*, **2003**; Vol. 832.
- 77) Senadeera, G. K. R.; Kitamura, T.; Wada, Y.; Yanagida, S. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2006**, *184*, 234-239.
- 78) a) Zelikin, A. N.; Lynn, D. M.; Farhadi, J.; Martin, I.; Shastri, V.; Langer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 141-144. b) George, P. M.; Lyckman, A. W.; LaVan, D. A.; Hegde, A.; Leung, Y.; Avasare, R.; Testa, C.; Alexander, P. M.; Langer, R.; Sur, M. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3511-3519. c) Lee, J.-W.; Serna, F.; Schmidt, C. E. *Langmuir* **2006**, *22*, 9816-9819.
- 79) Cosnier, S.; Stoytcheva, M.; Senillou, A.; Perrot, H.; Furriel, R. P. M.; Leone, F. A. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3692-3697.
- 80) a) Maeda, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5313-5325. b) Maeda, H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *64*, 193-214.
- 81) a) Maeda, H.; Haketa, Y.; Nakanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13661-13674. b) Maeda, H.; Terashima, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7620-7622. c) Bando, Y.; Sakamoto, S.; Yamada, I.; Haketa, Y.; Maeda, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2301-2303.
- 82) a) Yang, L.-Y.; Chen, Q.-Q.; Yang, G.-Q.; Ma, J.-S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10037-10041. b) Wu, Z.; Chen, Q.; Xiong, S.; Xin, B.; Zhao, Z.; Jiang, L.; Ma, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3271-3274. c) Wu, Z.; Chen, Q.; Yang, G.; Xiao, C.; Liu, J.; Yang, S.; Ma, J. S. *Sensor Actuat. B-Chem.* **2004**, *99*, 511-515. d) Yang, L.; Shan, X.; Chen, Q.; Wang, Z.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1474-1477. e) Yang, L.; Chen, Q.; Li, Y.; Xiong, S.; Li, G.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1478-1487.
- 83) Bonnett, R.; Charlesworth, P.; Djelal, B. D.; Foley, S.; McGarvey, D. J.; Truscott, T. G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1999**, 325-328.
- 84) a) LeCours, S. M.; Guan, H. W.; DiMagno, S. G.; Wang, C. H.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1497-1503. b) Priyadarshy, S.; Therien, M. J.; Beratan, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1504-1510.
- 85) Montanari, F.; Banfi, S.; Pozzi, G.; Quici, S. *Reviews on Heteroatom Chemistry*; Oae, S.; Ohno, A.; Okuyama, T., Eds. Myu: Tokyo, **1992**; Vol. 6.
- 86) Srour, H.; Maux, P. L.; Simonneaux, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850-5856.
- 87) a) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791-5796. b) di Banfi, S.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S.; Rubino, F. *Rend. Fis. Acc. Incei* **1993**, *4*, 207-212.
- 88) Sun, L.; Du, C.-P.; Qin, J.; You, J.-S.; Yang, M.; Yu, X.-Q. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, *234*, 29-34.
- 89) Teng, P. F.; Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 837-844.
- 90) Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.
- 91) Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435-461.
- 92) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Kral, V. *Chem. Commun.* **1998**, 1-8.
- 93) a) Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *Synthesis* **1976**, 837-838. b) Venturello, C.; D'Aloisio, R. *Synthesis* **1979**, 790-793. c) Bakthavatchalam, R.; Ciganek, E.; Calabrese, J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 213-216. d) Kanner, C. B.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3513-3518.
- 94) a) Klein, R. S.; Lim, M.-I.; Tam, S. Y. K.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2536-2539. b) Le Fur, N.; Mojovic, L.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G.; Reboul, V.; Perrio, S.; Metzner, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7983-7994.

- 95) a) Sharma, K. K.; Torrsell, K. B. G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1085-1089. b) Tamura, Y.; Tsugoshi, T.; Mohri, S.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1542-1544.
- 96) a) Ohsawa, A.; Abe, Y.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2550-2554. b) Sherif, S. M.; Mohareb, R. M.; Elgemeie, G. E. H.; Singh, R. P. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1579-1583.
- 97) a) Hiremath, S. P.; Jivanagi, A. S.; Purohit, M. G. *Indian J. Chem., Sect. B* **1993**, *32*, 662-667. b) Schmidt, P.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1467-1471.
- 98) Alper, H.; Prickett, J. E.; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4330-4333.
- 99) Nakayama, J.; Konishi, T.; Ishii, A.; Hoshino, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2608-2612.
- 100) Assandri, A.; Bellasio, E.; Bernareggi, A.; Christina, T.; Perazzi, A.; Odasso, G. *Arzneim. Forsch.* **1985**, *35*, 508-513.
- 101) Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1909-1910.
- 102) Augustin, M.; Peinemann, P. *Z. Chem.* **1973**, *13*, 214-216.
- 103) McNab, H.; Stobie, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1845-1853.
- 104) Freeman, J. P.; Grabiak, R. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3970-3974.
- 105) Radl, S.; Houskova, V.; Zikan, V. *Cesk. Farm.* **1989**, *38*, 114-118.
- 106) Rees, C. W.; Yelland, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 77-82.
- 107) Simonsen, O.; Fanghänel, E.; Iversen, B. B.; Larsen, F. K. *Acta Crystallogr. C* **1994**, *50*, 1150-1152.
- 108) Itoh, T.; Okada, M.; Nagata, K.; Yamaguchi, K.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2108-2111.
- 109) Carboni, R. A.; Lindsey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342-4346.
- 110) a) Hoogenboom, R.; Moore, B. C.; Schubert, U. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4903-4909. b) Mann, E.; Moisan, L.; Hou, J.-L.; Rebek Jr, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 903-905.
- 111) Sakya, S. M.; Groskopf, K. K.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3805-3808.
- 112) Sauer, J.; Bäuerlein, P.; Ebenbeck, W.; Gousetis, C.; Sichert, H.; Troll, T.; Utz, F.; Wallfahrer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2629-2638.
- 113) a) Heldmann, D. K.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5791-5794. b) Sauer, J.; Heldmann, D. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4297-4312. c) Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3889-3892. d) Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4278-4280.
- 114) Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781-3786.
- 115) Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F. *Synlett* **2006**, 1586,1588.
- 116) Mojovic, L.; Turck, A.; Plé, N.; Dorsy, M.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10417-10426.
- 117) Turck, A.; Plé, N.; Ndzi, B.; Quéguiner, G.; Haider, N.; Schuller, H.; Heinisch, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 599-606.
- 118) Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505.
- 119) Turck, A.; Plé, N.; Leprêtre-Gaquere, A.; Quéguiner, G. *Heterocycles* **1998**, *49*, 205-214.
- 120) Clapham, K. M.; Batsanov, A. S.; Greenwood, R. D. R.; Bryce, M. R.; Smith, A. E.; Tarbit, B. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 2176-2181.
- 121) Turck, A.; Trohay, D.; Mojovic, L.; Plé, N.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, 301-310.
- 122) Sandosham, J.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 275-284.
- 123) Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2897-2905.
- 124) Letsinger, R. L.; Lasco, R. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 812-814.
- 125) Dal Piaz, V.; Capperucci, A. *Synlett* **1998**, 762-764.
- 126) a) Coad, P.; Coad, R. A.; Clough, S.; Hyepock, J.; Salisbury, R.; Wilkins, C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 218-221. b) Shin, M.-S.; Kang, Y.-J.; Chung, H.-A.; Park, J.-W.; Kweon, D.-H.; Lee, W. S.; Yoon, Y.-J.; Kim, S.-K. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1135-1142.
- 127) Draper, T. L.; Bailey, T. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 748-750.
- 128) a) Nara, S.; Martinez, J.; Wermuth, C.-G.; Parrot, I. *Synlett* **2006**, 3185-3204. b) Maes, B. *Chapter 13 Pyridazines*; Elsevier, **2007**; Vol. 26.
- 129) Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 488-492.
- 130) Goodman, A. J.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15067-15070.
- 131) Villemin, D.; Jullien, A.; Bar, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4191-4193.
- 132) Lin, S.; Liu, Z.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 742-744.

- 133) JoséRomero-Salguero, F.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 859-862.
- 134) Chekmarev, D. S.; Stepanov, A. E.; Kasatkin, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1303-1305.
- 135) Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.
- 136) Mongin, F.; Mojovic, L.; Guillamet, B.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8991-8994.
- 137) Bourotte, M.; Pellegrini, N.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synlett* **2003**, 1482-1484.
- 138) a) Achelle, S.; Ple, N.; Kreher, D.; Mathevet, F.; Turck, A.; Attias, A. J. *Heterocycles* **2008**, *75*, 357-374. b) Hadad, C.; Fiol-Petit, C.; Cornec, A.-S.; Dupas, G.; Ramondenc, Y.; Plé, N. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1445-1457.
- 139) Parrot, I.; Ritter, G.; Wermuth, C.-G.; Hibert, M. *Synlett* **2002**, 1123-1127.
- 140) Rohr, M.; Toussaint, D.; Chayer, S.; Mann, A.; Suffert, J.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1459-1464.
- 141) a) Yanai, M.; Kinoshita, T. *Yakugaku Zasshi* **1965**, *85*, 344-352. b) Sitamzé, J. M.; Mann, A.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1994**, *39*, 271-276. c) Sotelo, E.; Raviña, E. *Synlett* **2002**, 223-226.
- 142) a) Steck, E. A.; Brundage, R. P.; Fletcher, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3225-3226. b) Klinge, D. E.; van der Plas, H. C.; Geurtsen, G.; Koudijs, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 236-239.
- 143) Toussaint, D.; Suffert, J.; Wermuth, C.-G. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1273-1286.
- 144) Mal, D.; Shome, B.; Dinda, B. K. *Pyrrole and Its Derivatives*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**.
- 145) a) Dieter, R. K.; Yu, H. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2283-2286. b) Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074-2075.
- 146) a) Marchand, E.; Morel, G.; Sinbandhit, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1729-1738. b) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801-3810. c) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 391-393.
- 147) Valnot, J. Y. *Synthesis* **1978**, 590-592.
- 148) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874-2883.
- 149) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098-1100.
- 150) Leusink, F. R.; ten Have, R.; van den Berg, K. J.; van Leusen, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1401-1402.
- 151) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664-5667.
- 152) Roomi, M. W.; Macdonal, S. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689-1697.
- 153) Robinson, G. M.; Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1918**, *113*, 639-645.
- 154) Gelas-Mialhe, Y.; Hierle, R.; Vessière, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 347-349.
- 155) Buhr, G. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3544-3558.
- 156) Overberger, C. G.; Reichenthal, J.; Anselme, J. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 138-141.
- 157) a) Biellmann, J. F.; Callot, H. J. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4809-4822. b) Harder, R.; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1259-1260.
- 158) a) Abdelhamid, A. O.; Abed, N. M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 101-107. b) Daly, K.; Nomak, R.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8611-8614. c) Abdelrazek, F. M.; Salah El-Din, A. M.; Mekky, A. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1813-1817.
- 159) a) Thompson, T. W. *Chem. Commun.* **1968**, 532-533. b) Martigny, P.; Lund, H. *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 575-579.
- 160) a) Schmidt, R. R.; Huth, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 33-36. b) Ichimura, K.; Ichikawa, S.; Imamura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1157-1158. c) Kaji, K.; Nagashima, H.; Yamaguchi, K.; Oda, H. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1507-1510.
- 161) a) Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1743-1746. b) Ellames, G. J.; Hewkin, C. T.; Jackson, R. F. W.; Smith, D. I.; Standen, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3471-3472.
- 162) a) Abouelfida, A.; Jubault, M.; Pradère, J. P.; Roze, J. C.; Tallec, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2225-2228. b) Manh, G. T.; Bakkali, H.; Maingot, L.; Pipelier, M.; Joshi, U.; Pradère, J. P.; Sabelle, S.; Tuloup, R.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5913-5916.
- 163) Naud, S.; Pipelier, M.; Viault, G.; Adjou, A.; Huet, F.; Legoupy, S.; Aubertin, A.-M.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3296-3310.

- 164) Bach, N. J.; Kornfeld, E. C.; Jones, N. D.; Chaney, M. O.; Dorman, D. E.; Paschal, J. W.; Clemens, J. A.; Smalstig, E. B. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 481-491.
- 165) a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869-2939. b) Boger, D. L. *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Lindberg, T., Ed. Academic Press, **1988**; Vol. 2. c) Boger, D. L.; Patel, M. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Suschitzky, H.; Scriven, E. F. V., Eds. Pergamon Press: Oxford, U.K., **1989**; Vol. 1. d) Boger, D. L.; Brotherton-Pleiss, C. E. *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed. Jai Press, Inc.: Greenwich, CT, **1990**; Vol. 2.
- 166) a) Lund, H.; Lunde, P. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 1067-1080. b) Lund, H. *Discuss. Faraday Soc.* **1968**, 193-201.
- 167) Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C. G. *Synthesis* **1999**, 1163-1168.
- 168) Site Web : <http://www.borochem.fr/>, consulté le 18 Juin 2012.
- 169) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397.
- 170) a) Irwing-Sax, N.; Bewis, R. J. *Dangerous Properties of Industrial Materials*; Van Nostrand Reinhold; New York, **1989**. b) Reglinski, J. *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*; Blackie: London, **1998**; Vol. 8.
- 171) a) Briand, G. G.; Burford, N. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2601-2658. b) Sadler, P. J.; Li, H.; Sun, H. *Coordin. Chem. Rev.* **1999**, *185-186*, 689-709.
- 172) Odier, L. *J. Med. Chir. Pharm.* **1986**, *68*, 49-56.
- 173) Balzer, F. C. R. *Soc. Biol.* **1889**, *41*, 537-544.
- 174) a) Slikkerveer, A.; de Wolff, F. A. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* **1989**, *4*, 303-323. b) Menge, H.; Gregor, M.; Brosius, B.; Hopert, R.; Lang, A. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **1994**, *4*, 41-47.
- 175) Baxter, G. F. *Chem. Brit.* **1992**, 445-448.
- 176) a) Klapötke, T. *BioMetals* **1988**, *1*, 69-76. b) Blaser, M. *Gastroenterology* **1992**, *102*, 720-727. c) Desoize, B. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 1529-1544. d) Yang, N.; Sun, H. *Coordin. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2354-2366.
- 177) Postel, M.; Duñach, E. *Coordin. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 127-144.
- 178) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 937-946.
- 179) Suzuki, H.; Matano, Y. *Organobismuth Chemistry*; Elsevier Amsterdam, The Netherlands, **2001**.
- 180) Wallenhauer, S.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 976-978.
- 181) Kauffmann, T.; Steinseifer, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1031-1038.
- 182) Matano, Y.; Kinoshita, M.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3504-3506.
- 183) Yablokov, V. A.; Zelyaev, L.; Makarov, E. I.; Likhov, N. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 2034-2038.
- 184) Calingaert, G.; Soroos, H.; Hnizda, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 392-397.
- 185) Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, Y.; Azuma, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2411-2415.
- 186) a) Kravtsov, D. N.; Kvasov, B. A.; Pombrik, S. L.; Fedin, E. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *86*, 389-393. b) Wieber, M.; Baudis, U. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1978**, *439*, 134-138. c) Barton, D. H. R.; Charpiot, B.; Dau, E. T. H.; Motherwell, W. B.; Pascard, C.; Pichon, C. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 586-599.
- 187) Glidewell, C.; Lloyd, D.; Metcalfe, S. *Synthesis* **1988**, 319-321.
- 188) Suzuki, H.; Ikegami, T. *J. Chem. Res. Synop.* **1996**, 24-25.
- 189) Goel, R. G.; Prasad, H. S. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, 323-332.
- 190) Razuvaev, G. G.; Petukhov, G. G.; Titov, V. A.; Druzhkov, O. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1965**, *35*, 481-483.
- 191) Pfeiffer, P. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1904**, *37*, 4620-4623.
- 192) De Ketelaere, R. F.; Delbeke, F. T.; Van Der Kelen, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 365-368.
- 193) a) Barton, D. H. R.; Bhatnagar, N. Y.; Finet, J.-P.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111-3122. b) Combes, S.; Finet, J.-P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4569-4575. c) Ludwig, C.; Dolny, M.; Götze, H. J. *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 2363-2372. d) Matano, Y.; Aratani, Y.; Miyamatsu, T.; Kurata, H.; Miyaji, K.; Sasako, S.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2511-2518.
- 194) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703.
- 195) Murafuji, T.; Nishio, K.; Nagasue, M.; Tanabe, A.; Aono, M.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2000**, 1208-1210.

- 196) Hassan, A.; Breeze, S. R.; Courtenay, S.; Deslippe, C.; Wang, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 5613-5621.
- 197) a) Lemus, A.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Rosas, N.; Alvarez, C.; Gomez, E.; Sharma, M.; Cespedes, C.; Hernandez, S. *Main Group Met. Chem.* **2001**, *24*, 835-839. b) Sharma, P.; Rosas, N.; Cabrera, A.; Hernandez, M. J. S.; Toscano, A.; Hernández, S.; Gutierrez, R. *Appl. Organometal. Chem.* **2005**, *19*, 1121-1126.
- 198) Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1202-1203.
- 199) Stavila, V.; Thurston, J. H.; Whitmire, K. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 6864-6866.
- 200) Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5661-5668.
- 201) Ohe, T.; Tanaka, T.; Kuroda, M.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1851-1855.
- 202) a) Rao, M. L. N.; Yamazaki, O.; Shimada, S.; Tanaka, T.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4103-4105. b) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6644-6647. c) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5762-5772. d) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6101-6104. e) Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 416-419. f) Chaudhari, K. R.; Wadawale, A. P.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 15-21. g) Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 109-116.
- 203) a) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Synlett* **2009**, 2597-2600. b) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3945-3955. c) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Synlett* **2011**, 1324-1330. d) Rao, M. L. N.; Awasthi, D. K.; Talode, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2662-2666.
- 204) a) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Venkatesh, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4300-4306. b) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Dasgupta, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048-2051. c) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Synlett* **2011**, 273-279. d) Rao, M. L. N.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 162-165.
- 205) a) Asano, R.; Moritani, I.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2910-2911. b) Kawamura, T.; Kikukawa, K.; Takagi, M.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2021-2024. c) Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Hong, Y.-T.; Kim, M.-S.; Lee, S.-W.; Jung, J.-H. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2365-2371.
- 206) a) Wada, M.; Ohki, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1989**, *47*, 425-428. b) Wada, M.; Ohki, H. *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 38753n. c) Huang, X.; Wu, J. L. *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 358654d. d) Huang, X.; Wu, J. L. *Chin. Chem. Lett.* **1997**, *8*, 759-762. e) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Giri, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5757-5761. f) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Giri, S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1518-1525.
- 207) a) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6975-6978. b) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12917-12926. c) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2494-2498. d) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Venkatesh, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4268-4271. e) Rao, M. L. N.; Giri, S.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6133-6138.
- 208) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3623-3632.
- 209) a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823. b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Miyaura, N. *Organometallics* **2005**, *24*, 5025-5032.
- 210) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4975-4980.
- 211) a) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Perichon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283-284. b) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Synlett* **1993**, 425-426.
- 212) a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870. b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420.
- 213) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026.
- 214) Seka, S.; Buriez, O.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2534-2538.
- 215) La concentration en arylzincique est déterminée par CPG avec un étalon interne (dodécane). Le ratio initial A_0 entre les intégrations du bromure d'aryle et de l'étalon interne est déterminé. Après l'insertion de l'atome de zinc, l'addition de I_2 permet de déterminer le ratio A_1 entre l'iodure d'aryle formé et l'étalon interne. Le rendement est ensuite calculé avec le ratio A_1/A_0 .
- 216) Lützen, A.; Hapke, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297.

- 217) a) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1271-1273. b) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Yamazaki, O.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 117-120.
- 218) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379-1382.
- 219) Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87.
- 220) Aubé, C.; Urgin, K.; Condon, S.; Léonel, E.; Dubreuil, D. *Brevet Déposé sous le n°1000126519*, **2011**.
- 221) Urgin, K.; Aubé, C.; Pichon, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1894-1896.
- 222) Urgin, K.; Aubé, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Sengmany, S.; Lebreton, J.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, acceptée, DOI: 10.1002/ejoc.201200977.
- 223) Hecht, S.; Huc, I. *Foldamers: Structure, Properties and Applications*; Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- 224) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.
- 225) Guichard, G.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933-5941.
- 226) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.
- 227) Ferrand, Y.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7572-7575.
- 228) Delaurière, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Godde, F.; Toulmé, J.-J.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 473-477.
- 229) Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.
- 230) a) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374. b) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449.
- 231) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535.
- 232) a) Jiang, H.; Dolain, C.; Léger, J.-M.; Gornitzka, H.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1034-1035. b) Dolain, C.; Jiang, H.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12943-12951.
- 233) Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 195-200.
- 234) Maurizot, V.; Dolain, C.; Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1293-1301.
- 235) Waki, M.; Abe, H.; Inouye, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3059-3061.
- 236) Stone, M. T.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 469-472.
- 237) Li, C.; Ren, S.-F.; Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Zhu, S.-Z.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5725-5729.
- 238) Zhao, Y.; Zhong, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9988-9989.
- 239) Palmer, L. C.; Rebek, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3051-3059.
- 240) Xu, Y.; Åkermark, T. r.; Gyollai, V.; Zou, D.; Eriksson, L.; Duan, L.; Zhang, R.; Åkermark, B. r.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2717-2719.
- 241) Sun, W.-H.; Hao, P.; Zhang, S.; Shi, Q.; Zuo, W.; Tang, X.; Lu, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 2720-2734.
- 242) Back, T. G.; Wulff, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6493-6496.
- 243) Marlowe, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 437-440.
- 244) Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167.
- 245) Roush, W. R.; Coffey, D. S.; Madar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331-11332.
- 246) Forsch, R. A.; Rosowsky, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1305-1309.
- 247) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- 248) Trémillon, B. *Electrochimie analytique et réactions en solution*; Masson: Paris, **1993**; Vol. 1.
- 249) a) Tallec, A. *Electrochimie organique Synthèses et mécanismes*; Masson: Paris, **1985**. b) Lund, H.; Hammerich, O. *Organic Electrochemistry*; New York ed.; Marcel Dekker: New York, **2001**.
- 250) Lingane, J. J.; Swain, C. G.; Fields, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1348-1353.
- 251) Bezuglov, V. V.; Zinchenko, G. N.; Nikitina, L. A.; Buznikov, G. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2001**, *27*, 200-203.
- 252) Serkov, I.; Bezuglov, V. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 103-106.

- 253) a) Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kendhale, A. M.; Aubé, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282-11288. b) Gan, Q.; Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kauffmann, B.; Aubé, C.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15656-15659.
- 254) Coates, W. J.; McKillop, A. *Synthesis* **1993**, *3*, 334-342.
- 255) Schubert, U. S.; Eschbaumer, C.; Heller, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3373-3376.
- 256) Parks, J. E.; Wagner, B. E.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 2472-2478.
- 257) Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1887-1890.
- 258) Patroniak, V.; Kubicki, M.; Stefankiewicz, A. R.; Grochowska, A. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5475-5480.
- 259) Dodd, R. H.; Le Hyaric, M. *Synthesis* **1993**, *3*, 295-297.
- 260) Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
- 261) Shaik, F. H.; Kar, G. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*.
- 262) Ziener, U.; Breuning, E.; Lehn, J.-M.; Wegelius, E.; Rissanen, K.; Baum, G.; Fenske, D.; Vaughan, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4132-4139.
- 263) Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251-277.
- 264) Bergmann, E. D.; Bentov, M. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1654-1656.
- 265) Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 317-331.
- 266) Achelle, S.; Plé, N.; Kreher, D.; Mathevet, F.; Turck, A.; Attias, A.-J. *Heterocycles* **2008**, *75*, 357-374.
- 267) Rahman, A. F. M. M.; Murafuji, T.; Ishibashi, M.; Miyoshi, Y.; Sugihara, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3395-3401.
- 268) El-Mobayed, M. M.; Hussein, A. M.; Mohlhel, W. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 534-537.
- 269) Linz, G.; Pieper, H.; Himmelsbach, F.; Austel, V.; Mueller, T.; Weisenberger, J.; Seewaldt-Becker, E. *Eur. Pat. Appl.* **1993**, EP537696 A537691 19930421.
- 270) Jr. Allen, G. R.; Jr. Hanifin, J. W.; Moran, D. B.; Albright, J. D. *U.S.* **1978**, US4112095 A 19780905.
- 271) Igeta, H.; Tsuchiya, T.; Okuda, C.; Yokogawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1340-1346.
- 272) Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon, **1988**.
- 273) Zhang, F.; Zaidi, S.; Haney, K. M.; Kellogg, G. E.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7945-7952.

Titre : Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques pyridaziniques et pyrroliques : nouvelles méthodologies de synthèse et application en chimie supramoléculaire

Les hétérocycliques azotés, pyridazine et pyrrole, sont des motifs présents dans de nombreuses molécules portant des intérêts dans des domaines d'application tels que la biologie (agents antifongiques, anti-inflammatoires, anticancéreux...), l'électronique (transistors organiques), la chimie supramoléculaire (édifices auto-organisés sous forme de grilles ou d'hélices) et la catalyse organique.

Nous nous sommes tout d'abord focalisés sur le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de motifs de type 3,6-diaryl- et hétéroaryl-pyridazines dissymétriques impliquant la formation de deux liaisons C-C successives. Ces réactions de couplage mettent en jeu principalement des espèces organométalliques de type triaryl- et trihétéroaryl-bismuths. Des tests biologiques seront ensuite effectués en vue d'évaluer leur potentiel, notamment, en cancérologie.

Le deuxième volet de notre travail concerne la synthèse de nouveaux composés polyaza-hétéroaromatiques de type pyridazine et pyrrole, insérés au centre d'une séquence oligoamidique qui s'arrange sous la forme d'un foldamère hélicoïdal capable d'encapsuler des substrats. Le rôle primordial de cet « espaceur central » est de moduler le volume de la cavité formé par le foldamère afin de piéger des molécules de différentes tailles. Les stratégies de synthèse utilisées pour les espaceurs à base de pyridazines passent par des couplages C-C palladocatalysés et pour ceux à base de pyrroles impliquent une régression de cycles pyridaziniques par voie électrochimique.

Mots clés : pyridazine, pyrrole, triaryl-bismuth, couplage organométallique, réduction électrochimique, foldamère, espaceur central, encapsulation

Title: Synthesis of new pyridazinic and pyrrolic polyaza-heterocyclic systems: new synthetic methodologies and application in supramolecular chemistry

The nitrogen heterocycles, pyridazine and pyrrole, are present in many molecules with interests in field such as biology (antifungal, anti-inflammatory, anticancer agents...), electronic (organic transistors), supramolecular chemistry (self-organizing architectures like grid and helix) and organic catalysis.

We first focused on the development of a new methodology for the synthesis of dissymmetrical 3,6-diaryl- and triheteroaryl-pyridazines involving the formation of two successive C-C bonds by the use of triaryl- and triheteroaryl-bismuths reagents. Then, biological tests will be conducted to assess their potential, particularly in oncology.

The second part of our work concerns the synthesis of new polyaza-heteroaromatic compounds, based on pyridazinic and pyrrolic cycles, inserted in the middle of an oligoamidic sequence to form a helical foldamer, able to encapsulate substrates. The role of this "central linker" is to modulate the volume of the foldamer cavity in order to trap molecules with different sizes. The strategies used for the synthesis of the linkers based on pyridazines pass through C-C cross-coupling reactions and those based on pyrrolic cycles involve an electrochemical reduction of pyridazines.

Keywords: pyridazine, pyrrole, organometallic cross-coupling, electrochemical reduction, foldamer, central linker, encapsulation