THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur

Délivré par **L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER**

Préparée au sein de l'école doctorale ED 459
Et de l'unité de recherche UMR CNRS 5253

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE, MINERALE ET INSDUSTRIELLE**

Présentée par **AURÉLIE GERNET**

SYNTHÈSE DE LIGANDS PHOSPHORÉS A CHIRALITE AXIALE POUR DES APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE

Soutenue le 23 Octobre 2020 à 10h à l'ENSCM devant le jury composé de

Mme Angela MARINETTI, Directeur de recherche, ICSN	Rapporteur
M. Éric LÉONEL, Professeur des Universités, UPEC	Rapporteur
Mme Anne-Marie CHOLLET, Directrice de laboratoire, Institut de Recherche Servier	Examinateur
M. Tahar AYAD, Maître de conférences, ENSCM	Examinateur
M. Thierry DURAND, Directeur de recherche, IBMM	Président
M. David VIRIEUX, Professeur, ENSCM	Directeur de thèse

SYNTHÈSE DE LIGANDS PHOSPHORÉS À CHIRALITÉ AXIALE POUR DES APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE

« La persévérance est la noblesse de l'obstination »
Adrien Decourcelle

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire AM2N « Architectures moléculaires et matériaux nanostructurés » de l'Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM). Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Marc Taillefer pour m'avoir accueilli dans son équipe.

Madame Angela Marinetti, directrice de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), avec qui j'ai pu avoir des discussions constructives lors de conférences et le Professeur Eric Léonel qui a été un de ceux qui ont contribué à me donner goût à la chimie organique lors de mes études à l'IUT, m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'en être les rapporteurs et je les en remercie grandement. Mes remerciements vont également aux examinateurs de cette thèse : Monsieur Tahar Ayad avec qui j'ai pu collaborer pendant quelques mois au laboratoire et avec qui j'ai beaucoup appris, Madame Anne-Marie Chollet, directrice de laboratoire à l'Institut de Recherche Servier, qui m'avait accueilli au sein de son équipe lors de mes trois années de formation en apprentissage pendant mes études d'ingénieur, ainsi que Thierry Durand, examinateur Montpelliérain, qui a accepté de présider de ce jury. Merci pour la discussion riche qui a contribué à faire que cette journée reste inoubliable.

J'aimerais maintenant prendre le temps de remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Professeur David Virieux, qui, après trois années en tant que tuteur pédagogique lors de ma formation d'ingénieur en apprentissage, m'a accordé toute sa confiance en me proposant cette thèse et m'a ainsi permis de continuer à apprendre à ses côtés. Je vous remercie pour l'encadrement durant toutes ces années, les conseils prodigués et les discussions riches en enseignements tant sur le plan scientifique que professionnel. Votre disponibilité, votre patience et votre dévouement ont permis que ces trois années se passent dans les meilleures conditions que l'on puisse souhaiter.

J'adresse un merci au Professeur Jean-Luc Pirat, bon vivant et toujours partant pour de nouvelles dégustations exotiques, qui a su être disponible et présent durant ces trois années ainsi qu'au docteur Jean-Noël Volle, co-encadrant de cette thèse, avec qui je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler. J'espère que vous reviendrez très vite et que cette épreuve est maintenant derrière vous.

Merci à Monsieur le Professeur Jean-Marc Campagne pour tous les bons moments passés ensemble. Les apéros souvent improvisés avec le petit Clément, les foots, les repas auxquels j'ai été conviée, pour ne citer que cela sont des souvenirs qui resteront toujours gravés dans ma mémoire. En clair, un grand merci à ceux que j'appellerais la team du 3ème. Je crois que j'ai passé une bonne partie de ces trois années à squatter vos bureaux alors merci de m'avoir supporté durant tout ce temps. Merci à Kim (les States !) pour ta folie et Jimmy pour ta gentillesse, vous avez tous les deux participé à mon intégration au sein de l'équipe AM2N et je n'oublierai jamais tous les instants que nous avons partagés ensemble. Merci également à Julien pour ton calme et ta sérénité permanente. Je ne pourrais pas citer la team du 3ème en oubliant les deux « non français » qui ont été présents tout au long de cette thèse. Eleonorrra, Tosi pour les intimes, tu as été un vrai rayon de soleil pendant ces presque trois années, ta bonne humeur contagieuse et ton sourire permanent ont été un vrai moteur, les « Aorrrélie !!! » et les petits cris vont me manquer. Pierre, Da Belgium, tout d'abord j'espère que tu te remettras un jour de cette

défaite en demi-finale contre les actuels champions du monde. Je te remercie pour tous les moments que nous avons partagés, le foot et les blagues (la légende qui dit que les belges font de bonnes blagues restera une légende) entre autres, je ne garderai que le meilleur, merci d'avoir toujours été présent, ta bienveillance sans fin est l'une de tes plus belles qualités.

Je tiens à remercier tous les étudiants qui m'ont aidé à travailler sur ce projet. Alain, même si ton passage fut très bref, tes idées m'ont permis de trouver de nouvelles stratégies de synthèses. Aminata, ma première stagiaire et pas des moindres, Chloé, Sonja et Héloïse. Vous avez su apporter votre pierre à l'édifice et permis l'avancée de ces travaux de recherche. Merci aux autres étudiants avec qui je n'ai pas travaillé directement mais qui ont su égayer la vie au laboratoire et dans l'équipe, Abdoul Razak, Abdoul Nasser, Djamila, Jeanne, Delphine, Gildas, Weronika, Aneta, Rachida, Kmar, Hooriye, Mina, Minh-Loan. Aujourd'hui plus que jamais je peux dire que la diversité enrichit car cohabiter avec autant de nationalités différentes a été très instructif. Pour terminer je voudrais te remercier Nico d'avoir pris le temps de m'encadrer quand je suis arrivée alors que tu étais en pleine rédaction de ton manuscrit. Nous n'avons certes pas partagé beaucoup de temps au labo mais on a quand même bien rigolé. Merci pour tes conseils sur le projet même après et pour les démonstrations de ton talent au foot.

Merci à toutes les personnes que j'ai côtoyées de près ou de loin durant ces trois années. Vous avez, à votre façon, contribué à la réussite de cette thèse. Pascale, pour ta gentillesse et ta disponibilité, on serait bien perdus sans toi. Merci d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments quand j'avais besoin d'une oreille attentive ou juste besoin de me changer les idées. Lionel, toujours avec ce petit sourire charmeur, j'aurais bien rigolé avec toi. Joris, merci pour ta réactivité quant aux achats de produits ou de réparations de matériels surtout quand mon rota faisait des siennes. Yvette, merci pour ton sourire et ton efficacité. Xavier, pour ta disponibilité et Cédric pour ton aide à la RMN.
Merci à Camille M. pour les quelques déjeuners partagés ainsi que Mathilde et Albane pour les diverses soirées passées ensemble.

Je ne saurais terminer sans remercier l'autre équipe du 1er, autrement dit ceux que j'ai côtoyé la plupart du temps pendant ces années. Racha, pour m'avoir si bien accueillie et intégrée au sein de l'équipe, merci pour ta gentillesse et ta générosité sans limite, de m'avoir toujours supporté quand je venais me plaindre et pour les heures de discussion dans ton labo, sans toi ça n'aurait pas été pareil. Yassir et Rami, pour tous les fous rires et les délires que nous avons eu ensemble. Merci à Martin, Xiaoping et tous les stagiaires. Rémi et Yujia, je n'ai pas eu le plaisir de passer beaucoup de temps à vos côtés mais je garde de bons souvenirs de ces moments. Sébastien (Juju's groupie), pour ta bonne humeur constante, toutes les discussions aussi bien scientifiques que sportives et ton petit grain de folie. Je te souhaite le meilleur pour la suite et je ne me fais pas de soucis pour le grand chimiste que tu es. Et puis je terminerai avec les deux petits derniers qui sont arrivés pour égayer le labo. Maxime, je me rappellerai toujours de tes lendemains de soirée difficile, de ton amour pour la bière mais aussi de ta grande culture en chimie. Lucas (Lucacaaa !!!), je te remercie pour toutes ces expressions et tics de langage auxquels tu nous as habitués, pour ta bienveillance constante et ton amitié, « tu m'as conquis ». Ça n'aura duré qu'une année mais on se sera quand même bien marrés tous ensemble.

Enfin un très grand merci à mes amis, ceux qui m'ont supporté au quotidien et qui me supportent encore. Le « Mada gang » (Coco, Laureen, Steffy, Audrey) et Raïssa d'avoir rendue ces années à Montpellier inoubliables, d'avoir toujours été présentes quand ça n'allait pas et surtout merci pour tous les fous-rire. A mes amis d'école d'ingénieur, la team Erasmus/App, et plus particulièrement à Julien d'avoir été là pendant ces trois années, on a été dans le même bateau, la même « galère » si je puis dire et sans toi ça n'aurait pas été pareil.
Merci à mes amis d'enfance, Jessy, Julien, Darany, Frédérick et Louisia. Nous étions certes éloignés par la distance mais vous avez toujours été présents pour me témoigner votre soutien dans les bons moments comme lors des coups durs. Merci d'être là depuis ces nombreuses années, merci d'être ce que vous êtes. Merci à ma meilleure amie, ma sœur de cœur, Johanna (ma patate), pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour m'avoir soutenu, pour toutes les conversations téléphoniques qui ont duré des heures. Tous les mots du monde ne suffiraient pas à exprimer à quel point je te suis reconnaissante d'avoir été un vrai pilier pendant ces trois années.

Finalement, mes derniers remerciements iront à ma famille, ceux sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. A mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousin(e)s et mon frère, je vous remercie pour tous vos encouragements et votre soutien sans faille pendant toutes ces années. Du plus profond de mon cœur, je tiens à remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes projets même à des milliers de kilomètres, merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours fais en sorte que je puisse étudier dans les meilleures conditions, je sais que ça n'a pas été tous les jours facile. Aujourd'hui c'est à mon tour de dire que je suis fière d'avoir des parents comme vous.

Je ne peux citer tout le monde mais un immense merci à tous !
« Mèsi an pil ! Mèsi an chay ! »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS **5**

SOMMAIRE **9**

ABREVIATIONS **15**

INTRODUCTION GENERALE **19**

RAPPEL DES REFERENCES 29

CHAPITRE 1 : SYNTHESE ET PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES **31**

I. INTRODUCTION 35

I.1. Propriétés électroniques, chimiques et physiques 35
I.2. Etude bibliographique des imidazo[1,2-*a*]pyridines 37
I.2.1. Synthèse à partir d'une aminopyridine 37
I.2.2. Synthèse à partir d'un imidazole 65
I.2.3. Construction simultanées des deux cycles 68
I.2.4. Conclusion 70

II. SYNTHESES DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES PHOSPHOREES 71

II.1. Etat de l'art 71
II.1.1. Travaux de A. A. Tolmachev 71
II.1.2. Synthèse de dérivés phosphonates à partir d'un métal par activation C–H 73
II.1.3. Synthèse de phosphonates par réaction électrochimique 73
II.1.4. Autres méthodes de synthèse 74
II.1.4. Conclusion 75
II.2. Synthèse des précurseurs d'imidazo[1,2-*a*]pyridines 75
II.2.1. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines 75
II.2.2. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines halogénées en position 3 79
II.3. Phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines 80
II.3.1. Couplage d'Hirao 81
II.3.2. Autres méthodes testées 89
II. 4. Conclusion des phosphorylations 90

III. CONCLUSION DU CHAPITRE 1 92

RAPPEL DES REFERENCES 93

CHAPITRE 2 : SYNTHESE DE COMPOSES A CHIRALITE AXIALE A PARTIR D'UN MOTIF IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE 97

I. INTRODUCTION 101

I.1. Etude bibliographique : arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines 101
I.1.1. Synthèse par activation C-H 101
I.1.2. Synthèse par couplage de Suzuki 106
I.1.3. Synthèse par réaction de couplage décarboxylant 108

II. ARYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 111

II.1. Synthèse par activation C–H 111
II.1.1. Synthèses à partir de dérivés benzéniques non substitués 111
II.1.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho* 117
II.1.3. Synthèses à partir de dérivés naphtaléniques phosphorés 119
II.2. Synthèse par couplage décarboxylant 121
II.2.1. Synthèses des acides carboxyliques 122
II.2.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho* 122
II.3. Conclusion 123

III. FORMATION DE TRIPODES POLYPHOSPHORYLES 124

III.1. Objectifs de synthèse 124
III.2. Synthèse des tripodes 127
III.3. Etude de la géométrie des tripodes 130

IV. CONCLUSION DU CHAPITRE 2 130

RAPPEL DES REFERENCES 132

CHAPITRE 3 : SYNTHESE DU MOTIF BIS-IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE 135

I. INTRODUCTION 139

I.1. Etude bibliographique du motif 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]imidazopyridine 139
I.1.1. Synthèse par couplage oxydant 139
I.1.2. Synthèse par oxydation électrochimique 142
I.1.3. Synthèse par couplage décarboxylant 144
I.2. Conclusion 144

II. DIMERISATION PAR COUPLAGE OXYDANT 145

II.1. Synthèse par double activation C–H 146
II.1.1. En présence de métaux de transition 146
II.1.2. Méthodes de synthèse à partir d'iode 152
II.2. Synthèse par activation C–H 153
II.3. Conclusion 155

III. SYNTHESE PAR COUPLAGE DECARBOXYLANT 155

III.1. A partir d'un acide carboxylique 156
III.1.1. Sans dérivé halogéné 156
III.1.2. Couplage décarboxylant en présence d'une 3-bromoimidazopyridine 157
III.2. Couplage décarboxylant à partir d'un ester 159

IV. SYNTHESE PAR DOUBLE CYCLISATION A PARTIR DE DERIVES CARBONYLES 162

IV.1. Première voie de synthèse : double cyclisation 163
IV.1.1. Synthèse du précurseur dibromé III.12 163
IV.1.2. Double cyclisation à partir d'aminopyridine non substituée 163
IV.1.3. Double cyclisation à partir d'aminopyridines substituées par un brome 166
IV.2. Deuxième voie de synthèse : cyclisations successives 168
IV.2.1. Synthèse des précurseurs d'imidazopyridines 168
IV.2.2. Synthèse des précurseurs α-substitués 169
IV.2.3. Synthèse du dimère à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone 172

V. SYNTHESE A PARTIR D'ALCYNES 174

V.1. Synthèse des précurseurs 174
V.2. Cyclisation 175
V.2.1. Etude mécanistique et régiosélectivité 175
V.2.2. Optimisation de la réaction 176
V.3. Double cyclisation 180
V.3.1. Etude bibliographique 180
V.3.2. Optimisation de la réaction 180

VI. CONCLUSION DU CHAPITRE 3 182

RAPPEL DES REFERENCES 185

CHAPITRE 4 : SYNTHESES ENANTIOSELECTIVES.....188

I. INTRODUCTION.....192

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ORGANOCATALYSE PAR DES BASES DE LEWIS DE TYPE OXYDES DE PHOSPHINES.....192

I.1. Introduction.....192
I.2. Variante de la réaction de Morita-Baylis-Hillman énantiosélective.....194
I.3. Allylations énantiosélectives.....195
I.4. Réactions d'aldolisations énantiosélectives.....198
I.4.1. Aldolisations énantiosélectives d'éthers d'énols silylés.....198
I.4.2. Aldolisations énantiosélectives.....199
I.4.3. Aldolisations réductrices de cétones α,β-insaturées.....204

III. SYNTHESE DES β-AMINOALCOOLS.....206

II.1. Etude bibliographique.....206
II.1.1. Synthèse à partir d'un époxyde.....207
II.1.2. Synthèse à partir d'une β-halohydrine.....208
II.1.3. Synthèse à partir d'une cétone α-halogénée.....210
II.1.4. Synthèse de type Passerini.....210
II.2. Synthèse racémique.....212
II.3. Synthèse énantiosélective.....213
II.3.1. Optimisation de la réaction.....213
II.3.2. Application de la réaction à différents substrats.....216
II.3.3. Application à des substrats d'intérêts pharmaceutiques.....218

IV. CONCLUSION DU CHAPITRE 4.....220

RAPPEL DES REFERENCES.....222

CONCLUSION GENERALE.....224

CHAPITRE 5 : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX ET ANALYSE DES PRODUITS SYNTHETISES 232

GENERALITES 234

CHAPITRE 1 : SYNTHESE ET PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 236

I. SYNTHESE DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 236

II. SYNTHESE DES PRECURSEURS D'IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 245

II.1. Saponification des imidazo[1,2-*a*]pyridines 245
II.2. Halogénation des imidazo[1,2-*a*]pyridines 247

III. PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 252

CHAPITRE 2 : SYNTHESE DE COMPOSES A CHIRALITE AXIALE A PARTIR D'UN MOTIF IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE 274

I. ARYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 274

I.1. Procédures générales 274
I.2. Récapitulatif des réactions effectuées 275
I.3. Description des produits II.34 à II.37k 276

II. TRIARYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES 282

II.1. Procédures générales 282
II.2. Récapitulatif des réactions effectuées 283
II.3. Description des produits II.52a à II.52g 284

CHAPITRE 3 : SYNTHESE DU MOTIF BIS-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE 290

I. SYNTHESE DES DIFFERENTS PRECURSEURS 290

II. SYNTHESE DES DIMERES PAR COUPLAGE DECARBOXYLANT 292

III. SYNTHESE A PARTIR D'UN ALCYNE 294

CHAPITRE 4 : SYNTHESES ENANTIOSELECTIVES 296

I. SYNTHESES A PARTIR DE *TERT*-BUTYLE ISONITRILE, VARIATION DES ALDEHYDES 296

I.1. Procédure générale 296
I.2. Description des produits IV.61a à IV.61q 296
I.3. Description des composés d'intérêts pharmaceutiques 304
I.2.1. Synthèse du précurseur de la Terbutaline 304
I.2.2. Synthèse du Salbutamol 305

II. SYNTHESES A PARTIR DE BENZALDEHYDE, VARIATION DES ISONITRILES 308

ABRÉVIATIONS

A

Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
Alk	Alkyle
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
Ar	Aryle
atm	Atmosphère

B

BINAP	(1,1′-Binaphthalène-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
BINAPO	Oxyde de (1,1′-Binaphthalène-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
BIPHEP	(6,6′-Diméthoxybiphényl-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
BITIOPO	2,2‘,5,5‘-Tétraméthyl-4,4‘-bis(diphénylphoshino)-3,3‘-bithiophène
BHT	Hydrotoluène butylé
Bn	Benzyle
n-Bu	*normal*-Butyle (Butyle linéaire)
t-Bu	*tert*-Butyle (Butyle tertiaire)

C

Cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cond.	Conditions
Cp*	Pentaméthylcyclopentadiényle
Cy	Cyclohexyle

D

DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DCB	Dichlorobenzène
DCE	1,1-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIOP	2,3-*O*-Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DIPAMP	1,2-diylbis[(2-méthoxyphényl)phénylphosphane]éthane
DiPEA	*N,N*-Diisopropyléthylamine
DMA	Diméthylacétamide
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	Diméthyformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,2-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane

E

ee	excès énantiomérique
eq	équivalent
Et	Ethyle
EWG	Groupement électroattracteur

G

GCMS	Chromatographie Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse
GP	Groupe protecteur

H

Hal	Halogène
Het	Hétérocycles
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Pression

I

Im	Imidazole

J

JOSIPHOS	2-(Diphénylphosphino)ferrocényl]éthyldicyclohexylph

L

LB	Lewis Base (base de Lewis)
LDA	Di-*iso*-propylamidure de lithium

M

m	méta
[M]	Métal
m-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MW	Microwaves (Micro-ondes)

N

Napht	Naphtyle
NBS	*N*-bromosuccinimide
NHC	Carbène *N*-hétérocyclique
NHS	Succinimide
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMP	*N*-méthyl-2-pyrrolidinone
NXS	*N*-halogénosuccinimide

O

o	ortho

P

p	para
PEG	Polyéthylène glycol
Ph	Phényle
phen	Phénanthroline
PIDA	Phenyliodine Diacetate (Diacétate d'iodobenzène)
Piv	Pivaloyle
PHANEPHOS	4,12-Bis(diphénylphosphino)-[2.2]-paracyclophane

ppm	partie par million
i-Pr	*iso*-propyle
PyBOX	Bis(oxazolinyl)pyridine

Q

Q	Quantitatif

R

Rdt	Rendement
rd	ratio diastéréoisomérique
re	ratio énantiomérique
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire

S

SEGPHOS	5,5′-Bis(diphénylphosphino)-4,4′-bi-1,3-benzodioxole
SEGPHOSO	Oxyde de 5,5′-Bis(diphénylphosphino)-4,4′-bi-1,3-benzodioxole
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2′,6′-diméthoxybiphényle
SYNPHOS	[(5,6),(5′,6′)-Bis(éthylènedioxy)biphényl-2,2′-diyl]bis(diphénylphosphine)

T

TA	Température Ambiante
TBAB	Tetra-*n*-butylammonium bromide (Bromure de tétrabutylammonium)
TFBA	Trifluorobenzoic acid
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	Triflate
TFBA	3,4,5-trifluorobenzoic acid (Acide 3,4,5-trifluorobenzoïque)
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	*N,N,N′,N′*-tétraméthyléthylènediamine
TMPH	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMSI	Iodure de triméthylsilyle
tr	Temps de rétention
Ts	Tosyle
TsOH	Acide *p*-toluènesulfonique

U

UV	Ultra-Violet

X

X	Halogène
Xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-dimethylxanthène

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La compréhension du phénomène lié à la dissymétrie moléculaire, étudiée et démontrée par plusieurs chercheurs comme Malus, Biot et Mitscherlich, fut attribuée à Louis Pasteur en 1848 pour avoir résolu l'énigme de la déviation de la lumière induite par des cristaux de quartz[1,2]. Le terme de chiralité a été introduit quelques années plus tard, en 1904, par William Thomson *alias* Lord Kelvin qui s'est inspiré du mot grec *keir* signifiant main : « *I call any geometrical figure or group of points chiral and say that it has chirality if its image in a plane mirror ideally realized, cannot be brought into coincidence with itself.* »[3].

En chimie, une molécule est dite chirale lorsqu'elle ne possède pas d'élément de symétrie de deuxième espèce (plan de symétrie (σ), centre d'inversion (i), axe de réflexion rotative (Sn)). Elle ne présente alors pas symétrie intrinsèque[4]. Sont qualifiées d'énantiomères, deux molécules qui sont images l'une de l'autre dans un miroir mais qui ne sont pas superposables par les opérations de symétrie simple. Ces images ne coïncident que lorsqu'une des deux est soumise à une opération de symétrie de deuxième espèce. Bien que leurs propriétés soient identiques dans un environnement achiral, leurs infimes différences structurales peuvent avoir un impact déterminant sur leurs propriétés biologique, olfactive ou gustative. Ainsi quelques exemples de la vie courante peuvent être cités afin d'illustrer la différentiation des énantiomères en milieu chiral. Le *(S)*-limonène a une odeur de citron alors le *(R)*-limonène a une odeur d'orange ou encore la *(S)*-carvone est associée à une odeur d'aneth alors que la *(R)*-carvone est caractéristique de l'odeur de menthe verte (Figure 1)[5].



(R)-limonène *(S)*-limonène *(R)*-carvone *(S)*-carvone

Figure 1 : Exemples d'énantiomères avec des propriétés différentes

Si dans ces cas, il n'y a aucune conséquence dommageable pour l'organisme autre qu'une différence d'odeur et de goût, le comportement distinct des énantiomères peut entraîner de graves conséquences pour l'organisme. En effet, l'un peut être un médicament efficace tandis que l'autre peut être toxique et avoir des effets dévastateurs. Un des exemples les plus connus et tristement célèbre est le Thalidomide (Figure 2). Commercialisé sous sa forme racémique, il a été utilisé dans les années 1950-1960

[1] (a) Lafont, O. *CHIRALITÉ ET MÉDICAMENTS Une Très Importante Découverte Scientifique Européenne*. *Debater a Eur.* **2016**, 7–14. (b) Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617–1657. https://doi.org/10.1002/hlca.201300300.

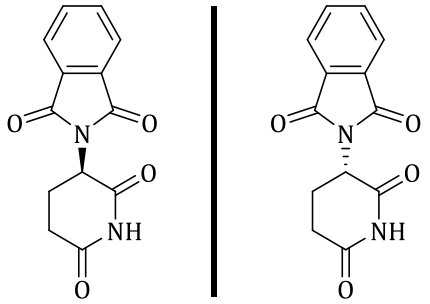
[2] (a) Pasteur, L. *ŒUVRES DE PASTEUR : dissymétrie moléculaire (classic reprint)*., Masson (Paris), S.l., 1922. (b) Debré, P. *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris, 1994, pp. 58, 78, 80, 499. (c) Pasteur, L. *A Chappuis*, in « Correspondance de Pasteur 1840–1895 », Ed. L. Pasteur Vallery-Radot, Flammarion, Paris, 1940, Vol. 1, pp. 162 – 163. (c) Pasteur, L., *Ann. Chim. Phys*. **1848**, *24*, 442–459

[3] Thomson, K. W. *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, **1904**.

[4] Moss, G. P. *Pure Appl. Chem* **1996**, *68*, 2193–2222. https://doi.org/10.1351/pac199668122193.

[5] Clayden, J.; Greeves, N.; ,Warren, S. G. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford ; New York, **2012**

comme sédatif léger et anti-nauséeux pour les femmes enceintes et s'est avéré être à l'origine de graves malformations congénitales. Des études ont alors révélé que si l'énantiomère *(R)* avait effectivement des propriétés médicamenteuses, l'énantiomère *(S)* avait un effet tératogène[6,7].



(R)-Thalidomide
Sédatif et anti nauséeux

(S)-Thalidomide
Tératogène

Figure 2 : Structure des deux énantiomères du thalidomide

Bien qu'autrefois, pour des raisons évidentes de coût, il était tout à fait admis d'utiliser des médicaments sous forme racémique en affirmant qu'un énantiomère était actif et que l'autre ne présentait aucune activité biologique, depuis le scandale du Thalidomide, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de tester tous les stéréoisomères pouvant être générés par le médicament originel. Ainsi, depuis les années 1980, de plus en plus de médicaments sont commercialisés sous forme énantiopure tandis que ceux sous forme racémique ont considérablement diminué[8,9].

L'obtention de molécules sous une forme énantiopure représente donc un enjeu crucial pour la synthèse de composés biologiquement actifs particulièrement en science du vivant et donc dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique, mais également dans le domaine des cosmétiques et de la parfumerie, où beaucoup de composés ont une origine naturelle ou sont inspirés de grandes familles de biomolécules[10]. C'est pourquoi, ces dernières décennies, de nombreux chimistes organiciens y ont apporté un très grand intérêt et y ont consacré leurs travaux de recherche.

Le graphique suivant représente l'évolution du nombre d'articles référencés sur Reaxys® en fonction des années par recherche des mots « *chiral catalysis* », « *enantioselective* », « *asymmetric synthesis* » et « *chiral* » (Figure 3). Les données ont été collectées à partir de l'année 1975 et montrent une augmentation croissante de la quantité d'articles, reflétant l'intérêt des chercheurs pour l'obtention de molécules chirales.

---

[6] Collet, A.; *Molécules chirales: stéréochimie et propriétés*, EDP Sciences ; CNRS Éditions, Les Ulis; Paris, **2006**

[7] Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Ito, E.; Shibata, N. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 6–12. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6.

[8] Agranat, I.; Wainschtein, S. R.; Zusman, E. Z. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972–973. https://doi.org/10.1038/nrd3657-c1.

[9] Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02904-0.

[10] Kagan, H. *L'actualité Chimique.* **2003**, No. 11–12, 10–14.

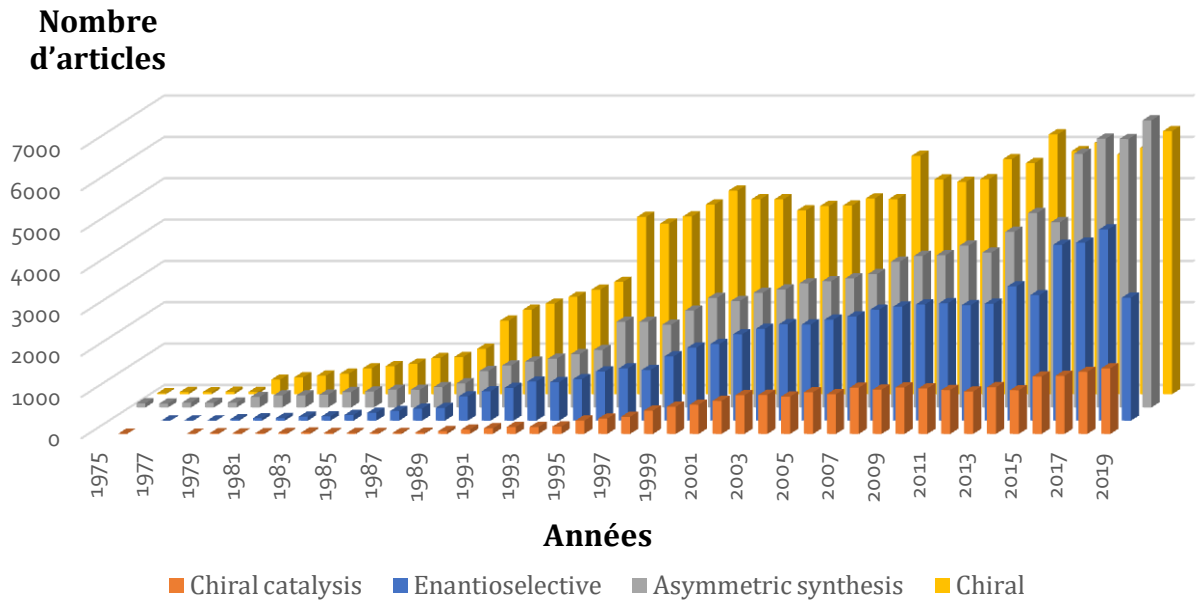


Figure 3 : Nombre d'articles pour une recherche par mots clés dans Reaxys

Trois méthodes principales distinctes peuvent être employées pour accéder à des molécules énantiopures :

- la résolution du racémique par dédoublement chimique ou par HPLC chirale. Dans ce cas le rendement théorique est limité à 50% si l'énantiomère indésirable ne peut pas être recyclé ;
- l'utilisation du réservoir chiral (pool chiral). Il existe plusieurs séries de molécules énantiopures pouvant servir de briques de départ et permettant de construire pas à pas la molécule chirale. On peut citer les sucres, les acides aminés, les terpènes qui peuvent être accessibles à des coûts raisonnables. Par contre, très souvent, seul un des énantiomères est disponible. Il faut ensuite pouvoir trouver la voie de synthèse permettant d'accéder à la molécule cible. On parle alors de synthèse diastéréosélective ;
- le développement d'une voie de synthèse énantiosélective faisant intervenir un agent chimique chiral pouvant être éliminé ou recyclé en fin de réaction. Celui-ci est généralement utilisé en quantité catalytique et le rendement théorique en composé énantiopur peut aller jusqu'à 100%. Dans ce cas, la configuration absolue du ou des centres stéréogènes peut être parfaitement contrôlée.

Si la première méthode présente quelques inconvénients comme le coût puisqu'elle nécessite l'utilisation d'agents de résolution adaptés et que le rendement final peut être très impacté, la seconde et la troisième méthode restent parmi les plus efficaces, la synthèse énantiosélective permettant toutefois de lever les limitations liées à l'utilisation du réservoir chiral. En effet, tout l'intérêt de celle-ci repose sur l'utilisation de petites quantités de catalyseurs énantiomériquement purs qui vont induire la chiralité sur de grandes quantités de composés optiquement actifs[11]. Les principaux

[11] (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1-93. (b) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis III,* Ed. Springler: New-York,

avantages de cette méthode sont la réduction des coûts de production, des déchets et *a priori* de l'économie d'atomes, représentant des enjeux particulièrement importants à l'échelle industrielle[12]. Aujourd'hui, la catalyse à partir de métaux de transition tient une grande place dans les synthèses totales ainsi que dans les procédés pharmaceutiques.

Pour répondre à cette demande, de très nombreux ligands chiraux ont été développés et mais peu d'entre eux sont accessibles industriellement. Les ligands phosphorés, d'une grande importance dans ce domaine, ont très tôt suscité un intérêt tout particulier depuis les travaux de G. Wilkinson en 1966 sur l'hydrogénation catalytique à partir de complexes de ruthénium et de rhodium associés à de la triphénylphosphine[13]. Celui-ci recevra d'ailleurs quelques années plus tard le prix Nobel qu'il partagera avec E. O. Fischer pour leurs découvertes en chimie organométallique.

Inspirés par ces travaux, L. Horner et W. S. Knowles ont, en 1968, développé la synthèse de monophosphines *P*-chirales, les (*S*)-PMePh(*n*Pr) (MPNPP) et (*S*)-PMePh(*i*Pr) (MPIPP), qu'ils ont associé à du rhodium pour des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines comme l'acide α-phénylacrylique donnant lieu à des excès énantiomériques de 15% (Schéma 1)[14,15].

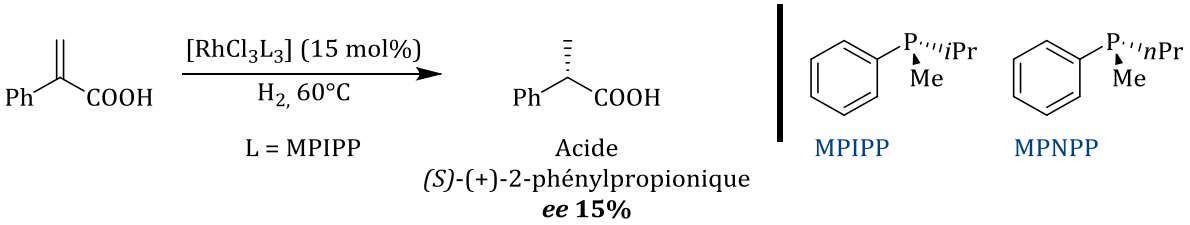


Schéma 1 : Hydrogénation asymétrique avec la MPIPP

L'inconvénient de ce type de ligand, en plus de donner un faible *ee*, est que les centres *P*-stéréogènes sont difficiles à synthétiser et peuvent se racémiser à haute température. C'est pourquoi, depuis ces travaux précurseurs, des ligands phosphorés d'un autre type ont été développés sans que l'atome de phosphore ne soit un centre stéréogène. Par ailleurs, le nombre de centres phosphorés a aussi été optimisé et de nombreux chercheurs se sont intéressés à la synthèse de diphosphines chirales. Il en existe une grande diversité et elles peuvent être classées en différentes catégories selon la nature de la chiralité :

Diphosphines à chiralité centrale

1999. (c) Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5348–5355. https://doi.org/10.1073/pnas.0306715101.

[12] (a) Blaser, H. U.; Studer, M. *Chirality* **1999**, *11*, 459–464. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1999)11:5/6<459::AID-CHIR17>3.0.CO;2-N. (b) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *221*, 119–143. https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00801-8. (c) Blaser, H. U. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 293–296. https://doi.org/10.1039/b209968n.

[13] Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* **1966**, 1711–1732. https://doi.org/10.1039/j19660001711.

[14] Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1968**, *7*, 942–942. https://doi.org/10.1002/anie.196809422.

[15] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446. https://doi.org/10.1039/C19680001445.

- *portée par un atome de phosphore* : La plus connue d'entre elle est probablement la DIPAMP développée par Knowles[16] ;
- *portée par un atome de carbone* : Les premières études ont été initiées par Henri Kagan au début des années 70 avec la synthèse de la DIOP[17], dérivé de l'acide tartrique, présentant une chiralité centrale portée par deux atomes de carbone et une chiralité axiale de type C_2 ;

Diphosphines à chiralité planaire

- *de type ferrocène* : Dans ce cas l'association de la chiralité portée par la chaîne carbonée et la chiralité planaire des ferrocènes ont permis la synthèse de nombreux ligands de ce type qui se sont révélés être d'une grande efficacité dans de nombreuses réactions catalytiques[18,19]. La famille des JOSIPHOS, développée par A. Togni[20], est la plus représentative de ce type de chiralité ;
- *de type paracyclophane* : Dans ce cas l'utilisation d'un squelette carboné de type paracyclophane comportant deux groupements diphénylphosphines induit une chiralité planaire de symétrie C_2. La PhanePHOS illustre bien ce type de structure, mis à profit dans plusieurs réactions énantiosélectives[21] ;

Diphosphines à chiralité axiale

- *de type atropochirale* : A ce jour c'est la famille de ligands phosphorés bidentes la plus étudiée et la plus utilisée. L'exemple le plus représentatif et connu est la BINAP développée par R. Noyori et H. Takaya en 1980[22], point de départ de nombreuses recherches suscitant encore beaucoup d'intérêts à l'heure actuelle.
- *de type hélicoïdale* : Cette catégorie de ligands, récente, rassemble des composés présentant une structure de type hélicoïdale[23]. La première décrite, l'HeliPHOS a été développée en 1997 par Brunner[24] et a été utilisée dans plusieurs synthèses énantiosélectives en association avec des métaux tels que le rhodium[25] ou le palladium[26]. Par la suite, d'autres ligands de cette famille ont été développés,

---

[16] (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1973.tb49525.x. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952. https://doi.org/10.1021/ja00460a018.

[17] Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433. https://doi.org/10.1021/ja00773a028.

[18] Colacot, T. J. A *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101–3118. https://doi.org/10.1021/cr000427o.

[19] Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Parisel, S. L. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2131–2150. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.03.022.

[20] Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066. https://doi.org/10.1021/ja00088a047.

[21] (a) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207–6208. https://doi.org/10.1021/ja970654g. (b) Rossen, K.; Pye, P. J.; Maliakal, A.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6462–6463. https://doi.org/10.1021/jo971300a. (c) Dyer, P. W.; Dyson, P. J.; James, S. L.; Martin, C. M.; Suman, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 4344–4346. https://doi.org/10.1021/om980416+. (d) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441–4444. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00842-9.

[22] Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934. https://doi.org/10.1021/ja00547a020.

[23] Virieux, D.; Sevrain, N.; Ayad, T.; Pirat, J. *Helical Phosphorus Derivatives : Synthesis and Applications*; Elsevier Ltd, 2015; Vol. 116. https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.06.001.

[24] Terfort, A.; Görls, H.; Brunner, H. *Synthesis (Stuttg).* **1997**, *1*, 79–86. https://doi.org/10.1055/s-1997-1498.

[25] Reetz, M. T.; Beuttenmiiller, E. W.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211–3214.

[26] Reetz, M. T.; Sostmann, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 105–109.

notamment par le groupe d'A. Marinetti avec la 2-(diphénylphosphino)heptahélicène[27] ou encore des azahélicènes[28].

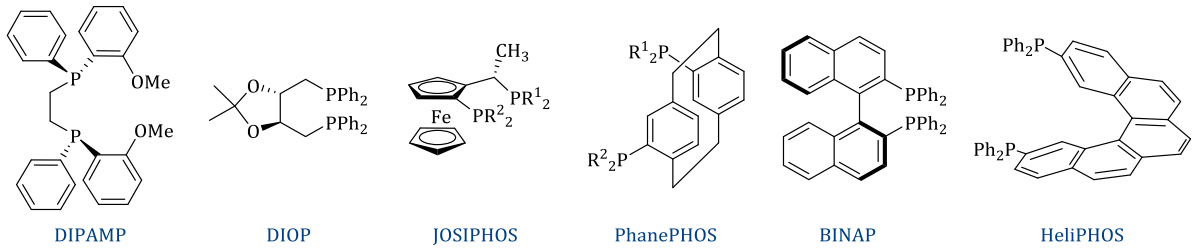


Figure 4 : Quelques diphosphines connues

Cette dernière catégorie a particulièrement retenu notre attention par leur vaste domaine d'applications. En effet, grâce à leur flexibilité conformationnelle, les diphosphines atropochirales peuvent s'associer à un grand nombre de métaux de transition et leurs applications en catalyse asymétrique sont particulièrement variées[29].

L'atropoisomérie est l'énantiomérie induite par une gêne stérique autour d'une liaison simple. Dans ce type de système l'encombrement stérique des substituants empêche la libre rotation, la vitesse d'interconversion est donc suffisamment faible et les molécules résultantes existent sous la forme de deux énantiomères[30,31]. Généralement, ce type d'énantiomérie est retrouvée dans des systèmes biphényles ortho- ortho'-disubstitués pour lesquels la libre rotation autour de la liaison σ est bloquée (Figure 5).

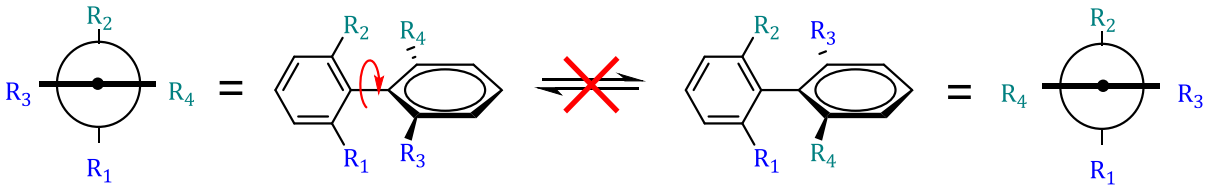


Figure 5 : Illustration de l'atropochiralité

Depuis le BINAP, de nombreux systèmes de ligands atropochiraux dérivant de celui-ci ont été développés, d'une part pour étendre cette famille de ligands et enrichir la littérature, et d'autre part pour répondre à des demandes plus ciblées en matière de

---

[27] El Abed, R.; Aloui, F.; Genêt, J. P.; Ben Hassine, B.; Marinetti, A. . *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156–1160. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.022.

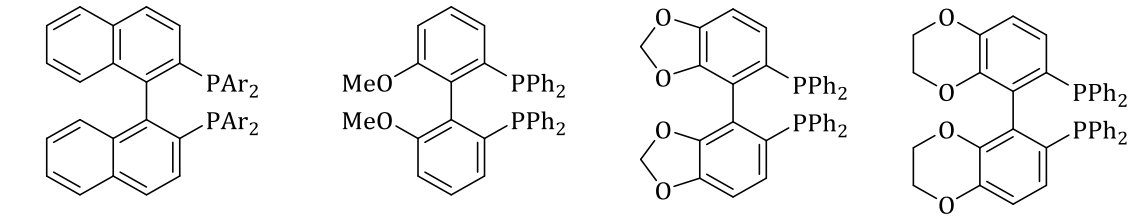
[28] Aloui, F.; Abed, R. El; Marinetti, A.; Hassine, B. Ben. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4092–4095. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.135.

[29] (a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00087-4. (b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405–5432. https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.022. (c) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chiral Phosphorus Ligands with Interesting Properties and Practical Applications*; **2011**; Vol. 36. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19472-6_2.

[30] Adams, R.; Yuan, H. C. *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 261–338. https://doi.org/10.1021/cr60042a003.

[31] Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427. https://doi.org/10.1002/anie.200462661.

catalyse asymétrique. Quelques-uns des plus connus d'entre eux sont présentés ci-dessous (Figure 6) :



Ar = 4-Me-C_6H_4 TolBINAP
Ar = 4-*t*-Bu-C_6H_4 *t*-BuBINAP

BIPHEP

SEGPHOS

SYNPHOS

Figure 6 : Exemples de ligands atropochiraux connus

La découverte du BINAP a donc ouvert la voie à un grand nombre de composés de type biphényles. Cependant, dans ce genre de motif, le squelette biphényle limite les possibilités de modulations des propriétés électroniques du centre phosphoré. C'est pourquoi, depuis le début des années 1990, de nouvelles familles de diphosphines atropochirales basées sur un squelette bihétéroaromatique ont reçu une certaine attention. Leur principal avantage est qu'en fonction de la nature du motif hétérocyclique il est possible de moduler non seulement les propriétés électroniques mais aussi certains des paramètres structuraux. Il est ainsi possible d'obtenir des ligands particulièrement riches en électrons grâce à des motifs de type furane, thiophène ou au contraire plus pauvres avec des motifs de type pyridine, thiazole ou triazole. La présence d'hétéroatomes a aussi une incidence directe sur l'angle dièdre entre les motifs aromatiques, influençant ainsi l'angle de morsure.

En 1995, F. Sannicolò et E. Cesarotti ont été les premiers à développer des systèmes atropochiraux présentant une liaison directe entre deux noyaux hétéroaromatiques à cinq chaînons avec leurs travaux sur le BITIAMP et le BICUMP (Figure 7)[32,33]. Dès lors, plusieurs ligands de ce type ont été synthétisés et utilisés dans différentes réactions de catalyse asymétrique[34].

[32] Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *685*, 685–686. https://doi.org/10.1039/C39950000685.
[33] Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244–6251. https://doi.org/10.1021/jo960211f.
[34] (a) Tietze, L. F.; Thede, K.; Sannicolò, F. *Chem. Commun.* **1999**, No. 18, 1811–1812. https://doi.org/10.1039/a905309c. (b) Tietze, L. F.; Thede, K. *Synlett* **2000**, *8*, 1470–1472. https://doi.org/10.1055/s-2000-7628. (c) Celentano, G.; Benincori, T.; Radaelli, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *J. Organometalic Chem.* **2002**, *643–644*, 424–430. https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)01459-0.

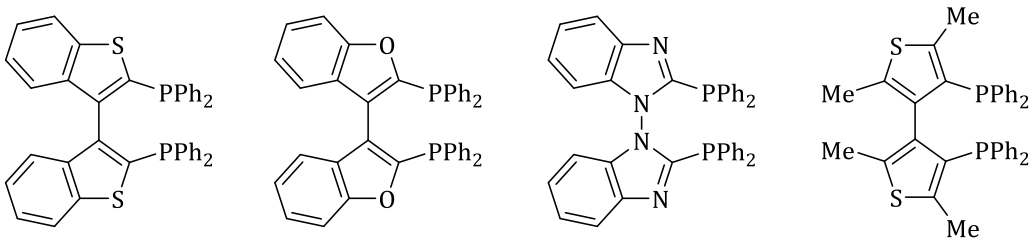


Figure 7 : Exemples de ligands atropochiraux avec un squelette bihétéroaromatique

Toutes ces propriétés complétant le fait que ce type de structure avec des systèmes riches ou pauvres en électrons a été peu étudié jusque-là, nous nous sommes intéressés à l'étude et à l'utilisation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines phosphorées comme ligands potentiels dans des réactions de catalyse asymétrique.

L'intérêt de tels travaux est de pouvoir obtenir des structures inédites présentant une chiralité axiale principalement de type atropochirale mais également hélicoïdale de manière à enrichir nos connaissances ainsi que la littérature.

Le premier chapitre sera consacré aux imidazo[1,2-*a*]pyridines. Dans un premier temps nous nous intéresserons à l'étude bibliographique de cette famille d'hétérocycles dont les synthèses sont généralement faciles à mettre en œuvre et efficaces. La phosphorylation sélective de ce motif hétéroaromatique sera ensuite abordée sur différentes positions grâce à une étude méthodologique.

Le deuxième chapitre, composé de deux études principales, présentera la synthèse de structures à chiralité axiale basées sur le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine. Après une étude bibliographique consacrée à l'arylation et à la triarylation de ce noyau, nous présenterons les résultats obtenus ainsi que les structures développées.

Le troisième chapitre concernera la synthèse des bis-imidazo[1,2-*a*]pyridines. Une étude bibliographique présentera dans un premier temps les voies d'accès à ce type de structure très peu décrites dans la littérature, puis les différentes méthodes de synthèses étudiées pour l'obtention de ces structures atropochirales seront développées.

Dans le quatrième chapitre, nous nous intéresserons à la synthèse énantiosélective et organocatalytique de β-aminoalcools catalysée par des oxydes de phosphines.

Une conclusion générale viendra ensuite résumer les différents travaux de cette thèse ainsi que les ouvertures envisagées sur ce projet.

Enfin, le cinquième et dernier chapitre sera consacré aux protocoles expérimentaux et aux résultats analytiques associés à toutes les molécules synthétisées dans cette thèse.

Rappel des références

1. (a) Lafont, O. *CHIRALITÉ ET MÉDICAMENTS Une Très Importante Découverte Scientifique Européenne*. *Debater a Eur.* **2016**, 7–14. (b) Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617–1657. https://doi.org/10.1002/hlca.201300300.
2. (a) Pasteur, L. *ŒUVRES DE PASTEUR : dissymétrie moléculaire (classic reprint)*., Masson (Paris), S.l., 1922. (b) Debré, P. *Louis Pasteur*, Flammarion, Paris, 1994, pp. 58, 78, 80, 499. (c) Pasteur, L. *A Chappuis*, in « Correspondance de Pasteur 1840–1895 », Ed. L. Pasteur Vallery-Radot, Flammarion, Paris, 1940, Vol. 1, pp. 162 – 163. (c) Pasteur, L., *Ann. Chim. Phys*. **1848**, *24*, 442–459
3. Thomson, K. W. *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, **1904**.
4. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem* **1996**, *68*, 2193–2222. https://doi.org/10.1351/pac199668122193.
5. Clayden, J.; Greeves, N.; ,Warren, S. G. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford ; New York, **2012**
6. Collet, A.; *Molécules chirales: stéréochimie et propriétés*, EDP Sciences ; CNRS Éditions, Les Ulis; Paris, **2006**
7. Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Ito, E.; Shibata, N. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 6–12. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6.
8. Agranat, I.; Wainschtein, S. R.; Zusman, E. Z. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972–973. https://doi.org/10.1038/nrd3657-c1.
9. Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02904-0.
10. Kagan, H. *L'actualité Chimique.* **2003**, No. 11–12, 10–14.
11. (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1-93. (b) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis III,* Ed. Springler: New-York, **1999.** (c) Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5348–5355. https://doi.org/10.1073/pnas.0306715101.
12. (a) Blaser, H. U.; Studer, M. *Chirality* **1999**, *11*, 459–464. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1999)11:5/6<459::AID-CHIR17>3.0.CO;2-N. (b) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *221*, 119–143. https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00801-8. (c) Blaser, H. U. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 293–296. https://doi.org/10.1039/b209968n.
13. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* **1966**, 1711–1732. https://doi.org/10.1039/j19660001711.
14. Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1968**, *7*, 942–942. https://doi.org/10.1002/anie.196809422.
15. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446. https://doi.org/10.1039/C19680001445.
16. (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1973.tb49525.x. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952. https://doi.org/10.1021/ja00460a018.
17. Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433. https://doi.org/10.1021/ja00773a028.
18. Colacot, T. J. A *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101–3118. https://doi.org/10.1021/cr000427o.
19. Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Parisel, S. L. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2131–2150. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.03.022.
20. Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066. https://doi.org/10.1021/ja00088a047.
21. (a) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207–6208. https://doi.org/10.1021/ja970654g. (b) Rossen, K.; Pye, P. J.; Maliakal, A.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6462–6463. https://doi.org/10.1021/jo971300a. (c) Dyer, P. W.; Dyson, P. J.; James, S. L.; Martin, C. M.; Suman, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 4344–4346. https://doi.org/10.1021/om980416+. (d) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441–4444. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00842-9.
22. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934. https://doi.org/10.1021/ja00547a020.
23. Virieux, D.; Sevrain, N.; Ayad, T.; Pirat, J. *Helical Phosphorus Derivatives : Synthesis and Applications*; Elsevier Ltd, 2015; Vol. 116. https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.06.001.

24. Terfort, A.; Görls, H.; Brunner, H. *Synthesis (Stuttg).* **1997**, *1*, 79–86. https://doi.org/10.1055/s-1997-1498.
25. Reetz, M. T.; Beuttenmiiller, E. W.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211–3214.
26. Reetz, M. T.; Sostmann, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 105–109.
27. El Abed, R.; Aloui, F.; Genêt, J. P.; Ben Hassine, B.; Marinetti, A. . *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156–1160. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.022.
28. Aloui, F.; Abed, R. El; Marinetti, A.; Hassine, B. Ben. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4092–4095. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.135.
29. (a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00087-4. (b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405–5432. https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.022. (c) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chiral Phosphorus Ligands with Interesting Properties and Practical Applications*; **2011**; Vol. 36. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19472-6_2.
30. Adams, R.; Yuan, H. C. *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 261–338. https://doi.org/10.1021/cr60042a003.
31. Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427. https://doi.org/10.1002/anie.200462661.
32. Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *685*, 685–686. https://doi.org/10.1039/C39950000685.
33. Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244–6251. https://doi.org/10.1021/jo960211f.
34. (a) Tietze, L. F.; Thede, K.; Sannicolò, F. *Chem. Commun.* **1999**, No. 18, 1811–1812. https://doi.org/10.1039/a905309c. (b) Tietze, L. F.; Thede, K. *Synlett* **2000**, *8*, 1470–1472. https://doi.org/10.1055/s-2000-7628. (c) Celentano, G.; Benincori, T.; Radaelli, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *J. Organometalic Chem.* **2002**, *643–644*, 424–430. https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)01459-0.

CHAPITRE 1

SYNTHÈSE ET PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES

I. INTRODUCTION....35
I.1. PROPRIETES ELECTRONIQUES, CHIMIQUES ET PHYSIQUES....35
I.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES....37
I.2.1. Synthèse à partir d'une aminopyridine....37
I.2.1.1. Réaction de Tschitschibabin....37
I.2.1.2. Synthèse à partir de cétones α-halogénées....39
I.2.1.3. Synthèse à partir de cétones α-substituées....41
I.2.1.4. Synthèse à partir de cétones....42
I.2.1.5. Synthèse à partir de β-cétoesters halogénés....44
I.2.1.6. Synthèse par activation avec une acide de Lewis....47
I.2.1.7. Synthèse à partir d'accepteurs de Michael....49
I.2.1.8. Synthèse à partir d'alcynes....52
I.2.1.9. Synthèse à partir d'alcènes....59
I.2.1.10. Synthèse par cyclisation intramoléculaire....60
I.2.1.11. Réactions multicomposants....63
I.2.2. Synthèse à partir d'un imidazole....65
I.2.2.1 Synthèse à partir d'accepteurs de Michael....66
I.2.2.2 Synthèse à partir d'alcynes....66
I.2.2.3 Synthèse par cycloaddition....67
I.2.3. Construction simultanées des deux cycles....68
I.2.4. Conclusion....70
II. SYNTHESES DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES PHOSPHOREES....71
II.1. ETAT DE L'ART....71
II.1.1. Travaux de A. A. Tolmachev....71
II.1.2. Synthèse de dérivés phosphonates à partir d'un métal par activation C–H....73
II.1.3. Synthèse de phosphonates par réaction électrochimique....73
II.1.4. Autres méthodes de synthèse....74
II.1.4. Conclusion....75
II.2. SYNTHESE DES PRECURSEURS D'IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES....75
II.2.1. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines....75
II.2.1.1. Synthèse des dérivés de 2-phénylimidazo[1,2-a]pyridines....76
II.2.1.2. Synthèse de dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridines et de 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridines 77
II.2.1.3. Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle....78
II.2.1.4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate d'éthyle....78
II.2.2. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines halogénées en position 3....79
II.3. PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES....80
II.3.1. Couplage d'Hirao....81
II.3.1.1. Phosphorylation en position 3....82
II.3.1.2. Phosphorylation en position 5 et 6....87
II.3.2. Autres méthodes testées....89
II.3.2.1. Phosphorylation par activation C–H....89
II.3.2.2. Cyclisation avec une aminopyridine et un alcyne....90
II. 4. CONCLUSION DES PHOSPHORYLATIONS....90
III. CONCLUSION DU CHAPITRE 1....92
RAPPEL DES REFERENCES....93

I. Introduction

Il existe différents types d'imidazopyridines, celles-ci sont connues depuis longtemps et ont fait l'objet de nombreuses études grâce à leur vaste domaine d'application aussi bien dans la science des matériaux qu'en chimie organométallique, mais c'est surtout en chimie médicinale que cette famille d'hétérocycles a exprimé tout son potentiel. Parmi les dérivés d'imidazopyridines existants, les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont les plus importantes notamment dans le domaine de la santé puisqu'il existe plusieurs médicaments contenant un motif imidazo[1,2-*a*]pyridines. Nous pouvons citer le zolpidem ou encore l'alpidem pour les plus connues (Figure 8), utilisées dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété[1].

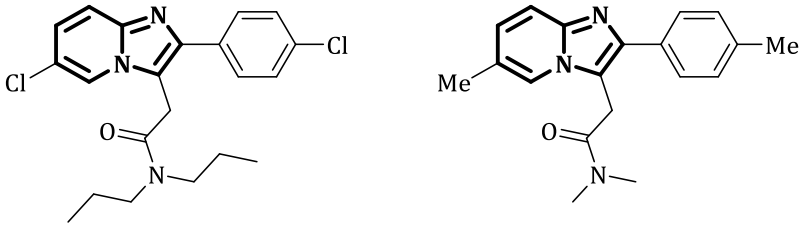


Figure 8 : Structures de l'Alpidem et du Zolpidem

I.1. Propriétés électroniques, chimiques et physiques

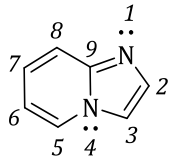
Les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont des hétérocycles contenant deux cycles à 6 et 5 chaînons, le cycle à 6 étant une pyridine et le cycle à 5 un motif imidazole (Figure 9). Autrefois nommées 1,4-imidazopyridine, pyrimidazole ou encore 3*a*-azaindole, les imidazo[1,2-*a*]pyridines ont longtemps été étudiées et plusieurs revues traitant des synthèses[2], des propriétés et des applications[3] de ce motif sont disponibles dans la littérature.

---

[1] (a) Zivkovic, B.; Morel, E.; Joly, D.; Perrault, G.; Sanger, D. J.; Llyod, K. G. *Pharmacopsychiatry, Suppl.* **1990**, *23*, 108–113. https://doi.org/10.1055/s-2007-1014545. (b) Sanger, D. J.; Zivkovic, B. *Psychopharmacology (Berl).* **1994**, *113*, 395–403. https://doi.org/10.1007/BF02245215. (c) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899. https://doi.org/10.2174/138955707781662645.

[2] (a) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555–1575. https://doi.org/10.1039/c4cc08495k. (b) Pericherla, K. *Synthesis (Stuttg).* **2015**, 887–912. https://doi.org/10.1055/s-0034-1380182. (c) Mohana, S.; Shashikant, R.; Patil, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**. https://doi.org/10.1007/s11164-015-2216-x. (d) Suloeva, E.; Yure, M.; Gudriniece, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1121–1142. (e) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 222–224. https://doi.org/10.1007/s10593-016-1867-x. (f) Reen, G. K.; Kumar, A.; Sharma, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1612–1704. https://doi.org/10.3762/bjoc.15.165.

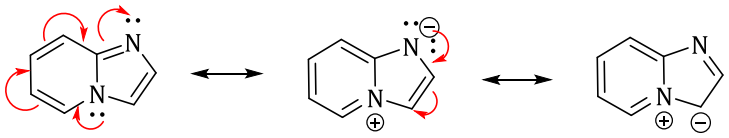
[3] (a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899. https://doi.org/10.2174/138955707781662645. (b) Koubachi, J.; Bousmina, M. *European J. Org. Chem.* **2014**, 5119–5138. https://doi.org/10.1002/ejoc.201400065. (c) Vanda, D.; Soural, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111569. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111569. (d) Tashrifi, Z.; Mohammadi-khanaposhtani, M.; Larijani, B. *European J. Org. Chem.* **2020**, 269–284. https://doi.org/10.1002/ejoc.201901491.



I.1

Figure 9 : Imidazo[1,2-a]pyridine

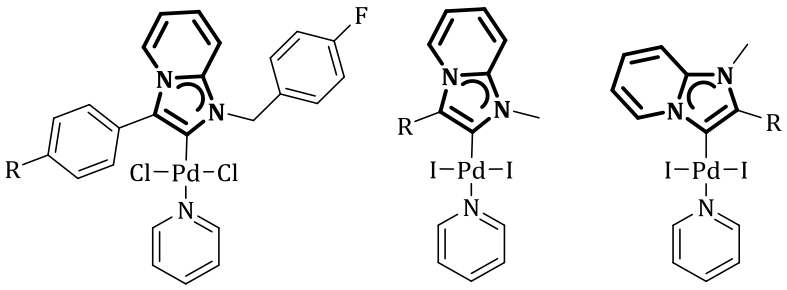
Les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont des composés riches en électrons (10 électrons π répartis sur 9 centres) et elles participent donc facilement aux substitutions électrophiles aromatiques. En s'appuyant sur les formes mésomères (Schéma 2), il en ressort que le carbone 3 est la position la plus réactive (forme ylure d'iminium), elle sera donc facilement substituée.



I.1 I.2 I.3

Schéma 2 : Principales formes mésomères de l'imidazo[1,2-a]pyridine

De nombreuses publications traitent d'ailleurs des couplages, souvent catalysés par des métaux, réalisés sur cette position. Outre la position 3, l'azote 1 du noyau imidazole est également réactif et peut donc participer à des réactions de substitution avec des électrophiles. Cette propriété conduit à former des carbènes « anormaux »[4] permettant d'obtenir des ligands de types NHC qui sont largement utilisés en tant que catalyseur en chimie organométallique[5]. Quelques exemples de ces ligands faisant intervenir un motif imidazo[1,2-*a*]pyridine sont présentés dans la Figure 10 ci-dessous :



R = H, OMe, F R = Me, Ph

Figure 10 : Quelques carbènes anormaux de type imidazo[1,2-a]pyridines

[4] Arnold, P. L.; Pearson, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 596–609. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.006.

[5] (a) Song, G.; Zhang, Y.; Li, X. *Organometallics* **2008**, *27*, 1936–1943. https://doi.org/10.1021/om7011216. (b) Ke, C. H.; Kuo, B. C.; Nandi, D.; Lee, H. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 4775–4784. https://doi.org/10.1021/om4004219. (c) Lee, Y. Y.; Zseng, H. W.; Tsai, Z. H.; Su, Y. S.; Hu, C. H.; Lee, H. M. *Organometallics* **2019**, *38*, 805–815. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00806.

Au-delà des réactivités très importantes sur les positions 1 et 3, ce type d'hétérocycles est particulièrement attrayant puisqu'il peut aussi entrer en jeu dans un grand nombre de réactions chimiques classiques catalysées par des métaux de transition tels que des couplages de Suzuki ou de Sonogashira par exemple (Figure 11).

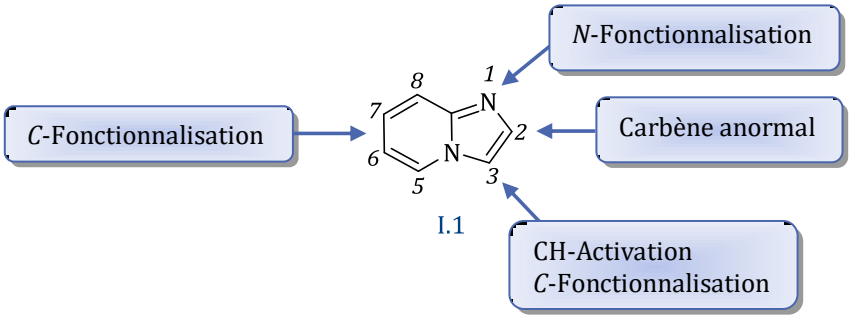


Figure 11 : Réactivité associée au noyau Imidazo[1,2-a]pyridine

I.2. Etude bibliographique des imidazo[1,2-*a*]pyridines

D'un point de vue rétrosynthétique trois approches principales peuvent être envisagées pour la synthèse de ces deux cycles fusionnés. La première méthode correspondant à la synthèse de ce motif à partir d'une aminopyridine pour construire le noyau imidazole, la seconde approche concerne, a contrario, la synthèse du motif pyridine à partir d'un imidazole et la dernière méthode de synthèse consistera à construire les deux cycles en une seule étape (Figure 12).

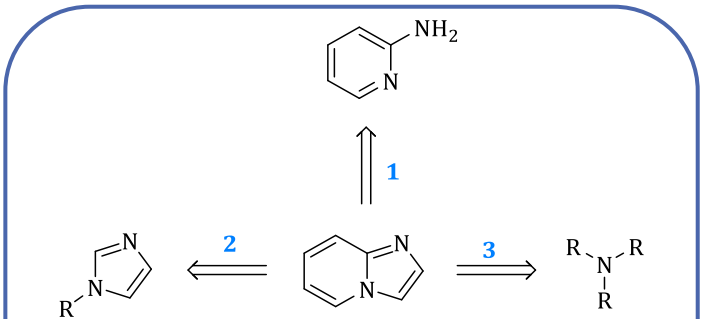


Figure 12 : Rétrosynthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines

I.2.1. Synthèse à partir d'une aminopyridine

I.2.1.1. Réaction de Tschitschibabin

La première synthèse d'imidazopyridine a été réalisée par A. E. Tschitschibabin en 1925[6] par condensation de la 2-aminopyridine avec du bromoacétaldéhyde dans un

[6] Tschitschibabin, A. E. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.* **1925**, *58*, 1704–1706. https://doi.org/10.1002/cber.19250580852.

tube scellé à 150-200 °C. Les rendements obtenus avec le bromoacétaldéhyde étaient relativement modestes. Depuis, cette réaction a été étudiée et optimisée par de nombreux groupes et aujourd'hui de nombreuses méthodes faisant intervenir des dérivés de 2-aminopyridine et de cétone α-halogénées sont employées pour obtenir les imidazo[1,2-*a*]pyridines (Schéma 3).

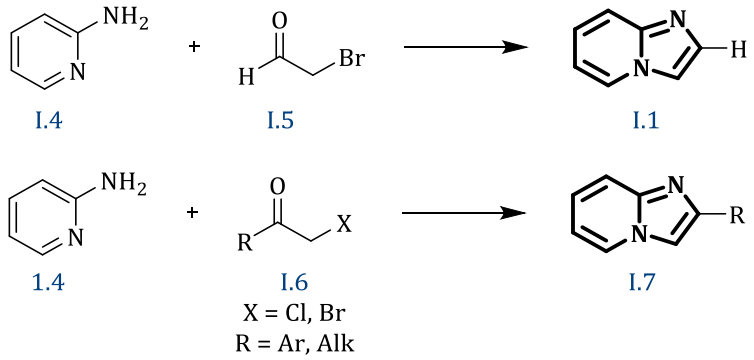


Schéma 3 : Réaction de Tschitschibabin

Le mécanisme de cette réaction a longtemps été étudié pour savoir si la première étape était une réaction de *N*-alkylation de la pyridine pour former un *N*-alkyle pyridinium (voie 1) ou la formation d'une imine (voie 2)[7,8]. Il s'avère qu'en fonction des conditions réactionnelles mises en œuvre, on observera plutôt le mécanisme décrit en voie 1 ou celui décrit en voie 2 (Schéma 4). Ainsi, la présence d'un milieu basique, plus propice aux réactions de substitution nucléophile donnera accès préférentiellement à la voie 1. Au contraire, les conditions permettant l'activation du carbonyle (par un acide de Brønsted ou de Lewis) ou la présence de groupements attracteurs sur ce même carbonyle favorisent la voie 2.

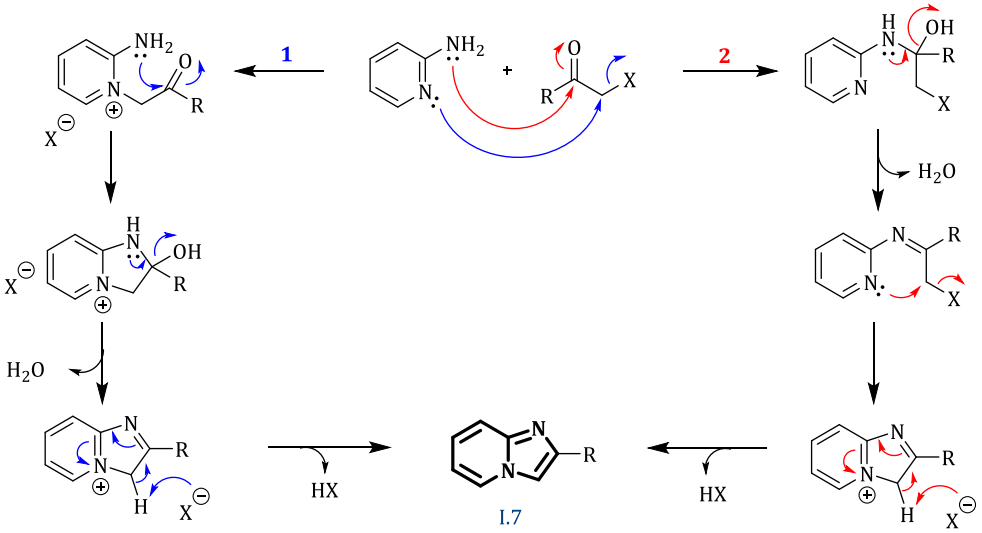


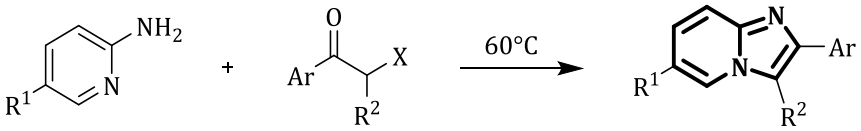
Schéma 4 : Mécanismes de formation des imidazopyridines à partir de composés α-halogénés

[7] Smakula Hand, E.; Paudler, W. W.*Tetrahedron* **1982**, *38*, 49–55. https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)85044-8.
[8] Yoneda, F.; Ohtaka, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, No. 43, 2091.

Cette méthode de synthèse est sans doute la plus efficace car elle permet d'obtenir les composés souhaités avec de bons, voire très bons, rendements à partir de réactifs peu coûteux et disponibles. Ces dernières années, différentes méthodes de synthèse, catalytiques ou non, s'appuyant sur cette approche ont été développées.

I.2.1.2. Synthèse à partir de cétones α-halogénées

En 2009, le groupe de Chen et Wu a développé une méthode d'obtention des imidazo[1,2-*a*]pyridines sans catalyseur et sans solvant à partir d'α-bromo- ou chlorocétones et de 2-aminopyridines substituées. Ils ont pu ainsi synthétiser différent type d'imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.10** substituées en position 2, 3 et 6 avec de bons rendements (Schéma 5)[9].



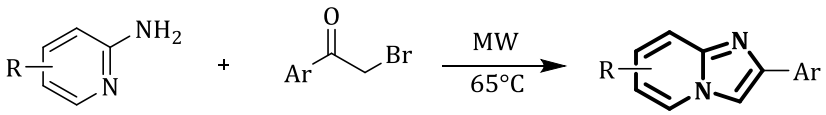
I.8 : R^1 = H, Me, Cl

I.9 : X = Cl, Br ; R^2 = H, Me ; Ar = Ph, *p*-$MeOC_6H_4$, *p*-ClC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$

I.10 : 15 exemples, 65-95%

Schéma 5 : Réaction de condensation d'halogénocétones avec des 2-aminopyridines

Plus récemment, Lin *et coll.* ont mis au point une méthode de synthèse basée sur celle de Chen et Wu mais en utilisant une activation micro-ondes[10]. La condensation des composés **I.11** et **I.12** permet l'obtention d'imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.13** substituées avec de très bons rendements (Schéma 6).



I.11 : R = H, 4-Me, 5-Cl, 5-Me

I.12 : Ar = Ph, *p*-$MeOC_6H_4$, *p*-CNC_6H_4, 2-FC_6H_3

I.13 : 10 exemples, 83-90%

Schéma 6 : Synthèse d'imidazopyridines par activation micro-ondes

De manière générale, plusieurs méthodes de synthèse développées avec une activation micro-ondes sont décrites dans la littérature. Si les deux méthodes présentées précédemment ne nécessitaient pas la présence d'un catalyseur ou d'un solvant, nombre de méthodes décrites ont lieu dans un solvant de type alcool et en présence d'une base

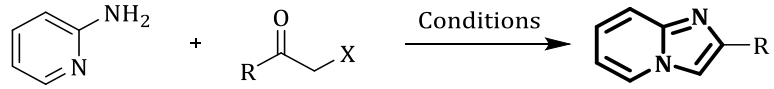
---

[9] Zhu, D.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 482–487. https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000300012.

[10] Kong, D.; Wang, X.; Shi, Z.; Wu, M.; Lin, Q.; Wang, X. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 529–531. https://doi.org/10.3184/174751916X14683327937934.

de type carbonate. Ci-dessous est dressé un résumé de ces réactions avec les conditions associées (Tableau 1).

Tableau 1 : Réaction de formation d'imidazopyridines



1.4 I.6 I.7

Entrées	Substituants	Conditions	Rdt	Référence
1	R = H X = Br	EtOH reflux, 4h	70%	A. Gueiffier, 1996[11]
2	R = Ph X = I	K_2CO_3, DMF TA, 12h	69%	T. J. Donohoe, 2012[12]
3	R = H X = Cl	K_2CO_3, MeOH reflux, 20h	83%	W. Liu, H. Zhan, 2014[13]
4	R = CO_2Et X = Br	EtOH reflux, 1h	76%	S. Feng, 2015[14]
5	R = H X = Cl	BuOH 130 °C, 12h	90%	H-Y. Li, 2015[15]
6	R = Ph X = Br	$NaHCO_3$, EtOH TA, 6h	90%	H. Rao, 2017[16]
7	R = Ph X = Br	Ultrason 30 °C, 1h	98%	T. Jiang, 2018[17]

Il est à noter que cette méthode est transposable à différents types de cétones α-halogénées substituées par des chaînes alkyles, des groupes aromatiques ou hétéroaromatiques. Il est également possible d'utiliser des aminopyridines substituées par des halogènes ou des chaînes alkyles.

Si la plupart des synthèses faisant intervenir une cétone α-halogénée conduit à la formation de l'imidazopyridine correspondante substituée en position 2, le groupe de Meshram a décrit la synthèse de ce motif à partir des mêmes réactifs mais pour l'obtention d'imidazopyridines substituées en position 3. Il s'agit de catalyser la réaction

[11] Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzy, J.-C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2856–2859. https://doi.org/10.1021/jm9507901.

[12] Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1093–1101. https://doi.org/10.1039/c1ob06587d.

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

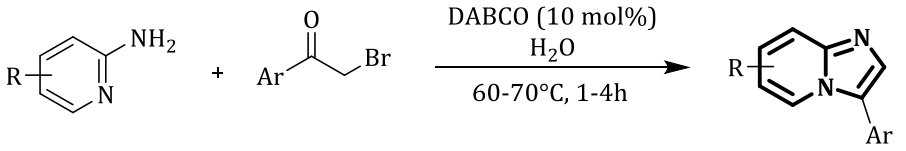
[14] Feng, S.; Hong, D.; Wang, B.; Zheng, X.; Miao, K.; Wang, L.; Yun, H.; Gao, L.; Zhao, S.; Shen, H. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 359–362. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00008.

[15] Frett, B.; McConnell, N.; Smith, C. C.; Wang, Y.; Shah, N. P.; Li, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 123–131. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.052.

[16] Su, H.; Wang, L.; Rao, H.; Xu, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2226–2229. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00678.

[17] Jiang, H.; Dong, X.; Jin, X.; Zhu, D.; Yin, R.; Yu, R.; Wan, S.; Zhang, L.; Jiang, T. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 2009–2013. https://doi.org/10.1002/asia.201800682.

avec du DABCO en milieu aqueux[18]. Plusieurs dérivés **I.14** ont été obtenus avec de très bons rendements, généralement supérieurs à 82% (Schéma 7).



I.11
R = H, 4-Me, 5-Me, 5-NO_2, 6-Me

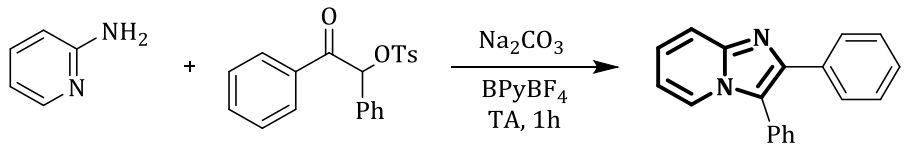
I.12

I.14
13 exemples
82-96%

Schéma 7 : Synthèse de Meshram et coll.

I.2.1.3. Synthèse à partir de cétones α-substituées

Si la majorité des condensations de ce type se fait à partir d'une cétone α-halogénée, il existe également des exemples de synthèse faisant intervenir d'autre types de groupements partants tel que l'a montré le groupe de Chen en utilisant un groupement tosyle[19]. Cette méthode est réalisée en milieu liquide ionique en utilisant le tétrafluoroborate de butylpyridinium (Schéma 8). En plus d'obtenir de bons rendements, l'avantage de cette méthode de synthèse repose sur l'utilisation d'un solvant qualifié de « vert » mais aussi l'utilisation d'un réactif moins toxique que les cétones α-halogénées, connues pour être non seulement lacrymogènes mais aussi d'excellents agents alkylants.



I.4

I.15

I.16
81%

Schéma 8 : Synthèse avec du tétrafluoroborate de butylpyridinium

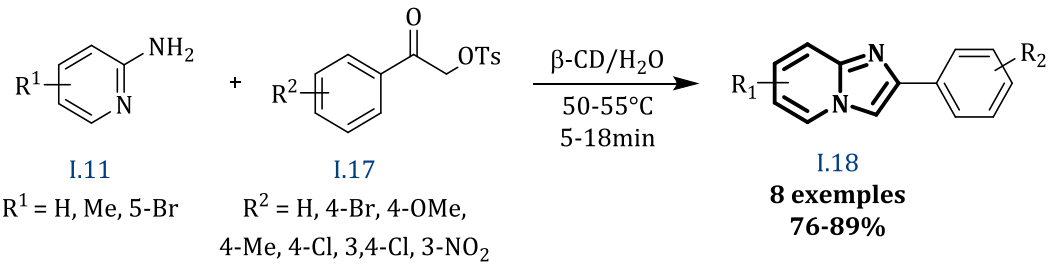
S. P. Hangirgekar *et coll.* ont décrit une méthode de synthèse éco-compatible qui met en œuvre une réaction de type métabolique en utilisant des conditions aqueuses et de la β-cyclodextrine comme catalyseur[20]. Ils ont ainsi obtenu diverses imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.18** substituées avec de bons rendements (Schéma 9).

---

[18] Bangade, V. M.; Reddy, B. C.; Thakur, P. B.; Babu, B. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4767–4771. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.123.

[19] Xie, Y. Y.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *J. Chem. Res. - Part S* **2003**, *3*, 614–615. https://doi.org/10.3184/030823403322655824.

[20] Kumbhar, V. V.; Hangirgekar, S. P.; Wadwale, N. B. *Der Pharma Chem.* **2013**, *5*, 274–279.



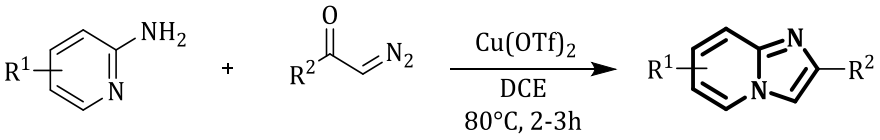
I.11
R^1 = H, Me, 5-Br

I.17
R^2 = H, 4-Br, 4-OMe, 4-Me, 4-Cl, 3,4-Cl, 3-NO_2

I.18
8 exemples
76-89%

Schéma 9 : Synthèse avec de la β-cyclodextrine

Les α-diazocétones sont également des substrats utilisés dans la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines. En effet, J. S. Yadav *et al* ont mis au point une méthode catalysée au cuivre permettant d'observer une bonne sélectivité et de très bons rendements pour la formation des produits **I.20** (Schéma 10). Mécanistiquement, les auteurs proposent la formation d'une imine dans la première étape, suivie d'une attaque de l'azote pyridinique avec libération de diazote (Schéma 11). Le triflate de cuivre (II) est le catalyseur qui présente la meilleure efficacité tant avec les diazocétones aromatiques qu'avec les diazocétones aliphatiques bien que son rôle dans le mécanisme proposé ne soit pas complètement clair[21].



I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me, 5-Br

I.19
Alk

I.20
15 exemples
86-95%

Schéma 10 : Synthèse avec des diazocétones

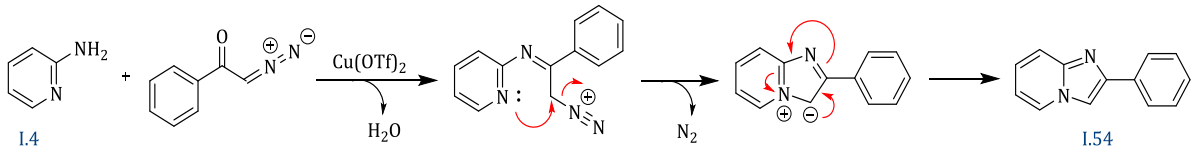


Schéma 11 : Mécanisme de formation à partir d'une diazocétone[21]

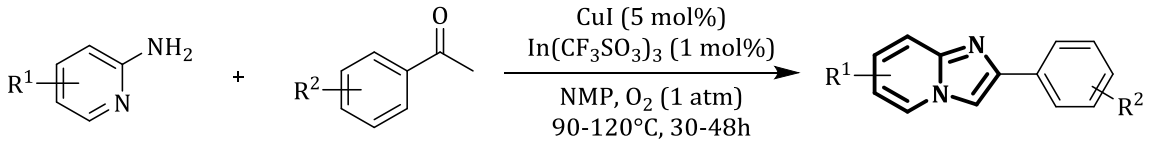
I.2.1.4. Synthèse à partir de cétones

La majorité des synthèses d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de dérivés carbonylés nécessite la présence d'un groupement partant. Toutefois il existe quelques publications relativement récentes décrivant la synthèse de ces composés directement à partir d'acétophénones. Celles-ci sont décrites ci-dessous.

En 2013, Zhang, Su *et al* ont développé une méthode de synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en faisant intervenir un système catalytique composé de 5 mol% d'iodure de

[21] Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Gopal Rao, Y.; Srinivas, M.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7717–7720. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.08.090.

cuivre et de 1 mol% de trifluorométhanesulfonate d'indium(III) sous 1 atm d'oxygène[22]. Différentes imidazopyridines substituées **I.18** ont ainsi été obtenues avec des rendements allant de 67 à 93% (Schéma 12). La nature des substituants de l'acétophénone n'a pas de grande influence sur le rendement. Celui-ci est plutôt affecté par celle des substituants sur l'aminopyridine. En effet, lorsque celle-ci est substituée par des groupements électroattracteurs, une augmentation de la température et du temps de réaction sont nécessaires.



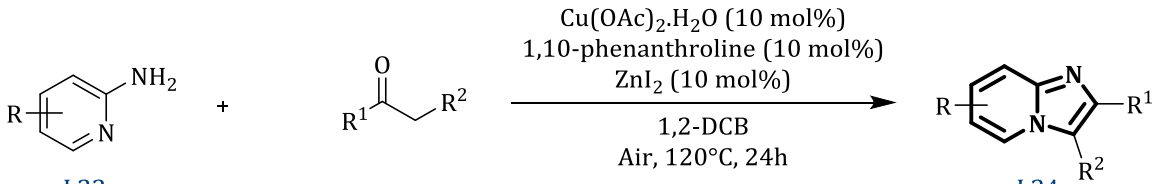
I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-OMe, 5-Me, 5-Br, 5-Cl

I.21
R^2 = Ph, 2-Napht, 4-CN, 4-I, 4-CF_3, 4-CO_2Me, 4-Me, 4-Cl, 2-OMe, Heteroar

I.18
16 exemples
67-93%

Schéma 12 : Synthèse catalysée par du cuivre et de l'indium

La même année, Hajra *et coll.* ont travaillé sur le même type de réaction, en utilisant un complexe de cuivre associé à du zinc en présence de phénanthroline en condition aérobie[23]. Une grande famille d'imidazopyridines **I.24** a été obtenue avec des rendements variés allant de 30 à 84% (Schéma 13). La présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs n'a pas de grande influence sur les rendements, qu'ils se trouvent sur l'aminopyridine ou l'acétophénone. Le rendement le plus bas, de 30%, est observé pour l'imidazopyridine substituée par un méthyle en position 5.



I.22
R = H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 5-Br, 5-Cl, 5-I

I.23
R^1 = Ph, 2-Thiophene, 2-Py, 2-Furane, *p*-Me-C_6H_4, *p*-OMe-C_6H_4, p-Cl-C_6H_4, p-I-C_6H_4, p-SMe-C_6H_4, p-CF_3-C_6H_4, m-NO_2-C_6H_4, o-OH-C_6H_4
R^2 = H, Ph

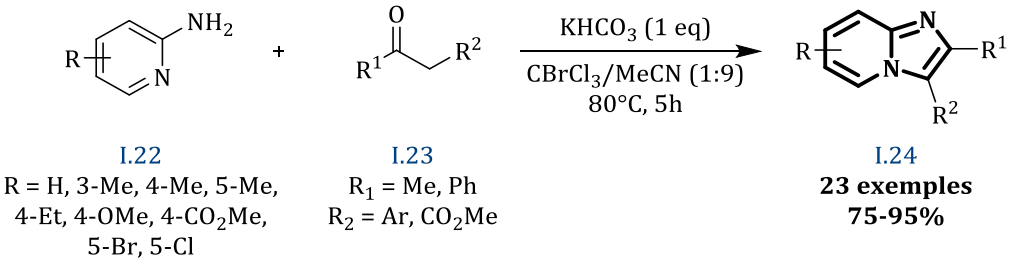
I.24
26 exemples
30-84%

Schéma 13 : Synthèse à partir de cuivre et de zinc

En 2016, Jaenicke, Chuah *et coll.* ont mis au point une méthode de synthèse sans métaux de transition permettant d'obtenir des imidazopyridines disubstituées **I.24** sur les

[22] Zhang, Y.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Wu, W.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12494–12504. https://doi.org/10.1021/jo402134x.
[23] Bagdi, A. K.; Rahman, M.; Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1741–1747. https://doi.org/10.1002/adsc.201300298.

positions 2 et 3 avec de bons rendements allant de 75 à 95%[24]. Pour cela, les 2-aminopyridines et les différentes acétophénones ont été mis en présence de bicarbonate de potassium dans un mélange de bromotricholorométhane et d'acétonitrile (Schéma 14).



I.22
R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 4-Et, 4-OMe, 4-CO_2Me, 5-Br, 5-Cl

I.23
R_1 = Me, Ph
R_2 = Ar, CO_2Me

I.24
23 exemples
75-95%

Schéma 14 : Synthèse à partir de $KHCO_3$ et de $CBrCl_3$

D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent la *N*-bromo-2-aminopyridine **A** comme intermédiaire clé, générée *in situ* par réaction du bromotricholorométhane (Schéma 15). Dans cette réaction, le clivage de la liaison C–Br peut se faire aussi bien par activation thermique que par UV. L'espèce **A** formée va ensuite réagir sur la forme énol de la phénylméthylcétone pour former un 2-bromo-aminal. A partir de ce dernier, une élimination d'eau suivie de l'attaque par le doublet de l'azote de la pyridine conduit à la formation du cycle à 5. L'aromatisation a lieu suite au départ d'un proton par action du bicarbonate de potassium et le produit final **I.24** est ainsi obtenu.

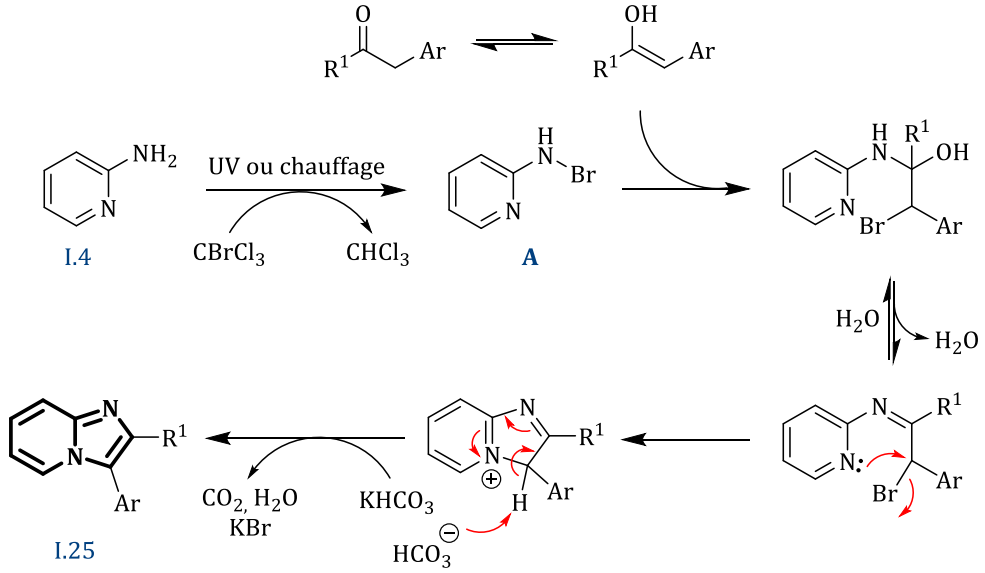


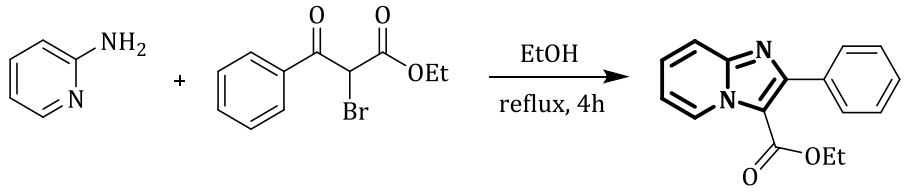
Schéma 15 : Mécanisme de la réaction à partir d'acétophénone et de $CBrCl_3$[24]

I.2.1.5. Synthèse à partir de β-cétoesters halogénés

La synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de β-cétoesters halogénés est une bonne méthode d'obtention d'imidazo[1,2-*a*]pyridines-3-carboxylates étant donné la grande

[24] Roslan, I. I.; Ng, K. H.; Wu, J. E.; Chuah, G. K.; Jaenicke, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9167–9174. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01714.

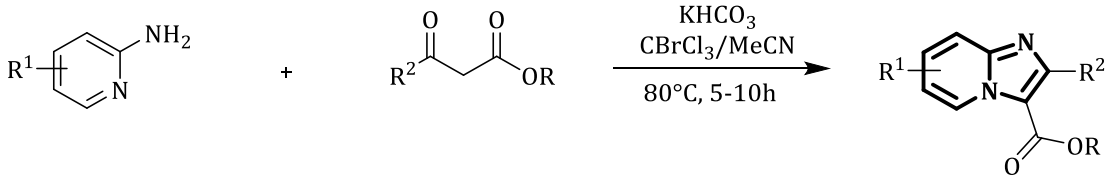
réactivité de cette famille de composés. Une des premières méthodes décrite en 1989 par Abignente *et al*[25] permettait d'obtenir l'éthyl 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate **I.27** avec un faible rendement de 29% (Schéma 16). Depuis d'autres groupes ont travaillé sur la synthèse de ce type de composés afin d'améliorer les rendements et la diversification des substituants.



I.4 I.26 I.27
29%

Schéma 16 : Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylates

Si la méthode décrite par Abignente *et al* se faisait en deux temps, à savoir la synthèse en amont du 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate d'éthyle, les synthèses récentes décrites dans la littérature consistent en une réaction « one pot » dans laquelle ce composé est généré *in situ* à partir du *β*-cétoester et d'un agent d'halogénation tel que le bromotrichlorométhane[26], le tétrabromométhane[27] ou encore le *N*-bromosuccinimide[28]. Les méthodes décrites par Chuah et Huo donnent accès à de multiples exemples **I.29** avec de bons rendements (Schéma 17 et Schéma 18). La limite de cette réaction reste la présence de groupements électroattracteurs sur l'aminopyridine tels que le chlore ou le brome tout particulièrement en position 5 et 6. Cela est vérifiable dans la synthèse décrite par Huo (Schéma 18).



I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me
6-Me, 4-Et, 4,6-Me, 4-OMe
4-CO_2Me, 5-Br, 5-Cl

I.28
R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Cy, Pen
R^2 = Me, Ph, Pr, Bu, *i*-Pr, *t*-Bu

I.29
21 exemples
85-97%

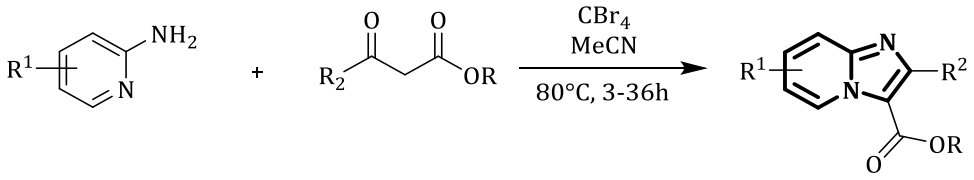
Schéma 17 : Synthèse de Chuah et coll

[25] Abignente, E.; De Caprariis P.; Fattorusso E.; Mayol L. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1875. https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1002/jhet.5570260664

[26] Roslan, I. I.; Ng, K. H.; Chuah, G. K.; Jaenicke, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 364–369. https://doi.org/10.1002/adsc.201501012.

[27] Huo, C.; Tang, J.; Xie, H.; Wang, Y.; Dong, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1016–1019. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00137.

[28] Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3662–3666. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.08.017.



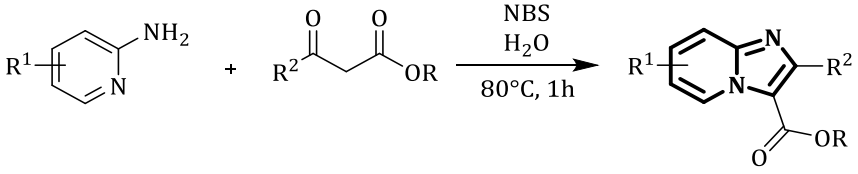
I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me
6-Me, 4-Cl, 5-Cl, 6-Cl

I.28
R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu
R^2 = Me, Ph, Pr

I.29
24 exemples
23-99%

Schéma 18 : Synthèse de Huo et al

Inspiré par cette approche, Telkevar *et coll.* ont développé une méthode utilisant du NBS comme agent d'halogénation et de l'eau comme solvant (Schéma 19). Cette synthèse donne de très bons rendements mais le peu d'exemples développés ne permet pas de savoir si elle est transposable à une large gamme d'aminopyridines et de β-cétoesters.



I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me

I.28
R = Me, Et
R^2 = Me, Ph

I.29
5 exemples
71-94%

Schéma 19 : Synthèse Telvekar et coll

Le mécanisme de cette réaction est un processus en plusieurs étapes, la première étant de générer *in situ* le bromoacétate d'éthyle **I.26**. La suite du mécanisme est identique à celle décrite précédemment avec deux voies différentes. Si la synthèse faisant intervenir CBr_4 (Schéma 20) ne fait pas de distinction entre les deux voies possibles, celle avec $CBrCl_3$ passe au préalable par la formation de l'imine (voie 2) et celle avec le NBS passe par la formation du *N*-pyridinium (voie 1).

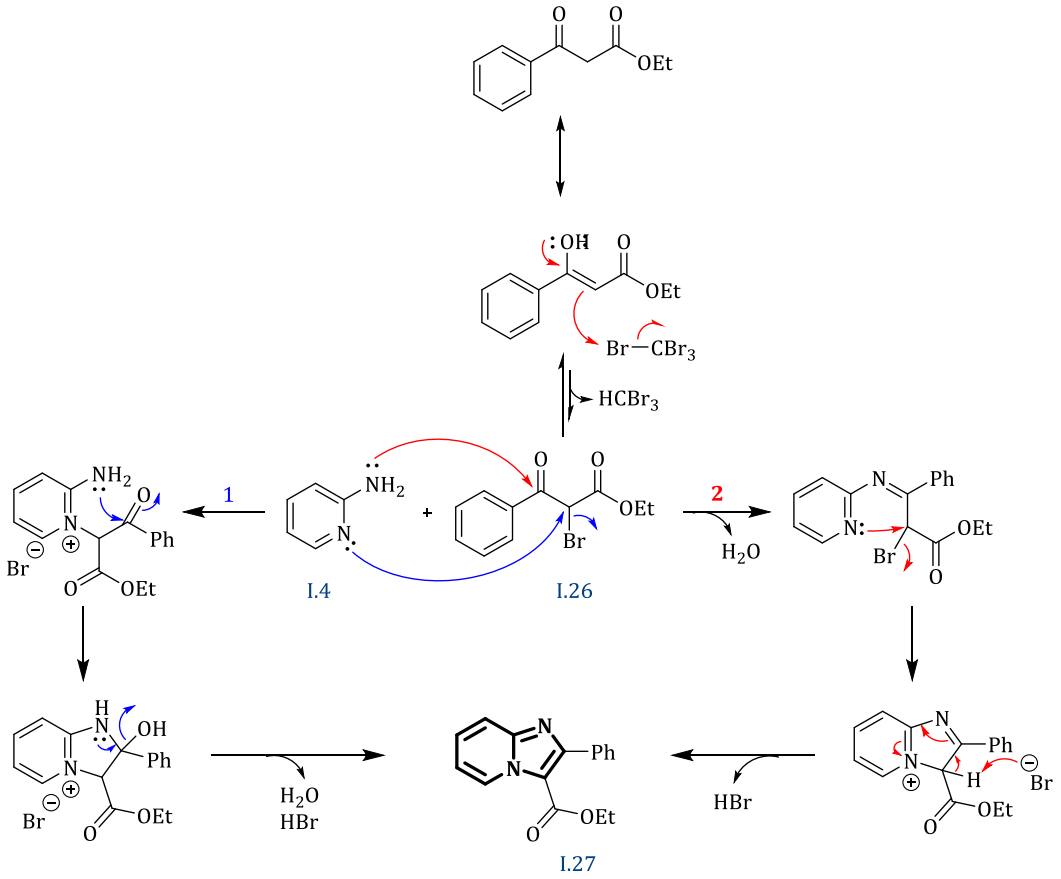


Schéma 20 : Mécanisme synthèse Huo et al[27]

I.2.1.6. Synthèse par activation avec une acide de Lewis

En 2006, Cai *et al* ont développé une méthode de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 2 et 3 par activation micro-ondes avec une catalyse par un acide de Lewis tel que le tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) en solution dans du dichlorométhane[29]. En plus d'obtenir de très bons rendements, cette méthode a pu être étendue à la synthèse d'imidazopyridines plus encombrées **I.32** (Schéma 21).

[29] Cai, L.; Brouwer, C.; Sinclair, K.; Cuevas, J.; Pike, V. W. *Synthesis (Stuttg).* **2006**, 133–145. https://doi.org/10.1055/s-2005-918490.

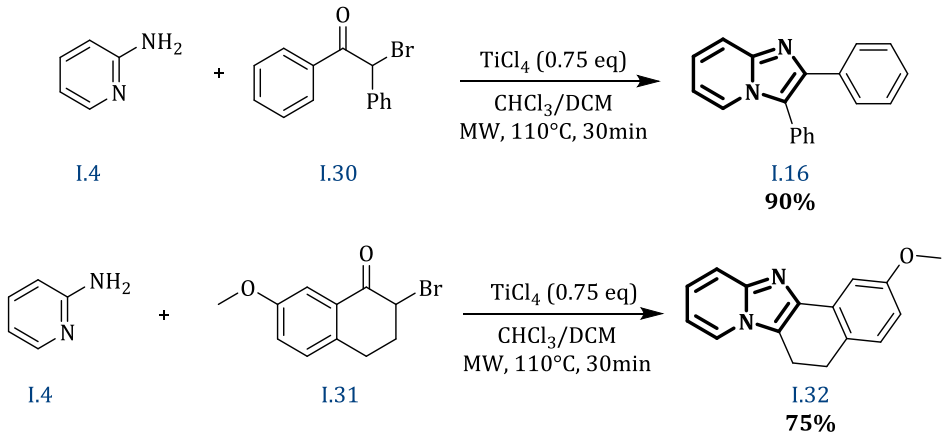


Schéma 21 : Synthèse en présence de tétrachlorure de titane $TiCl_4$

Ici le mécanisme observé correspond à la voie 2 décrite dans le Schéma 4. En plus de son rôle d'acide de Lewis, $TiCl_4$ est aussi un agent de déshydratation très efficace, favorisant la formation de la base de Schiff en piégeant l'eau formée (Schéma 22).

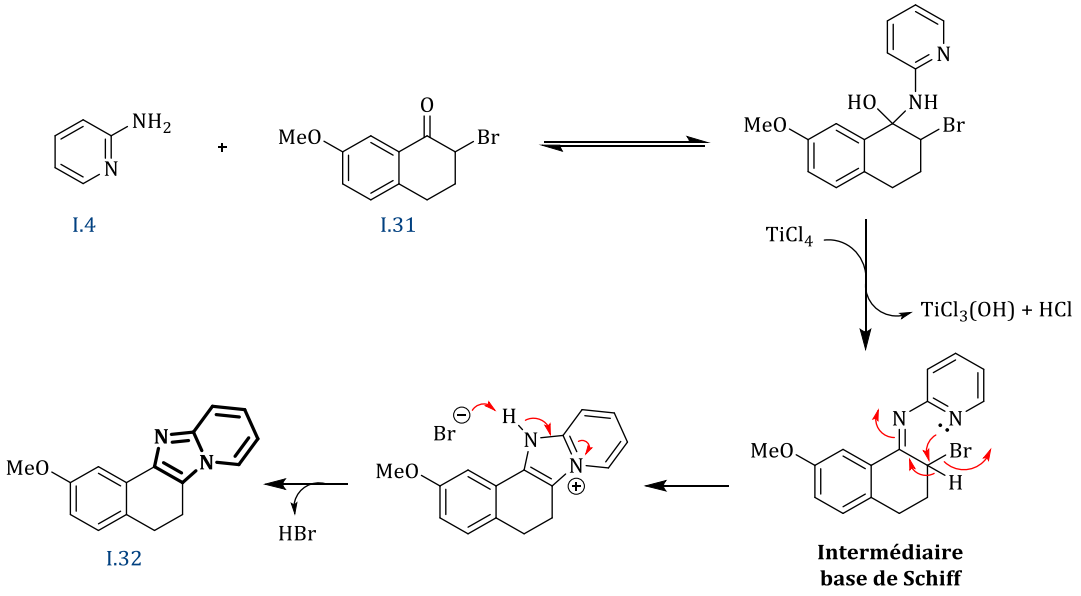


Schéma 22 : Mécanisme de formation des imidazopyridines en présence de $TiCl_4$[29]

Huang *et coll.* ont utilisé, quant à eux, de l'iodure de zinc (II) en quantité catalytique (30 mol%) comme acide de Lewis. La réaction est conduite en présence d'oxygène et de tamis moléculaire dans de l'isopropanol et permet la synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines substituées[30]. L'avantage de cette méthode est la faible toxicité des matières premières et la simplicité de mise en œuvre de la réaction. Si les rendements des produits **I.34** sont bons lorsque les dérivés carbonylés **I.33** sont substitués (Schéma 23), ceux-ci sont plutôt modérés lorsqu'il y a des substituants sur l'aminopyridine (Schéma 24) notamment lorsque ces derniers sont des groupements électroattracteurs tels que le chlore ou le brome. Dans ce dernier cas, aucune réaction n'est observée, même après 18 heures de contact entre les réactifs.

[30] Han, X.; Ma, C.; Wu, Z.; Huang, G. *Synthesis* **2016**, *48*, 351–356. https://doi.org/10.1055/s-0035-1560375.

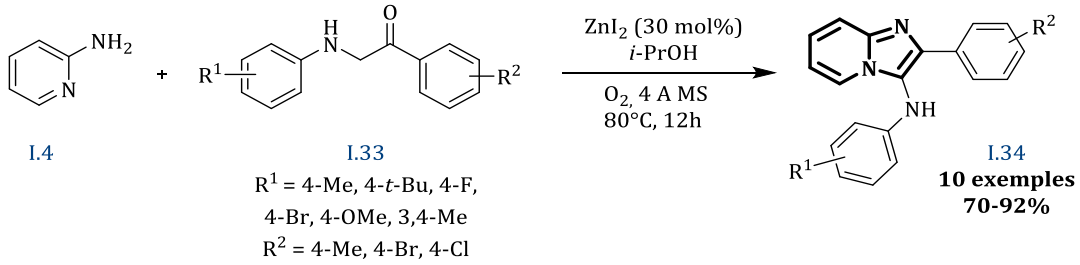


Schéma 23 : Synthèse avec du ZnI_2 - α-amino carbonyles substitués

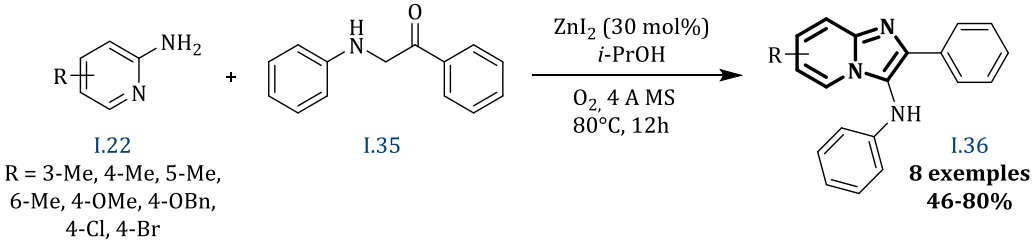


Schéma 24 : Synthèse avec du ZnI_2 - aminopyridines substituées

Mécanistiquement, la présence de l'acide de Lewis ZnI_2 permet d'accélérer la formation de l'imine intermédiaire **A**. Dans la dernière étape c'est l'oxygène, jouant le rôle d'oxydant, qui permet l'aromatisation de l'espèce **B** en imidazo[1,2-*a*]pyridine **I.37** (Schéma 25).

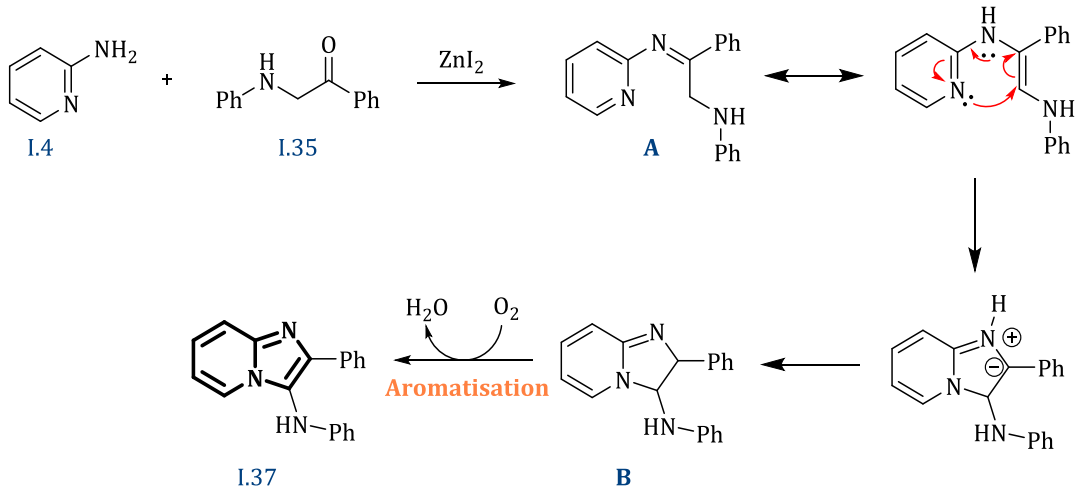
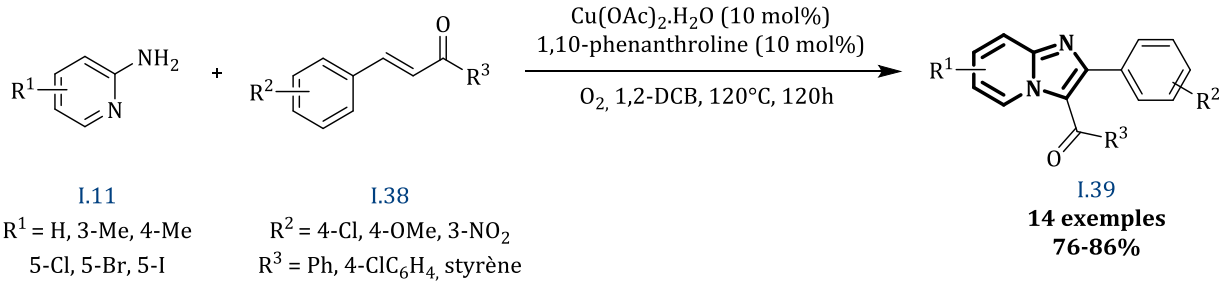


Schéma 25 : Mécanisme avec ZnI_2[30]

I.2.1.7. Synthèse à partir d'accepteurs de Michael

Il existe des exemples dans la littérature où des imidazo[1,2-*a*]pyridines ont été obtenues par réaction entre des oléfines de Michael et des 2-aminopyridines.

Par exemple, dans la méthode décrite par Hajra[31], la réaction entre une 2-aminopyridine et une chalcone **I.38** catalysée par de l'acétate de cuivre en présence d'oxygène permet la formation des 3-acyl imidazopyridines **I.39** avec des rendements compris entre 76 et 86% (Schéma 26).



I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me
5-Cl, 5-Br, 5-I

I.38
R^2 = 4-Cl, 4-OMe, 3-NO_2
R^3 = Ph, 4-ClC_6H_4, styrène

I.39
14 exemples
76-86%

Schéma 26 : Synthèse à partir de chalcones

Dans le mécanisme proposé par les auteurs (Schéma 27), la première étape est une addition de Michael. Elle est suivie par la formation d'un complexe de cuivre (II) cyclique **B**. Une étape d'élimination réductrice permet la formation de la dernière liaison C–N en vue d'obtenir l'intermédiaire **C**. La dernière étape est l'oxydation en imidazopyridine **I.41**.

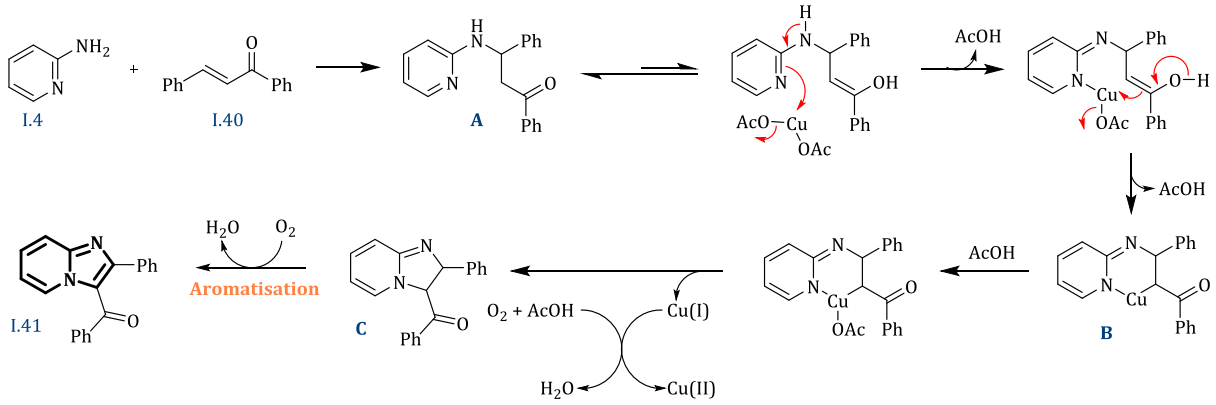
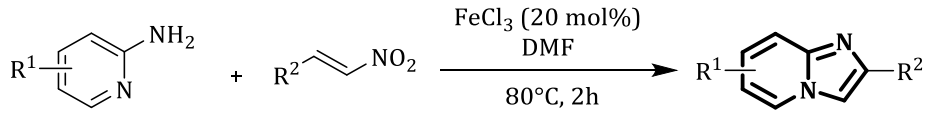


Schéma 27 : Mécanisme avec $Cu(OAc)_2.H_2O$

Les nitrooléfines sont un autre type d'accepteurs de Michael utilisés pour synthétiser des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Santra *et al* l'ont démontré en chauffant au reflux les deux réactifs **I.11** et **I.42** dans du DMF en présence d'une quantité catalytique de $FeCl_3$ anhydre comme acide de Lewis[32]. Les rendements sont bons et différents substituants aromatiques ont été testés (Schéma 28).

[31] Monir, K.; Kumar Bagdi, A.; Mishra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1105–1112. https://doi.org/10.1002/adsc.201300900.
[32] Santra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1065–1070. https://doi.org/10.1002/adsc.201201112.



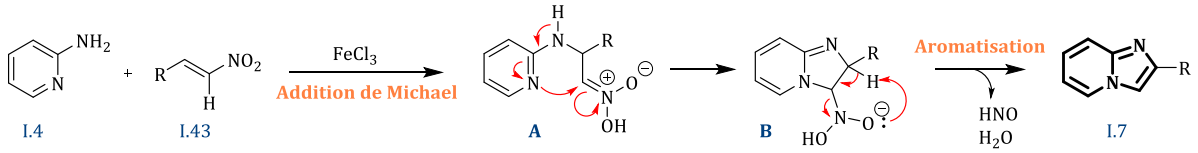
I.11
R^1 = H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 5-Cl, 5-Br

I.42
R^2 = Ar, Alk

I.20
17 exemples
72-84%

Schéma 28 : Synthèse à partir de nitrooléfines

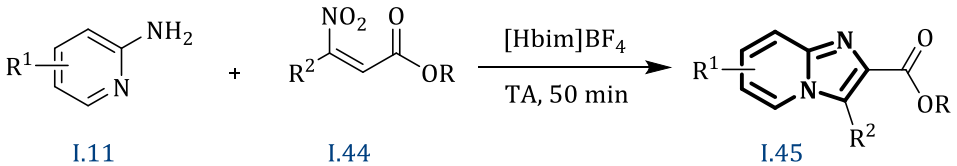
La première étape de cette réaction est une addition de Michael de l'aminopyridine sur la nitrooléfine pour former l'intermédiaire **A**. La présence du Fe^{III} permet d'augmenter l'électrophilie de l'oléfine. L'étape suivante est une cyclisation intramoléculaire pour former l'espèce **B** et enfin l'aromatisation se produit avec le départ de nitroxyle (HNO) et d'eau pour aboutir au composé final **I.7**.



I.4 I.43

Schéma 29 : Mécanisme avec $FeCl_3$[32]

En restant dans la famille des accepteurs de Michael comme réactif, une autre approche est l'utilisation de *β*-nitroacrylates. En 2014, H. M. Meshram *et coll.* ont montré que ce type de molécules pouvait être utilisé comme substrat pour la synthèse d'imidazopyridines[33]. Ici la réaction est effectuée en milieu liquide ionique avec le tétrafluoroborate de *n*-butylimidazolium ([Hbim]BF_4) qui est également un acide de Brønsted (Schéma 30). En plus de conduire aux produits **I.45** avec de bons rendements, cette méthode presente l'avantage d'avoir des conditions réactionnelles douces avec un temps de reaction court et potentiellement un faible impact environnemental.



I.11
R^1 = H, 4-Me, 5-NO_2

I.44
R = Me, Et, *t*-Bu
R^2 = Me, Ph

I.45
11 exemples
70-86%

Schéma 30 : Synthèse à partir de β-nitroacrylates

Le mécanisme proposé est sensiblement le même que celui décrit précédemment avec les nitrooléfines à savoir que la première étape est une addition 1,4 de Michael suivie d'une cyclisation intramoléculaire puis de l'aromatisation du composé par départ de nitroxyle (Schéma 31).

[33] Babu, B. M.; Kumar, G. S.; Thakur, P. B.; Bangade, V. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3473–3477. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.080.

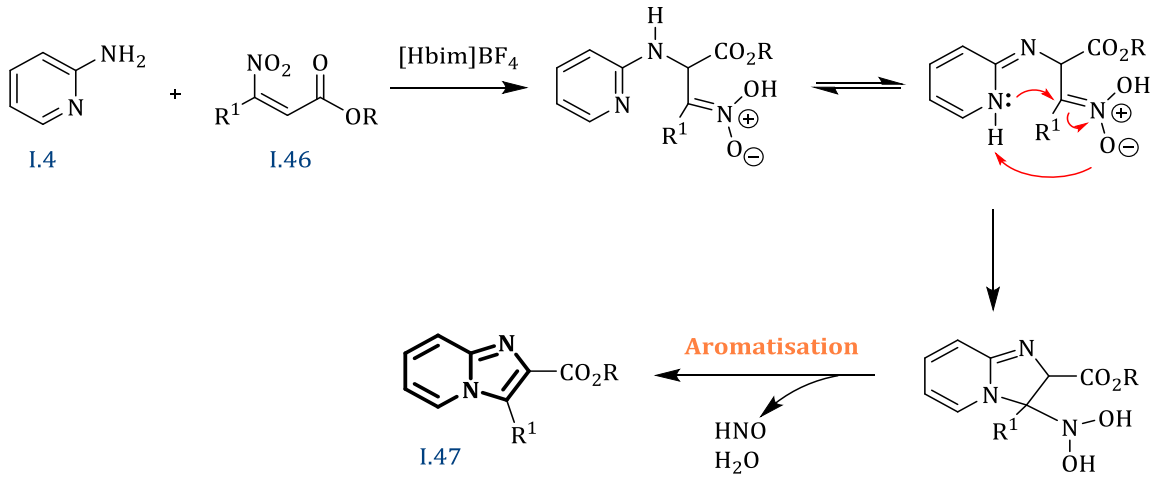


Schéma 31 : Mécanisme avec [Hbim]BF4[33]

Un autre type de précurseur contenant une fonction nitro qui s'est avéré utile dans la synthèse des imidazopyridines est les acétates de nitroalcènes **I.48**. Le composé **I.48** est mélangé avec de l'aminopyridine dans du méthanol et chauffé doucement à 30 °C[34]. Cette méthode de synthèse décrite par le groupe de I. N. N. Namboothiri permet d'accéder à des composés d'intérêt pharmaceutique tels que le zolpidem et l'alpidem. Les rendements obtenus vont de 63 à 96% en fonction des substituants (Schéma 32).

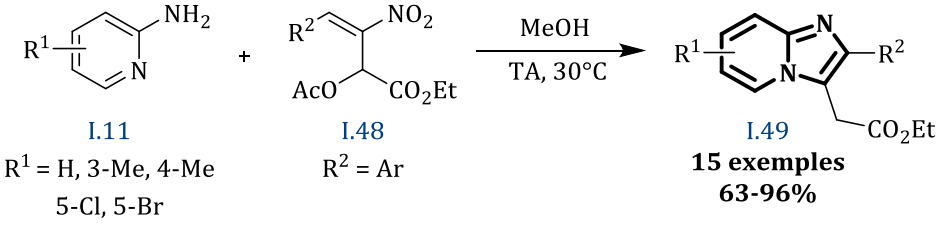


Schéma 32 : Synthèse à partir de nitroalcènes de type Morita-Baylis-Hillman

I.2.1.8. Synthèse à partir d'alcynes

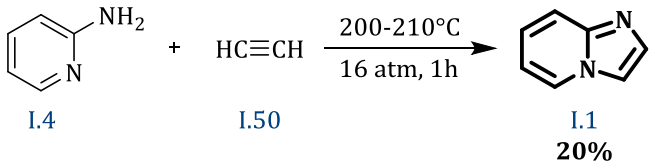
Les alcynes représentent une autre famille intéressante de précurseurs car ils sont très utilisés dans les réactions catalysées par des métaux. Cette caractéristique en fait donc de bons candidats pour la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'aminopyridines.

La première synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'un alcyne a été décrite en 1983 par Voronov *et coll.* en chauffant de l'acétylène avec de la 2-aminopyridine pendant 1h à 200-210 °C et sous une pression de 16 atm[35]. Cette réaction a permis d'obtenir le composé **I.1** avec 20% de rendement (Schéma 33).

---

[34] Nair, D. K.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4580–4583. https://doi.org/10.1021/ol3020418.

[35] Andriyankov, M. A.; Skvortsova, G. G.; Voronov, V. K. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. **1983**, 19, 2459.

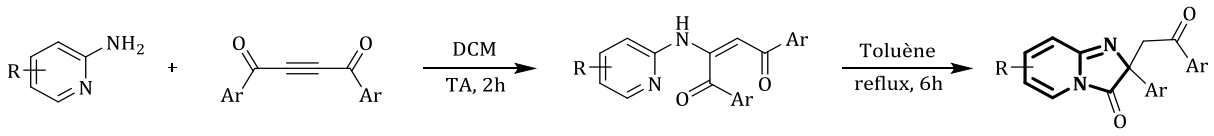


I.4 I.50 I.1
20%

Schéma 33 : Synthèse de Voronov

Depuis, plusieurs méthodes mettant en œuvre des alcynes et faisant intervenir des métaux ont été décrites dans la littérature. Ci-dessous sont détaillées les principales d'entre elles permettant d'obtenir différents types d'imidazo[1,2-*a*]pyridines.

En 2007, le groupe d'Adib s'est appuyé sur cette méthode pour synthétiser des imidazo[1,2-*a*]pyridin-3(*2H*)-ones **I.52** à partir de 2-aminopyridines et de dérivés d'acétylène diones **I.51** [36]. La réaction se fait en deux temps avec la formation de l'intermédiaire **A** résultant d'une addition de Michael, suivie par une réaction de cyclisation. Elle a pour particularité de conduire à une migration du motif aromatique conduisant ainsi à la formation d'un centre carboné quaternaire. Les rendements obtenus sont supérieurs à 94% (Schéma 34).



I.22
R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me

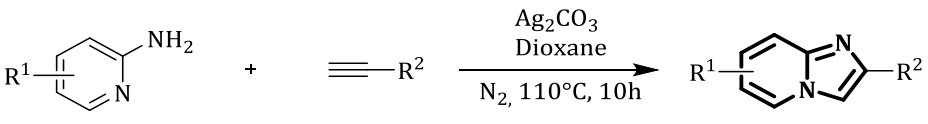
I.51
Ar = Ph, 4-Me-C_6H_4, 2,5-Me_2-C_6H_3

A

I.52
9 exemples
94-98%

Schéma 34 : Synthèse à partir d'acétylènes diones

En 2011, Lei *et coll.* ont réalisé un couplage oxydant avec du carbonate d'argent à partir d'un alcyne vrai, le phénylacétylène et d'aminopyridine[37]. Cette méthode de synthèse donne accès à un grand nombre d'imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.20** substituées aussi bien sur le noyau pyridine que sur le noyau imidazole, cependant les rendements sont très substrats dépendants (Schéma 35). En effet les rendements les plus faibles sont observés lorsque les aminopyridines sont substituées par des groupements encombrés ou lorsque le groupement R^2 correspond à des hétéroaryles ou à des chaînes alkyles.



I.11
R^1 = H, 4-Me, 5-Me, 6-Me 5-Cl, 5-Br, 5-I, 5-Im, Ar

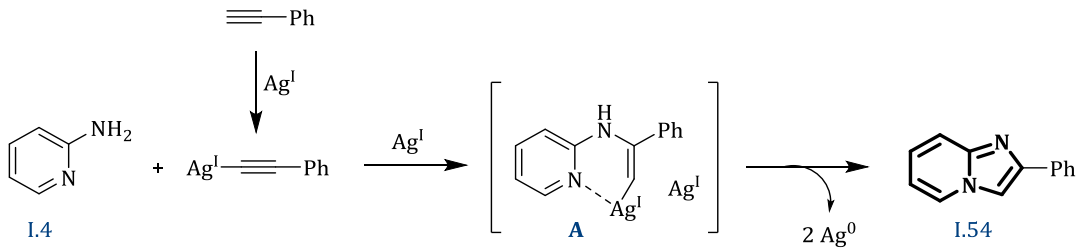
I.53
R^2 = Ar, Hétéroaryl, Alk

I.20
22 exemples
14-77%

Schéma 35 : Synthèse avec Ag_2CO_3

[36] Adib, M.; Mahdavi, M.; Abbasi, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3217–3220. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.021.
[37] He, C.; Hao, J.; Xu, H.; Mo, Y.; Liu, H.; Han, J.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11073–11075. https://doi.org/10.1039/c2cc35927h.

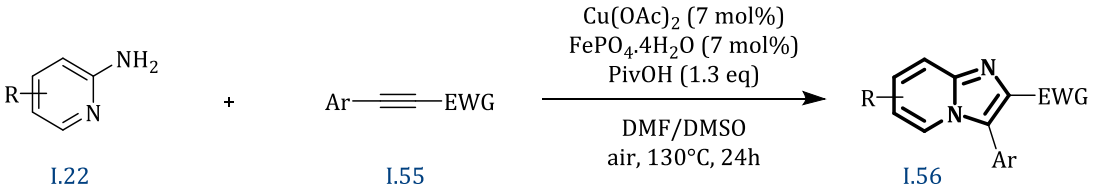
Cette méthode de synthèse ne permet d'obtenir que des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 2. En effet, les auteurs proposent la formation d'un intermédiaire **A** résultant formellement de l'addition régiosélective à la fois de l'amine et du cation Ag^+ sur l'alcyne (Schéma 36). L'étape d'élimination réductrice permet la formation de l'imidazopyridine **I.54**. Cependant, cette réaction nécessite la présence d'un équivalent de sel d'argent.



I.4 **A** I.54

Schéma 36 : Mécanisme couplage oxydant avec Ag_2CO_3[37]

En utilisant cette fois un couplage oxydant croisé avec double catalyse au cuivre et au fer, en 2012, Liu *et coll.* ont proposé une méthode de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'alcynes disubstitués **I.55** comportant un groupement électroattracteur tel qu'une fonction cétone ou ester [38]. Plusieurs exemples de produits **I.56** ont été préparés avec des rendements allant de 30 à 92% (Schéma 37).



I.22
R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me
6-Me, 3-Ph, 4-CO_2Me,
4-naphtyl

I.55
EWG = CO_2*i*-Pr, CO_2Bn,
COMe, CO_2Et
Ar = Ph, 4-OMe-C_6H_4, 4-*t*Bu-C_6H_4,
4-Br-C_6H_4, 3,5-CF_3-C_6H_4
3-py, 2-thiophène

I.56
20 exemples
30-92%

Schéma 37 : Synthèse décrite par Liu et al

Une excellente régiosélectivité est observée dans cette réaction (Schéma 38). On peut expliquer cela par le fait que le cuivre est coordonné avec l'atome d'azote endocyclique de l'aminopyridine comme décrit dans la première étape du mécanisme. Ce mode de coordination entre une espèce de cuivre (II) et une aminopyridine a été décrit par le groupe de Garnovsky dès 1988[39]. L'étape suivante est la *cis*-aminocupration qui pourrait passer par l'état de transition **C** pour conduire à un intermédiaire Cu^{II} **D**. La déprotonation conduit ensuite à l'intermédiaire **E** qui peut en outre être oxydé en un intermédiaire Cu^{III} **F**. L'élimination réductrice peut alors avoir lieu pour délivrer le

[38] Zeng, J.; Tan, Y. J.; Leow, M. L.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4386–4389. https://doi.org/10.1021/ol301858j.
[39] Garnovsky, D. A.; Sadimenko, A. P.; Osipov, O. A.; Garnovsky, A. D.; Antsishkina, A. S.; Porai-Koshits, M. A. *Inorganica Chim. Acta* **1989**, *160*, 177–182. https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)80583-6.

produit **I.58** avec formation simultanée de Cu^{I}. Le cuivre passerait donc par trois états d'oxydation dans cette réaction.

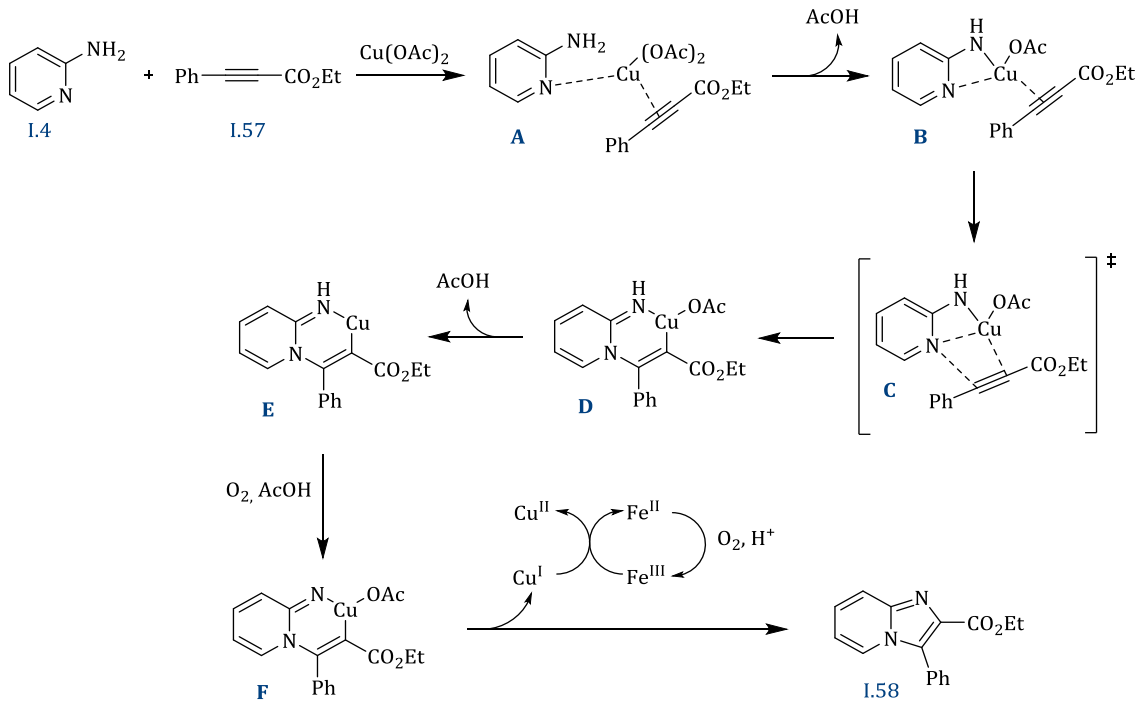


Schéma 38 : Mécanisme synthèse Liu et coll[39]

En 2016, Hajra *et coll.* ont développé une méthode de synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées à partir d'alcynes[40]. Ce couplage oxydant fait aussi intervenir de l'acétate de cuivre ($Cu(OAc)_2.H_2O$) en quantité catalytique et de l'iode en quantité stœchiométrique. Cette méthode donne accès à des 2-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **I.59** si l'alcyne utilisé est un alcyne vrai (Schéma 39). Plusieurs exemples sont décrits et les rendements obtenus sont bons.

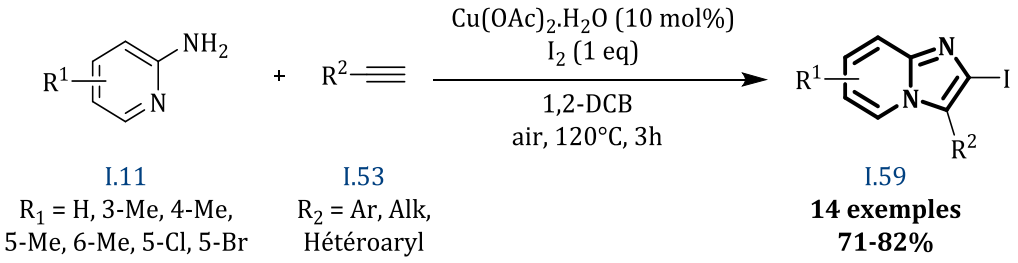


Schéma 39 : Synthèse d'Hajra et al à partir d'un alcyne vrai

La première étape du mécanisme est la réaction de l'iode avec le phénylacétylène pour former l'iodoalcyne **A,** puis le cuivre se coordonne à la triple liaison et la pyridine attaque le carbone adjacent au groupe phényl (Schéma 40). Les auteurs proposent le passage par un complexe hexacyclique **C** de cuivre III, lequel subit une élimination

[40] Samanta, S.; Jana, S.; Mondal, S.; Monir, K.; Chandra, S. K.; Hajra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5073–5078. https://doi.org/10.1039/C6OB00656F.

réductrice. Le Cuivre Cu^{I} ainsi formé est réoxydé en Cu^{II} permettant de régénérer l'espèce catalytique et d'obtenir le composé **I.61.**

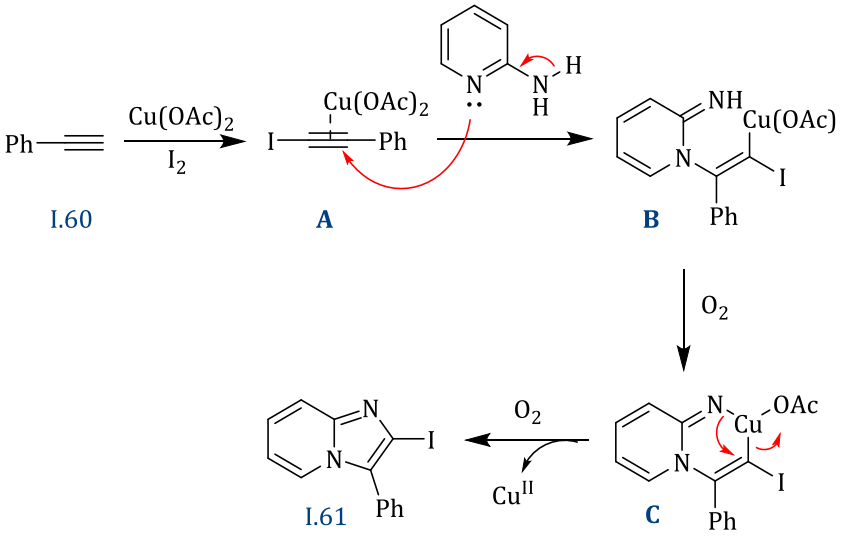


Schéma 40 : Mécanisme à partir de phénylacétylène[40]

Cette synthèse peut être transposée à des 1,2-diarylacétylènes symétriques **I.62** en vue d'obtenir les produits diarylés **I.63** (Schéma 41). Certes, seuls trois exemples sont décrits dans la littérature mais les rendements obtenus sont bons. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle n'est pas applicable à des systèmes dissymétriques. En effet, lorsque des réactifs dissymétriques sont utilisés un mélange de régioisomères difficiles à séparer est obtenu[40].

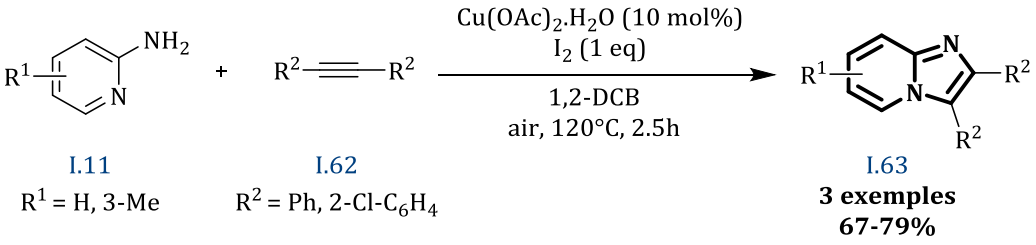
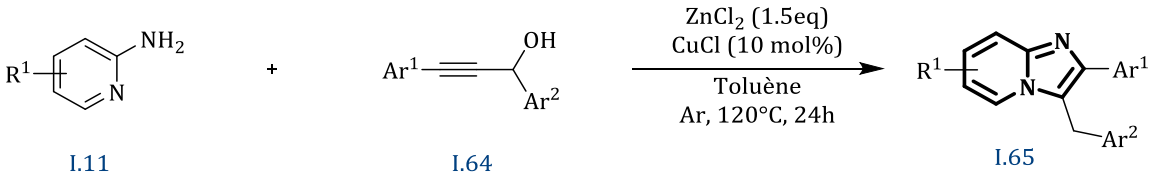


Schéma 41 : Synthèse d'Hajra et coll à partir de diaryles acétylènes

Récemment, le groupe de Lin a travaillé sur la synthèse d'imidazopyridines à partir d'alcools propargyliques **I.64** par réaction tandem amination/cycloisomérisation[41]. Cette méthode de synthèse permet d'avoir accès à des imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées **I.65** avec des rendements allant de 40 à 80% (Schéma 42). La réaction est catalysée par le chlorure de cuivre(I) et nécessite un excès de chlorure de zinc.

[41] Liu, P.; Deng, C. L.; Lei, X.; Lin, G. Q. *European J. Org. Chem.* **2011**, 7308–7316. https://doi.org/10.1002/ejoc.201101053.



I.11
R^1 = H, 5-Me, 5-Cl, 5-Br, 3-MeO, 3-F

I.64
Ar^1 = Ph, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-MeO_2C-C_6H_4, 2-thienyl, 3-Cl-C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4
Ar^2 = Ph, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 3-Cl-C_6H_4

I.65
18 exemples
40-81%

Schéma 42 : Synthèse à partir d' alcools propargyliques

Mécanistiquement, la première étape de la réaction consiste à former le cation propargylique **A**[42]. Après réaction avec la 2-aminopyridine, l'amine intermédiaire **B** réagit par une cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo-dig* catalysée par CuCl. Après protonolyse du complexe de cuivre et isomérisation, on obtient l'imidazopyridine **I.67** (Schéma 43).

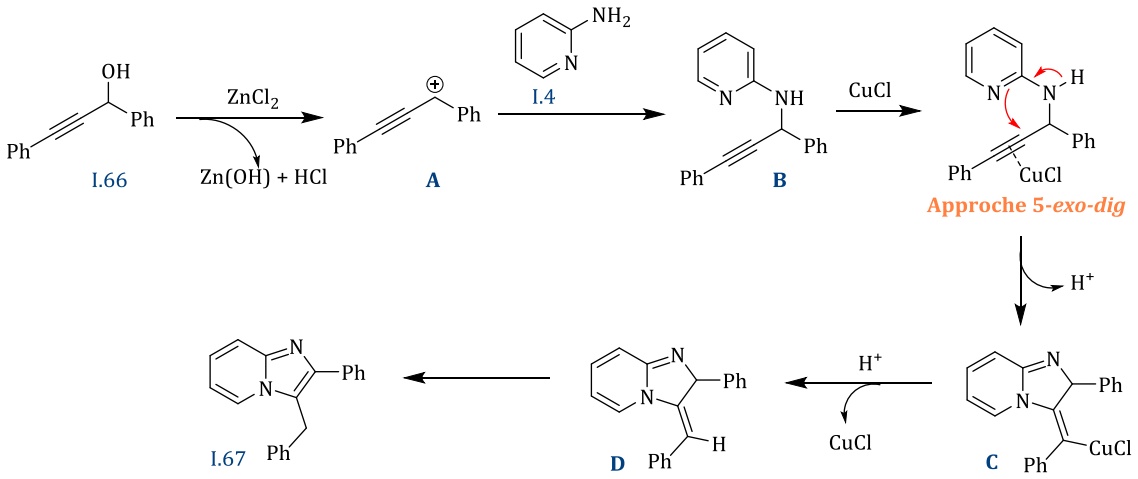


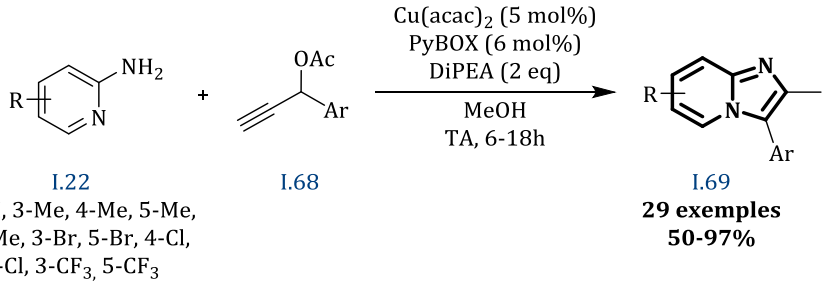
Schéma 43 : Mécanisme avec des alcools propargyliques[41]

La synthèse d'imidazopyridines disubstituées à partir d'alcools propargyliques a également été utilisée par Cheng *et al*[43]. Cette méthode de synthèse fait intervenir du diacétylacétonate de cuivre(II) en quantité catalytique associé à un ligand, le PyBOX. Les rendements obtenus vont de 50 à 97% pour les produits **I.69** (Schéma 44). La limite de cette réaction est rencontrée lorsque la pyridine est substituée par un groupement en α de l'azote. Dans ce cas, aucune réaction n'est observée, cela étant probablement dû à la gêne stérique.

---

[42] (a) Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783–7786. https://doi.org/10.1021/jo070983j. (b) Liu, Y.; Song, Z.; Yan, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 409–412. https://doi.org/10.1021/ol062766v. (c) Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323–4326. https://doi.org/10.1021/ol701886e. (d) Chernyak, D.; Gadamsetty, S. B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307–2310. https://doi.org/10.1021/ol8008705. (e) Chernyak, D.; Skontos, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242–3245. https://doi.org/10.1021/ol1011949. (f) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538–5541. https://doi.org/10.1021/ol1024794.

[43] Cheng, C.; Ge, L.; Lu, X.; Huang, J.; Huang, H.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6866–6874. https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.013.



I.22
R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 4-OMe, 3-Br, 5-Br, 4-Cl, 5-Cl, 3-CF_3, 5-CF_3

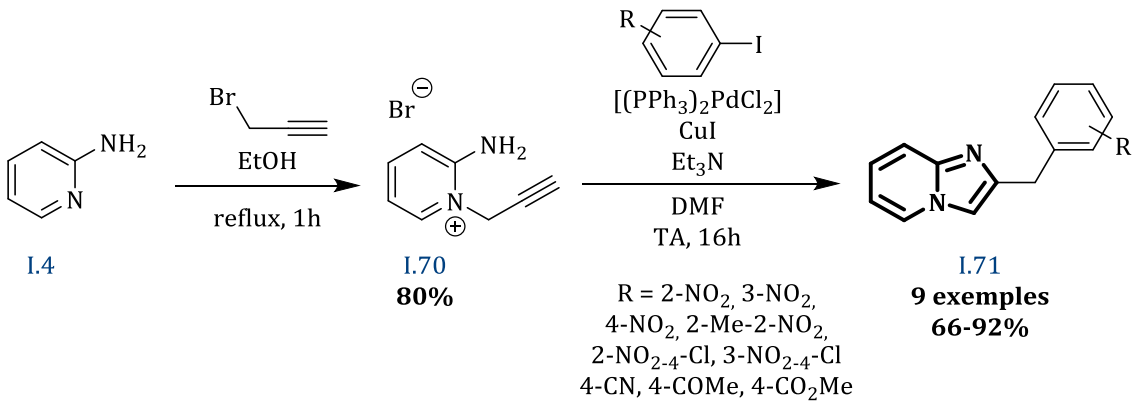
I.68

I.69
29 exemples
50-97%

Schéma 44 : Synthèse de Cheng et al

Pour terminer cette partie sur les synthèses d'imidazopyridines à partir d'alcynes, sont présentées ci-dessous deux synthèses se déroulant en deux étapes, la première étape étant l'alkylation de l'azote de la pyridine pour former un sel de pyridinium et la deuxième étape étant la cyclisation.

En 2008, Bakherad *et al* ont développé une méthode de synthèse des 2-benzylimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de 2-aminopyridines et de bromure de propargyle[44]. Le sel de pyridinium **I.70** est isolé préalablement et ensuite, mis en réaction avec un iodure d'aryle en présence d'une quantité catalytique de cuivre et de palladium. Le produit obtenu après un couplage de Sonogashira, cyclise spontanément pour former les 2-benzylimidazopyridines **I.71** avec des rendements allant de 66 à 92% (Schéma 45).



I.4

I.70
80%

R = 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 2-Me-2-NO_2, 2-NO_{2-4}-Cl, 3-NO_{2-4}-Cl 4-CN, 4-COMe, 4-CO_2Me

I.71
9 exemples
66-92%

Schéma 45 : Synthèse via un couplage de Sonogashira

La limite de cette réaction est qu'elle nécessite des iodures d'aryles substitués par des groupements électroattracteurs tels que NO_2, CN ou CO_2Me. Des essais ont prouvé qu'avec du *p*-anisole ou de l'iodobenzène, la réaction ne se faisait pas ou conduisait à la formation de la 2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine[44].

En s'inspirant de cette méthode, C. E. Willans et B. N. Nguyen ont développé une nouvelle voie de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.72** rapide et efficace dans des

[44] Bakherad, M.; Nasr-isfahani, H.; Keivanloo, A.; Doostmohammadi, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3819–3822. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.141.

conditions ambiantes, aqueuses et sans métal[45]. Les rendements sont supérieurs à 91% voire quantitatifs (Schéma 46).

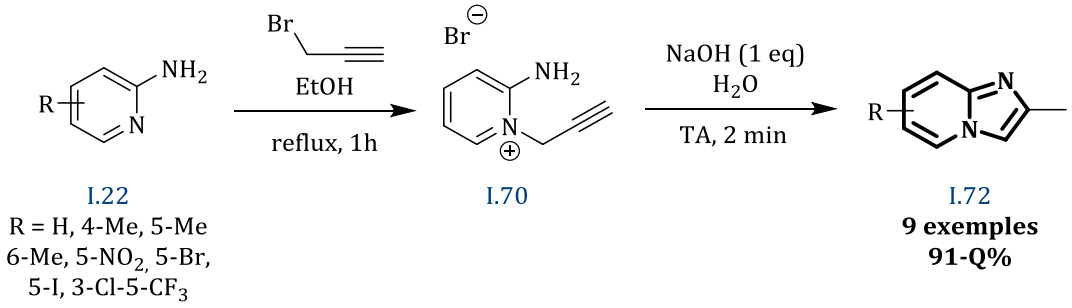


Schéma 46 : Cyclisation en milieu basique

Le mécanisme de la réaction a été étudié par deutériation des hydrogènes mobiles (Schéma 47). La première étape est une isomérisation alcyne/allène **A** et **B** induite par la base. La présence du motif pyridinium sur méthylène propargylique rend les protons beaucoup plus acides. Il s'ensuit alors une cyclisation de type Nazarov et une tautomérisation pour obtenir le produit souhaité **I.73** avec un groupement méthyle entièrement deutéré. La base joue un double rôle de catalyseur et pour l'isomérisation en allène et de réactif pour éliminer le sous-produit DBr.

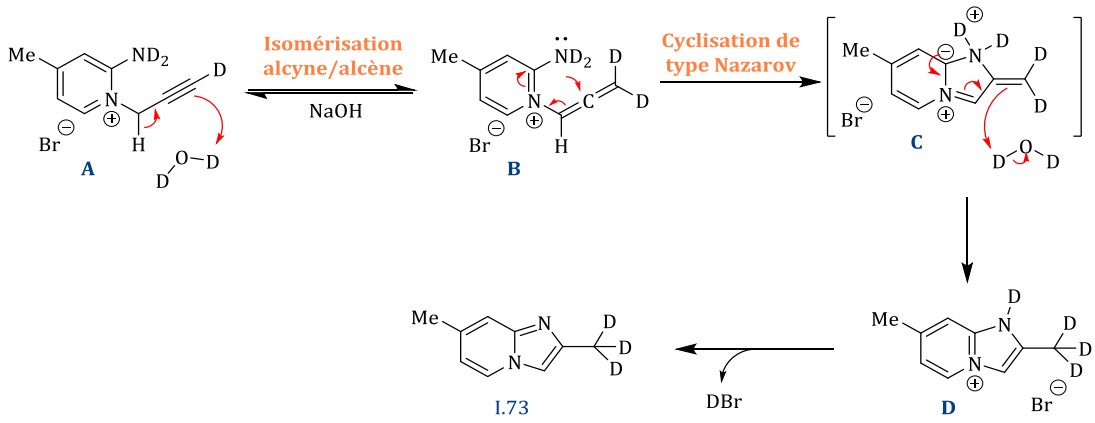


Schéma 47 : Mécanisme de cyclisation avec NaOH[45]

L'avantage de cette synthèse est qu'elle est éco-compatible et qu'elle a été transposée à l'échelle de 10 g avec des rendements quantitatifs. L'inconvénient est que la méthode n'est décrite qu'avec un groupement méthyle en position 2.

I.2.1.9. Synthèse à partir d'alcènes

Durant leur étude sur la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'alcynes, Hajra *et coll.* ont également développé quelques réactions dans des conditions similaires mais à partir d'alcènes **I.74** (Schéma 48)[40]. Un des points essentiel de cette réaction est qu'en fonction de la quantité d'iode utilisée, il est possible de former l'une ou l'autre des

[45] Chapman, M. R.; Kwan, M. H. T.; King, G. E.; Kyffin, B. A.; Blacker, A. J.; Willans, C. E.; Nguyen, B. N. Rapid, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4623–4627. https://doi.org/10.1039/C6GC01601D.

imidazopyridines **I.75** et **I.18**. En effet si, comme précédemment, l'iode est utilisé en quantité stœchiométrique, les 3-iodo-imidazopyridines sont obtenues. Au contraire, si l'iode est utilisé en quantité sous stœchiométrique, c'est la formation de d'imidazopyridines uniquement substituées en position 2 qui sont observées (Schéma 49).

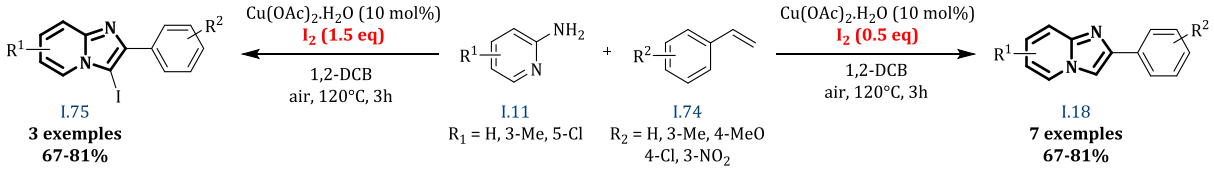


Schéma 48 : Synthèse à partir d'alcènes monosubstitués

Le mécanisme de formation de l'un ou l'autre de ces produits débute par la formation d'un iodonium résultant de l'action de l'iode sur l'alcène. L'amine peut alors attaquer le centre carboné le plus substitué (contrôle de charge). L'étape de cyclisation va ensuite se faire par substitution nucléophile puis l'oxydation à l'air va permettre l'aromatisation pour obtenir le composé **I.54**. La 3-iodo-2-imidazopyridine **I.77** sera obtenu si l'iode est introduit en quantité stœchiométrique.

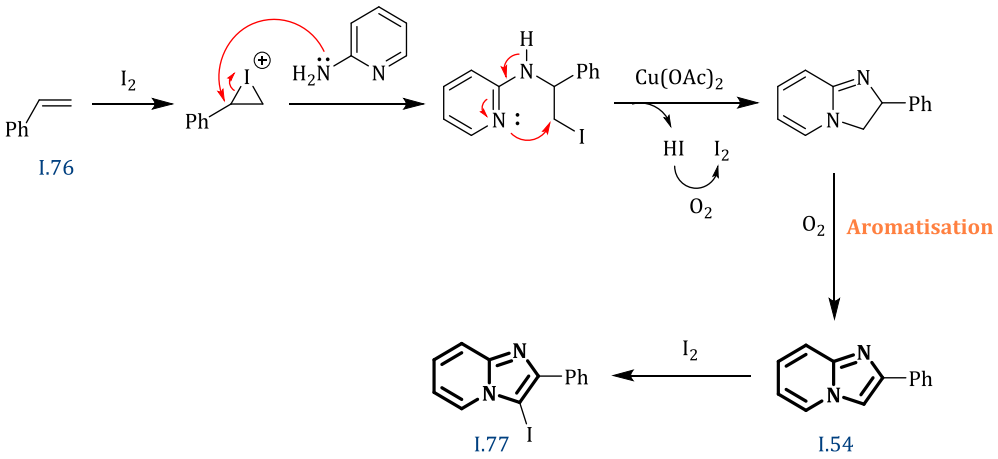


Schéma 49 : Mécanisme à partir du styrène[40]

Cette méthode de synthèse à partir d'alcènes, la seule existante à ce jour, permet la formation régiosélective de 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines. C'est un réel avantage car la présence d'un halogène permettra ensuite de pouvoir réaliser des couplages faciles avec des dérivés aromatiques.

I.2.1.10. Synthèse par cyclisation intramoléculaire

Plusieurs groupes se sont attelés à la synthèse de pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles que l'on peut également appeler benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine. Ces composés sont obtenus par couplage oxydant à partir de dérivés de *N*-phénylpyridin-2-amines.

En 2010, le groupe de Zhu a utilisé un système catalytique à deux métaux pour former ces composés[46]. L'utilisation d'acétate de cuivre(II) et de nitrate de fer(III) nonahydraté a permis d'obtenir les benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.79** avec des rendements allant de 24 à 96% (Schéma 50). Si la plupart des rendements sont supérieurs à 62%, les temps de réaction sont souvent longs avec une moyenne de 38 heures.

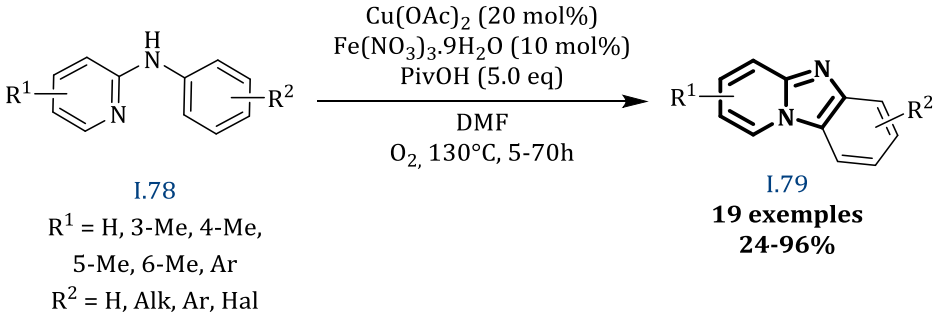


Schéma 50 : Synthèse proposée par Zhu et al

Deux mécanismes sont explicités, l'un sans fer et l'autre avec du fer (Schéma 51). Les auteurs expliquent que la présence du fer permet d'accélérer la cinétique de la réaction en augmentant l'électrophilie de l'espèce cuivrée. Les deux mécanismes diffèrent uniquement par la séquence permettant la formation du cupro-cycle.

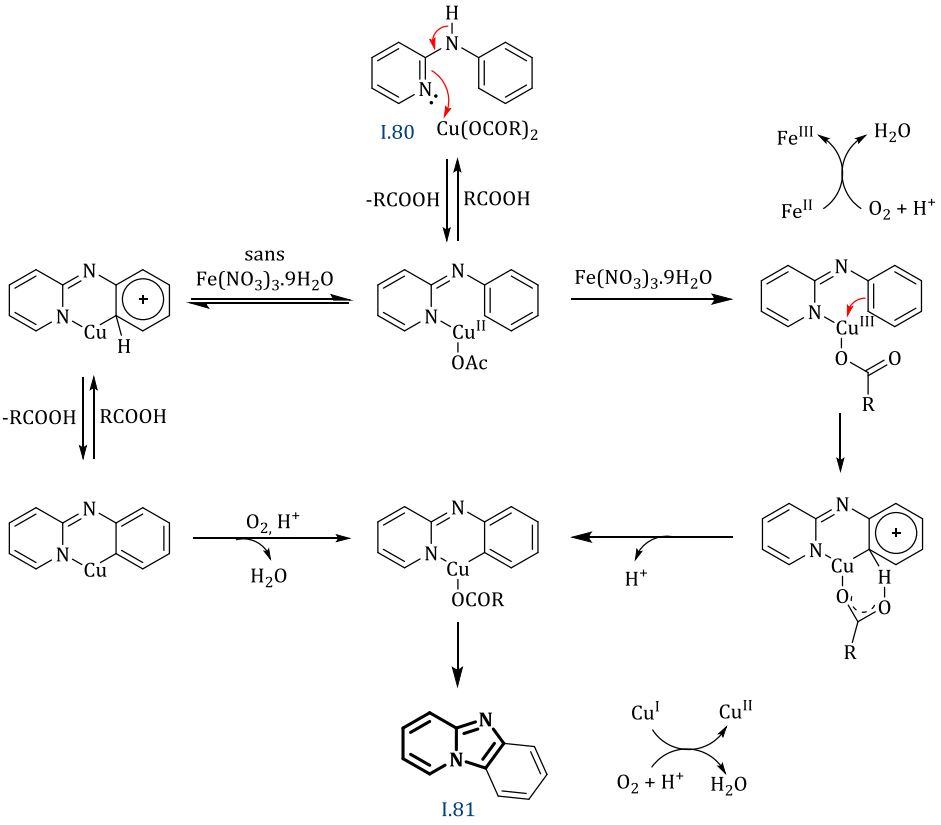
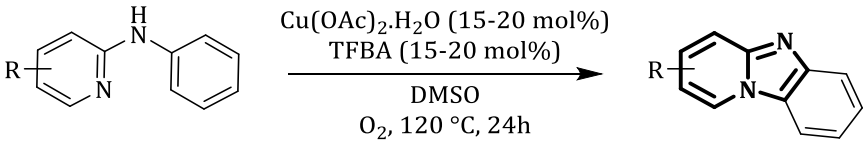


Schéma 51 : Mécanisme proposé par Zhu et al[46]

[46] Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217–13219. https://doi.org/10.1021/ja1067993.

L'année suivante, Maes *et coll.* ont publié la synthèse de ces mêmes composés **I.83** en utilisant également du cuivre(II) comme catalyseur mais associé à l'acide 3,4,5-trifluorobenzoïque[47]. Les auteurs ont constaté que lorsque l'acide était introduit en quantité stœchiométrique les rendements chutaient considérablement. Les rendements sont plutôt modérés et les meilleurs d'entre eux sont obtenus avec des groupements électroattracteurs, plus particulièrement les halogènes tels que le chlore et le fluor.



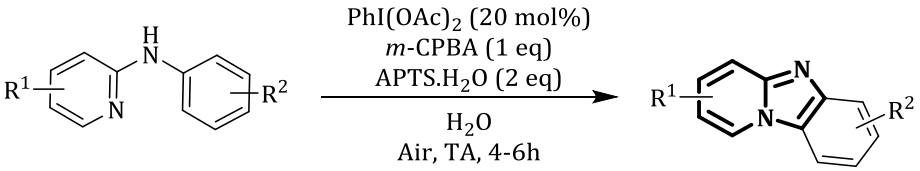
I.82
R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 4-Cl, 4-CF_3, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 3-CO_2Et, 4-CO_2Et

I.83
16 exemples
31-98%

Schéma 52 : Synthèse de Maes et coll

Bien que les deux méthodes décrites précédemment donnent des rendements convenables, celles-ci ont quelques inconvénients. En effet, les températures de réaction sont élevées, la présence d'un ballon d'oxygène est indispensable et la nature des substituants, particulièrement sur le noyau pyridine, influent sur le résultat final de la réaction.

C'est pourquoi, en 2014, Das *et coll.* ont développé une méthode alternative de synthèse de ces composés **I.79** à partir de *N*-phénylpyridin-2-amines **I.78** en présence d'iode hypervalent, d'acide métachloroperbenzoïque et d'acide *p*-toluènesulfonique hydraté[48]. L'avantage de cette méthode de synthèse est qu'elle se fait dans l'eau, à température ambiante, avec des temps de réaction relativement réduits et sous air. Les rendements obtenus sont supérieurs à 80% et la présence de substituants sur les noyaux pyridine ou phényle n'a pas d'influence notable (Schéma 53).



I.78
R^1 = H, 5-Br, 6-Me
R^2 = H, Alk, Ar, Hal

I.79
19 exemples
80-99%

Schéma 53 : Synthèse de Das et coll

Cette réaction a été appliquée à la synthèse de dérivés de benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]isoquinoléines et de benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]quinoléines **I.85** avec de bons rendements compris entre 72 et 95% (Schéma 54).

---

[47] Masters, K.-S.; Rauws, T. R. M.; Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B.; Maes, B. U. W. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 6315–6320. https://doi.org/10.1002/chem.201100574.

[48] Rao, D. N.; Rasheed, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25600–25604. https://doi.org/10.1039/C4RA02279C.

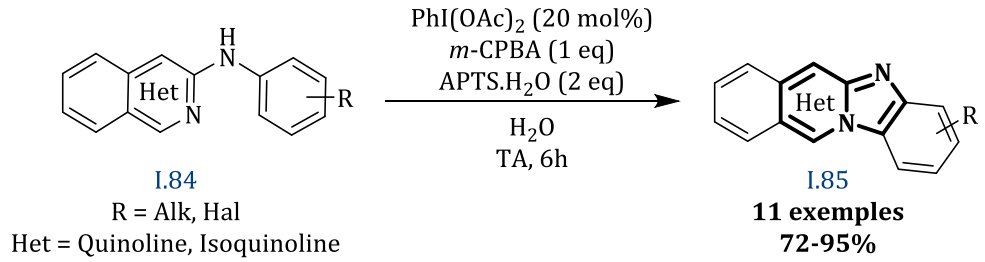


Schéma 54 : Synthèse à partir de quinoléine et d'isoquinoléine

D'un point de vue mécanistique, l'espèce PhI(OH)OTs formée à partir de $PhI(OAc)_2$ et de l'APTS va générer *in situ* l'intermédiaire **A**. Cet intermédiaire pourra ensuite cycliser intramoléculairement avec un départ de proton (Schéma 55).

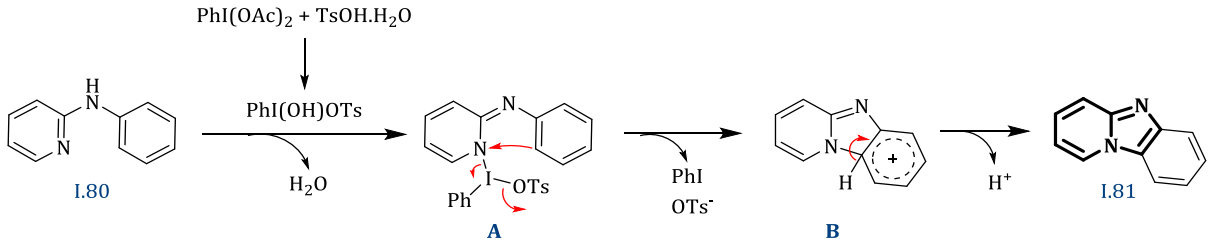


Schéma 55 : Mécanisme avec PhI(OAc)₂[48]

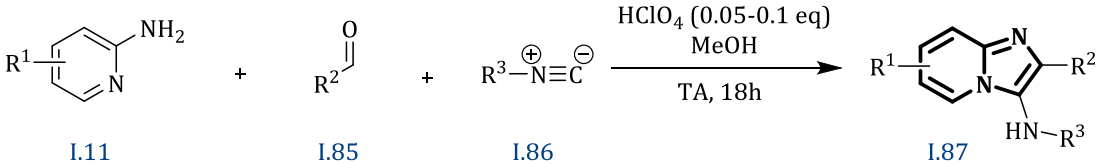
I.2.1.11. Réactions multicomposants

Les réactions multicomposants (MCR) constituent une autre approche intéressante pour la synthèse des imidazopyridines. Ces méthodes sont en général plus convergentes et elles permettent d'obtenir une plus grande variété de composés étant donné qu'elles impliquent au moins trois réactifs différents apportant chacun leur contribution au squelette carboné.

- *A partir d'isonitriles*

En 1998, une réaction de type Ugi, développée par Bienayme *et al* a conduit à des imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.87** substituées par un groupe amine impliquant une 2-aminopyridine, un aldéhyde **I.85** et un isonitrile **I.86** comme réactifs[49]. Les rendements rapportés vont de 40 à 98%.

[49] Bienayme, H.; Bouzid. K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234–2237. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2234::AID-ANIE2234>3.0.CO;2-R



I.11 — R^1 = H, 4,6-Me, 3,5-Br, 5-Cl, 3-OBn, 5-$CONH_2$, Ar

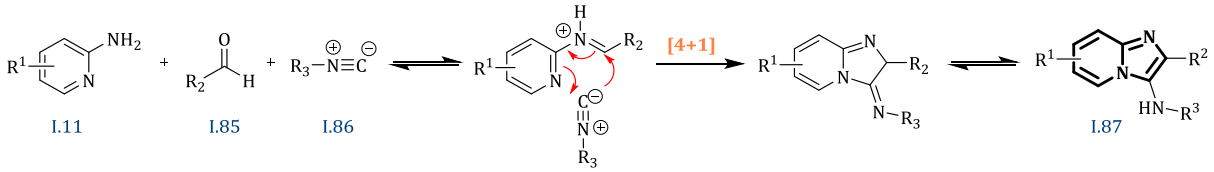
I.85 — R^2 = Ar, Hétéroar, Alk

I.86 — R^3 = Ar, Hétéroar, Alk

I.87 — **23 exemples, 40-98%**

Schéma 56 : Synthèse de Ugi par Bienyame

La première étape de la réaction est la formation d'un iminium à partir de la 2-aminopyridine **I.11** et de l'aldéhyde **I.85** (Schéma 57). L'étape clé est une cyclisation de type [4+1] permettant d'obtenir la 2-amino-imidazopyridine **I.87** après prototropie.

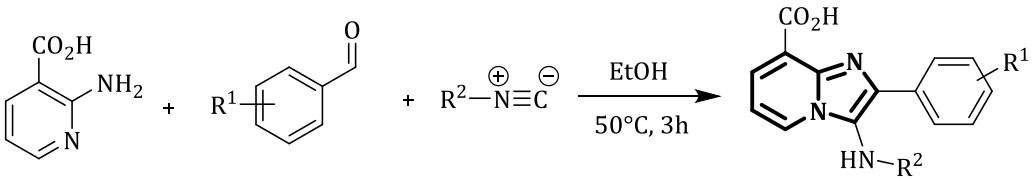


I.11 I.85 I.86 I.87

Schéma 57 : Mécanisme général réaction de type Ugi[49]

En 2006, en s'inspirant du même schéma réactionnel, Shaabani *et al* ont réalisé cette même réaction en milieu liquide ionique avec du bromure de butyl-3-méthylimidazolium[50]. La réaction est effectuée à température ambiante pendant 3 heures et donne de bons rendements allant de 70 à 99%.

Inspirée de cette méthode à trois composants, le groupe de Marandi a développé, en 2014, une méthode de synthèse d'acides 3-(alkylamino)-2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carboxyliques **I.91** à partir d'acide 2-aminonicotinique[51]. Cette réaction est effectuée dans de l'éthanol à 50 °C et donne accès aux composés souhaités avec d'excellents rendements allant de 89 à 98% (Schéma 58).



I.88

I.89 — R^1 = 2-NO_2, 3-NO_2, 3-Cl, 4-Me

I.90 — R^2 = Cy, *t*-Bu

I.91 — **6 exemples, 89-98%**

Schéma 58 : Synthèse à partir d'acide 2-aminonicotinique

- *A partir d'alcynes*

[50] Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3031–3034. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.011.

[51] Marandi, G.; Saghatforoush, L.; Mendoza-meroño, R.; García-granda, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3052–3054. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.121.

En suivant le modèle de la réaction de Ugi, des imidazopyridines substituées peuvent être obtenues en remplaçant les isonitriles **I.90** par des alcynes terminaux **I.92**.
En 2010, V. Gevorgyan et N. Chernyak ont synthétisés ces composés en utilisant des sels de cuivre en quantité catalytique dans du toluène[52]. L'avantage de cette méthode de synthèse est qu'elle permet d'avoir accès à des imidazopyridines **I.93** doublement substituées aussi bien par des groupements aromatiques que par des chaînes alkyles. Les rendements obtenus vont de 44 à 92% (Schéma 59).

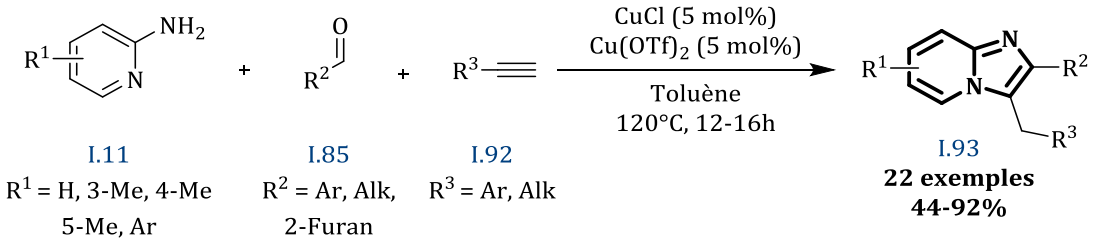


Schéma 59 : Synthèse à partir d'alcynes

Indépendamment, Liu *et al* ont développé, la même année, le même type de réaction mais catalysée par du sulfate de cuivre et de l'acide *p*-toluènesulfonique[53]. Cependant, les rendements sont plus modérés allant de 28 à 68%.

En 2012, Lee *et coll.* ont appliqué cette méthode de synthèse analogue en utilisant des dérivées d'acides propioliques **I.94** avec une catalyse mixte comprenant de l'iodure de cuivre (I) et du triflate de cuivre (II) toujours en quantité catalytique[54]. L'étape clé de cette réaction est l'addition de l'acétylure de cuivre généré *in situ* par décarboxylation des acides propioliques. La réaction donne de meilleurs rendements lorsque les acides propioliques sont substitués par des groupements aromatiques plutôt que par des groupes alkyles. Les rendements des produits **I.95** sont compris entre 31 et 85% (Schéma 60).

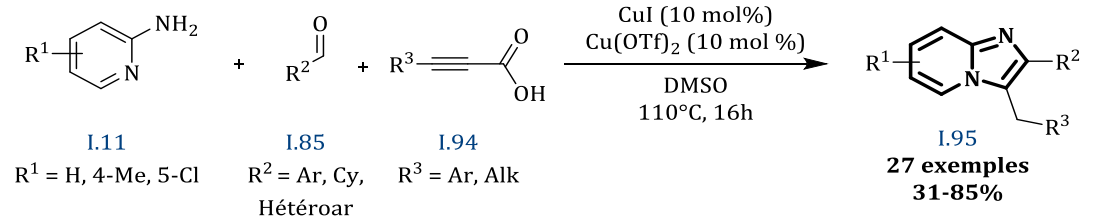


Schéma 60 : Synthèse avec des acides propioliques

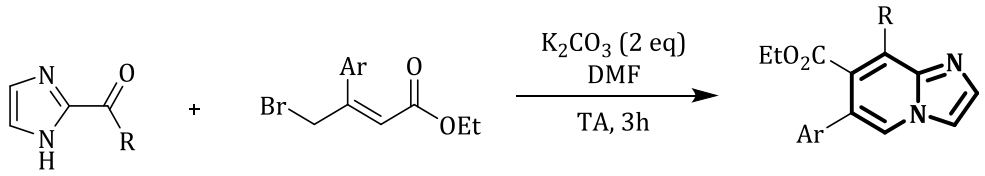
I.2.2. Synthèse à partir d'un imidazole

[52] Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743–2746. https://doi.org/10.1002/anie.200907291.
[53] Liu, P.; Fang, L.; Lei, X.; Lin, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4605–4608. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.139.
[54] Palani, T.; Park, K.; Kumar, R.; Jung, M.; Lee, S. *European J. Org. Chem.* **2012**, 5038–5047. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200679.

La seconde approche synthétique de la formation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines consiste à partir d'un imidazole préformé et de construire le motif pyridine. Les exemples de synthèse des imidazopyridines à partir d'un imidazole sont beaucoup moins fréquents que la première approche développée précédemment. Une des principales raison est qu'il est nécessaire d'avoir comme partenaire un réactif à 4 atomes de carbone polyfonctionnel, donc nécessairement plus complexe.

I.2.2.1 Synthèse à partir d'accepteurs de Michael

Les cyclocondensations à partir d'un dérivé d'imidazole peuvent être employées pour former la structure bicyclique de l'imidazopyridine. En 2010, le groupe de Wang et Tao a effectué la condensation de l'imidazole-2-carboxaldéhyde ou le 2-acétylimidazole **I.96** avec des esters α, β insaturés en présence de carbonate de potassium dans du DMF[55]. Plusieurs imidazopyridines **I.98** ont été synthétisés avec de bons rendements allant de 72 à 88% (Schéma 61).



I.96 — R = H, Me

I.97 — Ar = Ph, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 1,3-benzodioxol-5-yl, 4-NO_2-C_6H_4, 2,4-Cl_2-C_6H_3

I.98 — **14 exemples 72-88%**

Schéma 61 : Synthèse à partir d'accepteurs de Michael

I.2.2.2 Synthèse à partir d'alcynes

En 2013, Dong *et al* ont travaillé sur la synthèse d'imidazopyridines **I.101** à partir de *N*-vinyl-imidazoles **I.99** qu'ils ont couplés à des alcynes disubstitués **I.100** *via* une catalyse par un complexe de rhodium et en présence d'une quantité sub-stoechiométrique d'un sel de cuivre[56]. Si les rendements obtenus varient entre 45 et 99%, l'inconvénient majeur de cette méthode de synthèse est qu'un mélange de régioisomères est obtenu si les alcynes sont dissymétriques. La réaction est toutefois régiosélective si les alcynes dissymétriques sont substitués par des groupements électroattracteurs (Schéma 62).

[55] Jia, J.; Ge, Y-Q.; Tao, X-T.; Wang, J-W. *Heterocycles* **2010**, *81*, 185–194. https://doi.org/10.3987/COM-09-11856.

[56] Dong, L.; Huang, J.-R.; Qu, C.-H.; Zhang, Q.-R.; Zhang, W.; Han, B.; Peng, C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6142. https://doi.org/10.1039/c3ob41177j.

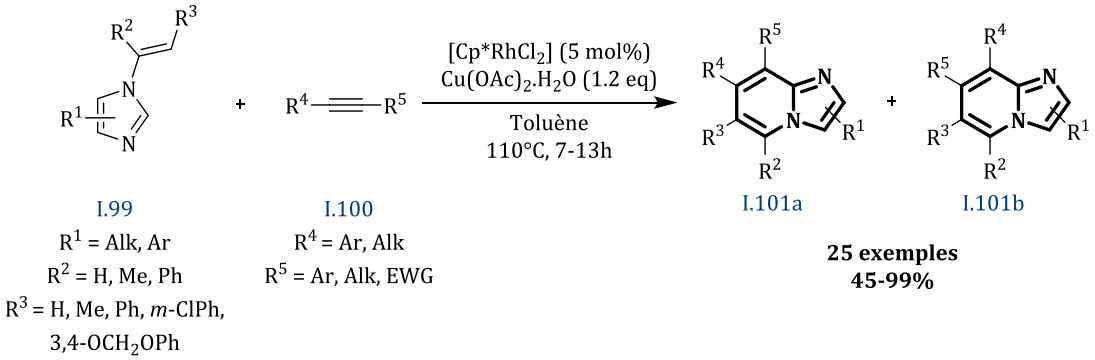


Schéma 62 : Synthèse à partir de N-vinyl-imidazoles

Un mécanisme a été envisagé à partir du 1-vinyl-1H-benzo[*d*]imidazole (Schéma 63). La première étape est une activation C–H du noyau imidazole par le cuivre, suivie d'une transmétallation avec le rhodium pour donner le complexe **B**. Après départ d'acide acétique, le rhodacycle **C** va se complexer à la triple liaison du diphénylacétylène pour ensuite effectuer une insertion et aboutir à l'intermédiaire **E**. Cette étape d'insertion est déterminante puisque qu'en fonction des substituants l'un ou l'autre des régioisomères **I.101** sera obtenu.

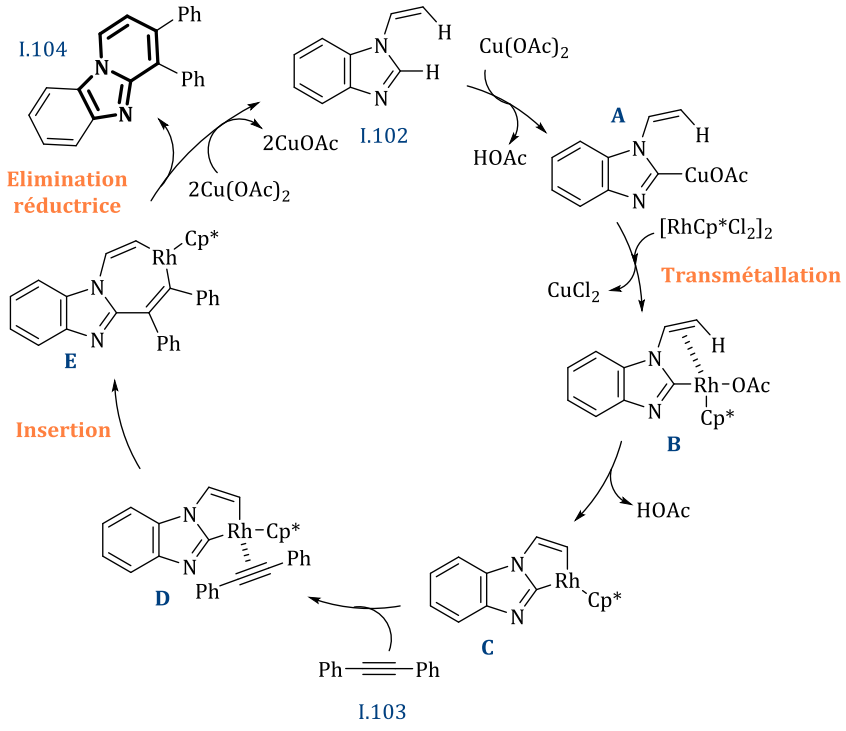


Schéma 63 : Mécanisme de la synthèse à partir de N-vynil-imidazoles[56]

I.2.2.3 Synthèse par cycloaddition

En 2002, Basso *et al* ont publié une synthèse du *N*-benzylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine **I.107** avec un rendement de 38%[57]. L'étape clé de cette synthèse est la cycloaddition

[57] Basso, D.; Broggini, G.; Passarella, D.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4445–4450.

intramoléculaire [1+3] à partir de la nitrone **I.106** qui dérive elle-même du 1-allyl-2-imidazolocarboxaldéhyde **I.105** (Schéma 64).

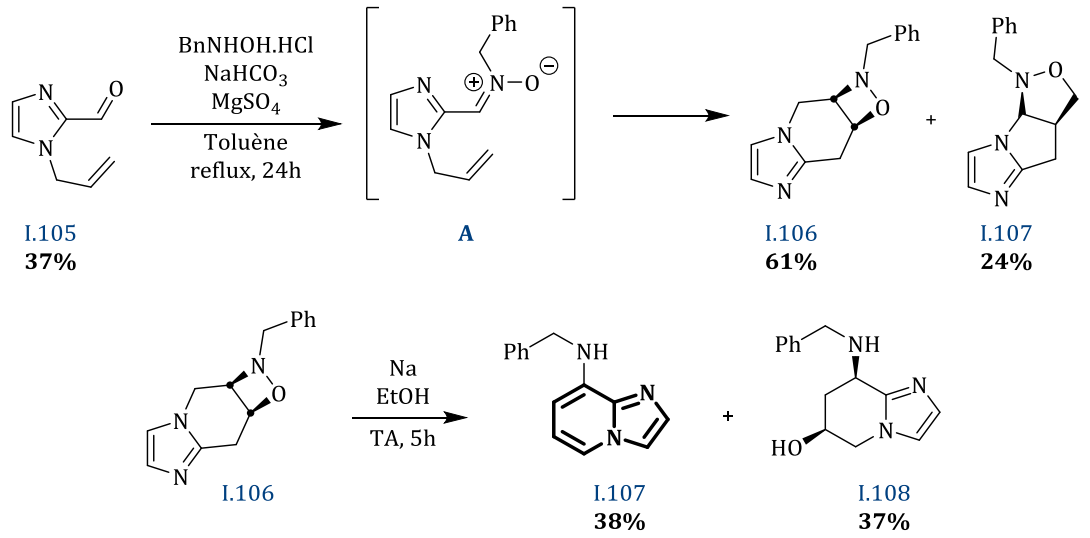


Schéma 64 : Synthèse Basso et al

En 2006, le groupe de Barluenga a décrit la synthèse de dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridines par cycloaddition [6+3] entre le diméthyldiazafulvène et un alcénylcarbène de Fischer. Cette méthode de synthèse, plutôt originale, a permis d'obtenir l'imidazopyridine **I.112** avec un rendement de 70%. Seul un exemple est décrit dans la publication (Schéma 65).

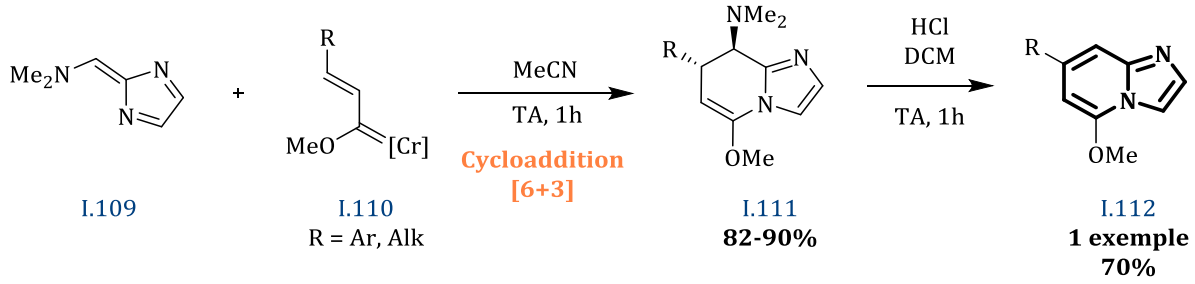


Schéma 65 : Synthèse de Barluenga

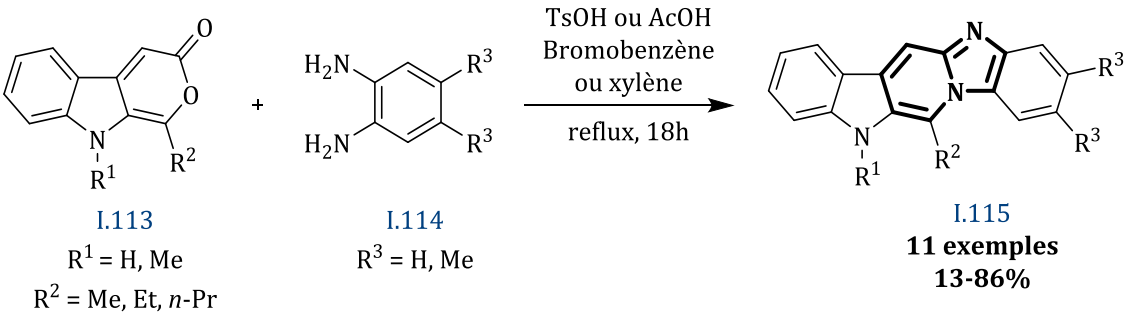
I.2.3. Construction simultanées des deux cycles

Certes peu nombreuses, il existe quelques méthodes de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines par construction simultanée des deux cycles. Il est à noter aussi qu'aucune des méthodes décrites ci-après ne permet de former le motif désiré sans y ajouter d'autres cycles fusionnés.

En 2012, Livadiotou *et al* décrivent la synthèse de pyridoimidazopyridoindoles **I.115** à partir de pyranoindolones **I.113** et de 2,3-diaminopyridines **I.114**[58]. Cette méthode permet d'obtenir des composés aromatiques plans à cinq cycles fusionnés dont un

[58] Livadiotou, D.; Fadel, A. M.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4202–4209. https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.03.101.

noyau imidazopyridine et un noyau indole. Les rendements obtenus varient entre 47 et 86%. A noter que dans certains cas, un rendement faible de 13% est obtenu lorsque R^1 = R^2 = R^3 = Me (Schéma 66).



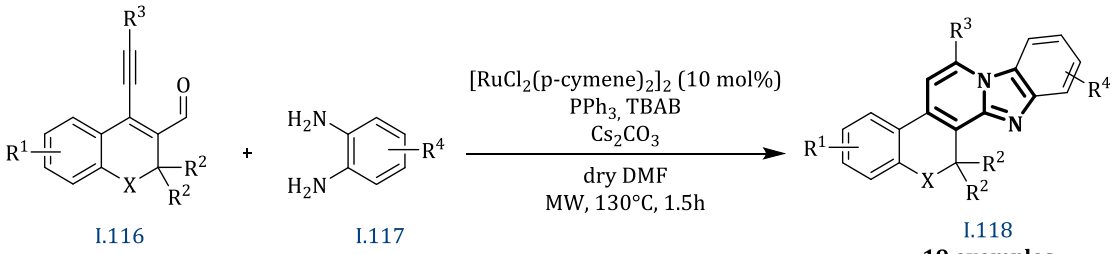
I.113
R^1 = H, Me
R^2 = Me, Et, *n*-Pr

I.114
R^3 = H, Me

I.115
11 exemples
13-86%

Schéma 66 : Synthèse de pyridoimidazopyridoindoles

Dans la même philosophie, Panda *et al* ont proposé la synthèse de benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]pyridine **I.118** catalysée au ruthénium avec une activation micro-ondes, à partir de 2,3-diaminopyridines **I.117** et de dérivés de 2-éthynyl aldéhydes **I.116** [59]. Par activation thermique, les temps de réaction étaient compris entre 20 et 30 heures à 110 °C. L'optimisation de la réaction a permis d'aboutir au même résultat final soit 78% de rendement en effectuant la réaction aux micro-ondes à 130 °C pendant 1.5 heures. L'activation micro-ondes a donc permis de diminuer considérablement le temps de réaction (Schéma 67).
Cette réaction se déroule « one pot » et conduit à une cyclisation *endo*-sélective en cascade. Les rendements sont modérés allant de 34 à 77%.



I.116
X = CH_2, O
R^1 = H, 6-OMe, 7-OMe
R^2 = H, Me
R^3 = 3-Me-C_6H_4,
4-Me-C_6H_4, 3-C_4H_3S

I.117
R^4 = H, Me, Cl

I.118
19 exemples
34-77%

Schéma 67 : Synthèse de benzo[4,5]imidazo[2,1-a]pyridine

La première étape de la réaction correspond à la formation de l'imine **A**. Le ruthénium vient ensuite se complexer à la triple liaison de l'alcyne et à la double liaison de l'imine favorisant la formation de la benzoimidazoline **C**. L'étape suivante est l'étape clé de type 6-*endo-trig* régiosélective lors de l'attaque nucléophile sur la triple liaison. La dernière étape correspond à l'élimination réductrice et permet de libérer le produit **I.121**.

[59] Manna, S. K.; Panda, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21032–21041. https://doi.org/10.1039/c4ra02581d.

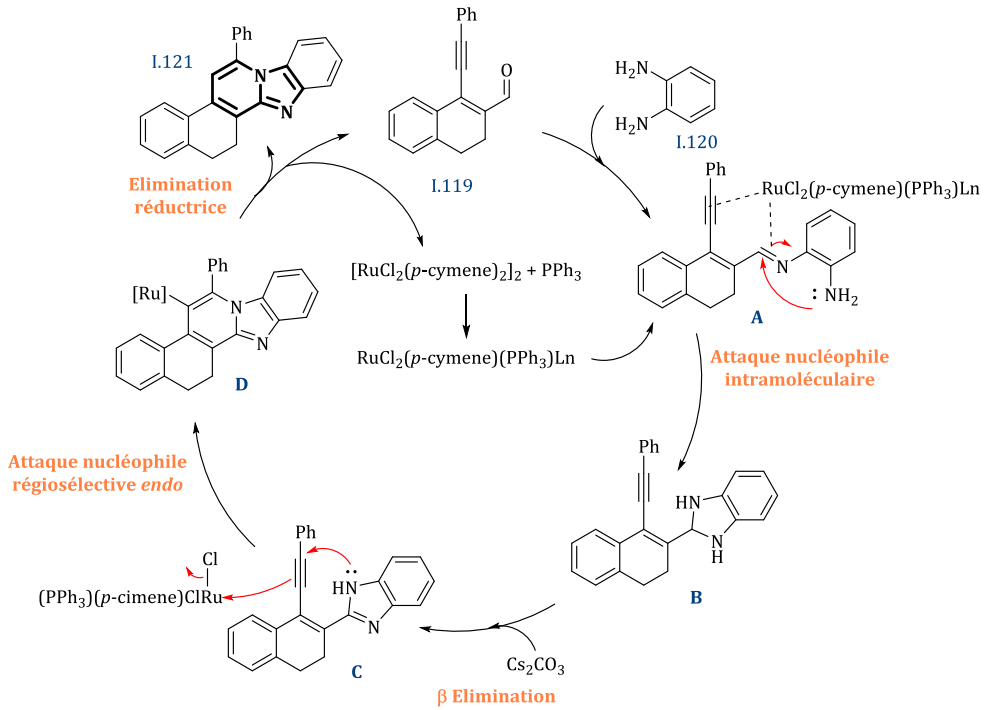


Schéma 68 : Mécanisme de la synthèse à partir de benzo[4,5]imidazo[2,1-a]pyridine[59]

I.2.4. Conclusion

Si la première synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines a été effectuée en 1925 par A. E. Tschitschibabin, ce n'est que durant ces cinquante dernières années qu'elles ont été largement décrites. Différentes voies de synthèse sont possibles pour l'obtention de ces composés mais la voie principale consiste à former le motif imidazole à partir de 2-aminopyridines aussi bien en passant par des dérivés carbonylés α-substitués que par des substrats nécessitant la présence de catalyseurs. La principale raison à cela est l'accessibilité et le faible coût de ces réactifs de départ. L'engouement pour la chimie organométallique apparu à la fin du 20ème siècle a eu un réel impact sur la synthèse des hétérocyles et peut également expliquer la quantité de publications existantes sur la synthèse des imidazopyridines. Bien que la majorité des synthèses décrites se déroulent en « one pot », il existe quelques exemples décrivant l'obtention de ces composés par des cascades réactionnelles de type multicomposants ou permettant la construction simultanée des deux cycles.

Bien que de nombreuses publications traitent de la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines, des limites sont souvent rencontrées quant à la substitution des substrats de départ.

Toutefois, une des caractéristiques intéressantes de ce type d'hétérocycles est leur comportement chimique très diversifié. En effet, de par leur structure et leur réactivité, les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont des motifs adéquats permettant l'introduction d'ornements moléculaires à l'aide de réaction catalysées par des métaux de transition. Ces caractéristiques les rendent particulièrement attrayantes pour des approches de synthèse permettant d'apporter diversité chimique et fonctionnalité.

II. Synthèses des imidazo[1,2-*a*]pyridines phosphorées

Dans cette section seront décrites les phosphorylations d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en position 3, 5 et 6. Cette étude méthodologique présentait deux objectifs principaux de mon travail de thèse :

- Premièrement, définir une méthode de synthèse pour la phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines en position 3, position la plus réactive, car celle-ci est peu décrite dans la littérature et la synthèse de ce type de composé peut être très intéressante notamment d'un point de vue pharmaceutique. En effet, comme énoncé dans la première partie de ce chapitre, les dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine constituent un excellent motif (scaffold) pour le chimiste médicinal. Concernant les imidazopyridines phosphorées, le Minodronate est un des représentants d'une grande famille de bisphosphonates à base d'hétérocycles azotés communément utilisé dans le traitement de l'ostéoporose, et entrant dans la catégorie des bisphosphonates de 3ème génération[60].
- Deuxièmement, exploiter cette méthode de synthèse pour l'obtention de ligands phosphorés riches en électrons, basés sur le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine.

II.1. Etat de l'art

Bien que quelques revues traitent de la phosphorylation des hétérocycles azotés[61,62], celle des imidazo[1,2-*a*]pyridines est très peu décrite dans la littérature, avec seulement trois publications traitant de ce sujet.

II.1.1. Travaux de A. A. Tolmachev

Après s'être intéressé à la phosphorylation d'hétérocycles azotés tels que les pyrazoles[63], les pyrroles[64] ou encore les indolizines[65] au début des années 90, le groupe de A. A. Tolmachev est, en 1995, le premier à s'intéresser à la phosphorylation directe des imidazo[1,2-*a*]pyridines[66] sur la position la plus réactive à savoir la position 3. Dans ce cas, l'imidazopyridine agit comme un nucléophile avec une trihalogénophosphine en présence d'une base telle que la triéthylamine. En plus de donner de bons rendements, cette réaction permet de diversifier les substituants présents sur l'atome de phosphore puisque la substitution des halogènes par un nucléophile tel que qu'une amine secondaire ou un alcoolate est réalisable (Schéma 69). Les produits **I.123** et **I.124** sont ainsi obtenus.

---

60 Ohishi, T.; Matsuyama, Y. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2018**, *14*, 729–739. https://doi.org/10.2147/TCRM.S149236.

61 Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215. https://doi.org/10.1021/cr030451c.

62 Van der Jeught, S.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672–2702. https://doi.org/10.1021/cr800315j.

63 Tolmachev, A. A.; Sviridon, A. I.; Kostyuk, A. N.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 449–459. https://doi.org/10.1002/hc.520060510.

64 Tolmachev, A. A.; Ivonin, S. P.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 407–412. https://doi.org/10.1002/hc.520060505.

65 Tolmachev, A. A.; Yurchenko, A. A.; Kozlov, E. S.; Shulezhko, V. A.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 343–360. https://doi.org/10.1002/hc.520040407.

66 Tolmachev, A. A.; Yurchenko, A. A.; Kozlov, E. S.; Merkulov, A. S.; Semenova, M. G.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 419-432. https://doi.org/10.1002/hc.520060507.

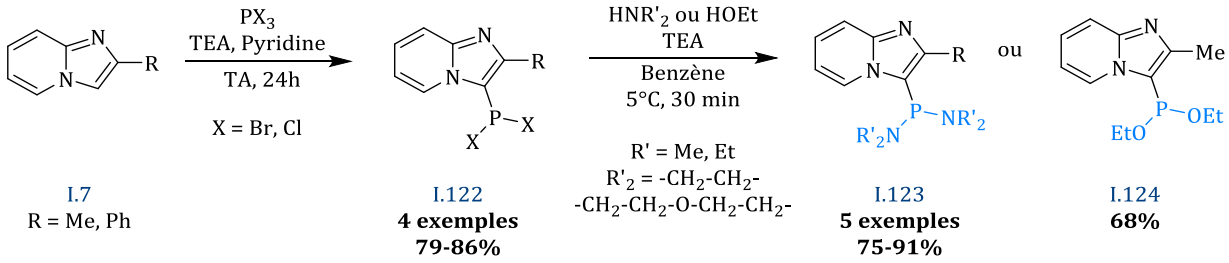


Schéma 69 : Synthèse de A. A. Tolmachev

Cette réaction donne aussi accès à des dérivés diphénylphosphines **I.125** par réaction avec un halogénure de diphénylphosphines, l'halogène étant un brome ou un iode, plus réactifs que le chlore pour lequel aucune réaction n'est observée. Deux exemples sont décrits avec des rendements de 86 et 92% (Schéma 70).

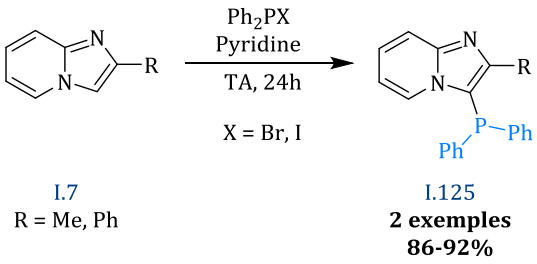


Schéma 70 : Synthèse de A. A. Tolmachev

Inspiré de la méthode de Tolmachev, Marugan *et coll.* décrivent, en 2013, la synthèse d'un dérivé d'imidazopyridinium comme antagoniste du récepteur du neuropeptide S[67]. Cette réaction leur donne accès à des phosphines **I.126** puis à des oxydes de phosphines **I.127** par oxydation avec de l'eau oxygénée.

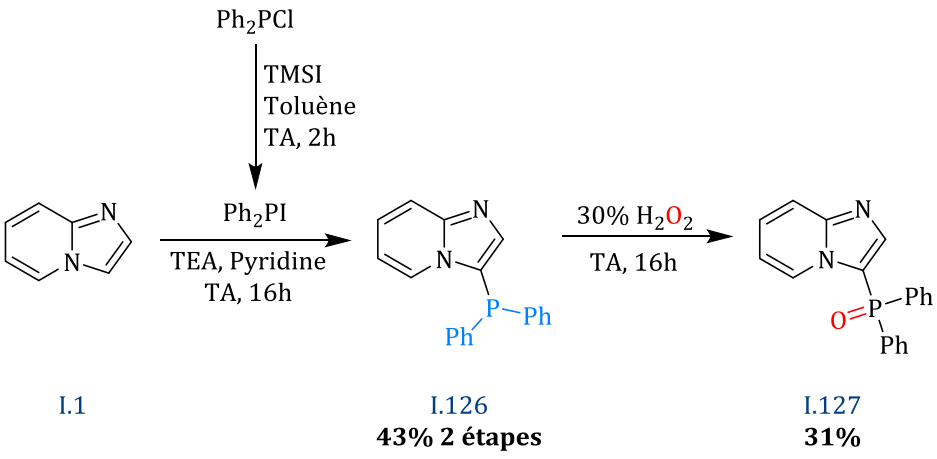


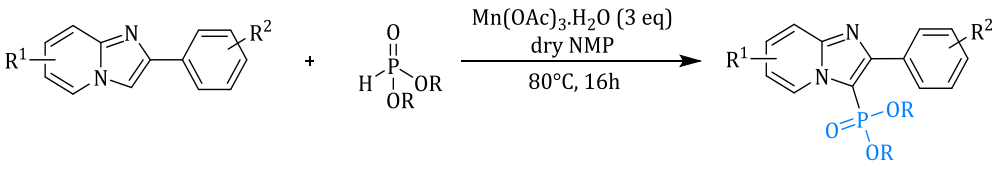
Schéma 71 : Phosphinylation directe d'imidazopyridines

[67] Patnaik, S.; Marugan, J. J.; Liu, K.; Zheng, W.; Southall, N.; Dehdashti, S. J.; Thorsell, A.; Heilig, M.; Bell, L.; Zook, M.; Eskay, B.; Brimacombe, K. R.; Austin, C. P. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9045-9056. https://doi.org/10.1021/jm400904m.

Les travaux de Tolmachev ont permis de mettre en évidence la réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines qui se comportent comme des nucléophiles vis-à-vis d'espèces phosphorées très réactives. Cette méthode de synthèse qui donne, certes, de bons rendements est limitée par la nature du substituant en position 2. En effet, les auteurs ont constaté que lorsque l'imidazopyridine était substituée par un groupement méthyle, électrodonneur, la réactivité était plus importante que lorsque celle-ci était substituée par un groupement phényle. Un autre inconvénient de cette réaction est qu'elle nécessite au moins deux étapes si l'on souhaite obtenir des phosphonites ou des phosphinites (Schéma 69) et une étape de plus si c'est l'oxyde associé (Schéma 71) qui nous intéresse en sachant, de manière surprenante, que la réaction d'oxydation ne donne pas de bons rendements.

II.1.2. Synthèse de dérivés phosphonates à partir d'un métal par activation C–H

En 2015, Yadav *et al* ont mis au point une méthode de synthèse régiosélective de phosphonylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines en utilisant de l'acétate de Manganèse[68]. Cette méthode de synthèse a été optimisée avec plusieurs métaux tels que du palladium ou de l'argent sans gain notable et la présence d'un oxydant s'est révélée inutile.
Les rendements obtenus sont variés allant de 45 à 88% pour les produits **I.129** (Schéma 72). Si la nature du phosphonate **I.128** n'a pas de grande influence sur les rendements sauf dans le cas du *tert*-butyle où la réaction ne se fait pas, la présence d'un groupement en position méta sur le phényle entraîne une diminution du rendement.



I.18
R^1 = H, 6-Me, 7-Me, 8-Me, 6-Br, 6-Cl
R^2 = H, *p*-Me, *p*-OMe, *p*-F, p-Cl, *m*-OMe, *m*-NO_2

I.128
R = Et, Me, Bn, *i*-Pr

I.129
17 exemples
45-88%

Schéma 72 : Phosphonylation à partir de Manganèse(III) acétate

L'inconvénient de cette réaction est qu'elle ne permet pas d'avoir accès à des phosphines ou à des phosphinates. En effet, aucune réaction n'est observée à partir de l'oxyde de diphénylphosphine.

II.1.3. Synthèse de phosphonates par réaction électrochimique

[68] Yadav, M.; Dara, S.; Saikam, V.; Kumar, M.; Aithagani, S. K.; Paul, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *European J. Org. Chem.* **2015**, 6526–6533. https://doi.org/10.1002/ejoc.201500984.

Récemment, Lei *et coll.* ont développé une méthode de synthèse électrochimique de phosphonylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines de manière régiosélective et sans utilisation de métal pour effectuer cette activation C–H[69]. Les rendements obtenus sont modérés allant de 46 à 75% (Schéma 73). Comme la méthode précédente l'inconvénient de cette réaction est qu'elle est très substrat dépendant en particulier sur la position 2 ou sur le motif pyridine.

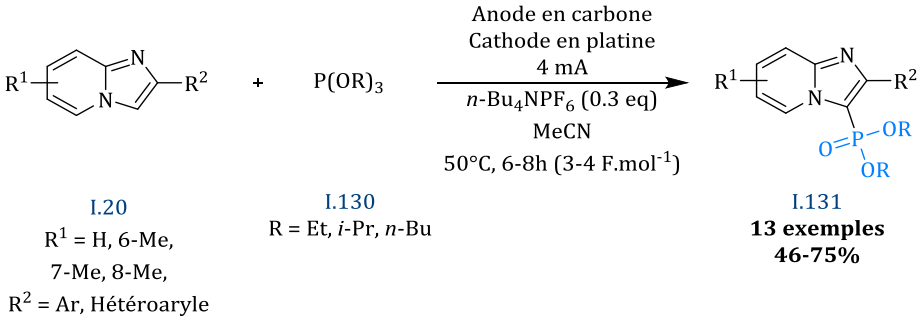


Schéma 73 : Phosphonylation par réaction électrochimique

II.1.4. Autres méthodes de synthèse

Lors de leurs recherches et optimisations portant sur la synthèse des chloroimidazo[1,2-*a*]pyridines de façon régiosélective, le groupe de Zeng a réalisé un couplage oxydant à partir de carbonate d'argent dans le but de synthétiser l'oxyde de (2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)diphénylphosphine **I.134** à partir de 2,3-dichloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **I.132** [70]. Le but de cette réaction était d'étudier la régiosélectivité et donc de savoir quelle position serait préférentiellement activée. Sans trop de surprise, c'est la position 3 qui a été la plus réactive (Schéma 74).

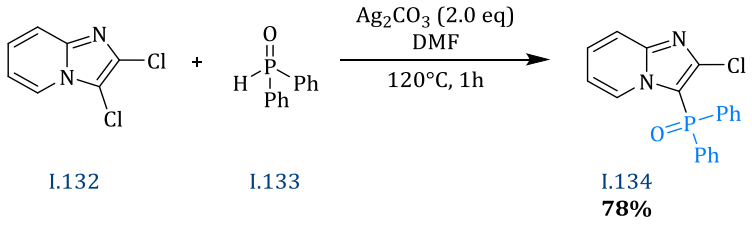


Schéma 74 : Couplage oxydant de l'oxyde de diphénylphosphine en présence de carbonate d'argent

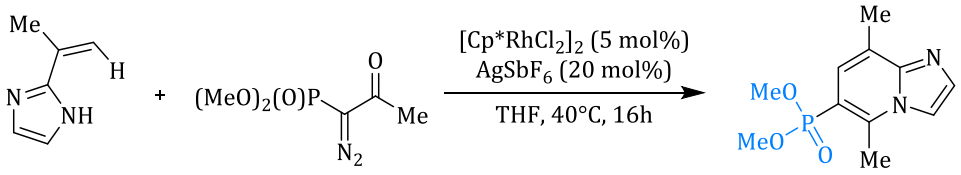
En 2017, dans la synthèse d'hétérocycles comprenant des imidazo[1,2-*a*]pyridines, Ellman *et coll.* ont présenté un exemple faisant intervenir la réaction d'un alcénylimidazole **I.135** et du réactif de Bestmann-Ohira **I.136** catalysée par du rhodium[71]. Dans cette réaction, le motif pyridine est construit et le phosphonate est portée par la position 6 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine (Schéma 75).

---

[69] Yuan, Y.; Qiao, J.; Cao, Y.; Tang, J.; Wang, M.; Ke, G.; Lu, Y.; Liu, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4230–4233. https://doi.org/10.1039/C9CC00975B.

[70] Xiao, X.; Xie, Y.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2015**, 3998–4001. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01868.

[71] Halskov, K. S.; Roth, H. S.; Ellman, J. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, 9183–9187. https://doi.org/10.1002/anie.201703967.



I.135 I.136 I.137
60%

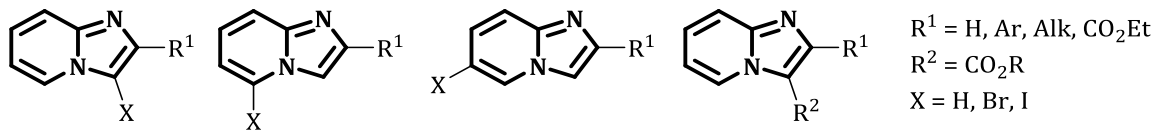
Schéma 75 : Synthèse à partir d'un alcénylimidazole et du réactif de Bestmann-Ohira

II.1.4. Conclusion

Les synthèses présentées dans cette étude bibliographique sont, à ce jour, les seules méthodes décrivant la présence de phosphore sur les imidazo[1,2-*a*]pyridines quelle que soit la position. La position 3 étant la plus réactive, c'est surtout sur celle-ci qu'ont eu lieu les réactions de phosphorylation qu'elles soient catalysées par un métal ou qu'elles se fassent par réaction électrochimique.

II.2. Synthèse des précurseurs d'imidazo[1,2-*a*]pyridines

Cette section présentera brièvement les différents substrats d'imidazo[1,2-*a*]pyridines qui ont été synthétisés pour les besoins de la thèse. En effet, plusieurs familles de ces imidazopyridines ont été indispensables pour l'étude des différentes fonctionnalisations et sont présentées ci-dessous (Figure 13) :



I.138 I.139 I.140 I.141

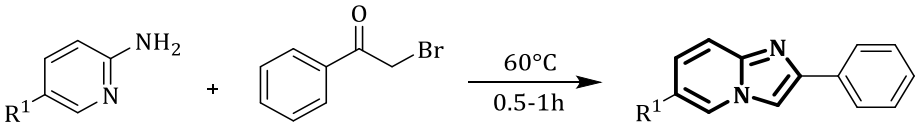
Figure 13 : Familles d'imidazopyridines envisagées

II.2.1. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines

Comme nous l'avons présenté dans la première partie de ce chapitre, plusieurs méthodes de synthèses des imidazo[1,2-*a*]pyridines sont décrites dans la littérature. En s'appuyant sur ces réactions, nous avons synthétisés plusieurs imidazo[1,2-*a*]pyridines afin d'avoir suffisamment de matière première. Nous avons privilégiés les méthodes de synthèses rapides à mettre en œuvre, qui ne nécessitaient pas la présence de métaux ou de catalyseurs et qui donnaient les meilleurs rendements. Toutes les synthèses ont donc été réalisées avec des dérivés de 2-aminopyridines et de composés carbonylés α-halogénés.
Nous ne noterons ici uniquement les synthèses que nous avons effectuées avec les résultats pratiques obtenus et les références associées. Les synthèses d'imidazo[1,2-*a*]pyridines ne représentent pas le cœur des travaux présentés ici et sont d'ailleurs suffisamment décrites dans la littérature.

II.2.1.1. Synthèse des dérivés de 2-phénylimidazo[1,2-a]pyridines

Nous avons utilisés deux méthodes différentes pour la synthèse des dérivés de 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines. La première méthode, à première vue la plus simple, a été décrite par le groupe de Chen et Wu[9]. Il s'agissait de mélanger à 60 °C pendant 15 minutes la 2-aminopyridine **I.8** avec de la bromoacétophénone **I.142** sans solvant (Schéma 76). Les deux réactifs étant solide, la réaction est réalisée à l'état fondu. C'est une réaction très rapide et très simple à mettre en œuvre. Les essais ont été effectués sur une échelle de l'ordre de la dizaine de gramme. Deux imidazopyridines **I.143** ont été obtenus avec des rendements compris entre 50 et 76%.



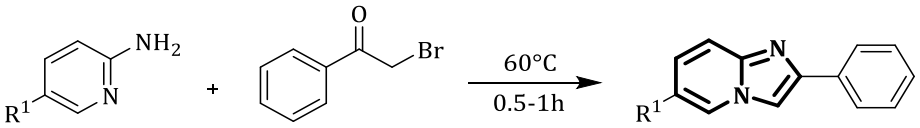
I.8
R^1 = H, Br

I.142

I.143
2 exemples
50-76%
Echelle = 5-10 g

Schéma 76 : Synthèse de Chen et Wu

Une autre méthode de synthèse consistait à chauffer au reflux la 2-aminopyridine avec la bromoacétophénone en présence de $NaHCO_3$ dans de l'éthanol[15]. Cette réaction, également réalisée à l'échelle de la dizaine de gramme donne des rendements allant de 58 à 80% (Schéma 77).



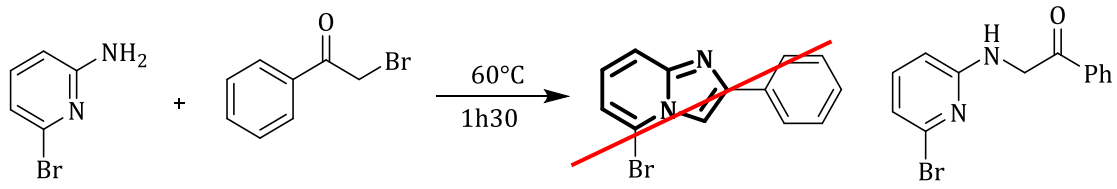
I.8
R^1 = H, Br

I.142

I.143
2 exemples
58-80%
Echelle = 5-10 g

Schéma 77 : Synthèse de Li et al

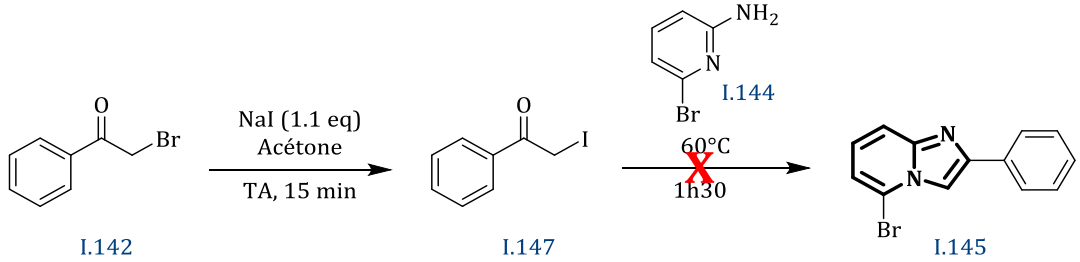
Ces deux méthodes de synthèses ont aussi été utilisées dans le but de synthétiser la 5-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **I.145**, sans succès. En effet, le produit isolé **I.146** a été systématiquement le produit résultant d'une réaction de substitution nucléophile par la fonction amine. (Schéma 78).



I.144 I.142 I.145 I.146
50%

Schéma 78 : Synthèse 1 du 5-bromo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine

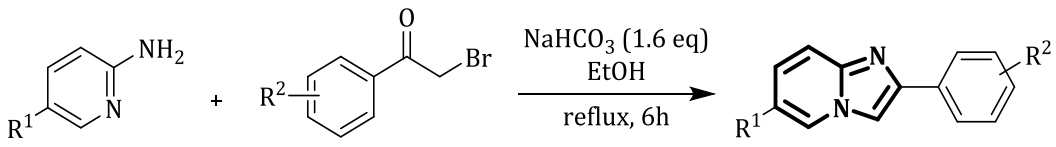
Pour contourner ce problème de réactivité, nous avons envisagé de réaliser la synthèse avec de l'iodoacétophénone en effectuant une réaction de Finkelstein à partir de la bromoacétophénone. Cependant même dans ces conditions, nous n'observons pas la formation du composé **I.145** (Schéma 79).



I.142 I.147 I.145

Schéma 79 : Synthèse 2 du 5-bromo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine

D'autres dérivés de 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines ont été préparées en suivant la synthèse développée par le groupe de D. Lavit en 1954. Celle-ci a permis d'obtenir les composés **I.18** souhaités avec de bons rendements (Schéma 80)[72]. Ces réactions ont été réalisées sur une échelle de 500 mg de 2-aminopyridine.



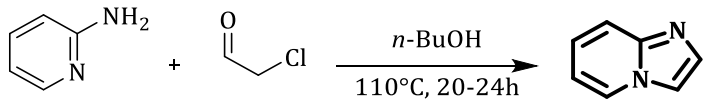
I.8 I.148 I.18
R^1 = H, Br R^2 = *p*-OMe, 2,5-OMe **3 exemples**
71-93%

Schéma 80 : Synthèse de Lavit et al

II.2.1.2. Synthèse de dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridines et de 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridines

Les imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.1**, obtenues avec des rendements supérieurs à 80% (Schéma 81), ont été synthétisés suivant la méthode de Li *et al*[15].

[72] Buu-Hoï, N. P.; Jacquignon, P.; Xuong, N. D.; Lavit, D. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1370–1375. https://doi.org/10.1021/jo01373a021.



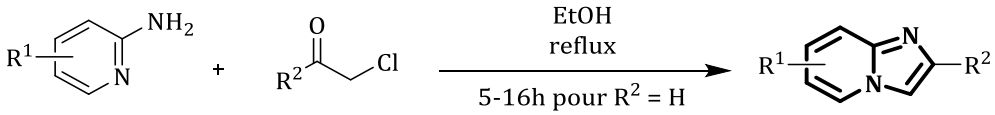
I.4 I.149 I.1

80-100%

Echelle = 5-10 g

Schéma 81 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

La synthèse des bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines **I.20** a été réalisée au reflux dans de l'éthanol à partir des 5- et 6-bromoaminopyridines **I.11** correspondantes et de la chloroacétone ou du chloroacétaldéhyde (Schéma 82). Cette méthode de synthèse donne, certes, de bons rendements compris entre 61 et 100%, mais la réaction avec la chloroacétone nécessite au moins cinq jours de reflux pour observer la conversion totale des réactifs de départ. Notons que si la réaction est incomplète, il est difficile de séparer l'aminopyridine de départ de l'imidazopyridine formée.



I.11 I.150 I.20

R^1 = 5-Br, 6-Br R^2 = H, Me

4 exemples

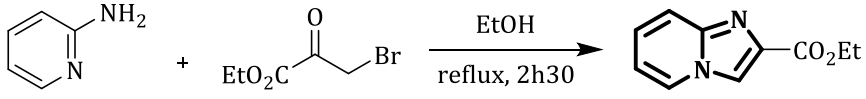
61-100%

Echelle = 1-10 g

Schéma 82 : Synthèse des dérivés de bromoimidazo[1,2-a]pyridines

II.2.1.3. Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Les imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle **I.152** ont été obtenues par condensation de l'aminopyridine avec du bromopyruvate **I.151** au reflux dans de l'éthanol pendant 2h30. Les synthèses ont été réalisées sur des échelles allant de 0.2 g à plus de 10 g (Schéma 83).



I.4 I.151 I.152

42-65%

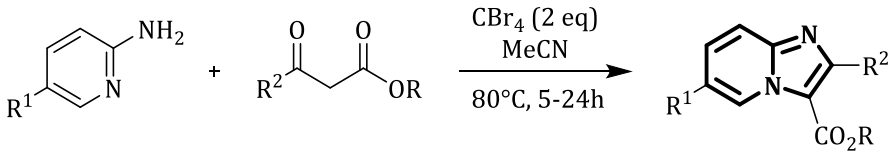
Echelle = 0.2-10 g

Schéma 83 : Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

II.2.1.4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate d'éthyle

Deux méthodes ont été utilisées pour la synthèse des composés **I.154** :
La première méthode fait intervenir un *β*-cétoester **I.153** et a été décrite par le groupe de Huo[27]. Elle a donné des rendements supérieurs à 61%, sauf dans le cas ou R^1 est un

brome et R^2 un groupe phényle où le produit désiré **I.154d** a été isolé avec un rendement de seulement 26% (Schéma 84).



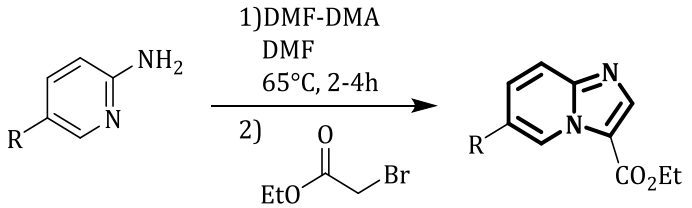
I.8
R^1 = H, Br

I.153
R^2 = Me, Ph
R = Me, Et

I.154a-d
R^1 = H, R^2 = Me, R = Me, 64%
R^1 = H, R^2 = Ph, R = Et, 81%
R^1 = Br, R^2 = Me, R = Me, 67%
R^1 = Br, R^2 = Ph, R = Et, 26%
Echelle = 5-10 mmol

Schéma 84 : Synthèse à partir d'α,β-cétoester

La deuxième méthode, décrite par Fan et Li, se déroule en deux étapes et fait intervenir le bromoacétate d'éthyle **I.156** comme réactif[73]. Comme précédemment nous observons que les rendements sont plus faibles lorsque l'aminopyridine est substituée par un brome (Schéma 85). Ainsi que les auteurs le décrivent dans ces deux publications, la présence de groupements électroattracteurs sur l'aminopyridine influe beaucoup sur le rendement voire même sur la faisabilité de la synthèse.



I.155
R = H, Br

I.156
DMF, 85°C, 20h

I.157
R = H, 61%
R = Br, 30%
Echelle = 10 mmol

Schéma 85 : Synthèse à partir de bromoacétate d'éthyle

II.2.2. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines halogénées en position 3

La position 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, position la plus réactive, en fait un nucléophile idéal pour la synthèse de dérivés halogénés par réaction avec une source d'halogène électrophile. Plusieurs méthodes décrivent la synthèse de ces composés car ils représentent des précurseurs de choix pour des couplages catalysés par des métaux de transition[74]. Parmi toutes ces méthodes, c'est la méthode décrite par Bazin *et al* qui a été

[73] Fan, H.; Li, F. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 55. https://doi.org/10.1007/s12039-018-1462-z.
[74] (a) Mondal, S.; Samanta, S.; Singsardar, M.; Mishra, S.; Mitra, S.; Hajra, A. Zwitterionic-Type Molten Salt Catalyzed Iodination in Water: Synthesis of Iodoimidazoheterocycles. *Synthesis* **2016**, *48*, 4009–4015. https://doi.org/10.1055/s-0035-1562492. (b) Katrun, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 989–993. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.008. (c) Park, J. W.; Kim, Y. H.; Kim, D. Y. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 710-718. https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1717539.

utilisée[75]. Elle a permis d'obtenir les imidazopyridines **I.158** halogénées sur la position 3 avec des rendements allant de 50 à 95% par réaction avec du *N*-bromo ou du *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile et à température ambiante (Schéma 86).

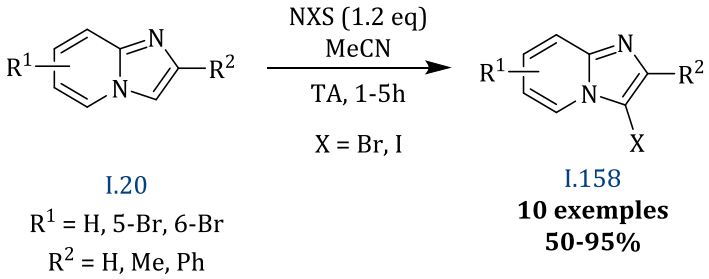


Schéma 86 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines halogénées en position 3

II.3. Phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

L'objectif principal de cette étude était de trouver une méthode générale de phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines qui soit transposable quelle que soit la position de l'atome de phosphore dans la molécule finale et offrant des possibilités pour moduler facilement les substituants de l'atome de phosphore. Nous nous sommes donc intéressés à des réactions permettant de réaliser des échanges à partir de dérivés halogénés, d'autant plus que l'accès aux bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines est facile et que de nombreux exemples de phosphorylation d'hétérocycles halogénés sont décrits dans la littérature.

Deux méthodes de synthèse s'offraient alors à nous (Schéma 87) :

- un échange halogène métal avec un lithien ou un magnésien, ainsi l'imidazopyridine réagirait comme une espèce nucléophile sur des composés phosphorés électrophiles comme des chlorophosphites, des chlorophosphines ou les dérivés pentacoordinés correspondants ;
- une réaction métallo-catalysée à partir de réactifs phosphorés nucléophiles tels que des oxydes de phosphines secondaires, des *H*-phosphonates ou *H*-phosphinates.

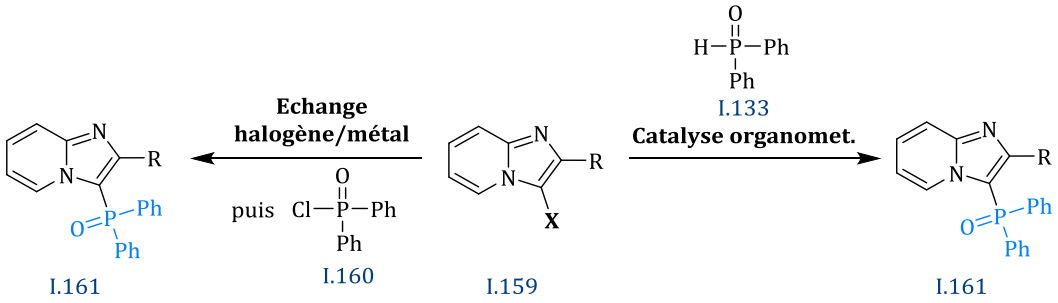


Schéma 87 : Voies de synthèses envisageables pour la phosphorylation des imidazo[1,2-a]pyridines

[75] Marhadour, S.; Bazin, M. A.; Marchand, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 297–300. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.015.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines catalysée par les métaux de transition. En effet, l'étude du noyau indolizine par un ancien doctorant de l'équipe qui avait débouché sur une méthode de phosphorylation des [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine par un couplage d'Hirao pallado-catalysé a orienté nos recherches en ce sens. Nos travaux ont donc débuté par cette méthode de synthèse et les résultats obtenus ont déterminé la suite de l'étude.

II.3.1. Couplage d'Hirao

En 1981, T. Hirao *et al.* ont été les premiers à utiliser du palladium comme métal de transition pour catalyser le couplage entre des halogénures d'aryles **I.163** et des phosphites de dialkyles **I.164**[76]. Les produits **I.165** sont obtenus avec de bons rendements allant de 64 à 96% (Schéma 88). La position et la nature des substituants ont une influence sur les temps de réaction et les rendements.

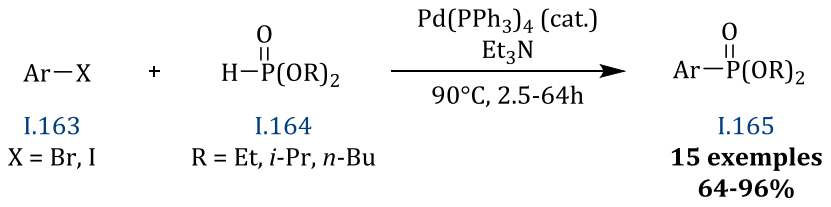


Schéma 88 : Couplage d'Hirao

Le mécanisme de cette réaction, qui a longtemps été étudié, est un mécanisme classique de la chimie du palladium[77]. L'espèce de palladium au degré d'oxydation 0 va subir une addition oxydante de l'halogénure d'aryle, puis la coordination du phosphoryle P=O va faciliter la déprotonation du phosphite. Compte-tenu des caractères de dureté / mollesse, le métal sera plutôt lié directement à l'atome de phosphore. La dernière étape est une élimination réductrice qui va libérer l'arylphosphonate et régénérer le palladium(0) (Schéma 89).

[76] Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, 56–57. https://doi.org/10.1055/s-1981-29335.

[77] (a) Kalek, M.; Stawinski, J.; August, R. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840–5847. https://doi.org/10.1021/om700797k. (b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5876–5888. https://doi.org/10.1021/om800641n. (c) Kohler, M. C.; Grimes, T. V; Wang, X.; Cundari, T. R.; Stockland, R. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1193–1201. https://doi.org/10.1021/om800906m. (d) Kohler, M. C.; Sokol, J. G.; Stochland Jr, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457–459. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.040.

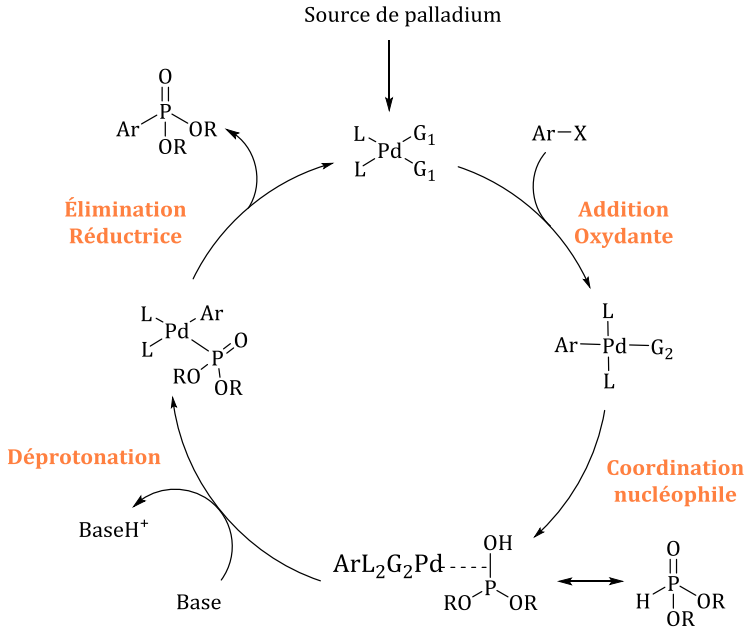


Schéma 89 : Mécanisme du couplage d'Hirao[77 (a,b)]

Cette réaction a suscité beaucoup d'intérêt et donc d'optimisations avec l'utilisation de différentes sources de palladium, de bases ou de solvants et l'ajout de ligands divers.

II.3.1.1. Phosphorylation en position 3

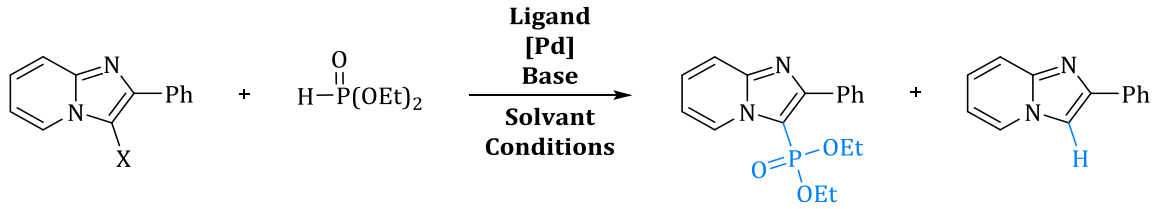
Notre optimisation des conditions réactionnelles a été menée à partir de 100 mg de 3-halogéno-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine et de phosphite de diéthyle. Plusieurs paramètres ont été étudiés notamment la source de palladium et la nature du ligand, plus ou moins riche en électrons, la base, le solvant et la température de réaction. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Les entrées 1 à 4 correspondent à la méthode qui avait été mise au point pour la phosphorylation des [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine en position 5 au sein de notre laboratoire. Les réactifs utilisés étaient la 3-bromo ou la 3-iodoimidazopyridine, le phosphite de diéthyle, de l'acétate de palladium ($Pd(OAc)_2$), le xantphos comme ligand bidente et deux bases, la triéthylamine et l'acétate de potassium. Il est à noter que cette dernière a été utilisée en quantité catalytique. Ce type de système catalytique a prouvé son efficacité pour des réactions de phosphorylation sur plusieurs séries d'hétérocycles azotés[78,79].
La réaction a été réalisée dans du THF et deux conditions ont été testées, l'une aux micro-ondes et l'autre par voie thermique. Quelle que soit la nature de l'halogène et les conditions employées, nous pouvons constater que le même résultat est observé, à savoir la réduction de l'imidazopyridine et donc la perte de l'halogène.
L'essai suivant (entrée 5) a consisté à utiliser un ligand monodente et à changer la source de palladium tout en conservant un degré d'oxydation +II d'où l'utilisation du

[78] Tran, G.; Pardo, D. G.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J. P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5550–5553. https://doi.org/10.1021/ol402717b.
[79] Huang, Q.; Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J. P.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7250–7259. https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.099.

$PdCl_2(PPh_3)_2$. Le même résultat est observé, à savoir, la réduction du réactif de départ **I.166**.

Tableau 2 : Optimisation des conditions du couplage d'Hirao



I.166 **1.0 eq** + I.167a **1.0 eq** → I.168a + I.54

Entrées	X	Ligands	[Pd]	Bases	Conditions	Rdt isolé (conversion)[a]	
						I.168a	I.54
1	Br (1.0 eq)	Xantphos (0.22 eq)	$Pd(OAc)_2$ (0.11 eq)	Et_3N (2 eq) KOAc (0.11 eq)	THF (0.1 M) Reflux, 36h	-	42% (50%)
2	Br (1.0 eq)	Xantphos (0.22 eq)	$Pd(OAc)_2$ (0.11 eq)	Et_3N (2 eq) KOAc (0.11 eq)	THF (0.1 M) MW, 200W, 70 °C, 10 min	-	100%
3	I (1.0 eq)	Xantphos (0.22 eq)	$Pd(OAc)_2$ (0.11 eq)	Et_3N (2 eq) KOAc (0.11 eq)	THF (0.1 M) Reflux, 36h	-	100%
4	I (1.0 eq)	Xantphos (0.22 eq)	$Pd(OAc)_2$ (0.11 eq)	Et_3N (2 eq) KOAc (0.11 eq)	THF (0.1 M) MW, 70 °C, 10 min	-	100%
5	Br (1.0 eq)	-	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 eq)	Et_3N (2eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 24h	-	100%[b]
6	Br (1.0 eq)	Xantphos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 21h	60%	20%
7	Br (1.0 eq)	Xantphos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	THF (0.1 M) MW, 70 °C, 20 min	31% (53%)	-
8	Br (1.1 eq)	Xantphos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 4h	72%	17%
9	I (1.0 eq)	Xantphos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 19h	-	46%
10	Br (1.1 eq)	Xantphos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	THF (0.1 M) MW, 70 °C, 20 min puis 90 °C, 30 min	*Non isolé : réaction incomplète et observation des produits* **I.168a** *et* **I.54**	
11	Br (1.1 eq)	Xantphos (0.2 eq)	Pd_2dba_3 (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	dioxane (0.1 M) MW, 200W, 110 °C, 20 min puis 150 °C, 20 min	60%	-
12	Br (1.0 eq)	dppf (0.2 eq)	Pd_2dba_3 (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 46h	-	11% (50%)

Entrées	X	Ligands	[Pd]	Bases	Conditions	Rdt isolé (conversion)[a]	
						I.168a	I.54
13	I (1.0 eq)	dppf (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 19h	-	92%
14	Br (1.0 eq)	dppp (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 4 jours	-	100%
15	Br (1.0 eq)	SPhos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	toluène (0.1 M) 110 °C, 4 jours	-	100%
16	Br (1.0 eq)	SPhos (0.2 eq)	$Pd_2(dba)_3$ (0.1 eq)	Et_3N (2 eq)	THF (0.1 M) MW, 130 °C, 30 min puis 150 °C, 30 min	-	39% (42%)

[a] Taux de conversion calculé par rapport à la quantité de réactif **I.166** récupéré. La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué. [b] Rdt non isolé, indiqué lors du suivi par CCM.

Dans les autres essais, nous avons opté pour l'utilisation d'une source de palladium(0), à savoir le $Pd_2(dba)_3$ associé au Xantphos pour les entrées 6 à 11, la base utilisée étant toujours la triéthylamine. Ces conditions ont permis d'obtenir le phosphonate **I.168a** souhaité avec un rendement de 60% lorsque la réaction était réalisée dans du toluène au reflux pendant 21 heures. La formation du produit de réduction était également observée à hauteur de 20%. Le changement des conditions en utilisant un chauffage micro-onde avec une modification de solvant n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction. En effet, si aucun produit de réduction n'est observé (entrée 7), la réaction n'est pas terminée même après une augmentation du temps de réaction et de la température (entrée 10). Le remplacement du THF par du dioxane avec activation micro-ondes (entrée 11) n'a pas amélioré le rendement obtenu à l'entrée 6 qui donnait jusqu'alors les meilleurs résultats. Nous avons augmenté de 10% la quantité de dérivé halogéné et diminué le temps de la réaction pour vérifier si cela avait une incidence sur le rendement. Nous avons alors constaté une nette amélioration de celui-ci passant de 60 à 72% avec seulement 17% de produit de réduction **I.54** (entrée 8). Diminuer le temps de la réaction permettrait sans doute de diminuer les probabilités de formation du produit de réduction. La nature du dérivé halogéné a une importance puisque lorsqu'on utilise l'imidazopyridine iodée, le produit **I.168a** n'est pas observé et 46% du produit de réduction est isolé (entrée 9).

Une fois ces conditions déterminées, nous avons décidé d'étudier l'influence du ligand sur l'issue de la réaction. Le dppp, le dppf et le SPhos ont ainsi été utilisés (Figure 14).

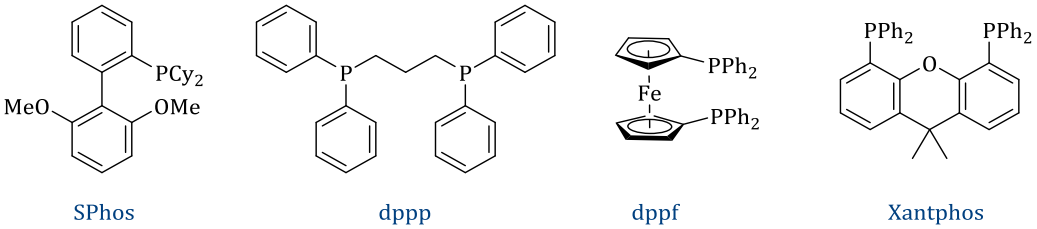
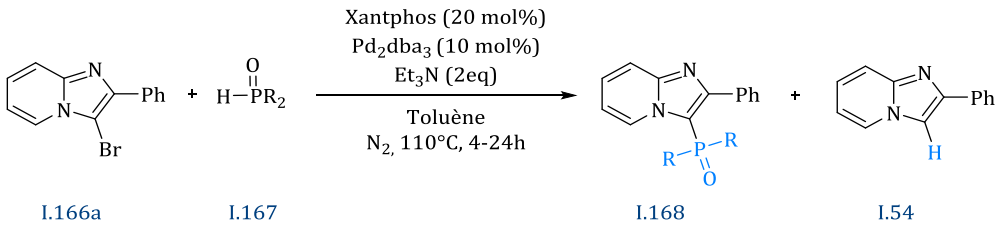


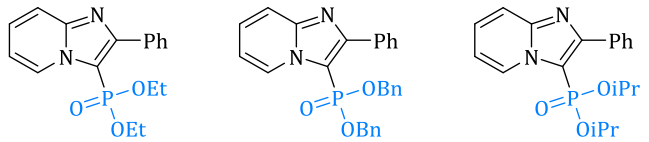
Figure 14 : Ligands utilisés pour l'optimisation du couplage d'Hirao

Ce qui différencie ces ligands est leur nature (bidente, monodente), leur caractère σ-donneur (richesse électronique du centre phosphoré), la nature de l'espaceur pour les ligands bidentes et leur encombrement stérique. En effet, pour le SPhos et le dppp, en plus d'être substitué par un groupement phényle, l'atome de phosphore est aussi substitué par des groupes alkyles qui vont venir les enrichir par rapport aux deux autres. Il est communément admis que plus le complexe métallique sera enrichi en électron plus l'élimination réductrice sera rapide. Le SPhos est donc reconnu comme un ligand riche et encombré.
Malgré ces modifications, le Xantphos reste le meilleur ligand pour cette réaction de phosphorylation. En effet, l'utilisation des autres ligands entraine la formation préférentielle du produit de réduction **I.54** avec une conversion plus ou moins totale (entrées 12 à 16).

Une fois ces conditions optimisées, nous avons étendu la réaction à d'autres sources de composés phosphorés ayant des degrés d'oxydation différents tels que les phosphites de benzyle, d'*iso*-propyle et de *tert*-butyle et deux oxydes de phosphines : l'oxyde de diméthylphosphine et l'oxyde de diphénylphosphine. Les résultats sont présentés ci-dessous (Schéma 90) :



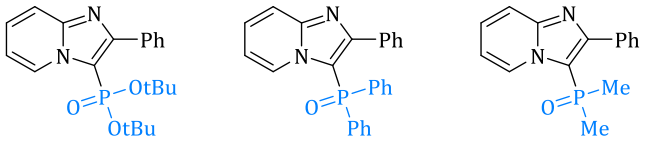
I.166a I.167 I.168 I.54



I.168a, **72%**
I.54, **17%**

I.168b, **-**
I.54, **46% (61%)**[a]

I.168c, **- (45%)**[a]



I.168d, **- (34%)**[a]

I.168e, **27%**
I.54, **17%**

I.168f, **-**
I.54, **14% (81%)**[a]

[a] Taux de conversion calculé par rapport à la quantité de réactif **I.166a** récupéré. La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Schéma 90 : Phosphorylation des imidazopyridines en position 3

Nous constatons que la nature du composé phosphoré utilisé a une grande importance sur la réaction puisque les produits de phosphorylation ne sont obtenus que dans le cas où la réaction est réalisée à partir de phosphite de diéthyle et de l'oxyde de diphénylphosphine. Pour ce dernier réactif, nous observons une chute du rendement à 27% avec 17% de produit **I.54** de réduction.

Pour tous les autres réactifs phosphorés, c'est le produit de réduction qui est isolé avec une conversion incomplète de la bromo-imidazopyridine de départ.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer la formation du produit de réduction **I.54** non désiré. Il a ainsi été montré que la réaction des phosphites de dialkyles en présence de triéthylamine, peuvent être de bons agents de réduction. Par exemple, T. Hirao *et al* ont observé la réduction de *gem*-dibromocyclopropane[80] ou encore d'*α*-bromocétone *α,β*-insaturées[81] (Schéma 91). Guilard *et al* ont aussi observé cette réaction de réduction sur des halogénures d'aryles[82]. Par contre, et en accord avec leurs observations, il semblerait que ce ne soit pas le dérivé halogéné qui soit réduit directement, mais plutôt le produit de couplage qui serait instable. En effet, lors de l'optimisation de cette réaction de couplage, nous avons observé que le temps de réaction était déterminant. Nous serions donc face à un système de deux réactions consécutives, formation de la liaison P-C suivie d'une réduction en C–H de la liaison formée. L'obtention du produit de couplage (P-C) est donc fortement conditionnée par la vitesse relative de ces deux réactions.

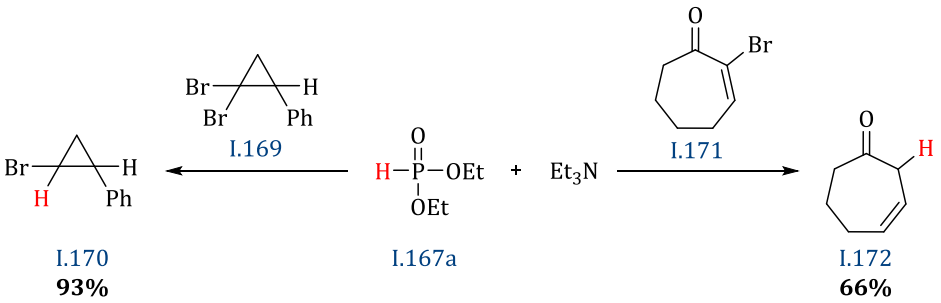


Schéma 91 : Utilisation du phosphite de diéthyle comma agent de réduction

Ceci peut expliquer pourquoi le produit de réduction **I.54** est obtenu dans la majorité des cas aussi bien lors de l'optimisation que dans l'apport de diversification au niveau des dérivés phosphorés pour la phosphorylation en position 3.

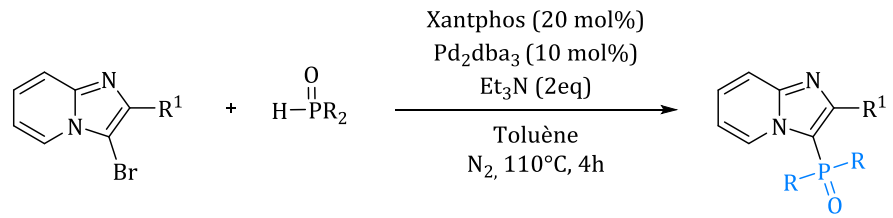
Nous avons ensuite tenté de voir si la présence de différents substituants en position 2 de l'imidazopyridine pouvait influencer l'issue de la réaction. Pour cela, nous avons mis en réaction la 3-bromoimidazopyridine **I.138a** (R^1 = H) et l'analogue 2-méthyle. Etant donné que seules les réactions avec le phosphite de diéthyle et l'oxyde de diphénylphosphine ont donné des résultats, nous avons privilégié ces sources de phosphore. Les résultats sont présentés ci-dessous :

---

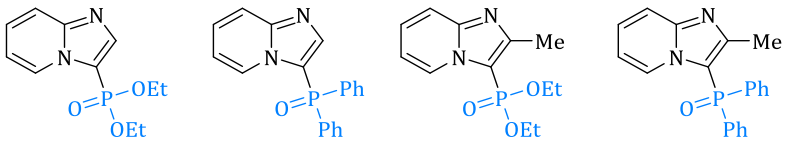
[80] Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745–3747. https://doi.org/10.1021/jo00331a039.

[81] Hirao, T.; Masunaga, T.; Hayashi, K.-I.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 399–400. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)81418-5.

[82] Bessmertnykh, A.; Douaihy, C. M.; Guilard, R. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 738–739. https://doi.org/10.1246/cl.2009.738



I.138a I.167 I.173



I.173a **71%** | I.173b **48%** | I.173c **-** | I.173d **-**

Schéma 92 : Modulation de la position 2

En comparaison avec la présence d'un phényle en position 2, la réaction réalisée avec l'imidazopyridine non-substituée (R^1 = H) donne des rendements similaires avec le phosphite de diéthyle et pratiquement doublé lorsque l'oxyde de diphénylphosphine est utilisé. Cela confirme bien l'influence de l'encombrement stérique dans cette réaction. Toutefois, lorsque la position 2 est occupée par un méthyle, nous observons la formation de plusieurs produits, ceux-ci n'ont pas été isolés.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

La réaction de la phosphorylation des imidazopyridines en position 3 a été réalisée en utilisant un couplage d'Hirao. Quatre produits ont pu être isolés. Toutefois, elle n'est pas facilement généralisable car très sensible à la nature des substituants à la fois de l'imidazopyridine elle-même mais aussi du réactif phosphoré utilisé. Le produit de réduction a été observé dans la majorité des cas et parfois avec de très bons rendements (> 92%). Lorsque la position 2 était moins encombrée, et donc occupée par un hydrogène, la phosphorylation a pu être effectuée avec le phosphite de diéthyle et l'oxyde de diphénylphosphine.

II.3.1.2. Phosphorylation en position 5 et 6

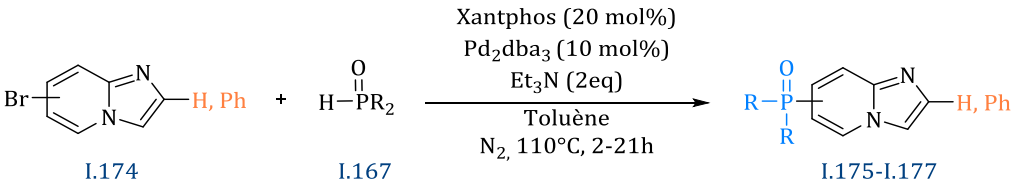
Les 5- et 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines ont ensuite été utilisées comme substrats à partir des conditions déterminées précédemment. Les résultats sont présentés au Tableau 3.

Lorsque la phosphorylation est effectuée sur la position 5, les meilleurs résultats sont obtenus avec les oxydes de phosphines secondaires et les *H*-phosphinates (60 à 100% de rendement). Dans le cas des phosphites de dialkyles, les rendements obtenus sont plus modestes, allant de 43 à 52%. Le phosphite de dibenzyle ne permet pas, quant à lui, d'isoler le produit souhaité. Ce résultat ne nous a pas vraiment étonné dans la mesure

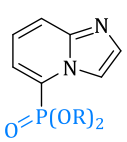
où, le clivage des groupemets benzyles avaient déjà été observés par Virieux *et al* pour ce type de réactions[83]. Hormis ce seul cas, neuf produits de couplage ont été synthétisés.

En ce qui concerne la phosphorylation sur la position 6, les imidazopyridines substituées en position 2 par un phényle ou un hydrogène se sont révélés être des substrats appropriés dans cette réaction de couplage catalysée au palladium. En effet, comme dans le cas précédent, seule l'utilisation du phosphite de dibenzyle a donné un faible rendement de 36% (dans le cas du phényle). Dans tous les autres cas, les phosphonates, oxydes de phosphines et phosphinates ont été obtenus avec des rendements allant de 21 à 100%.

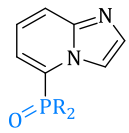
Tableau 3 : Phosphorylation des imidazopyridines en position 5 et 6



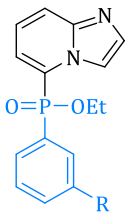
I.174 I.167 I.175-I.177



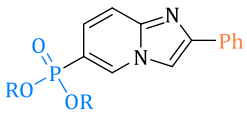
I.175a-d
R = Et, 2h, 43%
R = Bn, 2h, -
R = *i*-Pr, 2h, 51%
R = *t*-Bu, 5, 52%



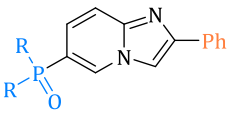
I.175e,f
R = Me, 2h, 68%
R = Ph, 6h, 100%



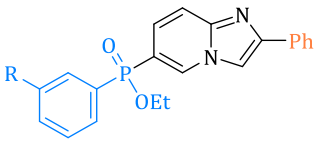
I.175g-j
R = Me, 2h, 72%
R = OMe, 2h, 70%
R = F, 2h, 72%
R = CF_3, 2h, 76%



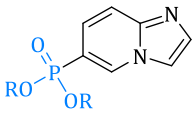
I.176a-d
R = Et, 2h, 100%
R = Bn, 2h, 36%
R = *i*-Pr, 21h, 90%
R = *t*-Bu, 2h, 89%



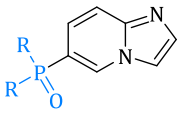
I.176e,f
R = Me, 5h, 21%
R = Ph, 5h, 80%



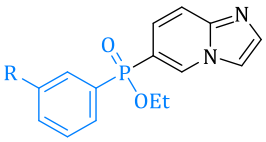
I.176g-j
R = Me, 2h, 80%
R = OMe, 2h, 89%
R = F, 7h, 76%
R = CF_3, 4h, 99%



I.177a-c
R = Et, 2h, 70%
R = *i*-Pr, 2h, 94%
R = *t*-Bu, 5h, 50%



I.177d,e
R = Me, 5h, 77%
R = Ph, 5h, 91%



I.177f-i
R = Me, 2h, 99%
R = OMe, 2h, 31%
R = F, 2h, 86%
R = CF_3, 2h, 93%

[83] Montel, S.; Midrier, C.; Volle, J. N.; Braun, R.; Haaf, K.; Willms, L.; Pirat, J. L.; Virieux, D. *European J. Org. Chem.* **2012**, 3237–3248. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200210.

Etant donné que les meilleurs rendements ont été obtenus avec l'oxyde de diphénylphosphine, nous avons apporté des variations au niveau de la position 2 de l'imidazopyridine pour étudier l'influence que cette substitution pourrait avoir sur la réaction de phosphorylation. Les molécules suivantes ont ainsi été synthétisées (Schéma 93) :

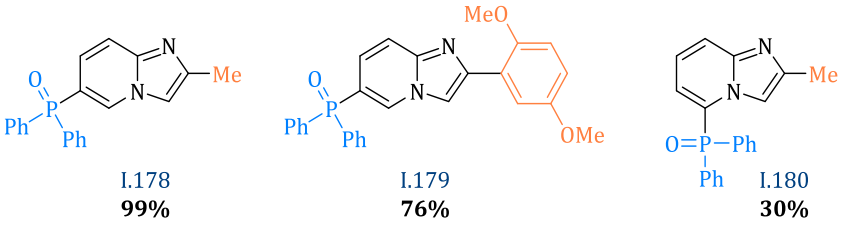


Schéma 93 : Diversification sur la position 2

Dans le cas où la phosphorylation est effectuée en position 6, les meilleurs rendements sont observés lorsque la position 2 est substituée par un groupement donneur comme le méthyle ou encore lorsque cette position n'est pas occupée. Dans ces cas, les rendements sont supérieurs à 91% (cf. Tableau 3). Pour les phosphorylations en position 5 et l'imidazopyridine substituée par un méthyle en position 2, une nette diminution du rendement est observée, cela peut s'expliquer par les effets électroniques apportés par ce méthyle ainsi que l'occupation dans l'espace, ici l'encombrement stérique est plus important.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Le couplage d'Hirao est une approche efficace et globalement générale pour l'introduction d'un groupe fonctionnel phosphorylé en position 5 et 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines et ce avec des groupements divers occupés par la position 2. Toutefois, la phosphorylation de ces composés en position 3 dans les mêmes conditions est possible mais reste plus difficile très probablement pour des raisons de stabilité de produit final dans les conditions de réaction.

II.3.2. Autres méthodes testées

II.3.2.1. Phosphorylation par activation C–H

Etant donné les difficultés rencontrées quant à la phosphorylation des imidazopyridines en position 3, nous nous sommes inspirés de la bibliographie existante et nous avons testé les conditions employées par Yadav *et al* avec de l'acétate de Manganèse(III)[68]. Le composé phosphorylé **I.168a** a ainsi été isolé avec un rendement de 46% mais après 24h la réaction n'est pas totale (Schéma 94).

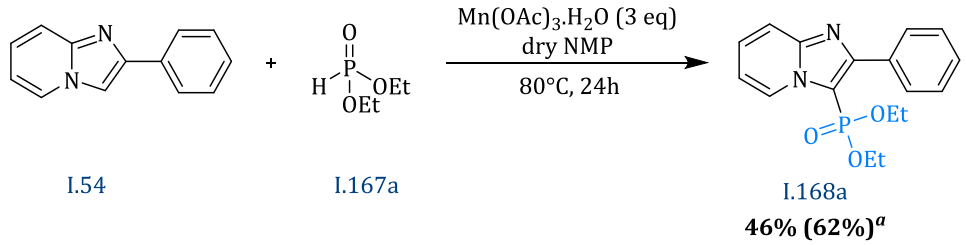


Schéma 94 : Synthèse par la méthode de Yadav et al

Nous avons essayé d'étendre la synthèse à des phosphinates pour vérifier si nous obtenions les composés souhaités mais sans succès. Comme décrit dans la littérature, cette synthèse semble spécifique et la formation d'oxydes de phosphines ou de phosphinates n'est pas effective (Schéma 95).

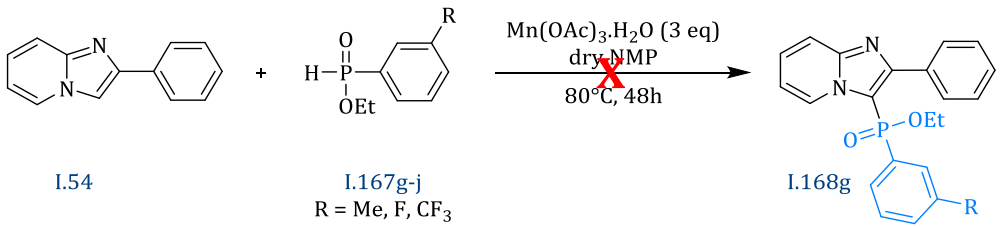


Schéma 95 : Synthèse à partir de phosphinates par la méthode de Yadav et al

II.3.2.2. Cyclisation avec une aminopyridine et un alcyne

Nous avons envisagé une autre méthode en nous inspirant des travaux de Hajra *et coll.* qui ont synthétisé des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'aminopyridines et d'alcynes disubstitués (cf. page 52). Notre objectif était d'effectuer la cyclisation à partir d'alcynes substitués par un oxyde de diphénylphosphine et un phényle. Bien que les auteurs obtiennent un mélange de régioisomères difficile à séparer lors de l'utilisation d'alcynes dissymétriques, nous avons tout de même réalisé des essais afin de savoir si l'on obtiendrait préférentiellement le produit **I.168e** ou **I.182** (Schéma 96).

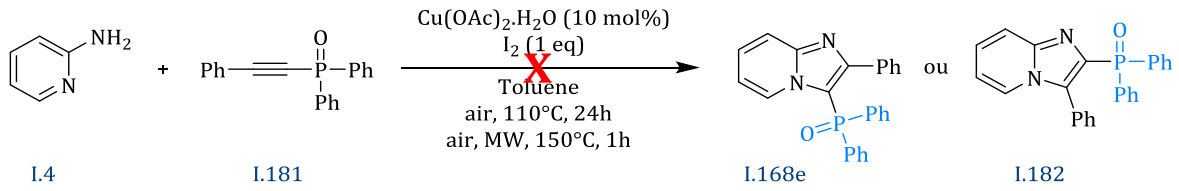


Schéma 96 : Synthèse à partir d'oxyde de diphényl(phényléthynyl)phosphine

Malgré deux activations différentes testées : thermique et aux micro-ondes, aucune réaction n'est observée. Un suivi par RMN du phosphore et par CCM indique uniquement la présence des réactifs de départ. Cette voie de synthèse n'est donc pas envisageable et a été abandonnée..

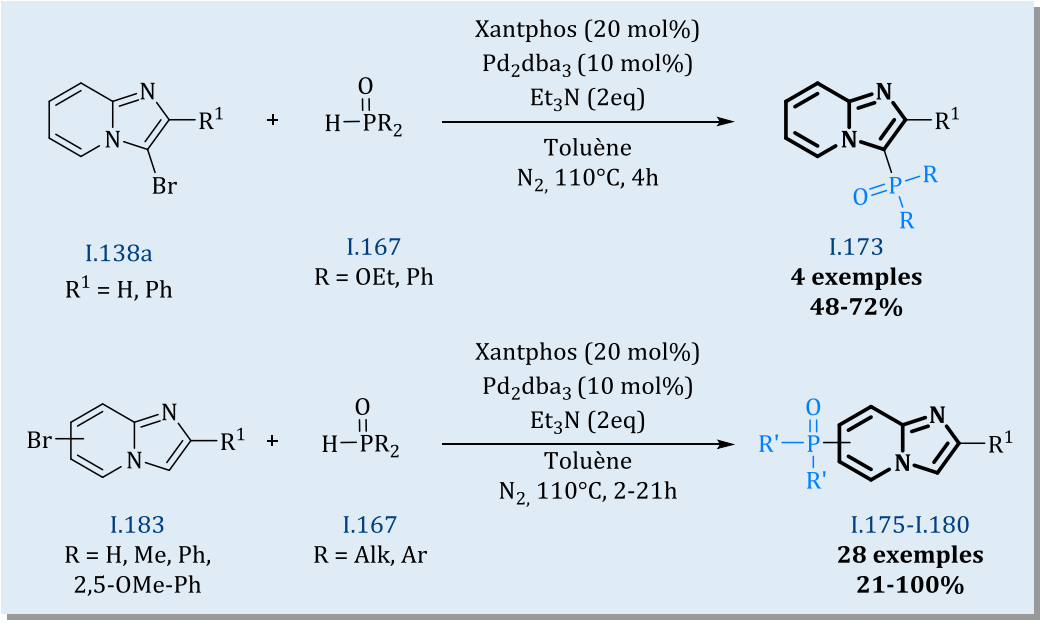
II. 4. Conclusion des phosphorylations

La phosphorylation des imidazopyridines en position 3 reste compliquée. Peu d'exemples décrivent cette réaction. L'étude méthodologique menée pour étudier cette réactivité a permis de dégager une voie de synthèse pour la phosphorylation de ces composés sur les positions 5 et 6, non décrit dans la littérature.

III. Conclusion du chapitre 1

Les imidazo[1,2-*a*]pyridines ont reçu un grand intérêt particulièrement ces dernières décennies notamment grâce à leurs propriétés pharmaceutiques. Les nombreuses méthodes de synthèses de ces composés dénotent avec le faible nombre de publications dédiées à leur réactivité.

L'exploitation de ce motif par l'étude de la phosphorylation en position 3 a permis de dégager une méthode de synthèse qui a pu être appliquée aussi bien sur la position 5 que sur la position 6 et avec étude de l'influence des groupements situés sur la position 2.



Une fois ces conditions mises au point, nous nous sommes ensuite intéressés au développement des imidazo[1,2-*a*]pyridines comme molécules d'intérêt pour des applications en catalyse.

Rappel des références

1. (a) Zivkovic, B.; Morel, E.; Joly, D.; Perrault, G.; Sanger, D. J.; Llyod, K. G. *Pharmacopsychiatry, Suppl.* **1990**, *23*, 108–113. https://doi.org/10.1055/s-2007-1014545. (b) Sanger, D. J.; Zivkovic, B. *Psychopharmacology (Berl).* **1994**, *113*, 395–403. https://doi.org/10.1007/BF02245215. (c) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899. https://doi.org/10.2174/138955707781662645.
2. (a) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555–1575. https://doi.org/10.1039/c4cc08495k. (b) Pericherla, K. *Synthesis (Stuttg).* **2015**, 887–912. https://doi.org/10.1055/s-0034-1380182. (c) Mohana, S.; Shashikant, R.; Patil, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**. https://doi.org/10.1007/s11164-015-2216-x. (d) Suloeva, E.; Yure, M.; Gudriniece, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1121–1142. (e) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 222–224. https://doi.org/10.1007/s10593-016-1867-x. (f) Reen, G. K.; Kumar, A.; Sharma, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1612–1704. https://doi.org/10.3762/bjoc.15.165.
3. (a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899. https://doi.org/10.2174/138955707781662645. (b) Koubachi, J.; Bousmina, M. *European J. Org. Chem.* **2014**, 5119–5138. https://doi.org/10.1002/ejoc.201400065. (c) Vanda, D.; Soural, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111569. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111569. (d) Tashrifi, Z.; Mohammadi-khanaposhtani, M.; Larijani, B. *European J. Org. Chem.* **2020**, 269–284. https://doi.org/10.1002/ejoc.201901491.
4. Arnold, P. L.; Pearson, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 596–609. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.006.
5. (a) Song, G.; Zhang, Y.; Li, X. *Organometallics* **2008**, *27*, 1936–1943. https://doi.org/10.1021/om7011216. (b) Ke, C. H.; Kuo, B. C.; Nandi, D.; Lee, H. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 4775–4784. https://doi.org/10.1021/om4004219. (c) Lee, Y. Y.; Zseng, H. W.; Tsai, Z. H.; Su, Y. S.; Hu, C. H.; Lee, H. M. *Organometallics* **2019**, *38*, 805–815. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00806.
6. Tschitschibabin, A. E. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.* **1925**, *58*, 1704–1706. https://doi.org/10.1002/cber.19250580852.
7. Smakula Hand, E.; Paudler, W. W.*Tetrahedron* **1982**, *38*, 49–55. https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)85044-8.
8. Yoneda, F.; Ohtaka, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, No. 43, 2091.
9. Zhu, D.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 482–487. https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000300012.
10. Kong, D.; Wang, X.; Shi, Z.; Wu, M.; Lin, Q.; Wang, X. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 529–531. https://doi.org/10.3184/174751916X14683327937934.
11. Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzy, J.-C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2856–2859. https://doi.org/10.1021/jm9507901.
12. Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1093–1101. https://doi.org/10.1039/c1ob06587d.
13. Wang, S.; Liu, W.; Cen, J.; Liao, J.; Huang, J.; Zhan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1589–1592. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.069.
14. Feng, S.; Hong, D.; Wang, B.; Zheng, X.; Miao, K.; Wang, L.; Yun, H.; Gao, L.; Zhao, S.; Shen, H. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 359–362. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00008.
15. Frett, B.; McConnell, N.; Smith, C. C.; Wang, Y.; Shah, N. P.; Li, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 123–131. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.052.
16. Su, H.; Wang, L.; Rao, H.; Xu, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2226–2229. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00678.
17. Jiang, H.; Dong, X.; Jin, X.; Zhu, D.; Yin, R.; Yu, R.; Wan, S.; Zhang, L.; Jiang, T. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 2009–2013. https://doi.org/10.1002/asia.201800682.
18. Bangade, V. M.; Reddy, B. C.; Thakur, P. B.; Babu, B. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4767–4771. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.123.
19. Xie, Y. Y.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *J. Chem. Res. - Part S* **2003**, *3*, 614–615. https://doi.org/10.3184/030823403322655824.
20. Kumbhar, V. V.; Hangirgekar, S. P.; Wadwale, N. B. *Der Pharma Chem.* **2013**, *5*, 274–279.

21. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Gopal Rao, Y.; Srinivas, M.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7717–7720. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.08.090.
22. Zhang, Y.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Wu, W.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12494–12504. https://doi.org/10.1021/jo402134x.
23. Bagdi, A. K.; Rahman, M.; Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1741–1747. https://doi.org/10.1002/adsc.201300298.
24. Roslan, I. I.; Ng, K. H.; Wu, J. E.; Chuah, G. K.; Jaenicke, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9167–9174. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01714.
25. Abignente, E.; De Caprariis P.; Fattorusso E.; Mayol L. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1875. https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1002/jhet.5570260664
26. Roslan, I. I.; Ng, K. H.; Chuah, G. K.; Jaenicke, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 364–369. https://doi.org/10.1002/adsc.201501012.
27. Huo, C.; Tang, J.; Xie, H.; Wang, Y.; Dong, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1016–1019. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00137.
28. Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3662–3666. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.08.017.
29. Cai, L.; Brouwer, C.; Sinclair, K.; Cuevas, J.; Pike, V. W. *Synthesis (Stuttg).* **2006**, 133–145. https://doi.org/10.1055/s-2005-918490.
30. Han, X.; Ma, C.; Wu, Z.; Huang, G. *Synthesis* **2016**, *48*, 351–356. https://doi.org/10.1055/s-0035-1560375.
31. Monir, K.; Kumar Bagdi, A.; Mishra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1105–1112. https://doi.org/10.1002/adsc.201300900.
32. Santra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1065–1070. https://doi.org/10.1002/adsc.201201112.
33. Babu, B. M.; Kumar, G. S.; Thakur, P. B.; Bangade, V. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3473–3477. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.080.
34. Nair, D. K.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4580–4583. https://doi.org/10.1021/ol3020418.
35. Andriyankov, M. A.; Skvortsova, G. G.; Voronov, V. K. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. **1983**, 19, 2459.
36. Adib, M.; Mahdavi, M.; Abbasi, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3217–3220. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.021.
37. He, C.; Hao, J.; Xu, H.; Mo, Y.; Liu, H.; Han, J.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11073–11075. https://doi.org/10.1039/c2cc35927h.
38. Zeng, J.; Tan, Y. J.; Leow, M. L.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4386–4389. https://doi.org/10.1021/ol301858j.
39. Garnovsky, D. A.; Sadimenko, A. P.; Osipov, O. A.; Garnovsky, A. D.; Antsishkina, A. S.; Porai-Koshits, M. A. *Inorganica Chim. Acta* **1989**, *160*, 177–182. https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)80583-6.
40. Samanta, S.; Jana, S.; Mondal, S.; Monir, K.; Chandra, S. K.; Hajra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5073–5078. https://doi.org/10.1039/C6OB00656F.
41. Liu, P.; Deng, C. L.; Lei, X.; Lin, G. Q. *European J. Org. Chem.* **2011**, 7308–7316. https://doi.org/10.1002/ejoc.201101053.
42. (a) Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783–7786. https://doi.org/10.1021/jo070983j. (b) Liu, Y.; Song, Z.; Yan, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 409–412. https://doi.org/10.1021/ol062766v. (c) Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323–4326. https://doi.org/10.1021/ol701886e. (d) Chernyak, D.; Gadamsetty, S. B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307–2310. https://doi.org/10.1021/ol8008705. (e) Chernyak, D.; Skontos, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242–3245. https://doi.org/10.1021/ol1011949. (f) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538–5541. https://doi.org/10.1021/ol1024794.
43. Cheng, C.; Ge, L.; Lu, X.; Huang, J.; Huang, H.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6866–6874. https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.013.
44. Bakherad, M.; Nasr-isfahani, H.; Keivanloo, A.; Doostmohammadi, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3819–3822. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.141.
45. Chapman, M. R.; Kwan, M. H. T.; King, G. E.; Kyffin, B. A.; Blacker, A. J.; Willans, C. E.; Nguyen, B. N. Rapid, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4623–4627. https://doi.org/10.1039/C6GC01601D.
46. Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217–13219. https://doi.org/10.1021/ja1067993.

47. Masters, K.-S.; Rauws, T. R. M.; Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B.; Maes, B. U. W. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 6315–6320. https://doi.org/10.1002/chem.201100574.
48. Rao, D. N.; Rasheed, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25600–25604. https://doi.org/10.1039/C4RA02279C.
49. Bienayme, H.; Bouzid. K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234–2237. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2234::AID-ANIE2234>3.0.CO;2-R
50. Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3031–3034. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.011.
51. Marandi, G.; Saghatforoush, L.; Mendoza-meroño, R.; García-granda, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3052–3054. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.121.
52. Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743–2746. https://doi.org/10.1002/anie.200907291.
53. Liu, P.; Fang, L.; Lei, X.; Lin, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4605–4608. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.139.
54. Palani, T.; Park, K.; Kumar, R.; Jung, M.; Lee, S. *European J. Org. Chem.* **2012**, 5038–5047. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200679.
55. Jia, J.; Ge, Y-Q.; Tao, X-T.; Wang, J-W. *Heterocycles* **2010**, *81*, 185–194. https://doi.org/10.3987/COM-09-11856.
56. Dong, L.; Huang, J.-R.; Qu, C.-H.; Zhang, Q.-R.; Zhang, W.; Han, B.; Peng, C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6142. https://doi.org/10.1039/c3ob41177j.
57. Basso, D.; Broggini, G.; Passarella, D.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4445–4450.
58. Livadiotou, D.; Fadel, A. M.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4202–4209. https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.03.101.
59. Manna, S. K.; Panda, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21032–21041. https://doi.org/10.1039/c4ra02581d.
60. Ohishi, T.; Matsuyama, Y. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2018**, *14*, 729–739. https://doi.org/10.2147/TCRM.S149236.
61. Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215. https://doi.org/10.1021/cr030451c.
62. Van der Jeught, S.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672–2702. https://doi.org/10.1021/cr800315j.
63. Tolmachev, A. A.; Sviridon, A. I.; Kostyuk, A. N.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 449–459. https://doi.org/10.1002/hc.520060510.
64. Tolmachev, A. A.; Ivonin, S. P.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 407–412. https://doi.org/10.1002/hc.520060505.
65. Tolmachev, A. A.; Yurchenko, A. A.; Kozlov, E. S.; Shulezhko, V. A.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 343–360. https://doi.org/10.1002/hc.520040407.
66. Tolmachev, A. A.; Yurchenko, A. A.; Kozlov, E. S.; Merkulov, A. S.; Semenova, M. G.; Pinchuk, A. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 419-432. https://doi.org/10.1002/hc.520060507.
67. Patnaik, S.; Marugan, J. J.; Liu, K.; Zheng, W.; Southall, N.; Dehdashti, S. J.; Thorsell, A.; Heilig, M.; Bell, L.; Zook, M.; Eskay, B.; Brimacombe, K. R.; Austin, C. P. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9045-9056. https://doi.org/10.1021/jm400904m.
68. Yadav, M.; Dara, S.; Saikam, V.; Kumar, M.; Aithagani, S. K.; Paul, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *European J. Org. Chem.* **2015**, 6526–6533. https://doi.org/10.1002/ejoc.201500984.
69. Yuan, Y.; Qiao, J.; Cao, Y.; Tang, J.; Wang, M.; Ke, G.; Lu, Y.; Liu, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4230–4233. https://doi.org/10.1039/C9CC00975B.
70. Xiao, X.; Xie, Y.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2015**, 3998–4001. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01868.
71. Halskov, K. S.; Roth, H. S.; Ellman, J. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, 9183–9187. https://doi.org/10.1002/anie.201703967.
72. Buu-Hoï, N. P.; Jacquignon, P.; Xuong, N. D.; Lavit, D. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1370–1375. https://doi.org/10.1021/jo01373a021.
73. Fan, H.; Li, F. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 55. https://doi.org/10.1007/s12039-018-1462-z.
74. (a) Mondal, S.; Samanta, S.; Singsardar, M.; Mishra, S.; Mitra, S.; Hajra, A. Zwitterionic-Type Molten Salt Catalyzed Iodination in Water: Synthesis of Iodoimidazoheterocycles. *Synthesis* **2016**, *48*, 4009–4015. https://doi.org/10.1055/s-0035-1562492. (b) Katrun, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 989–993. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.008. (c) Park, J. W.; Kim, Y. H.; Kim, D. Y. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 710-718. https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1717539.
75. Marhadour, S.; Bazin, M. A.; Marchand, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 297–300. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.015.

76. Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, 56–57. https://doi.org/10.1055/s-1981-29335.
77. (a) Kalek, M.; Stawinski, J.; August, R. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840–5847. https://doi.org/10.1021/om700797k. (b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5876–5888. https://doi.org/10.1021/om800641n. (c) Kohler, M. C.; Grimes, T. V; Wang, X.; Cundari, T. R.; Stockland, R. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1193–1201. https://doi.org/10.1021/om800906m. (d) Kohler, M. C.; Sokol, J. G.; Stochland Jr, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457–459. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.040.
78. Tran, G.; Pardo, D. G.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J. P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5550–5553. https://doi.org/10.1021/ol402717b.
79. Huang, Q.; Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J. P.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7250–7259. https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.099.
80. Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745–3747. https://doi.org/10.1021/jo00331a039.
81. Hirao, T.; Masunaga, T.; Hayashi, K.-I.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 399–400. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)81418-5.
82. Bessmertnykh, A.; Douaihy, C. M.; Guilard, R. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 738–739. https://doi.org/10.1246/cl.2009.738
83. Montel, S.; Midrier, C.; Volle, J. N.; Braun, R.; Haaf, K.; Willms, L.; Pirat, J. L.; Virieux, D. *European J. Org. Chem.* **2012**, 3237–3248. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200210.

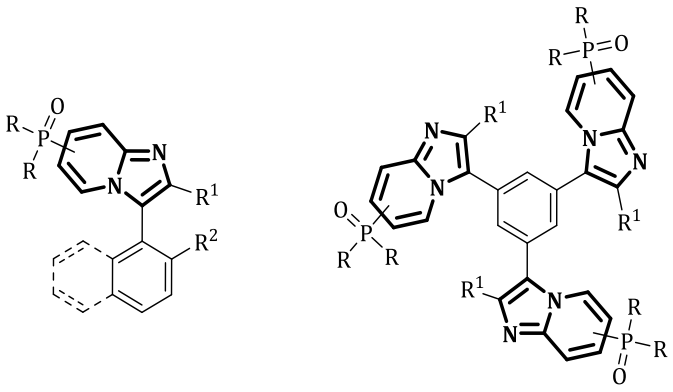
CHAPITRE 2

SYNTHÈSE DE COMPOSÉS À CHIRALITÉ AXIALE À PARTIR D'UN MOTIF IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE

I. INTRODUCTION....101
I.1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : ARYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES....101
I.1.1. Synthèse par activation C-H....101
I.1.1.1. Synthèse catalysée par du cuivre....101
I.1.1.2. Synthèses catalysées par du palladium....102
I.1.1.3. Synthèse catalysée par du rhodium....105
I.1.2. Synthèse par couplage de Suzuki....106
I.1.3. Synthèse par réaction de couplage décarboxylant....108
II. ARYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES....111
II.1. SYNTHESE PAR ACTIVATION C–H....111
II.1.1. Synthèses à partir de dérivés benzéniques non substitués....111
II.1.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho*....117
II.1.3. Synthèses à partir de dérivés naphtaléniques phosphorés....119
II.1.3.1. Synthèses des dérivés phosphorés....120
II.1.3.2. Couplage....120
II.2. SYNTHESE PAR COUPLAGE DECARBOXYLANT....121
II.2.1. Synthèses des acides carboxyliques....122
II.2.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho*....122
II.3. CONCLUSION....123
III. FORMATION DE TRIPODES POLYPHOSPHORYLES....124
III.1. OBJECTIFS DE SYNTHESE....124
III.2. SYNTHESE DES TRIPODES....127
III.3. ETUDE DE LA GEOMETRIE DES TRIPODES....130
IV. CONCLUSION DU CHAPITRE 2....130
RAPPEL DES REFERENCES....132

I. Introduction

Pour poursuivre notre étude, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés pouvant présenter une chiralité axiale conjointement au motif imidazo[1,2-*a*]pyridine (Figure 15). Comme illustré dans la Figure 15 ci-dessous, ce sont deux familles de 2-arylimidazopyridine qui ont été plus spécifiquement ciblées. Bien que leurs synthèses aient été menées en parallèle, nous donnerons les résultats obtenus pratiquement de manière séparée ainsi que les raisons qui nous ont amenées à travailler sur ces cibles.



II.1 II.2

Figure 15 : Composés cibles envisagés

Globalement, l'intérêt de cette étude était d'élargir nos connaissances sur la réactivité de ce motif, notamment sur la position 3.

I.1. Etude bibliographique : arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

I.1.1. Synthèse par activation C-H

Seules quelques publications décrivent la synthèse des 3-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines par activation C-H. Ces méthodes de synthèse font en général intervenir des métaux, plus ou moins coûteux, car ceux-ci sont largement décrits dans la littérature en ce qui concerne les arylations directes des composés hétéroaromatiques[1].

I.1.1.1. Synthèse catalysée par du cuivre

En 2012, Cao *et al* décrivent l'arylation directe des imidazo[1,2-*a*]pyridines **I.20** à partir d'arènes substitués en présence de cuivre(I)[2]. Les auteurs ont associé de l'iodure de cuivre à de la phénanthroline utilisée comme ligand, indispensable à cette réaction.

[1] (a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193. https://doi.org/10.1039/b606984n. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826. https://doi.org/10.1002/anie.200902996. (c) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Oliver Kappe, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8138–8142. https://doi.org/10.1021/jo201516v. (d) Wong, S. M.; Kwong, F. Y. *Nondirected C-H Bond Functionalizations of (Hetero)Arenes*; Elsevier Inc., 2017. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805254-9.00003-7.

[2] Cao, H.; Zhan, H.; Lin, Y.; Lin, X.; Du, Z.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1688–1691. https://doi.org/10.1021/ol300232a.

Plusieurs aryles substitués ont pu être employés et les rendements des produits **II.3** sont bons allant de 72 à 89% (Schéma 97). Les auteurs n'ont pas noté une grande influence des substituants sur l'issue de la réaction, et ceci, quelque soit la nature et position des substituants R^1 et R^2 sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridines.

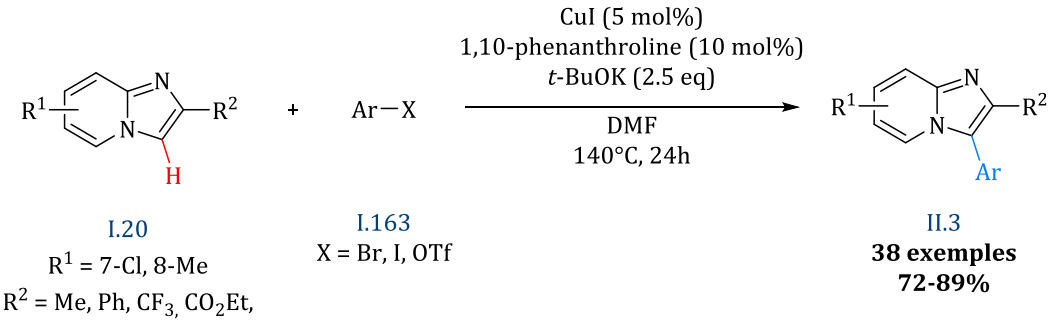


Schéma 97 : Synthèse catalysée par du CuI

Le mécanisme décrit débute par la déprotonation de l'imidazopyridine suivie d'une transmétallation. Le dérivé arylé va ensuite entrer en jeu pour effectuer une addition oxydante et former un complexe de cuivre (III). Le produit souhaité **II.3** sera obtenu après une élimination réductrice et libération du complexe de cuivre (I) (Schéma 98).

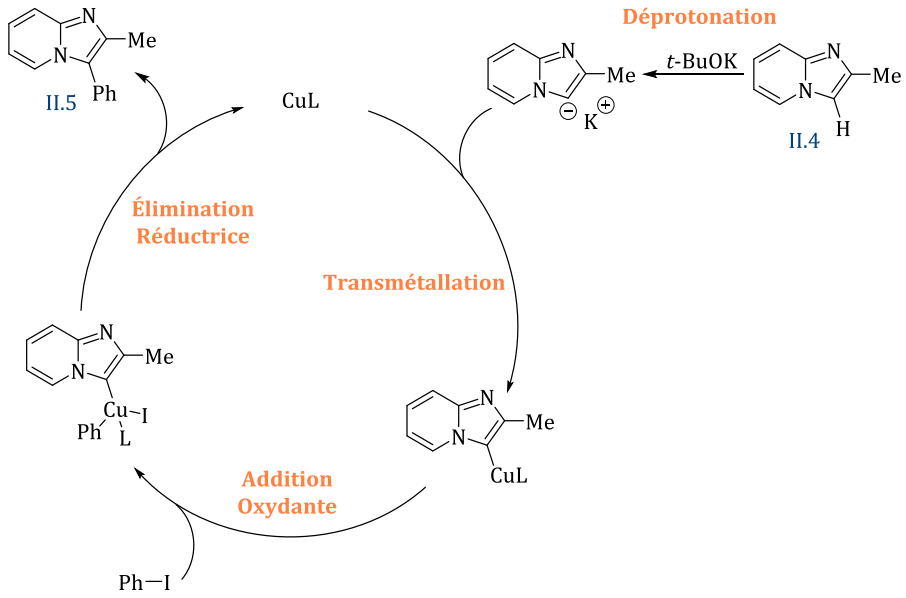


Schéma 98 : Mécanisme d'arylation des imidazopyridines catalysée par CuI[2]

I.1.1.2. Synthèses catalysées par du palladium

Inspirés des travaux de de Vries *et al* qui ont travaillé à l'élaboration des couplages de Suzuki et de Heck avec des quantités infimes d'acétate de palladium(II) sans utilisation de ligand[3,4], Doucet *et coll.* ont développé des méthodes de synthèse pour l'arylation

[3] de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288. https://doi.org/10.1021/ol035184b.

d'hétérocycles tels que les furanes[5], les pyrroles[6], les imidazoles[7] ou encore les imidazo[1,2-*a*]pyridines[8]. Différents bromures d'aryles **II.6** substitués par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs ont été testés. Il apparait dans cette réaction que même dans le cas où les bromures d'aryles sont substitués en position ortho, la réaction donne de bons rendements. Notons que ces bromures d'aryles sont alors substitués par des groupements électroattracteurs. La réaction permet également l'utilisation des bromonaphtalènes ou des bromoanthracènes **II.8** comme substrats (Schéma 99).

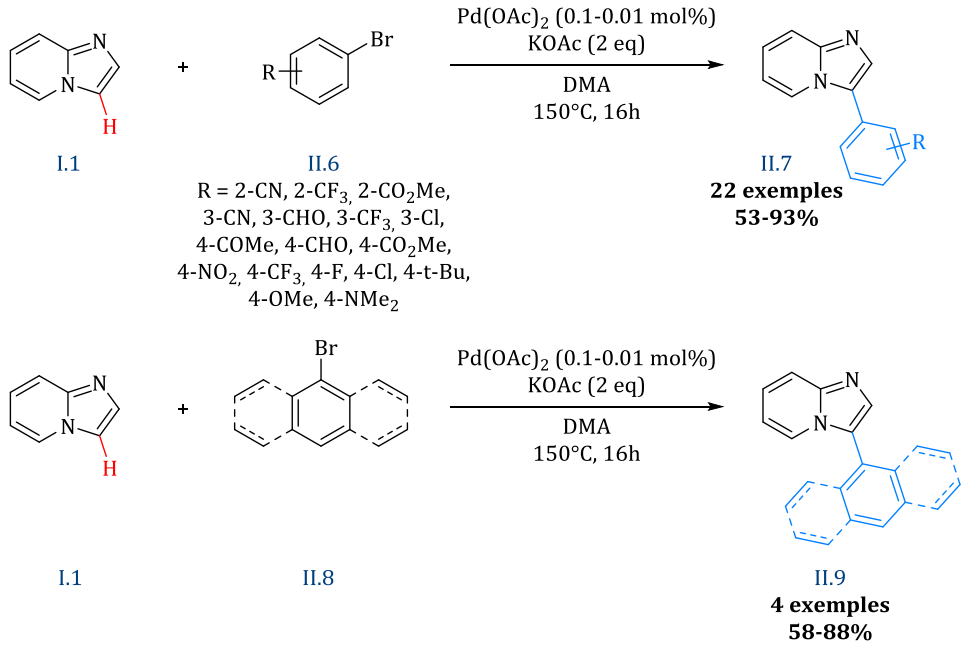


Schéma 99 : Arylation de Doucet et al par un complexe de palladium Pd(OAc)2

En 2019, le groupe d'Adimurthy s'est intéressé à la diarylation régiosélective des imidazo[1,2-*a*]pyridines sur les positions 3 et 8[9]. Cette synthèse, faisant intervenir aussi l'acétate de palladium(II) en quantité catalytique et du carbonate d'argent, a permis d'obtenir différents types de dérivés avec des substituants électroattracteurs et électrodonneurs. De manière générale, les rendements sont meilleurs lorsque la réaction est effectuée avec des dérivés iodés. Les rendements obtenus sont modérés et compris entre 45 et 81% (Schéma 100). Il est à noter que lorsque l'aryle **II.10** est substitué par un groupement nitro aucune réaction n'est observée.

---

[4] Alimardanov, A.; Schmieder-Van De Vondervoort, L.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1812–1817. https://doi.org/10.1002/adsc.200404210.

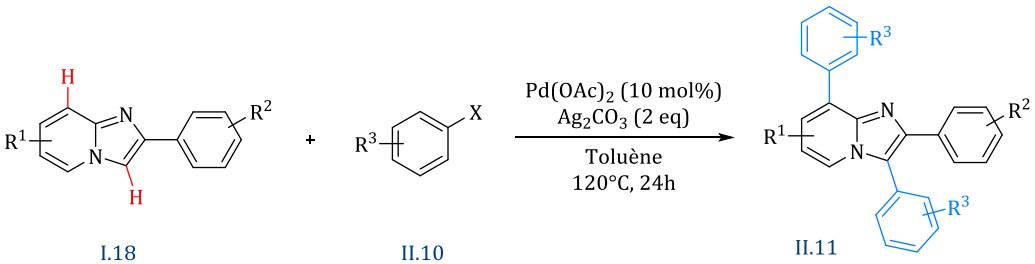
[5] Dong, J. J.; Roger, J.; Pogan, F.; Doucet, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832–1846. https://doi.org/10.1039/b915290n.

[6] Roger, J.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977–1990. https://doi.org/10.1002/adsc.200900196.

[7] Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772–9781. https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.09.084.

[8] Fu, H. Y.; Chen, L.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4473–4478. https://doi.org/10.1021/jo300528b.

[9] Joshi, A.; Semwal, R.; Suresh, E.; Adimurthy, S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10888–10891. https://doi.org/10.1039/c9cc05953a.



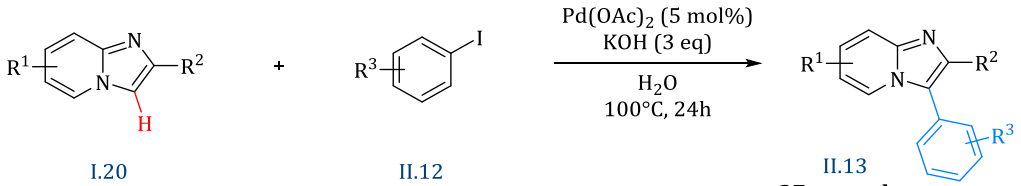
I.18
R^1 = H, 6-Me, 7-Me
R^2 = H, *o*-F, *p*-F, *p*-CN, *p*-Cl, *p*-Et

II.10
X = Br, I
R^3 = H, *m*-Me, *m*-OMe, *p*-CO_2Me, *p*-F, 1-napthyl

II.11
19 exemples
45-81%

Schéma 100 : Diarylation régiosélective des imidazo[1,2-a]pyridines

Deux autres variations également catalysées par de l'acétate de palladium(II) font intervenir des conditions « respectueuses » de l'environnement, notamment par le solvant dans lequel se déroule la réaction. Ainsi, Rode *et coll.* ont réalisé ces couplages en présence de KOH en solution dans de l'eau[10] et le groupe de Berteina-Raboin a, quant à lui, réalisé ces réactions dans du PEG_{400} qui a l'avantage d'être non toxique, inodore, neutre et non volatil[11].



I.20
R^1 = H, 5-CF_3, 6-Me, 7-Me, 7-Cl
R^2 = H, Ph

II.12
R^3 = H, 1-naphtyl, 2-naphtyl
meta : Me, 2,5-Me, OMe, NO_2, CHO
para : Alk, t-Bu, OCF_3, NO_2, F, Cl, CF_3

II.13
27 exemples
33-92%

Schéma 101 : Synthèse dans l'eau

Dans le cas où l'eau est utilisée comme solvant, la réaction est très substrat dépendante (Schéma 101). En effet, la présence d'un groupement électroattracteur ou à l'inverse électrodonneur va avoir une influence sur le résultat obtenu. Par exemple, un rendement de 91% est obtenu lorsque l'imidazopyridine est substituée par un méthyle en position 7 et que l'aryle **II.12** est le 3,5-diméthyl-iodobenzène. Par contre, les rendements sont respectivement de 33% et de 45% lorsque R^3 = H et lorsque l'aryle **II.12** est substitué par un groupement trifluorométhoxy en position *para*.

[10] Kalari, S.; Babar, D. A.; Karale, U. B.; Makane, V. B.; Rode, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2818–2821. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.010.
[11] Hiebel, M. A.; Fall, Y.; Scherrmann, M. C.; Berteina-Raboin, S. *European J. Org. Chem.* **2014**, 4643–4650. https://doi.org/10.1002/ejoc.201402079.

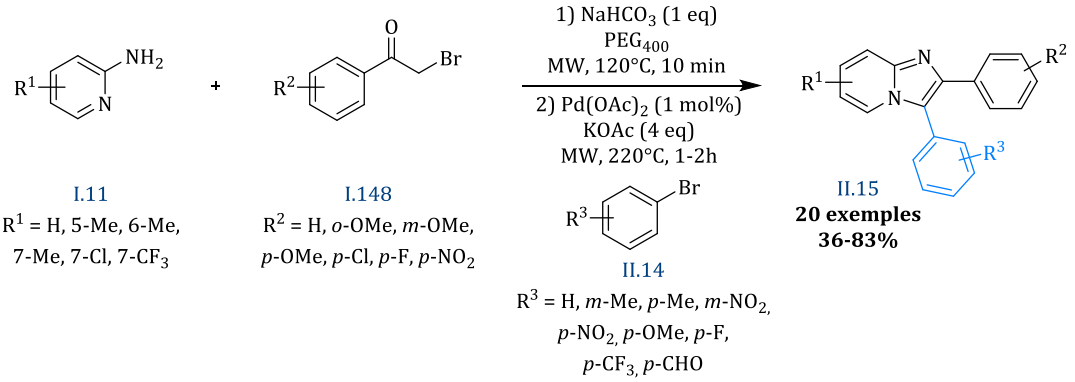


Schéma 102 : Synthèse dans le PEG400

Dans le cas où le solvant utilisé est le PEG_{400}, la réaction est réalisée par activation micro-onde et en « one pot », la première étape correspondant à la formation de l'imidazopyridine (Schéma 102). Les rendements obtenus sont modérés allant de 36 à 83% et la réaction est également très substrat dépendante. Dans certains cas, aucune réaction n'est observée.

Catalysée par du palladium également, Wang *et al* ont, en 2014, été les premiers à développer une méthode d'arylation directe des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'arènes[12]. Formellement cela correspond à une double activation C–H. Les rendements sont modérés allant de 26 à 79% (Schéma 103). Une excellente régiosélectivité est observée et aucun produit d'homocouplage n'est obtenu. Les rendements les plus faibles sont observés lorsque le 1,3,5-triméthylbenzène est le second partenaire de cette réaction.

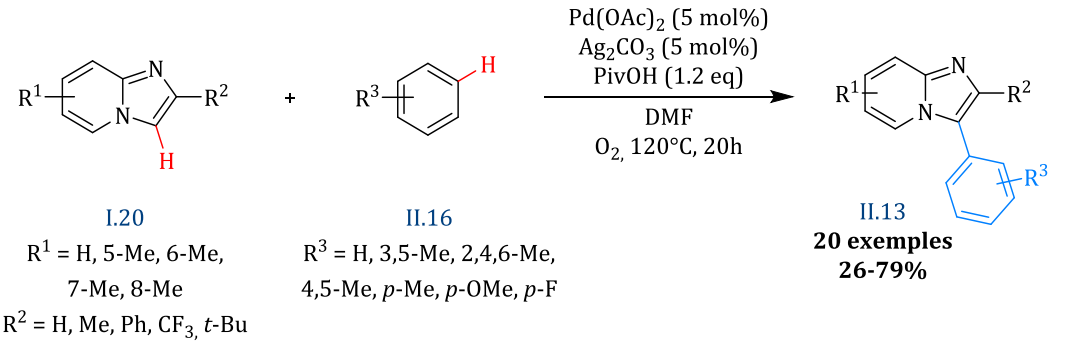


Schéma 103 : Arylation directe, méthode de Wang et al

I.1.1.3. Synthèse catalysée par du rhodium

Le groupe de Liu a, en 2013, utilisé du rhodium associé à de la triphénylphosphine pour l'arylation régiosélective des imidazo[1,2-*a*]pyridines[13]. Le chlorure de cyclooctadiènyl

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

[13] Liu, Y.; He, L.; Yin, G.; Wu, G.; Cui, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 2340–2342. https://doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.8.2340.

rhodium(I) a ainsi été utilisé et les produits **II.13** ont été obtenus avec de bons rendements, supérieurs à 80% (Schéma 104). Il n'y a pas d'influence notable des différents groupements situés sur le motif imidazopyridine ainsi que sur l'aryle **II.10**.

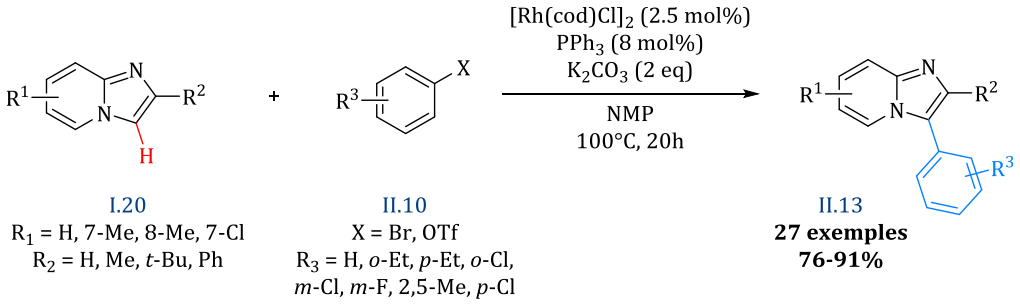


Schéma 104 : Synthèse avec du Rhodium(I)

Le mécanisme de la réaction est un cycle catalytique classique des réactions métallo-catalysées avec tout d'abord, une addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le rhodium puis une attaque électrophile de cette espèce **A** sur l'imidazopyridine. S'ensuivra ensuite une élimination réductrice avec libération du produit **II.18** et régénération de l'espèce catalytique rhodiée (Schéma 105).

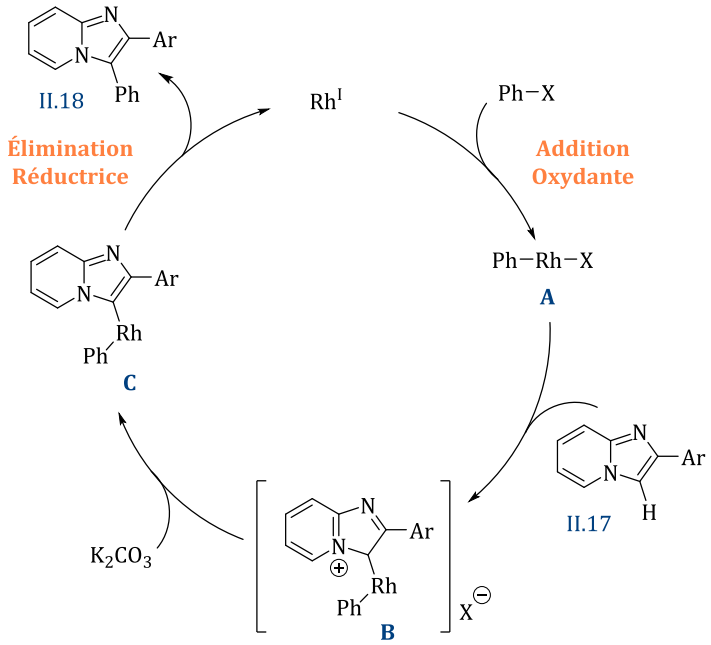


Schéma 105 : Mécanisme de la synthèse catalysée par du rhodium[13]

I.1.2. Synthèse par couplage de Suzuki

Les premiers travaux décrivant des réactions de couplages de Suzuki réalisés avec des imidazo[1,2-*a*]pyridines comme substrats remontent à la fin des années 90 - début des années 2000.

Liu, Y.; He, L.; Yin, G.; Wu, G.; Cui, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 2340–2342. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2012.04.032.

Le groupe de Gueiffier, qui s'intéresse à la réactivité et à l'utilisation en chimie médicinale des imidazo[1,2-*a*]pyridines, a développé une méthode de synthèse lors de leur étude consacrée à la réactivité des 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines[14]. Ainsi, des couplages de Suzuki avec des acides boroniques de type méthyles ou thiényles ont été réalisés en présence de palladium tétrakis triphénylphosphine $Pd(PPh_3)_4$. Les rendements obtenus dépendent fortement de la nature de la base et du solvant utilisé (Schéma 106).

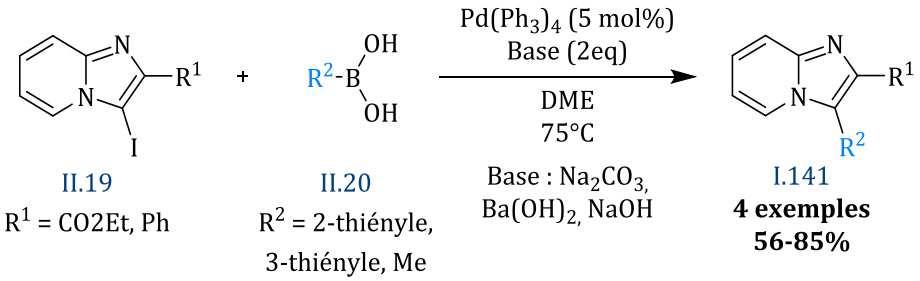
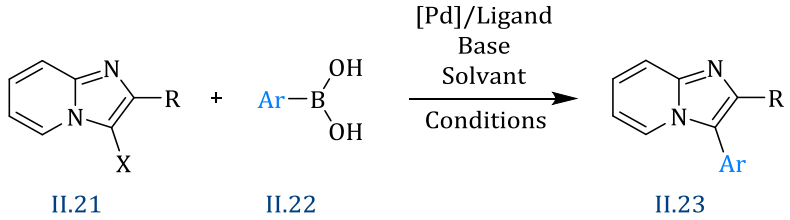


Schéma 106 : Couplage de Suzuki de Gueiffier et al

Il existe dans la littérature des publications entièrement dédiées à ces couplages sur les imidazo[1,2-*a*]pyridines mais plusieurs groupes ont également décrits ces réactions durant leurs études sur la réactivité des imidazopyridines. Les principales publications sont regroupées dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Couplage de Suzuki



Entrées	Substituants	[Pd] Ligand	Base	Conditions	Rdt	Références
1	X = Br R = Ph Ar = *p*-OMe-C_6H_4	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) PPh_3 (20 mol%)	K_2CO_3 (2 eq)	DMF 100 °C, 2h	88%	A. El. Akkaoui, 2011[15]
2	X = Br R = Ph Ar = Ph	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	Dioxane/H_2O (2:1) 110 °C, 2h	90%	S. Marhadour, 2012[16]

[14] Renou, J.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *37* (13), 6572–6575. https://doi.org/10.1021/jo000698z.
[15] Akkaoui, A. El; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-raboin, S.; Mouaddib, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128–7138. https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.108.
[16] Marhadour, S.; Bazin, M.; Marchand, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 297–300. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.015.

Entrées	Substituants	[Pd] Ligand	Base	Conditions	Rdt	Références
3	X = I R = Ph Ar = Ph	$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3	Dioxane/H_2O (2 :1), tube scellé reflux, 12h	93%	S. Marhadour, 2012[16]
4	X = I R = Ph Ar = Ph	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) Xantphos (20 mol%)	K_3PO_4	Toluène 120 °C, 20h	85%	P. Zhao, 2015[17]
5	X = Br R = Ph Ar = Ph	$Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%)	K_2CO_3 (2.4 eq)	Dioxane/H_2O (2:1) 110 °C, 2h	83%	R. Yan, G. Huang, 2016[18]
6	X = Br R = H Ar = Ph	$Pd(PPh_3)_4$ (1 mol%)	Cs_2CO_3 (1 eq)	DMF MW, 130 °C, 40 min	69%	E. K. Yum, 2017[19]
7	X = Cl R = H Ar = 3,5-Me-C_6H_3	$Pd(PPh_3)_4$	NaOAc	Dioxane 80 °C	74%	Q. He, Y. Yu, 2018[20]
8	X = Br R = Me Ar = *o*-Me-C_6H_4	$Pd(PPh_3)_4$	NaOAc	Dioxane 80 °C	79%	Q. He, Y. Yu, 2018[20]
9	X = Br Ar = Ph	$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%)	K_2CO_3 (2.4 eq)	Dioxane/H_2O (2:1) 110 °C, 2.5h	90%	P. Katrun, C. Kuhakarn, 2019[21]

I.1.3. Synthèse par réaction de couplage décarboxylant

La première synthèse des 3-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'acides carboxyliques a été décrite par Lee *et coll.* en 2012. Cependant cette méthode souffrait d'une importante sensibilité à l'air et à l'humidité et les substrats étaient limités aux bromures d'aryles [22].

Quatre ans plus tard, le groupe de Wu s'est inspiré de ces travaux pour développer une méthode de synthèse faisant intervenir des chlorures d'aryles[23]. La réaction est catalysée par de l'acétate de palladium(II) en présence de S-Phos dans un mélange eau/DMA (Schéma 107). Différents substrats **II.24** et **II.25** ont été utilisés et les rendements des produits **II.13** s'étendent de 49 à 99%. Quelques essais ont été réalisés

[17] Meng, X.; Yu, C.; Chen, G.; Zhao, P. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 372–379. https://doi.org/10.1039/c4cy00919c.
[18] Zhou, X.; Yan, H.; He, Y.; Li, Y.; Cao, J.; Yan, R.; Huang, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 25–31. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02384.
[19] Lee, J.; Park, S. Y.; Park, A.; Yum, E. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2017**, *61*, 299–303. https://doi.org/10.5012/jkcs.2017.61.5.299.
[20] Li, J.; Tang, J.; Wu, Y.; He, Q.; Yu, Y. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 5058–5062. https://doi.org/10.1039/c7ra12100h.
[21] Katrun, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 989–993. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.008.
[22] Nandi, D.; Jhou, Y. M.; Lee, J. Y.; Kuo, B. C.; Liu, C. Y.; Huang, P. W.; Lee, H. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9384–9390. https://doi.org/10.1021/jo3015837.
[23] Mu, B.; Wu, Y.; Li, J.; Zou, D.; Chang, J.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 246–250. https://doi.org/10.1039/C5OB02112J.

à partir des bromures d'aryles mais n'ont pas donné de meilleurs résultats que les dérivés chlorés.

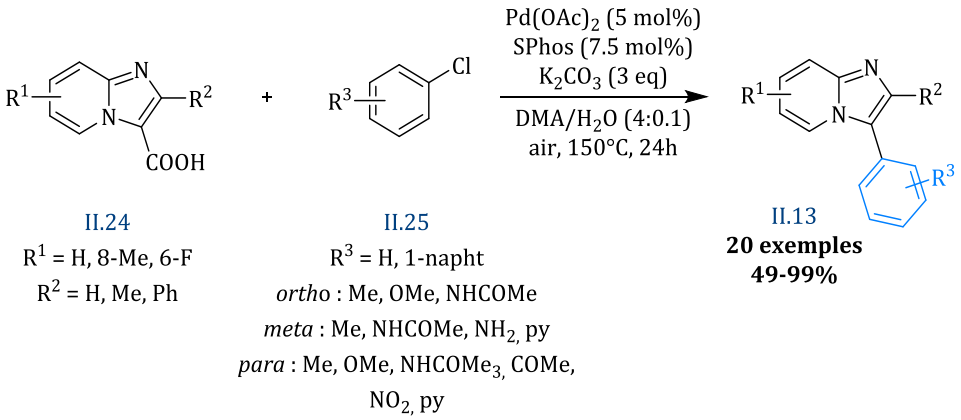


Schéma 107 : Synthèse par décarboxylation : méthode de Wu

La même année, Rode *et coll.* ont mis au point un procédé réactionnel faisant également intervenir de l'acétate de palladium(II) mais sans utilisation de ligand, sous atmosphère inerte, à partir d'aryles bromés[24]. Les produits de couplage **II.27** ont été isolés avec des rendements allant de 31 à 95% démontrant le potentiel synthétique de la méthode (Schéma 108).

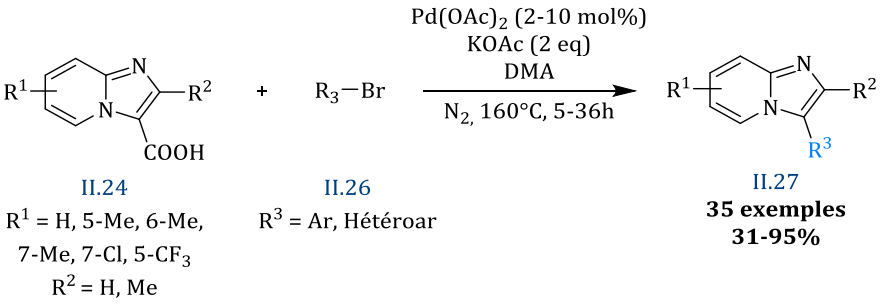


Schéma 108 : Synthèse de Rhode à partir d'un acide carboxylique

Le mécanisme proposé commence avec la formation d'une espèce de palladium(0) puis l'entrée en jeu de l'halogénure d'aryle va permettre l'addition oxydante sur le palladium. L'imidazopyridine carboxylate **B** va se complexer au palladium(II) et une réaction de décarboxylation permettra d'obtenir l'espèce **C**. La dernière étape est classiquement une élimination réductrice, qui donne accès au composé **II.28** souhaité avec régénération de l'espèce catalytique (Schéma 109).

[24] Karale, U. B.; Kalari, S.; Shivakumar, J.; Makane, V. B.; Babar, D. A.; Thakare, R. P.; Babu, B. N.; Chopra, S.; Rode, H. B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 65095–65104. https://doi.org/10.1039/C6RA12166G.

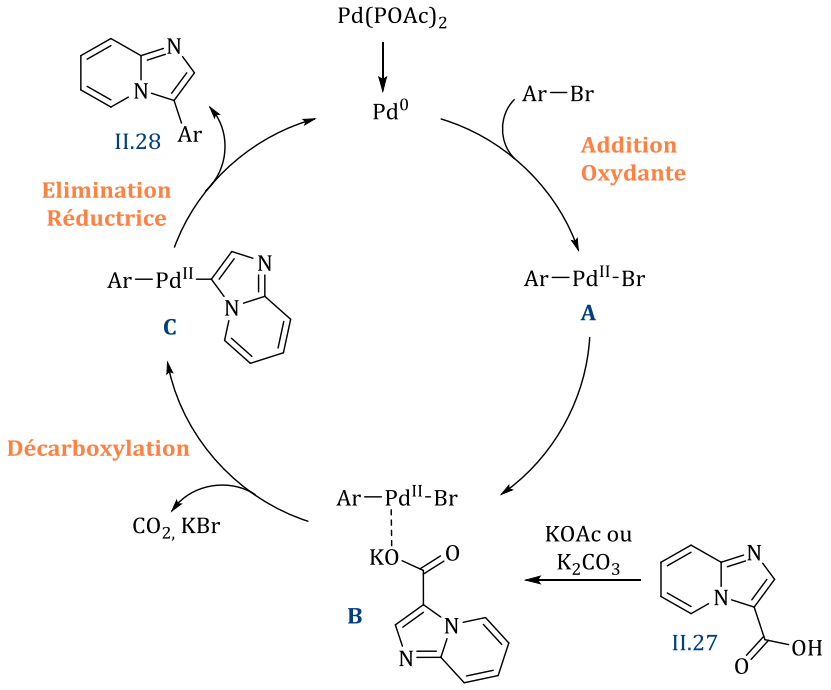


Schéma 109 : Mécanisme décarboxylation avec du palladium

En 2018, les mêmes auteurs ont poursuivi leurs études sur cette réaction et ont développé une méthode de synthèse dans les mêmes conditions mais à partir d'un ester éthylique **II.28**[25] et non pas d'un acide carboxylique. Dans cette réaction la base utilisée est du carbonate de césium. La réaction est assez générale et conduit à des rendements allant de 40 à 90% (Schéma 110). Assez classiquement, ceux-ci sont meilleurs avec les iodoarènes par rapport aux bromoarènes.

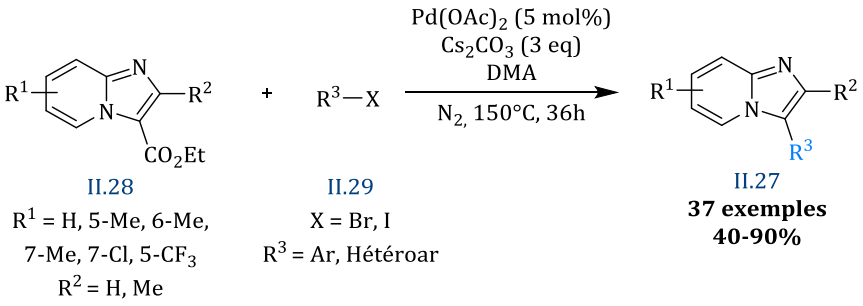
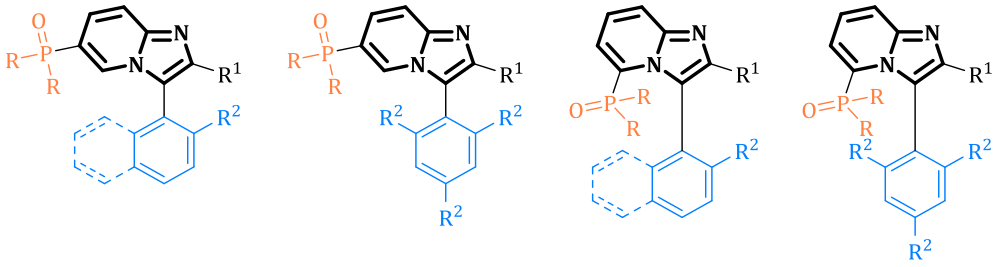


Schéma 110 : Synthèse de Rhode à partir d'un ester éthylique

[25] Babar, D. A.; Kalari, S.; Karale, U. B.; Makane, V. B.; Rode, H. B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5639–5643. https://doi.org/10.1002/slct.201800950.

II. Arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés qui pourraient présenter une chiralité axiale, une atropochiralité plus précisément, avec un motif imidazo[1,2-*a*]pyridine pouvant comporter un groupement phosphoré en position 5 ou 6. Pour que l'atropochiralité soit observée, les groupements R^1 et R^2 doivent être différent d'un hydrogène afin que la gêne stérique soit suffisamment importante pour pouvoir avoir les énantiomères stables (Figure 16).

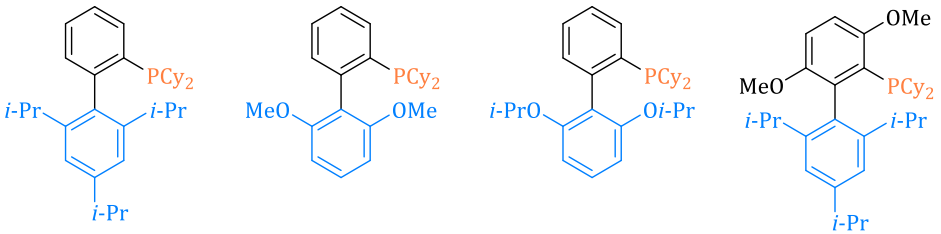


II.29 II.30 II.31 II.32

R^1 = Me, Ph, CO_2Et
R^2 = Me, OMe

Figure 16 : Structures envisagées

Si nous comparons nos composés aux ligands de Buchwald (Figure 17) qui sont des biarylphosphines riches, l'intérêt de telles structures est qu'il est possible de moduler à la fois les contraintes stériques et électroniques des complexes formés avec un métal de transition.



XPhos SPhos RuPhos BrettPhos

Figure 17 : Quelques ligands développés par Buchwald

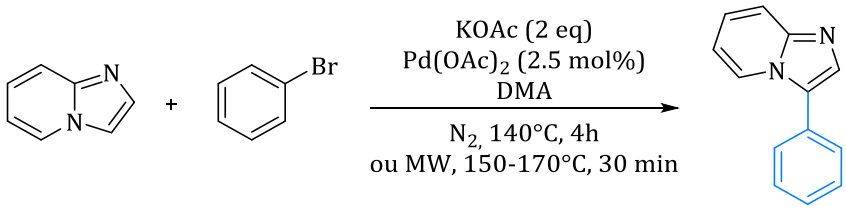
II.1. Synthèse par activation C–H

II.1.1. Synthèses à partir de dérivés benzéniques non substitués

L'un des objectifs majeurs de cette étude était de synthétiser les composés souhaités avec les réactifs disponibles et de la manière la plus simple possible. C'est pourquoi nous nous sommes, de prime abord, intéressés aux travaux de Henri Doucet dans les conditions de de Vries[3,4] décrivant l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec de très faibles quantités de palladium(II) et sans utilisation de ligand[8].

L'intérêt était de réaliser les couplages en premier lieu avec des dérivés benzéniques sans substituants pour valider la preuve du concept et ensuite appliquer la méthode à des dérivés substitués en position *ortho* notamment.

La synthèse a d'abord été réalisée avec l'imidazopyridine la plus simple, puis nous avons rajouté de l'encombrement stérique en position 2 avec la présence d'un groupement phényle. Ce sont ces essais qui nous ont servi de base méthodologique pour orienter la suite de nos synthèses.
La réaction a été réalisée en présence d'acétate de palladium(II) à hauteur de 2.5 mol% et d'acétate de potassium en tant que base (Schéma 111). Deux conditions ont été testées, l'une par voie thermique et l'autre par activation aux micro-ondes. Berteina-Raboin *et al* avaient employé des conditions similaires lors de leur étude[11]. Ainsi la réaction de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine avec du bromobenzène donne des rendements quantitatifs et ce quelle que soit la méthode utilisée.



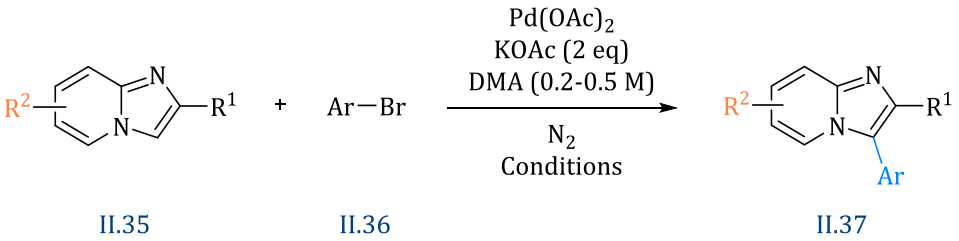
I.1 II.33 II.34 **Q**

Schéma 111 : Synthèse d'optimisation

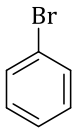
Nous avons ensuite appliqué ces conditions de réaction à des imidazopyridines substituées en y apportant d'abord de l'encombrement sur la position 2 puis sur les positions 5 et 6 avec des dérivés phosphorés. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 5.

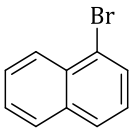
La réaction avec la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine en condition thermique donne un rendement de 38% après 45h de réaction et avec une conversion non totale (entrée 3). Le rendement a pu être nettement amélioré par activation aux micro-ondes à 170 °C (entrée 4). L'augmentation de la quantité de palladium à 6 mol% aura permis d'observer une petite augmentation du rendement à 83% (entrée 5) tandis que l'utilisation de 10 mol% donnera un rendement quantitatif (entrée 6).
La substitution des imidazopyridines par des dérivés phosphorés a constitué la suite de notre étude. Etant donné que les conditions aux micro-ondes donnaient les meilleurs rendements, nous les avons privilégiées dans la suite de ces synthèses.

Tableau 5 : Synthèse à partir de dérivés benzéniques non substitués



II.35 II.36 II.37

Entrées	Ar-Br	R¹	R²	Pd(OAc)₂	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1		H	H	2.5 mol%	140 °C, 4h	Q
2		H	H	2.5 mol%	MW, 150 °C, 30 min puis 170 °C, 30 min	Q
3		Ph	H	2.5 mol%	140 °C, 45h	38% (65%)
4		Ph	H	2.5 mol%	MW, 170 °C, 30 min	80%
5		Ph	H	6 mol%	MW, 170 °C, 30 min	83%
6		Ph	H	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	Q
7		H	6-P(O)Ph₂	2.5 mol%	MW, 150 °C, 30 min	86%
8		H	6-P(O)Ph₂	2.5 mol%	MW, 170 °C, 30 min	89%
9		H	6-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	96%
10		H	6-P(O)Me₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	75%
11		H	6-P(O)(OEt)₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	-
12		H	5-P(O)Ph₂	15 mol%	140-160 °C, 3.5 jours	- (51%)
13		H	5-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	-
14		H	5-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	-
15		Ph	6-P(O)Ph₂	10 mol%	140 °C, 48h	40%
16		Ph	6-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	60%
17		Ph	6-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	88%
18		Me	6-P(O)Ph₂	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	-

Entrées	Ar-Br	R^1	R^2	$Pd(OAc)_2$	Conditions	Rdt isolé (conversion)
19		H	H	6 mol%	MW, 170 °C, 30 min	77%
20		Ph	H	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	80%
21		H	6-$P(O)Ph_2$	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	58%
22		H	6-$P(O)Me_2$	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	75%
23		H	5-$P(O)Ph_2$	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	-
24		Ph	6-$P(O)Ph_2$	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	50%
25		Me	6-$P(O)Ph_2$	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	-
26		Me	6-$P(O)Ph_2$	10 mol%	MW, 190 °C, 1h	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

L'étude a débuté par l'optimisation de la réaction à partir de l'oxyde d'imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yldiphénylphosphine. Ainsi lorsque 2.5 mol% de catalyseur sont utilisés, des rendements de 86 et 89% sont respectivement obtenus par réaction aux micro-ondes à 150 °C et 170 °C (entrées 7 et 8). Comme pour la 2- phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, nous avons augmenté la charge catalytique à 10 mol%. Dans ces conditions, le rendement a pu être augmenté significativement jusqu'à 96% (entrée 9). L'utilisation de 10 mol% de palladium a donc été préférée pour la suite des réactions. L'application des conditions de réaction à l'oxyde d'imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yldiméthylphosphine a donné un rendement de 75% (entrée 10).
Notons que lorsque la réaction est effectuée avec un dérivé de type phosphonate de diéthyle (entrée 11), nous avons la déprotection du phosphonate, observable notamment grâce à un suivi par RMN du phosphore avec un déplacement chimique à 8.49 ppm, caractéristique des espèces à liaisons P-OH.
Si les rendements obtenus sont bons lorsque l'imidazopyridine est substituée en position 6, aucune réaction n'est observée lorsque celle-ci est substituée par une oxyde de diphénylphosphine en position 5 et ce malgré une augmentation du temps de réaction et de la quantité de catalyseur jusqu'à 15% (entrée 12). Les réactions aux micro-ondes à 170 °C et 190 °C n'auront guère donné de meilleurs résultats (entrées 13 et 14).
Notre étude s'est poursuivie par modification de l'encombrement stérique sur la position 2 avec un groupement phényle (entrée 15 à 17). Si le rendement n'était que de 40% après 48h de réaction à 140 °C, il a été nettement amélioré, jusqu'à 88%, par activation aux micro-ondes à 190 °C. En revanche, la substitution de la position 2 par un groupement méthyle n'a pas donné le produit attendu, aucune réaction n'est observée (entrée 18).

Les tests réalisés avec du bromobenzène ont été transposés au bromonaphtalène. Les conditions aux micro-ondes ayant donné les meilleurs résultats, nous avons privilégié cette méthode de synthèse pour la suite de l'étude. Ainsi, 77% et 86% sont les

rendements respectivement obtenus lorsque l'imidazopyridine et son analogue substitué par un phényle en position 2 sont mis en jeu (entrées 19 et 20). Les essais suivants, entrées 21 à 23, concernaient l'ajout de la partie phosphorée en position 5 et 6. Les réactions ont été réalisées par activation aux micro-ondes pendant 30 minutes de prime abord à 170 °C puis à 190 °C. Ce changement de température était nécessaire car la conversion n'était pas totale après les premières 30 minutes (entrée 21) et qu'aucune réaction n'avait été observée pour l'autre substrat (entrée 23). Pour l'oxyde de 6-imidazopyridyl diméthylphosphine, le produit souhaité est obtenu avec un rendement de 75% après 30 minutes aux micro-ondes à 190 °C (entrée 22).
Comme constaté dans le cas du bromobenzène, si l'arylation avec une imidazopyridine substituée en position 2 par un phényle et par un dérivé phosphoré en position 6 a donné un rendement de 50% (entrée 24), dans le cas où la position 2 était occupée par un méthyle, aucune réaction n'a été observée, et ce, même après 1 heure à 190 °C (entrées 25 et 26).
Notons que pour l'imidazopyridine **II.37k** substituée en position 2 par un phényle et par un motif diphényloxophosphinyl en position 6 (entrée 24), l'encombrement stérique est suffisant pour constater l'apparition d'une chiralité à température ambiante. Le spectre RMN ^{13}C montre un dédoublement de certains signaux carbones, en particulier ceux des phényles rattachés à l'atome de phosphore (Figure 18). Si la molécule présente un axe d'atropochiralité, les noyaux phényles sont diastéréotopes, et par conséquent, les atomes ne sont pas rigoureusement dans le même environnement. Cette diastéréotopie devrait être observable en RMN ^{1}H mais le spectre est trop complexe. Elle est par contre aisément mise en évidence en RMN ^{13}C. En effet, chacun des carbones du groupe diphénylphosphinyle se présente sous la forme de deux doublets. L'ampleur de la différence de déplacement chimique va de 0.01 à 0.11 ppm (en Hz de 0.8 Hz à 11,2 Hz lorsque c'est la fréquence qui est mesurée).

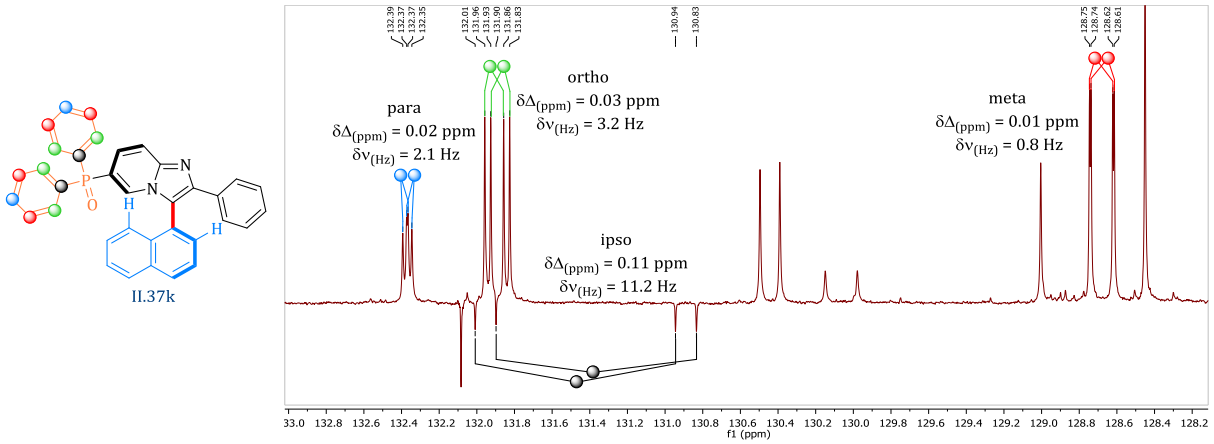
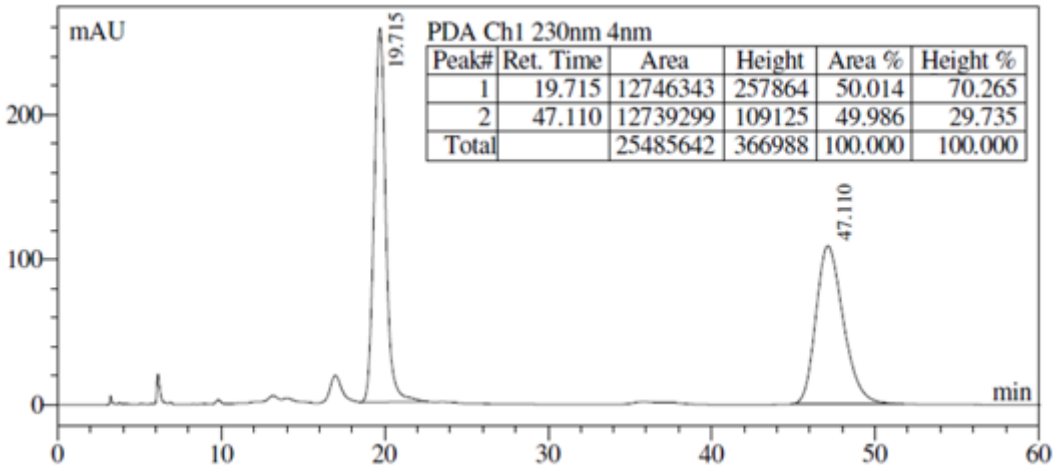


Figure 18 : Spectre RMN ^{13}C du composé II.37k

En parallèle, une analyse RMN ^{13}C à température variable a permis d'avoir une excellente vision de la stabilité configurationnelle de cet oxyde de phosphine. Nous avons pu montrer que la coalescence des signaux carbones des motifs phényles intervient pour des températures supérieures à 130°C prouvant que ce système est chiralement stable à température ambiante mais également à des températures plus élevées. Cette expérience a été menée à partir de 25°C jusqu'à atteindre 149°C,

température limite de l'appareil, avec des palliers de 20-25°C. Nous avons aussi montré que le processus était réversible lors du refroidissement.

Une analyse supplémentaire par HPLC chirale confirme bien la présence des deux énantiomères (Figure 19). La présence de deux signaux aux temps de rétention de 19.7 minutes et 47.1 minutes et d'égale intégration est en accord avec la formation du racémique. Par ailleurs, le fait de pouvoir les observer à température ambiante montre que la rotation autour de la liaison simple est soit arrêtée soit très lente à cette température.



PDA Ch1 230nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	19.715	12746343	257864	50.014	70.265
2	47.110	12739299	109125	49.986	29.735
Total		25485642	366988	100.000	100.000

Figure 19 : Chromatogramme HPLC chirale du composé II.37k

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Pour résumer ces essais d'arylation par activation C–H, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'imidazopyridine n'est pas substituée en position 2, l'encombrement stérique joue donc un rôle important dans la faisabilité de la réaction. Toutefois, les groupes aryles en position 2 sont tolérés et préférables, ne serait-ce que face à un simple méthyle en 2.
Nous avons aussi observé une différence importante entre les effets stériques en position 5 par rapport à la position 6. Si les groupes phosphorés sont bien tolérés en position 6, un substituant en position 5, surtout s'il est volumineux, est préjudiciable à la réaction. Bien que les motifs phényles du groupe phosphoré puissent être rejetés vers l'extérieur afin de limiter la zone de contact entre la fonction phosphoryle (P=O) en position 5 et le groupement aromatique qui doit être introduit en position 2, elle est encore trop importante pour pouvoir obtenir le produit de la réaction de couplage et ce même à des températures élevées (Figure 20).

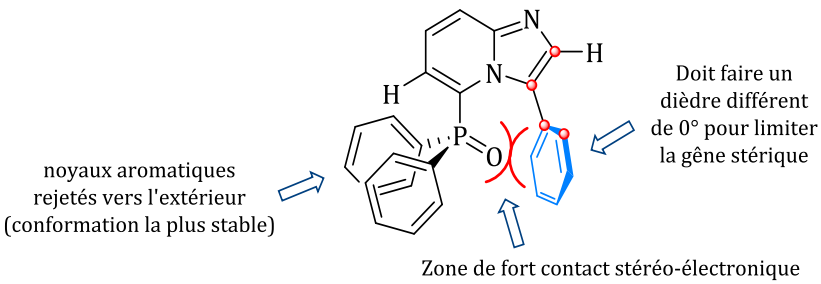


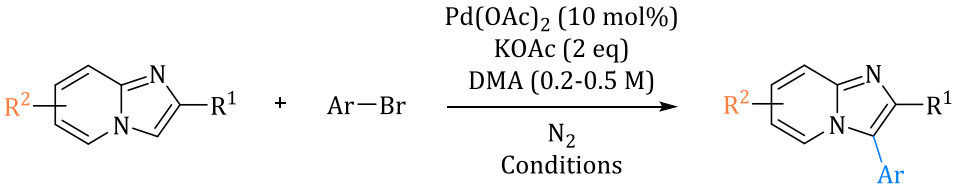
Figure 20 : Illustration de la gêne stérique engendrée par la présence d'un dérivé phosphoré en position 5

Un autre enseignement de ces essais est que la réaction donne de bons rendements avec les oxydes de phosphines, mais qu'elle n'est pas applicable aux phosphonates et phosphinates qui présentent un groupe alkoxy potentiellement labile dans les conditions réactionnelles.

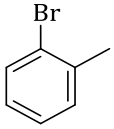
II.1.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho*

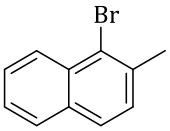
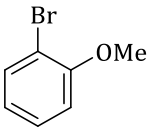
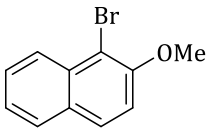
La suite de cette étude s'est poursuivie avec l'arylation des imidazopyridines en introduisant cette fois de la gêne stérique sur l'halogénure d'aryle, en particulier par des substituants en position ortho.
Comme précédemment nous avons débuté notre exploration par la synthèse à partir de l'imidazopyridine non substituée puis nous avons ajouté de l'encombrement d'abord en position 2 puis en positions 2 et 6. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Synthèse à partir de dérivés benzéniques substitués en position ortho et ortho/ortho'



II.35 II.36 II.37

Entrées	Ar-Br	R¹	R²	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1		H	H	MW, 190 °C, 30 min	71%
2		Ph	H	MW, 170 °C, 2x30 min	11% (44%)
3		Ph	H	Solvant : MeCN MW, 130 °C, 1h	-
4		Ph	H	Pd_2dba_3 (10 mol%), Xantphos (20 mol%), Et_3N (2 eq), dioxane, MW, 130 °C, 30 min	-
5		Ph	H	Pd_2dba_3 (10 mol%), Xantphos (20 mol%), Et_3N (2 eq), DMAc, MW, 130 °C, 30 min	-

Entrées	Ar-Br	R^1	R^2	Conditions	Rdt isolé (conversion)
6		H	5-P(O)Ph_2	Solvant : MeCN MW, 130 °C, 2x1h	-
7		Ph	6-P(O)Ph_2	MW, 170 °C, 30 min	-
8		Ph	6-P(O)Ph_2	Solvant : MeCN MW, 130 °C, 2x1h	-
9		H	H	MW, 190 °C, 30 min	< 37%
10		Ph	H	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	-
11		H	6-P(O)Ph_2	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	< 25% (56%)
12		H	6-P(O)Ph_2	140 °C, 48h	-
13		H	6-P(O)Me_2	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	< 33%
14		Ph	6-P(O)Ph_2	140 °C, 48h	-
15		Me	6-P(O)Ph_2	MW, 190 °C, 1h	-
16		H	H	140 °C, 3 jours	22%
17		H	H	MW, 170 °C, 30 min	21% (74%)
18		Ph	H	140 °C, 3 jours	-
19		Ph	H	MW, 170 °C, 30 min	-
20		H	6-P(O)Ph_2	MW, 170 °C, 1h	-
21		H	H	160 °C, 60h	50%
22		H	H	160 °C, 60h (Echelle : 27 mmol)	37%
23		H	H	MW, 190 °C, 1h	35%
24		H	CO_2Et	160 °C, 36h	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

La réaction entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et le 2-bromotoluène donne un rendement de 71% (entrée 1). L'ajout d'un groupement phényle en position 2 entraine une chute du rendement avec une conversion de 44% seulement (entrée 2). Ce faible rendement peut s'expliquer par la gêne stérique engendrée par la présence du groupement méthyle en ortho et les hydrogènes du motif phényle en 2 (Figure 21).

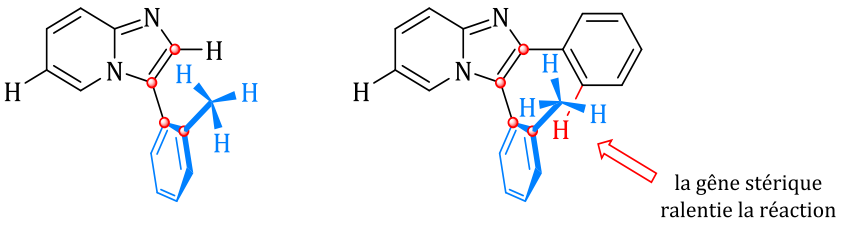


Figure 21 : Illustration des gênes stériques avec le dérivé tolyle et une imidazopyridine substituée ou non en position 2

L'ajout d'un solvant polaire comme l'acétonitrile n'a pas permis d'améliorer le rendement, au contraire, dans ce cas aucune réaction n'est observée (entrée 3). Nous nous sommes inspirés des conditions de phosphorylation (nature du catalyseur et solvant) des imidazo[1,2-*a*]pyridines pour les appliquer à l'arylation de celles-ci (entrées 4 et 5) mais malheureusement aucune réaction n'a été observée. La substitution des imidazopyridines par des oxydes de phosphines sur les positions 5 et 6 n'aura pas abouti à de meilleurs rendements (entrées 6 à 8).

Dans le cas où l'arylation a été réalisée avec du 1-bromo-2-méthylnaphtalène, les rendements n'ont pas dépassé les 37% et n'ont été concluant que lorsque l'imidazopyridine n'était pas substituée en position 2 (entrées, 9, 11 et 13). Dans tous les autres cas aucune réaction n'a été observée.

En suivant la même démarche nous avons réalisé des arylations avec du 2-bromoanisole et du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène. Etonnement dans ces cas-là, les conditions thermiques permettent d'isoler les produits ciblées avec des rendements respectifs de 22% et 50% avec le bromoanisole (entrée 16) et le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène (entrée 21). Aucune autre combinaison de réactifs n'a donné de réaction concluante. Notons que dans le cas où la réaction est réalisée avec du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène à grande échelle (entrée 22), nous observons une diminution du rendement.

Etant donné les résultats obtenus avec des dérivés benzéniques ortho-substitués, nous n'avons pas étendu notre synthèse à des composés ortho, ortho'-disubstitués.

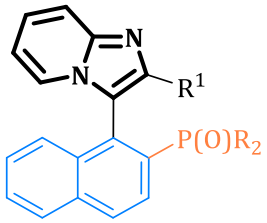
- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Les résultats obtenus quant à l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec des dérivés benzéniques substitués en position *ortho* sont dans la même ligne directrice que ceux de l'étude bibliographique. En effet, si plusieurs exemples sont décrits avec différents type de substituant en position *meta* ou *para*, très peu d'exemples sont consacrés à ceux substitués en position *ortho*. Bien que les effets électroniques soient importants à prendre en considération, l'encombrement stérique est sans aucun doute le principal critère limitant ces couplages.

II.1.3. Synthèses à partir de dérivés naphtaléniques phosphorés

Les difficultés rencontrées quant à la synthèse de ce type de ligands atropochiraux nous a mené à réfléchir à un autre type de composés contenant toujours un noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine. Cette fois la partie phosphorée se situerait sur le noyau

naphtalène en position 2 de ce dernier (Figure 22). Cela permettrait d'accéder à des phosphines (ou oxydes de phosphine) monodentes de symétrie *C*$_1$.

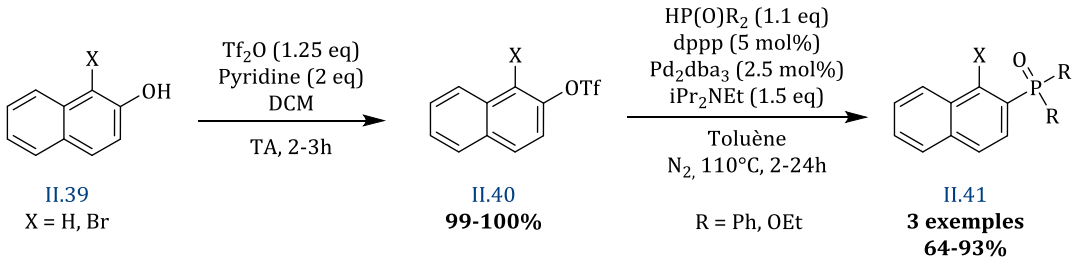


II.38

Figure 22 : Composés envisagés

II.1.3.1. Synthèses des dérivés phosphorés

La synthèse des dérivés d'oxydes de naphtalén-2-ylphosphines/phosphonates est largement décrite dans la littérature. Nous avons préparé ces composés en utilisant la méthode développée par Gu *et al*[26] qui consiste à synthétiser un triflate à partir du dérivé naphtol **II.39** correspondant puis à réaliser un couplage d'Hirao avec du $Pd_2(dba)_3$ et du dppp comme ligand. Les oxydes de phosphines et phosphonates **II.41** souhaités ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 64% (Schéma 112).



II.39
X = H, Br

II.40
99-100%

R = Ph, OEt

II.41
3 exemples
64-93%

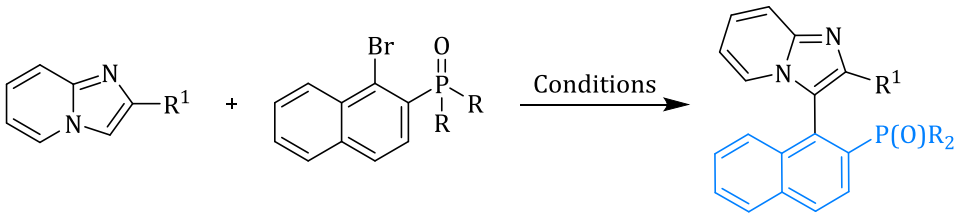
Schéma 112 : Synthèse des dérivés phosphorés

II.1.3.2. Couplage

Nous avons débuté notre étude par la méthode de synthèse développée pour l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 7 suivant :

[26] Feng, J.; Li, B.; He, Y.; Gu, Z. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 2186–2190. https://doi.org/10.1002/anie.201509571.

Tableau 7 : Tableau d'optimisation



I.7 II.42 II.38

Entrées	R¹	R	Catalyseurs/Bases	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1	Ph	Ph	$Pd(OAc)_2$ (20 mol%) KOAc (2 eq)	DMA MW, 170 °C, 30 min	Produit de réduction observé en GC/MS (conversion non totale)
2	H	Ph	$Pd(OAc)_2$ (38 mol%) KOAc (3 eq)	DMA MW, 220 °C, 30 min	93% de produit de réduction
3	H	Ph	$Pd(OAc)_2$ (50 mol%) KOAc (3 eq)	DMA 110 °C, 7h	44% de produit de réduction
4	H	Ph	Pd_2dba_3 (10 mol%) Xantphos (20 mol%) Et_3N (2 eq)	Toluène 110 °C, 48h	-
5	Ph	Ph	Pd_2dba_3 (10 mol%) Xantphos (20 mol%) Et_3N (2 eq)	Toluène MW, 100 °C, 20 min puis 150 °C, 20 min	-
6	H	OEt	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) SPhos (20 mol%) KOAc (2 eq)	Dioxane MW, 110 °C, 30 min	-
7	H	OEt	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) SPhos (20 mol%) KOAc (2 eq)	Dioxane MW, 170 °C, 30 min	-
8	H	Ph	*n*-BuLi (2 eq)	THF -78 °C à TA, 2h	Dégradation

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Dans les conditions de réaction appliquées aux arylations des imidazopyridines c'est-à-dire avec de l'acétate de palladium(II) et de l'acétate de potassium comme base, c'est le produit de réduction du dérivé bromonaphtalène qui est observé (entrées 1 à 3, confirmé par GC/MS) et ce quelle que soit la voie d'activation employée. Nous avons ensuite réalisé les réactions en utilisant du Pd_2dba_3 comme source de palladium et du xantphos comme ligand avec différents types d'imidazopyridines mais aucune réaction n'a été observée.

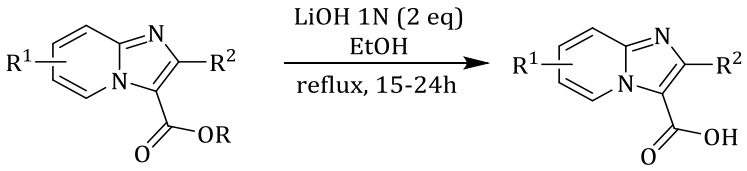
Ce produit de réduction pourrait être obtenu de façon différente des produits de réduction que nous avons déjà observés. Il semble ici, que l'étape d'addition oxydante ait bien lieu mais que le complexe de palladium (II) subisse une réaction de protonolyse, la source de proton étant à déterminer.

II.2. Synthèse par couplage décarboxylant

N'ayant pas réussi à développer une méthode de synthèse avec des aryles substitués en position *ortho et ortho'* à partir de la méthode mise au point et développée dans les paragraphes précédents, nous nous sommes intéressés aux conditions de Rhode *et al*[24], à savoir l'arylation par couplage décarboxylant à partir d'acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxyliques.

II.2.1. Synthèses des acides carboxyliques

Les dérivés d'acides carboxyliques **II.24** ont été obtenus par saponification des esters correspondants et selon la méthode utilisée par Rhode[24]. Plusieurs acides ont ainsi pu être obtenus avec des rendements allant de 65% à quantitatifs (Schéma 113).



II.43
R^1 = H, 5-Br
R^2 = H, Me, Ph

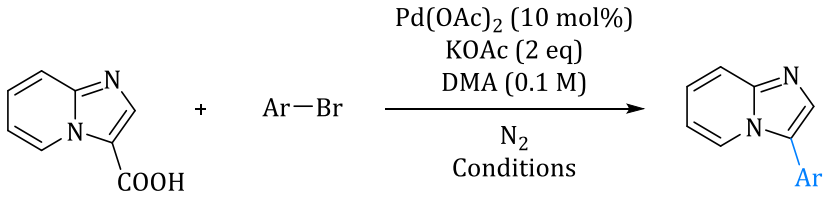
II.24
6 exemples
65%-Q

Schéma 113 : Synthèse des acides carboxyliques

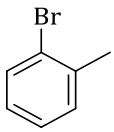
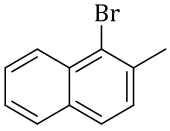
II.2.2. Synthèses à partir de dérivés benzéniques substitués en position *ortho*

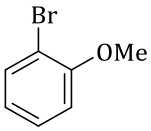
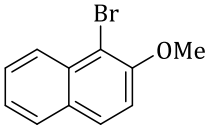
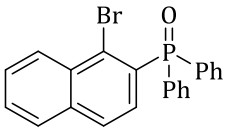
Cette étude a été réalisée à partir d'imidazopyridines non substituées, le but étant de faire d'abord la preuve du concept avant d'appliquer la méthode à des composés plus encombrés. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Tableau de résultats, synthèse par décarboxylation



II.44 — 1.5 eq
II.36 — 1.0 eq
II.45

Entrées	Substrats	Conditions	Résultats observés en GC/MS (conversion)
1		MW, 190 °C, 2 × 30 min	34% de **II.44** 17% d'imidazopyridine décarboxylée 49% de **II.45**
2		MW, 190 °C, 30 min	40% de **II.36** 32% de méthylnaphtalène 28% de **II.45**

3		MW, 190 °C, 30 min	68% de **II.36** 28.5% d'imidazopyridine décarboxylée 3.5% de **II.45**
4		MW, 190 °C, 30 min	25% d'imidazopyridine décarboxylée 32% de **II.36** 7% de méthoxynaphtalène 19% de **II.45** + produits secondaires
5		MW, 190 °C, 30 min	Un mélange de produits isolé contenant majoritairement le produit de réduction du dérivé bromé. Conversion totale.

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

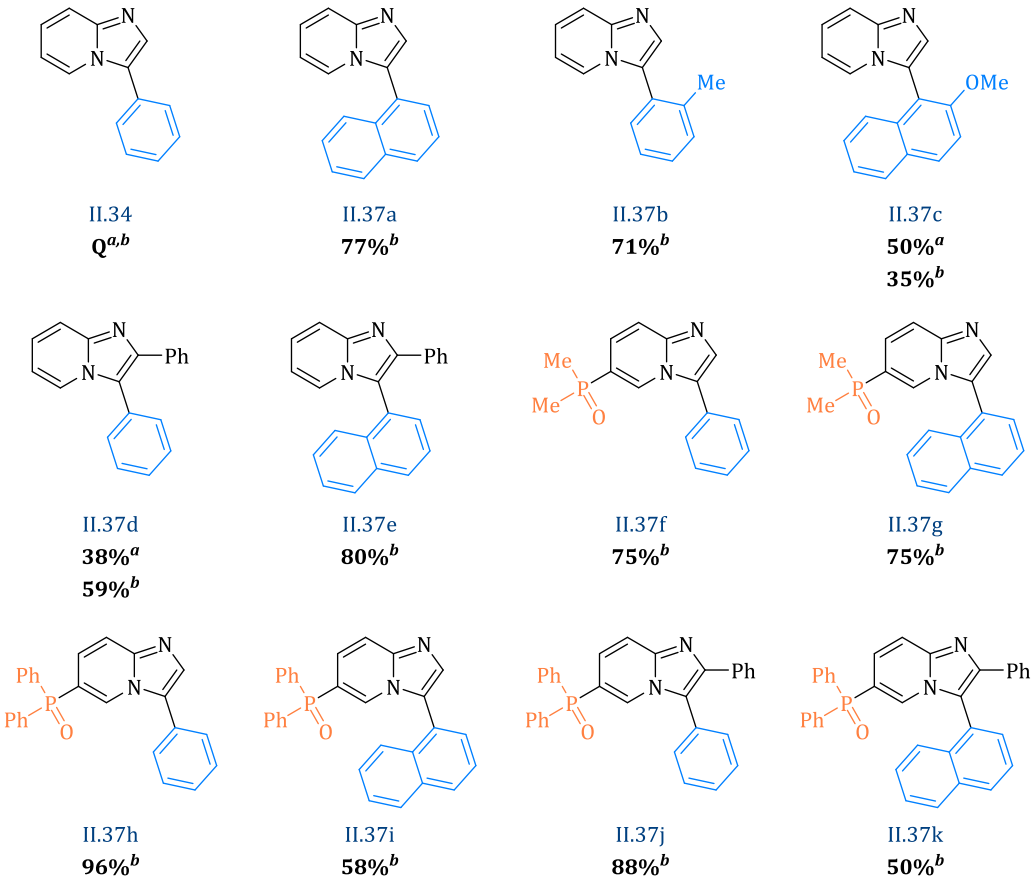
La synthèse a été réalisée avec 10 mol% d'acétate de palladium(II) et en présence d'acétate de potassium. Etant donné que les conditions aux micro-ondes donnaient de meilleurs résultats, nous avons privilégié cette voie d'activation pour cette synthèse. La réaction se déroule donc 30 min à 190 °C.
Lors de la synthèse avec le 2-bromotoluène (entrée 1), une conversion partielle a été observée après 30 minutes. La réaction a donc été relancée 30 minutes de plus. Le produit de couplage a été observé en GC/MS (sans étalonnage). Dans les autres cas (entrées 2 à 4), nous observons une conversion non totale et des quantités inférieures à 28% de produit désiré.
Malgré les résultats obtenus avec ces substituants, nous avons réalisé un essai avec un oxyde de naphtylphosphine (entrée 5) et nous avons isolé le produit de réduction du dérivé bromé associés à quelques impuretés.

Dans cette étude, nous nous sommes contentés des résultats apportés par la GC/MS car notre objectif était de déterminer une méthode efficace avec une conversion totale et au moins 70% de produit formé afin de pouvoir transposer cette synthèse à des imidazopyridines substituées en position 2, celles-ci étant plus intéressantes pour nous. Dans la mesure où les résultats obtenus n'étaient pas satisfaisants, nous n'avons pas poursuivi nos investigations sur cette voie de synthèse.

II.3. Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence que la réaction de couplage entre une imidazo[1,2-*a*]pyridine substituée en position 2 et un dérivé benzénique substitué en position *ortho* reste difficile à cause de la gêne stérique. Avec les méthodes développées dans ce travail de thèse, nous avons réussi à ne synthétiser qu'un seul produit présentant potentiellement une atropochiralité.
Toutefois, nous avons pu mettre en lumière une méthode d'arylation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines phosphorées simple, efficace et permettant d'introduire des groupes relativement variés sur l'atome de phosphore.

Les meilleurs résultats obtenus sont donnés dans la Figure 23 ci-après :



[a] Conditions thermiques. [b] Conditions au MW.

Figure 23 : Récapitulatif des résultats

III. Formation de tripodes polyphosphorylés

III.1. Objectifs de synthèse

Il existe plusieurs types de chiralités axiales. Dans les paragraphes précédents, nous avons essayé d'accéder à des systèmes atropochiraux de symétrie C_1. Des molécules en hélices peuvent aussi présenter le phénomène de chiralité. Parmi cette famille de molécules, il est possible de percevoir trois grands types de topologies (Figure 24) :

1. La première est représentée par les hélices. L'image la plus simple qu'on peut en avoir est celle du ressort. L'archétype de cette famille de molécule est l'ADN, mais parmi les molécules synthétiques, ce sont les hélicènes qui les représentent le

mieux[27]. Plusieurs membres de cette famille ont été décorés par des motifs phosphorés leur ouvrant les portes d'une utilisation en catalyse[28].

2. La seconde famille peut être représentée par un enchainement de systèmes spirocycliques ou cumulènes dont les allènes seraient les premiers représentants.

3. Enfin la dernière famille topologique est représentée par les « propellers »[29]. La chiralité de ce type de structures provient de l'orientation des pales les unes par rapport aux autres.

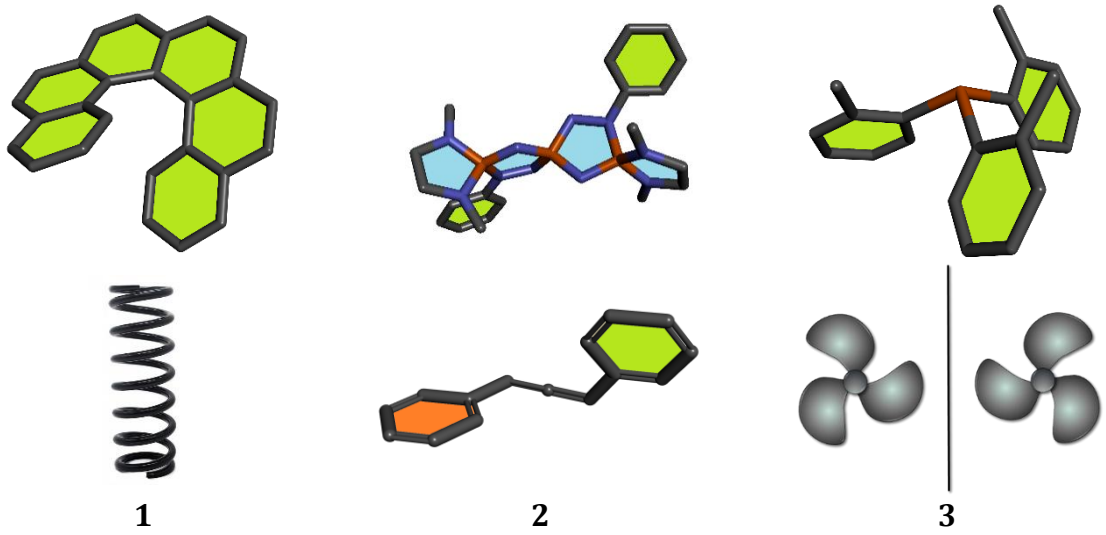


Figure 24 : Structure de type "propeller"

Cette dernière famille de molécules est beaucoup moins étudiée que les deux premières et à notre connaissance aucune revue spécifique ne leur a été accordée. Les principaux représentants ont été ceux comportant un motif triarylméthane (Figure 25)[30]. On peut aussi noter que le carbone central peut être remplacé par un hétéroatome (P, B[31], …).

---

[27] (a) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006. https://doi.org/10.1039/c2cs35154d. (b) M. Gingras, G. Félix, and R. Perusetti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, ***42***, 1007-1050. https://doi.org/10.1039/C2CS35111K . (c) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095. https://doi.org/10.1039/c2cs35134j.

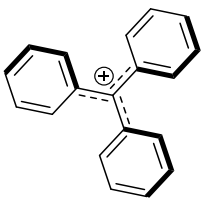
[28] (a) El Abed, R.; Aloui, F.; Genêt, J.-P.; Ben Hassine, B.; Marinetti, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156–1160. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.022. (b) Yavari, K.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chemistry* **2013**, *19*, 9939–9947. https://doi.org/10.1002/chem.201300844. (c) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 861–865. https://doi.org/10.1002/anie.201308377. (d) Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263–15278. https://doi.org/10.1039/c4dt01935k.

[29] Nous avons utilisé la terminologie anglo-saxonne de manière préférentielle au français (i.e. hélice ou propulseur) car plus imagée.

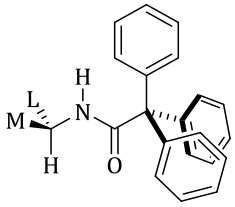
[30] (a) Rakshys, J. W.; McKinley, S. V.; Freedman, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6522–6529. https://doi.org/10.1021/ja00753a032. (b) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 738–749. https://doi.org/10.1002/ejoc.201403182.

[31] Wang, C.; Sun, Z.-B.; Xu, Q.-W.; Zhao, C.-H. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 16750–16754. https://doi.org/10.1002/chem.201602984.

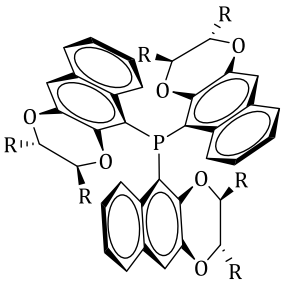
Plusieurs phosphines ou oxydes de phosphines ont été synthétisés dans ce but par les groupes de Kee et Sannicollo[32].



II.46

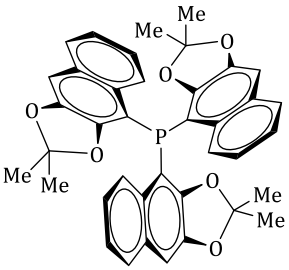


II.47

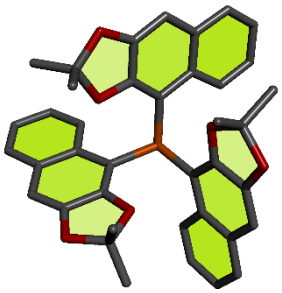


II.48

R = H, Me



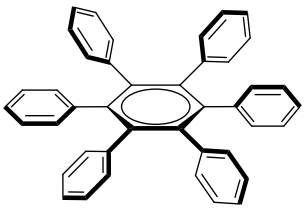
II.49



X-Ray of II.49

Figure 25 : Triaryl carbéniums, triarylméthanes et phosphines comme propellers

Il existe aussi quelques édifices moléculaires où le motif de cœur n'est pas qu'un simple atome, mais un aromatique. Les travaux de Mori *et coll* décrivent des systèmes de type hexaarylbenzènes (Figure 26), mais ils restent relativement rares. De plus, il est pratiquement impossible de moduler les substituants en dehors des positions *meta* et *para*[33].



II.50

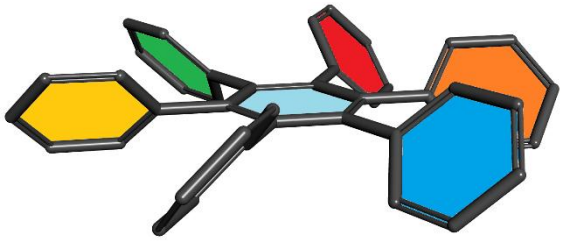


Figure 26 : Hexaarylbenzènes comme propellers

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de tripodes comportant comme motif de cœur un système aromatique trisubstitué sur les positions 1, 3 et 5 (Figure 27). De telles structures possèdent une flexibilité intrinsèque due à la liaison simple entre chacun des motifs aryles. Toutefois, il serait possible que la barrière de rotation soit suffisamment

[32] (a) Whitnall, M. R.; Hii, K. K.; Thornton-Pett, M.; Kee, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 35–50. https://doi.org/10.1016/S0022-328X(96)06860-X. (b) Benincori, T.; Celentano, G. ; Pilati, T.; Ponti, A. ; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6193-6196. https://doi.org/10.1002/anie.200601869.

[33] Kosaka, T.; Iwai, S.; Fukuhara, G.; Imai, Y.; Mori, T. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 2011–2018. https://doi.org/10.1002/chem.201804688.

importante pour que cette rotation soit ralentie à température ambiante, voire mieux c'est-à-dire arrêtée.
L'intérêt que pourraient présenter les motifs imidazopyridines fonctionnalisés que nous avons synthétisés préalablement est qu'ils possèdent deux types de fonctionnalité permettant d'imaginer qu'à l'état solide ces molécules puissent se structurer de manière définie.

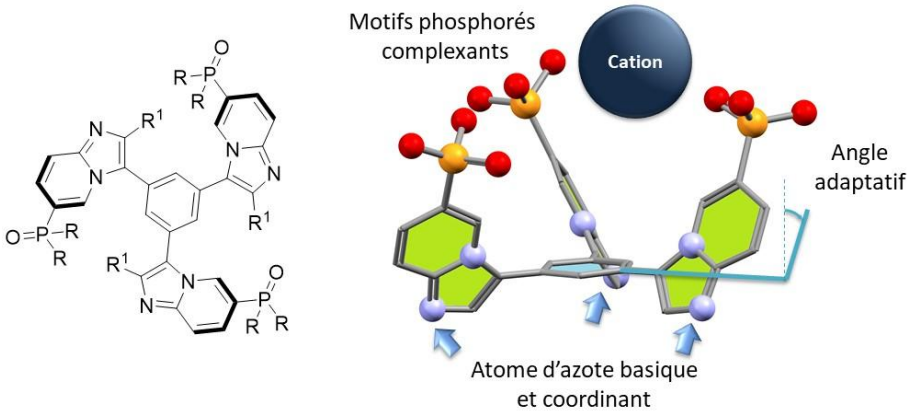
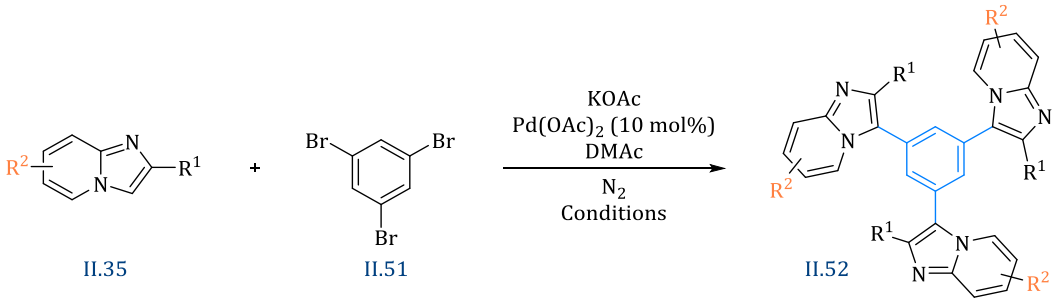


Figure 27 : 1,3,5-Triarylbenzènes fonctionnels comme propellers

III.2. Synthèse des tripodes

Les résultats obtenus concernant l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec du bromobenzène nous ont encouragé dans cette direction. Ils est à noter que ces travaux ont été réalisés en parallèle des études concernant les limites de l'arylation par activation C–H. Réaliser un couplage avec du 1,3,5-tribromobenzène revient à effectuer trois fois la réaction d'arylation. Il est donc particulièrement important que la réaction d'arylation soit robuste et que les rendements soient excellents. Etant donné que dans l'arylation par le bromobenzène nous avions obtenu des rendements quantitatifs, nous avons pu envisager de transposer cette méthode. Les essais, qui ont été effectués, sont rassemblés dans le Tableau 9 :

Tableau 9 : Synthèse des tripodes



Entrées	R¹, R²	KOAc	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1	H, H (6 eq)	6 eq	140 °C, 24h	96%

Entrées	R^1, R^2	KOAc	Conditions	Rdt isolé (conversion)
2	H, H (6 eq)	6 eq	140 °C, 48h (Echelle : 3.00 g)	80%
3	H, H (6 eq)	6 eq	MW, 170 °C, 30 min	93%
4	H, 6-$P(O)(OEt)_2$ (4 eq)	4 eq	MW, 190 °C, 1h	-
5	H, 6-$P(O)Ph_2$ (3.5 eq)	3.5 eq	MW, 170 °C, 30 min	56%
6	H, 6-$P(O)Ph_2$ (4 eq)	4 eq	160 °C, 72h	86%
7	H, 5-$P(O)Ph_2$ (3.5 eq)	3.5 eq	MW, 170 °C, 30 min	-
8	H, 5-$P(O)Ph_2$ (3.5 eq)	3.5 eq	MW, 190 °C, 2x1h	-
9	H, 6-$P(O)Me_2$ (4 eq)	3.5 eq	MW, 170 °C, 30 min	54%
10	H, 5-$P(O)Me_2$ (4 eq)	3.5 eq	MW, 170 °C, 30 min puis 190 °C, 30 min	-
11	H, 6-$P(O)Me_2$ (4 eq)	4 eq	160 °C, 72h	-
12	CO_2Et, H (6 eq)	6 eq	140 °C, 2.5 jours	75%
13	Ph, H (6 eq)	6 eq	140 °C, 24h	85%
14	Ph, H (6 eq)	6 eq	MW, 170 °C, 30 min	78%
15	Ph, 6-$P(O)(OEt)_2$ (6 eq)	6 eq	140 °C, 3.5 jours	-
16	Ph, 6-$P(O)(OEt)_2$ (6 eq)	6 eq	MW, 170 °C, 30 min	-
17	Ph, 6-$P(O)Ph_2$ (6 eq)	6 eq	140 °C, 48h	< 48%
18	Ph, 6-$P(O)Ph_2$ (6 eq)	6 eq	160 °C, 48h	71%
19	Ph, 6-$P(O)Ph_2$ (6 eq)	6 eq	160 °C, 3.5 jours	49%
20	Me, 6-$P(O)Ph_2$ (6 eq)	6 eq	160 °C, 3.5 jours	59%

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Notre étude a débuté par la tri-arylation de l'imidazopyridine la plus simple par le 1,3,5-tribromobenzène. Le tripode correspondant a été obtenu avec des rendements supérieurs à 93% (entrée 1 et 3). Notons que la réaction est applicable à l'échelle du gramme avec un rendement de 80% (entrée 2). La substitution de l'imidazopyridine par un motif oxyde de diphénylphosphine en position 6 a donné des rendements de 56% pour une activation aux micro-ondes (entrée 5) et de 86% après 72 heures à 160 °C (entrée 6).

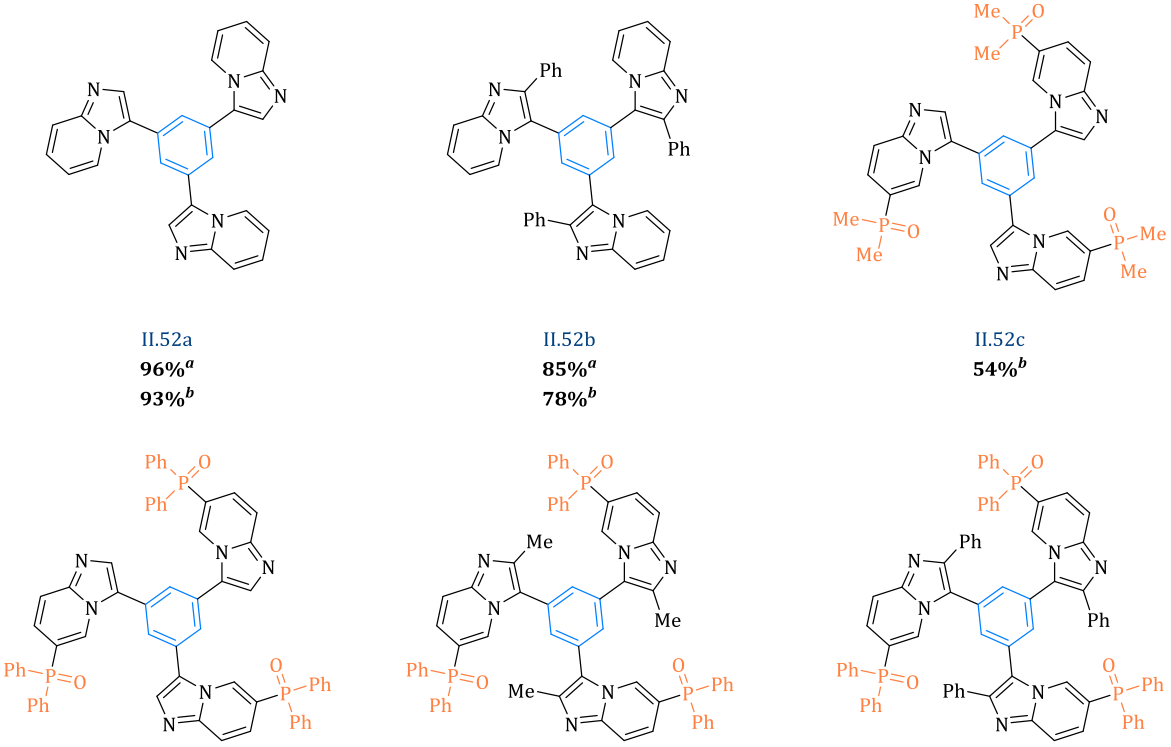
A l'inverse, l'activation aux micro-ondes a donné un rendement de 54% alors qu'après 72 heures à 160 °C aucune réaction n'a été constatée lorsque l'imidazopyridine était substituée par l'oxyde de diméthylphosphine (entrées 9 et 11). La substitution de l'imidazopyridine en position 2 par un ester et un phényle ont donné des rendements supérieurs à 75% (entrées 12 à 14). Etonnement, bien que de l'encombrement ait été ajouté sur les positions 2 et 6, la réaction donne des rendements allant de 48 à 71% (entrées 17 à 20) pour des imidazopyridines substituées.
Sans surprise, dans le cas où les imidazopyridines sont substituées en position 5 aucune réaction n'est observée, l'encombrement stérique étant bien trop important (entrées 7, 8 et 10).

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Les conditions optimisées pour l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines ont parfaitement été transposables à la tri-arylation du benzène. Contrairement à l'arylation, la différence notable ici est que les meilleures conditions correspondent à la voie thermique. Si la réaction n'est pas totale, nous nous retrouvons avec un mélange de dimères et de trimères difficile à séparer.

Les meilleurs résultats obtenus sont récapitulés dans la Figure 28. Il est donc particulièrement intéressant de constater que nous avons pu réaliser les tripodes en ayant des substituants sur les positions 2 et 6 des imidazopyridines.

Figure 28 : Récapitulatif des résultats



II.52a
96%[a]
93%[b]

II.52b
85%[a]
78%[b]

II.52c
54%[b]

II.52d
86%[a]
56%[b]

II.52e
59%[a]

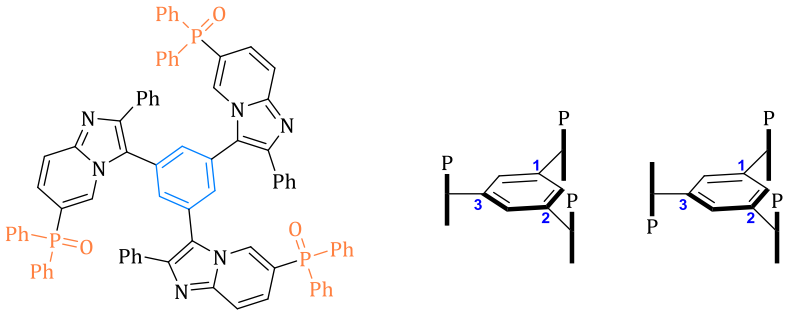
II.52f
71%[a]

[a] Conditions thermiques. [b] Conditions au MW.

III.3. Etude de la géométrie des tripodes

Afin de pouvoir étudier la stabilité configurationnelle de ces structures inédites et de définir leur géométrie, nous avons réalisé diverses analyses. La première consistait à effectuer la RMN de ces composés à différentes températures. Compte-tenu qu'à température ambiante, nous n'observions qu'un seul produit, nous avons supposé que la rotation, autour de la liaison simple entre les deux types de cycles aromatiques, était possible. Par conséquent, nous avons donc décidé de travailler à basse température. Nous avons fait 3 paliers à 0, -30 et -50 °C. Cette dernière température étant la température basse limitante de l'appareil de RMN.

Si on regarde la Figure 29, il n'existe que deux cas limites de structures. La première de symétrie C_3 et la seconde possédant un plan de symétrie. Par conséquent, on s'attendrait à avoir en RMN ^{31}P le passage d'un singulet lorsqu'il y a rotation ou que l'on a uniquement la structure **A**. Pour le motif **B**, il devrait être possible d'observer deux types d'atomes de phosphore, donc deux singulets d'intensité respective 1/2. Malheureusement, nous n'avons pas observé de différences significatives sur les spectres RMN lors du passage de la température ambiante à -50 °C.



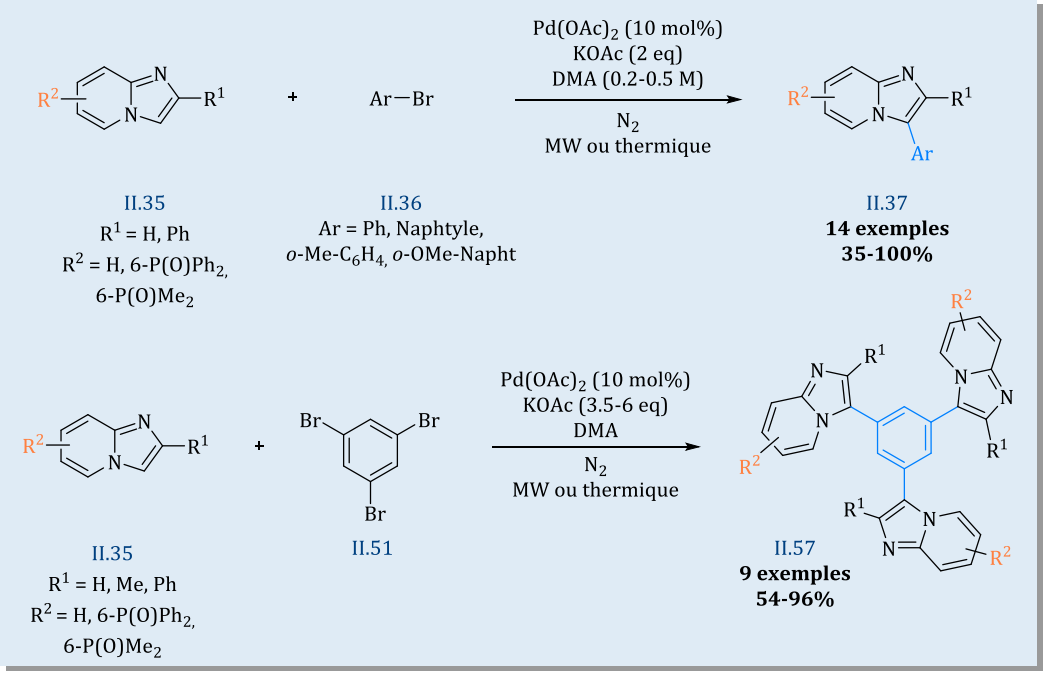
II.52f

Figure 29 : Récapitulatif des résultats

Nous avons également tenté de faire cristalliser ces structures afin de pouvoir ensuite effectuer des analyses de DRX, mais à ce jour, nous n'avons pas trouvé de solvant efficace permettant l'obtention de monocristaux.

IV. Conclusion du chapitre 2

Cette étude sur les arylations des imidazo[1,2-*a*]pyridines a permis de dégager une voie de synthèse pour l'obtention de composés arylés et comportant un groupement phosphorés en position 6 du motif imidazopyridine. Nous avons pu également appliquer cette méthode de synthèse à la triple fonctionnalisation du 1,3,5-tribromobenzène donnant accès à des structures inédites de type tripode. Pour chaque réaction, plusieurs exemples ont pu être synthétisés avec des rendements supérieurs à 35%.



Si nous avons pu exemplifier ces réactions pour obtenir les oxydes de phosphines, celle-ci n'est cependant pas transposable à des phosphinates ou phosphonates. En effet, on observe la formation des composés déprotégés correspondants.

Il est important de noter que, même si aucun essai n'a été réalisé pour le moment, les oxydes de phosphines peuvent être réduits pour obtenir les phosphines correspondantes ouvrant ainsi des possibilités complémentaires de complexation. En effet, les oxydes de phosphines sont des bases de Lewis à caractère dur tandis que les phosphines ont un caractère mou. Il est donc possible de les associer avec deux types de métaux différents.

Rappel des références

1. (a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193. https://doi.org/10.1039/b606984n. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826. https://doi.org/10.1002/anie.200902996. (c) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Oliver Kappe, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8138–8142. https://doi.org/10.1021/jo201516v. (d) Wong, S. M.; Kwong, F. Y. *Nondirected C-H Bond Functionalizations of (Hetero)Arenes*; Elsevier Inc., 2017. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805254-9.00003-7.
2. Cao, H.; Zhan, H.; Lin, Y.; Lin, X.; Du, Z.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1688–1691. https://doi.org/10.1021/ol300232a.
3. de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288. https://doi.org/10.1021/ol035184b.
4. Alimardanov, A.; Schmieder-Van De Vondervoort, L.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1812–1817. https://doi.org/10.1002/adsc.200404210.
5. Dong, J. J.; Roger, J.; Pogan, F.; Doucet, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832–1846. https://doi.org/10.1039/b915290n.
6. Roger, J.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977–1990. https://doi.org/10.1002/adsc.200900196.
7. Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772–9781. https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.09.084.
8. Fu, H. Y.; Chen, L.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4473–4478. https://doi.org/10.1021/jo300528b.
9. Joshi, A.; Semwal, R.; Suresh, E.; Adimurthy, S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10888–10891. https://doi.org/10.1039/c9cc05953a.
10. Kalari, S.; Babar, D. A.; Karale, U. B.; Makane, V. B.; Rode, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2818–2821. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.010.
11. Hiebel, M. A.; Fall, Y.; Scherrmann, M. C.; Berteina-Raboin, S. *European J. Org. Chem.* **2014**, 4643–4650. https://doi.org/10.1002/ejoc.201402079.
12. Wang, S.; Liu, W.; Cen, J.; Liao, J.; Huang, J.; Zhan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1589–1592. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.069.
13. Liu, Y.; He, L.; Yin, G.; Wu, G.; Cui, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 2340–2342. https://doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.8.2340.
14. Renou, J.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *37* (13), 6572–6575. https://doi.org/10.1021/jo000698z.
15. Akkaoui, A. El; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-raboin, S.; Mouaddib, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128–7138. https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.108.
16. Marhadour, S.; Bazin, M.; Marchand, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 297–300. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.015.
17. Meng, X.; Yu, C.; Chen, G.; Zhao, P. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 372–379. https://doi.org/10.1039/c4cy00919c.
18. Zhou, X.; Yan, H.; He, Y.; Li, Y.; Cao, J.; Yan, R.; Huang, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 25–31. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02384.
19. Lee, J.; Park, S. Y.; Park, A.; Yum, E. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2017**, *61*, 299–303. https://doi.org/10.5012/jkcs.2017.61.5.299.
20. Li, J.; Tang, J.; Wu, Y.; He, Q.; Yu, Y. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 5058–5062. https://doi.org/10.1039/c7ra12100h.
21. Katrun, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 989–993. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.008.
22. Nandi, D.; Jhou, Y. M.; Lee, J. Y.; Kuo, B. C.; Liu, C. Y.; Huang, P. W.; Lee, H. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9384–9390. https://doi.org/10.1021/jo3015837.
23. Mu, B.; Wu, Y.; Li, J.; Zou, D.; Chang, J.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 246–250. https://doi.org/10.1039/C5OB02112J.
24. Karale, U. B.; Kalari, S.; Shivakumar, J.; Makane, V. B.; Babar, D. A.; Thakare, R. P.; Babu, B. N.; Chopra, S.; Rode, H. B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 65095–65104. https://doi.org/10.1039/C6RA12166G.
25. Babar, D. A.; Kalari, S.; Karale, U. B.; Makane, V. B.; Rode, H. B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5639–5643. https://doi.org/10.1002/slct.201800950.

26. Feng, J.; Li, B.; He, Y.; Gu, Z. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 2186–2190. https://doi.org/10.1002/anie.201509571.
27. (a) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006. https://doi.org/10.1039/c2cs35154d. (b) M. Gingras, G. Félix, and R. Perusetti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, ***42***, 1007-1050. https://doi.org/10.1039/C2CS35111K . (c) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095. https://doi.org/10.1039/c2cs35134j.
28. (a) El Abed, R.; Aloui, F.; Genêt, J.-P.; Ben Hassine, B.; Marinetti, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1156–1160. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.022. (b) Yavari, K.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chemistry* **2013**, *19*, 9939–9947. https://doi.org/10.1002/chem.201300844. (c) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 861–865. https://doi.org/10.1002/anie.201308377. (d) Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263–15278. https://doi.org/10.1039/c4dt01935k.
29. Nous avons utilisé la terminologie anglo-saxonne de manière préférentielle au français (i.e. hélice ou propulseur) car plus imagée.
30. (a) Rakshys, J. W.; McKinley, S. V.; Freedman, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6522–6529. https://doi.org/10.1021/ja00753a032. (b) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 738–749. https://doi.org/10.1002/ejoc.201403182.
31. Wang, C.; Sun, Z.-B.; Xu, Q.-W.; Zhao, C.-H. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 16750–16754. https://doi.org/10.1002/chem.201602984.
32. (a) Whitnall, M. R.; Hii, K. K.; Thornton-Pett, M.; Kee, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 35–50. https://doi.org/10.1016/S0022-328X(96)06860-X. (b) Benincori, T.; Celentano, G. ; Pilati, T.; Ponti, A. ; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6193-6196. https://doi.org/10.1002/anie.200601869.
33. Kosaka, T.; Iwai, S.; Fukuhara, G.; Imai, Y.; Mori, T. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 2011–2018. https://doi.org/10.1002/chem.201804688.

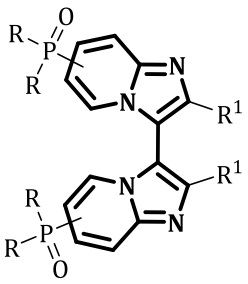
CHAPITRE 3

SYNTHÈSE DU MOTIF BIS-IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE

I. INTRODUCTION....139
I.1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU MOTIF 3,3-BIS-IMIDAZO[1,2-*A*]IMIDAZOPYRIDINE....139
I.1.1. Synthèse par couplage oxydant....139
I.1.2. Synthèse par oxydation électrochimique....142
I.1.3. Synthèse par couplage décarboxylant....144
I.2. CONCLUSION....144
II. DIMERISATION PAR COUPLAGE OXYDANT....145
II.1. SYNTHESE PAR DOUBLE ACTIVATION C–H....146
II.1.1. En présence de métaux de transition....146
II.1.1.1. Synthèses catalysées par du cuivre....146
II.1.1.2. Synthèses catalysées par du palladium....148
II.1.1.3. Synthèses catalysées par d'autres métaux....150
II.1.2. Méthodes de synthèse à partir d'iode....152
II.2. SYNTHESE PAR ACTIVATION C–H....153
II.3. CONCLUSION....155
III. SYNTHESE PAR COUPLAGE DECARBOXYLANT....155
III.1. A PARTIR D'UN ACIDE CARBOXYLIQUE....156
III.1.1. Sans dérivé halogéné....156
III.1.2. Couplage décarboxylant en présence d'une 3-bromoimidazopyridine....157
III.2. COUPLAGE DECARBOXYLANT A PARTIR D'UN ESTER....159
IV. SYNTHESE PAR DOUBLE CYCLISATION A PARTIR DE DERIVES CARBONYLES....162
IV.1. PREMIERE VOIE DE SYNTHESE : DOUBLE CYCLISATION....163
IV.1.1. Synthèse du précurseur dibromé III.12....163
IV.1.2. Double cyclisation à partir d'aminopyridine non substituée....163
IV.1.3. Double cyclisation à partir d'aminopyridines substituées par un brome....166
IV.2. DEUXIEME VOIE DE SYNTHESE : CYCLISATIONS SUCCESSIVES....168
IV.2.1. Synthèse des précurseurs d'imidazopyridines....168
IV.2.2. Synthèse des précurseurs α-substitués....169
IV.2.3. Synthèse du dimère à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone....172
V. SYNTHESE A PARTIR D'ALCYNES....174
V.1. SYNTHESE DES PRECURSEURS....174
V.2. CYCLISATION....175
V.2.1. Etude mécanistique et régiosélectivité....175
V.2.2. Optimisation de la réaction....176
V.3. DOUBLE CYCLISATION....180
V.3.1. Etude bibliographique....180
V.3.2. Optimisation de la réaction....180
VI. CONCLUSION DU CHAPITRE 3....182
RAPPEL DES REFERENCES....185

I. Introduction

Les premiers chapitres ont permis de développer une méthode de phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]imidazopyridines sur les positions 5 et 6 et d'étudier la réactivité de la position 3 *via* des couplages avec des aryles par activation C-H. Forts de ces connaissances, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes à chiralité axiale, atropochiraux, de type 3,3-bis-imidazopyridines **III.1** présentant pour la majorité une symétrie C_2 (Figure 30).



III.1

R^1 = Me, Ar, CO_2Et

R = Alk, Ar, O-Alk

Figure 30 : 3,3-bis-imidazopyridines envisagées

I.1. Etude bibliographique du motif 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]imidazopyridine

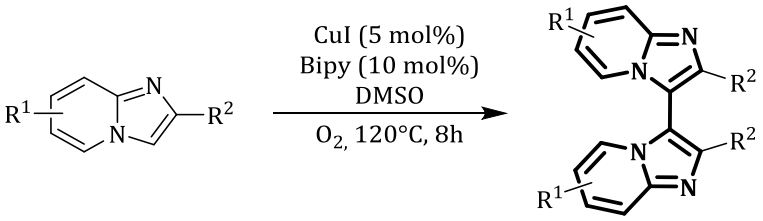
A ce jour, la synthèse des 3,3-bis-imidazopyridines a été très peu étudiée. Cependant il y a dans la littérature quelques précédents qui ont motivé notre volonté de s'engager dans cette approche. Seules quatre publications, toutes récentes, décrivent la synthèse de ce motif.

I.1.1. Synthèse par couplage oxydant

Ces dernières années, plusieurs groupes se sont intéressés à la formation de liaison C-C pour la synthèse de bihétéroaryles *via* des couplages directs par clivage de deux liaisons C–H[1]. En plus de l'efficacité de synthèse et de l'économie d'atome, l'avantage de ce type de synthèse est qu'elle ne nécessite pas de préfonctionnalisation comme dans les couplages de Suzuki, de Stille ou encore de Negishi. Les deux principaux défis à relever sont alors la facilité de cette activation C–H et sa régiosélectivité. Pour les systèmes hétérocycliques, la régiosélectivité est en général très fortement augmentée par rapport aux dérivés aromatiques non-porteurs d'hétéroatomes.

[1] (a) Masui, K.; Ikegami, H.; Mori, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074–5075. https://doi.org/10.1021/ja031855p. (b) Xia, J. B.; Wang, X. Q.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458. https://doi.org/10.1021/jo802227u. (c) Li, Y.; Wang, W. H.; Yang, S. D.; Li, B. J.; Feng, C.; Shi, Z. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4553–4555. https://doi.org/10.1039/c0cc00486c. (d) Liang, Z.; Zhao, J.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 170–177. https://doi.org/10.1021/jo902265s. (e) Liu, B.; Huang, Y.; Lan, J.; Song, F.; You, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4* 2163–2167. https://doi.org/10.1039/c3sc50348h.

Ainsi, la première synthèse des 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridines **III.2** a été développée par Lei *et al* en 2015. Il s'agit d'un couplage oxydant catalysé par du cuivre(I) en présence de bipyridine et sous atmosphère d'oxygène[2]. Plusieurs exemples ont été décrits avec des rendements supérieurs à 64% (Schéma 114).



I.20
R^1 = H, 5-Me, 6-Me, 7-Me, 8-Me, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-I
R^2 = H, Me, *t*-Bu, Ph

III.2
20 exemples
64-84%

Schéma 114 : Synthèse de Sai Lei

Pour étudier le mécanisme de cette réaction, les auteurs de cette publication ont réalisé la synthèse en y ajoutant un inhibiteur de radicaux et n'ont constaté aucun changement au niveau des rendements isolés : 81% avec utilisation du TEMPO et 80% avec utilisation du galvinoxyl. Cela leur a permis d'exclure un mécanisme radicalaire. En s'appuyant sur les travaux existants concernant les couplages catalysés au cuivre des arènes et des hétéroarènes[3], le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 115). La première étape est la coordination de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **I.1** au cuivre puis l'espèce intermédiaire **A** formée réagira avec une deuxième imidazo[1,2-*a*]imidazopyridine pour former l'espèce cuivrée **B**. L'élimination réductrice permettra ensuite d'obtenir le dimère **III.3**. Le mécanisme ci-dessous reste toutefois sujet à discussion puisque par exemple l'étape d'addition oxydante ne permet de passer que d'un cuivre I à un cuivre II ce qui est assez inhabituel.

[2] Lei, S.; Cao, H.; Chen, L.; Liu, J.; Cai, H.; Tan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3109–3114. https://doi.org/10.1002/adsc.201500391.

[3] (a) Monguchi, D.; Yamamura, A.; Fujiwara, T.; Somete, T.; Mori, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 850–852. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.016. (b) Li, Y.; Jin, J.; Qian, W.; Bao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 326–330. https://doi.org/10.1039/b919396k. (c) Kitahara, M.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160–2162. https://doi.org/10.1021/ja111401h. (d) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704–10714. https://doi.org/10.1039/c2cc34659a. (e) Fan, S.; Chen, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4950–4953. https://doi.org/10.1021/ol3023165.

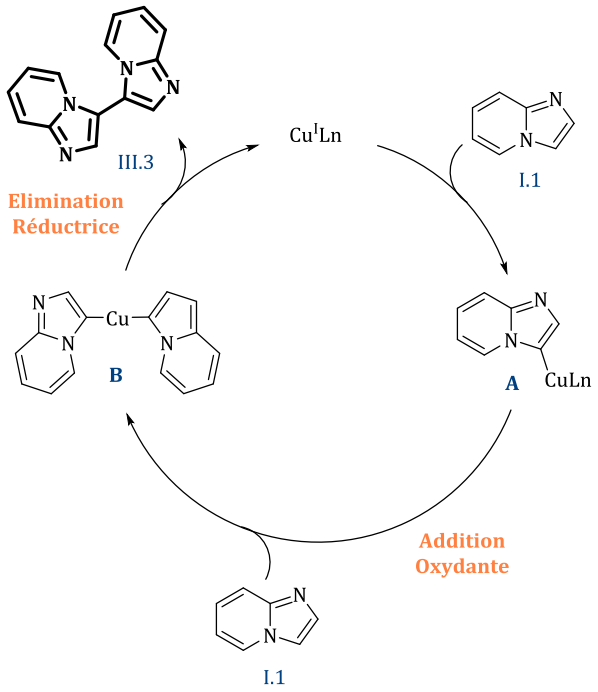


Schéma 115 : Mécanisme proposé[2]

En 2017, le groupe de Sakhuja s'est également intéressé à la synthèse des 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridines **III.5** toujours par couplage oxydant mais sans utilisation de métaux et dans des conditions « eco-friendly »[4]. Pour ce faire, les auteurs se sont inspirés des travaux de Kita *et al*, les pionniers[5] des réactions catalysées par de l'iode hypervalent[6] dans la synthèse des bi(hétéro)arènes, les conditions de couplages oxydant sans métaux de ce type de composés[7] ayant reçu un intérêt croissant ces dernières années.

La dimérisation développée par les auteurs consiste en une réaction catalysée par le diacétate d'iodobenzène (PIDA) en présence d'un acide de Lewis, l'éthérate de trifluorure de bore. La réaction se déroule à température ambiante sous air dans du dichlorométhane. Si les rendements obtenus sont modérés allant de 55 à 78% (Schéma 116), lorsque la position 2 n'est pas substituée ou est occupée par un groupement

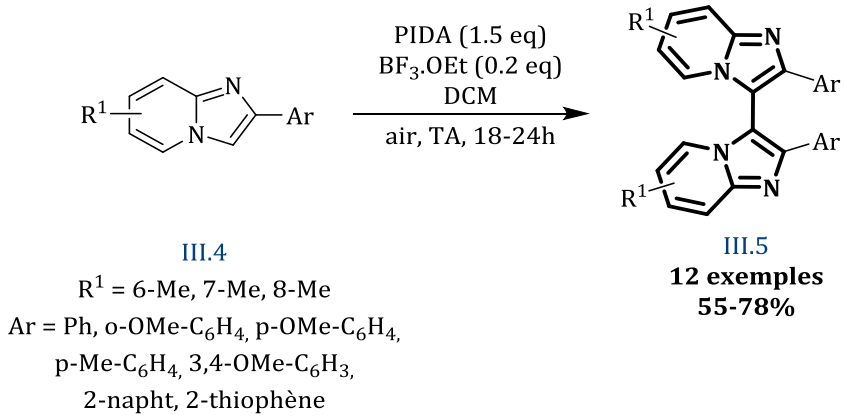
[4] Shakoor, S. M. A.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2596–2602. https://doi.org/10.1002/ejoc.201700238.

[5] (a) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007–2010. https://doi.org/10.1021/ol060333m. (b) Kita, Y.; Dohi, T. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 886–906. https://doi.org/10.1002/tcr.201500020. (c) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652–3656. https://doi.org/10.1002/anie.201511007. (d) Dohi, T.; Kita, Y. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 580–615. DOI : 10.2174/1385272819666150716173142

[6] (a) Cheng, J.; Deming, T. J. *Pept. Mater.* **2011**, *310*, 1–26. https://doi.org/10.1007/128. (b) Yoshimura, A.; 3Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00547.

[7] (a) Sun, C. L.; Shi, Z. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219–9280. https://doi.org/10.1021/cr400274j. (b) Narayan, R.; Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14678–14693. https://doi.org/10.1002/chem.201502005. (c) Liu, D.; Lei, A. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 806–823. https://doi.org/10.1002/asia.201403248. (d) Ambala, S.; Thatikonda, T.; Sharma, S.; Munagala, G.; Yempalla, K. R.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11341–11350. https://doi.org/10.1039/c5ob01268f. (e) Yang, D.; Sun, P.; Wei, W.; Meng, L.; He, L.; Fang, B.; Jiang, W.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1457–1461. https://doi.org/10.1039/c6qo00407e.

méthyle, aucune réaction n'est observée. De même, lorsque l'aryle est substitué en position *para* par des groupements électroattracteurs tels que Br, Cl, F et NO_2 aucune réaction n'est observée après des heures au reflux. La réaction est donc très sensible aux substituants.



III.4
R^1 = 6-Me, 7-Me, 8-Me
Ar = Ph, o-OMe-C_6H_4, p-OMe-C_6H_4, p-Me-C_6H_4, 3,4-OMe-C_6H_3, 2-napht, 2-thiophène

III.5
12 exemples
55-78%

Schéma 116 : Synthèse de Sakhuja avec du PIDA

La première étape du mécanisme consiste en une attaque nucléophile de l'imidazopyridine sur le PIDA rendu plus électrophile par la présence de l'éthérate de trifluorure de bore qui active un des acétates pour former l'intermédiaire **A** (Schéma 117). L'étape suivante est l'attaque d'une seconde molécule d'imidazopyridine *via* une réaction de substitution nucléophile avec élimination d'iodobenzène. Le départ d'une molécule d'acide acétique permet l'aromatisation du dimère **III.6**.

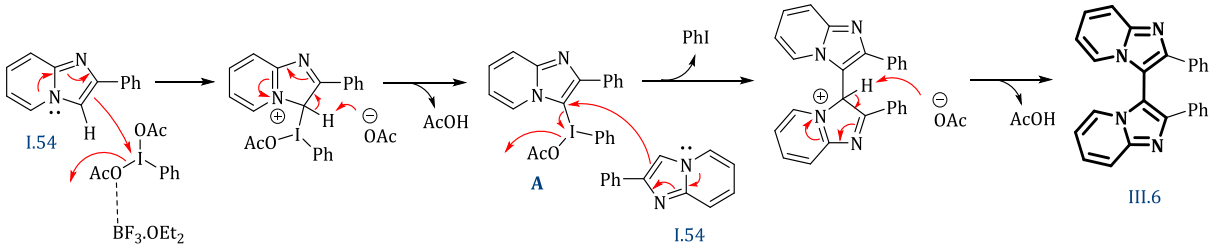


Schéma 117 : Mécanisme de la synthèse avec du PIDA[4]

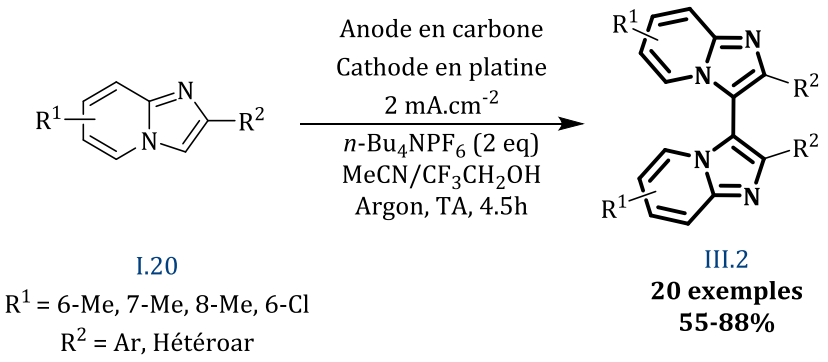
Les avantages de cette réaction est qu'elle ne nécessite pas d'être sous atmosphère d'oxygène, elle se déroule à température ambiante et surtout la présence d'un métal n'est pas nécessaire.

I.1.2. Synthèse par oxydation électrochimique

Dans un tout autre registre, Han *et coll.* ont développé, en 2018, une méthode de synthèse des 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridines **III.2** par réaction électrochimique[8]. Les rendements obtenus sont compris entre 55% et 88% (Schéma 118). Cette méthode de synthèse fonctionne bien avec des substituants aromatiques sur la position 2 mais

[8] Gao, Y.; Wang, Y.; Zhou, J.; Mei, H.; Han, J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 583–587. https://doi.org/10.1039/c7gc03563b.

lorsque celle-ci n'est pas substituée ou est occupée par un groupement méthyle, on observe une chute considérable des rendements, respectivement de 18% et de 23%.

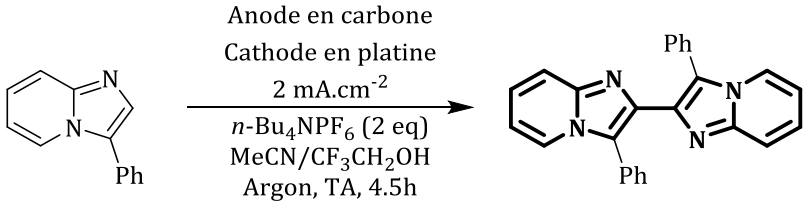


I.20
R^1 = 6-Me, 7-Me, 8-Me, 6-Cl
R^2 = Ar, Hétéroar

III.2
20 exemples
55-88%

Schéma 118 : Synthèse électrochimique de Han

Afin de déterminer un mécanisme pour cette réaction, les auteurs ont rajouté au milieu réactionnel des inhibiteurs de radicaux. Dans le cas où le TEMPO (1.5 eq) et le BHT (2 eq) sont utilisés aucune réaction n'a lieu, cela confirme donc un mécanisme par transfert monoélectronique. Pour prouver ensuite la régiosélectivité de la réaction, ils ont appliqué leur méthode de synthèse à la dimérisation à partir de 3-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **III.7** (Schéma 119) et dans ce cas, aucun produit de couplage **III.8** n'est formé, cela prouve bien la régiosélectivité de la réaction sur la position 3 et la facilité d'activation de cette position.



III.7

III.8
0%

Schéma 119 : Confirmation de la régiosélectivité de la réaction

Le mécanisme de la réaction débute par l'oxydation à l'anode de l'imidazopyridine **I.54** en cation radical **A**. Deux mécanismes réactionnels sont ensuite envisagés (Schéma 120). Dans la voie 1 l'intermédiaire **B** généré à partir de **A** subi un homocouplage en vue d'obtenir le dimère **III.6** après libération de dihydrogène. La deuxième voie correspond à l'attaque nucléophile de **A** par l'imidazopyridine de départ **I.54** qui générera ensuite le dimère en passant par l'intermédiaire **D** suivi de son aromatisation par libération de dihydrogène à la cathode.
Si la voie 1 est grandement privilégiée par les auteurs, ils n'excluent pas la voie 2 qui est également envisageable.

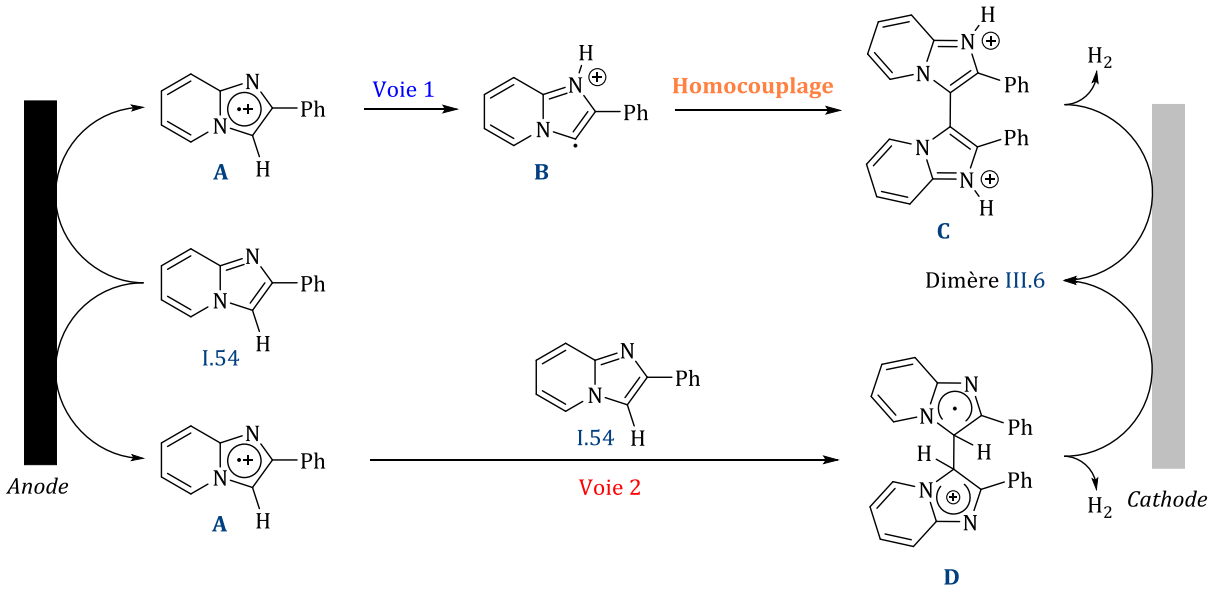


Schéma 120 : Mécanisme radicalaire synthèse électrochimique[8]

I.1.3. Synthèse par couplage décarboxylant

Durant leur étude sur la synthèse des 3-aryl-imidazo[1,2-*a*]pyridines par couplage décarboxylant de chlorures d'aryles en présence d'un catalyseur à base de palladium(II), le groupe de Wu a isolé à hauteur de 98% la 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridine **III.3** dans une réaction sans halogénure d'aryle[9] (Schéma 121). Etant donné que c'est le seul essai décrit, nous ne savons pas si cette méthode de synthèse est applicable à des imidazopyridines substituées.

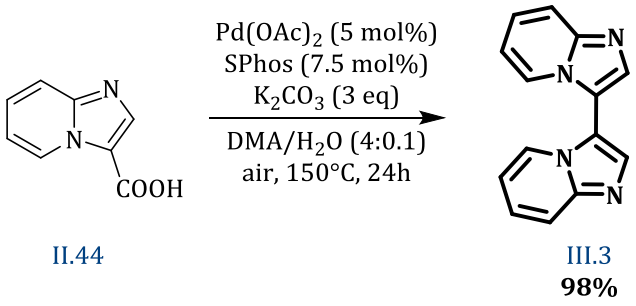


Schéma 121 : Dimérisation par décarboxylation

I.2. Conclusion

Le peu d'informations disponible dans la littérature concernant la synthèse des 3,3-bis-imidazo[1,2-*a*]imidazopyridines est à la fois un avantage et un inconvénient. En effet, cela nous sert de base pour débuter notre étude et le fait qu'il n'y ait pas beaucoup de méthodes décrites nous laisse une grande marge de manœuvre. Cependant cela confirme également l'idée que la réactivité des imidazo[1,2-*a*]imidazopyridines est assez

[9] Mu, B.; Wu, Y.; Li, J.; Zou, D.; Chang, J.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 246–250. https://doi.org/10.1039/C5OB02112J.

complexe, en particulier sur la position 3 car même s'il existe de nombreuses méthodes de synthèse des imidazo[1,2-*a*]imidazopyridines (cf. page 37), celles réalisées par activations C-H sont nettement moins décrites.

II. Dimérisation par couplage oxydant

L'objectif principal était d'accéder à des dimères d'imidazopyridines de la façon la plus simple possible, c'est-à-dire par dimérisation de l'hétérocycle parent correspondant. La rétrosynthèse présentée ci-dessous (Figure 31) a donc été envisagée avec deux voies possibles.
La synthèse présentée pour la première voie consiste à obtenir le dimère à partir d'une réaction de dimérisation directe des imidazopyridines, formellement une double activation C–H suivie d'une élimination oxydante ou un couplage radicalaire. L'avantage de cette voie est qu'elle est rapidement accessible. En effet, les imidazopyridines sont faciles à obtenir et une méthode de phosphorylation de ces composés a été développée (cf. Chapitre 1, II).
La deuxième voie consisterait à différencier les deux motifs imidazopyridines engagés dans la réaction. La réaction de « dimérisation », ou plutôt de couplage se ferait par activation C-H avec une imidazopyridine halogénée en position 2. L'inconvénient de cette méthode de synthèse est qu'elle nécessite la phosphorylation préalable et la bromation de la position 3.

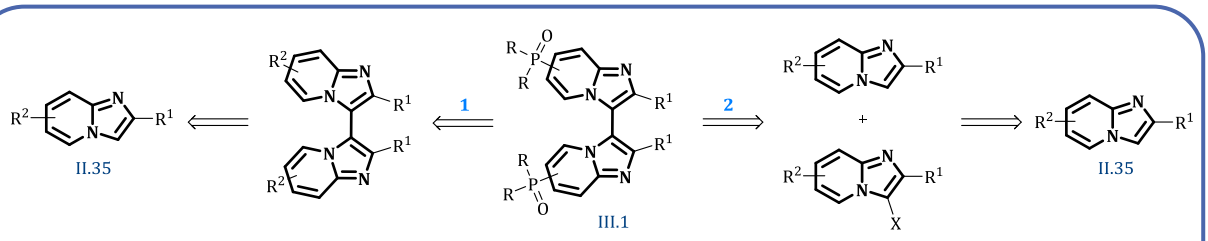


Figure 31 : Rétrosynthèse pour l'obtention des bis-imidazopyridines phosphorées

Dans cette partie seront présentés les essais réalisés sur ces deux approches synthétiques.
Rappelons que diverses imidazo[1,2-*a*]pyridines ont été préalablement synthétisées et décrites au chapitre 1. Elles sont récapitulées ci-dessous (Figure 32).

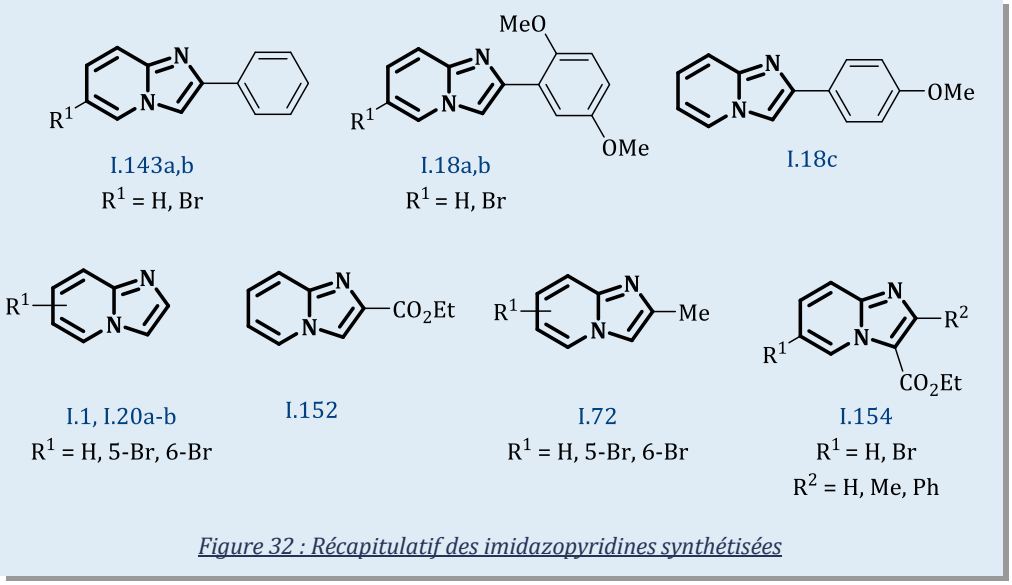


Figure 32 : Récapitulatif des imidazopyridines synthétisées

II.1. Synthèse par double activation C–H

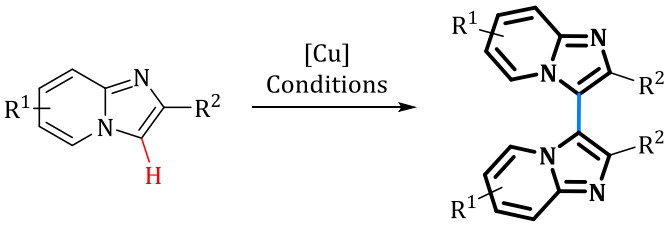
En nous inspirant des publications relatives aux bis-imidazopyridines, nous avons étudié la dimérisation régiosélective de la position 3 à partir du monomère correspondant. Nous nous sommes également tournés vers des publications consacrées à d'autres familles d'hétérocycles tels que les indolizines et les indoles.

II.1.1. En présence de métaux de transition

II.1.1.1. Synthèses catalysées par du cuivre

Le cuivre est le premier métal auquel nous nous sommes intéressés pour le couplage oxydant en vue d'obtenir les dimères d'imidazopyridines (Tableau 10).

Tableau 10 : Optimisation du couplage catalysé par du cuivre



Entrées	R¹, R²	[Cu]	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
1	H, Ph	CuI (5 mol%)	Bipyridine (10 mol%) Ballon d'O_2, 120 °C, 6 jours	DMSO (0.17 M)	-
2	H, Ph	CuI (10 mol%)	Bipyridine (10 mol%) Air, 120 °C, 3 jours	DMSO (0.17 M)	(66%) Produit iodé observé en GCMS

Entrées	R^1, R^2	[Cu]	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
3	H, H	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ (1 eq)	Air, MW, 150 °C, 30 min	Dioxane (0.3 M)	-
4	H, Ph	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ (1 eq)	Air, 110 °C, 4 jours	Dioxane (0.1 M)	-
5	H, Ph	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ (1 eq)	Air, MW, 70 °C, 20 min puis 150 °C, 40 min	THF (0.2 M)	-
6	H, Ph	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ (1 eq)	Air, MW, 170 °C, 30 min	DMAc (0.2 M)	-
7	H, Ph	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ (1 eq)	Air, MW, 200 °C, 30 min	DMSO (0.2 M)	-
8	H, H	$Cu(OAc)_2$ (1.5 eq)	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%), K_2CO_3 (2 eq) Air, 60 °C, 24h	DMF (0.1 M)	-
9	H, CO_2Et	$Cu(OAc)_2$ (2.4 eq)	$Pd(OAc)_2$ (8 mol%), K_2CO_3 (3.2 eq) Air, 60 °C, 24h	DMF (0.1 M)	-
10	H, H	$Cu(OAc)_2$ (20 mol%)	PPh_3 (20 mol%), MW, 130 °C, 30min puis 150 °C, 30min	Toluène (0.24 M)	-
11	H, H	$Cu(OAc)_2$ (20 mol%)	PPh_3 (20 mol%) 110 °C, 48h	Toluène (0.24 M)	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Nos investigations ont débuté par la première synthèse décrite dans la littérature, c'est-à-dire celle développée par le groupe de Lei[2] à partir d'iodure de cuivre en quantité catalytique associé à de la bipyridine sous atmosphère d'oxygène (entrée 1). Après 6 jours de réaction à 120 °C, aucune réaction n'est observée et le produit isolé correspond au réactif de départ. La même réaction réalisée sous air donne un mélange de composés avec deux produits majoritaires : la 2-phénylimidazopyridine de départ et la 3-iodo-2-phénylimidazopyridine (entrée 2). Les conditions de dimérisation décrites dans la littérature n'ont donc pas donné le résultat attendu.

Nous avons ensuite utilisé les conditions décrites par Wang *et al* lors de leur étude de la réactivité des pyrido[2,1-*a*]isoindoles avec des métaux de transition[10]. Les auteurs ont obtenus un dimère de pyrido[1,2-*a*]indole par réaction avec une espèce d'hexafluorophosphate de cuivre(I) tétrakis(acétonitrile) en quantité stœchiométrique à température ambiante et dans du THF. Etant donné que les réactions aux micro-ondes ont fait leur preuve dans les réactions précédentes mises au point, nous avons privilégié ces conditions d'activation lorsque cela était possible. Ainsi, nous avons réalisé ces synthèses avec des solvants différents et à partir de deux sortes d'imidazopyridines (entrées 3 à 7). Malheureusement le composé souhaité n'est pas obtenu quel que soit le solvant (dioxane, THF ou DMSO) et les conditions utilisées.

[10] McDonald, S. M.; Mellerup, S. K.; Barran, C.; Wang, X.; Wang, S. *Organometallics* **2017**, *36*, 4054–4060. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00696.

Les conditions utilisées aux entrées 8 et 9 ont été développées par le groupe de You en 2009 pour la dimérisation des indolizines[11]. L'utilisation simultanée de cuivre et de palladium étant connue pour catalyser des réactions d'homocouplages oxydatifs via la fonctionnalisation d'une liaison C-H, les auteurs ont utilisés du diacétate de cuivre et de palladium pour réaliser leur dimérisation. Ces conditions associées aux imidazopyridines n'ont pas abouti, aucune réaction n'est observée après 24 heures et ce malgré l'utilisation d'un groupement électroattracteur en position 2 et une augmentation des quantités de réactifs (entrée 9).

Nous avons ensuite associé de la triphénylphosphine à du diacétate de cuivre (entrées 10 et 11), conditions employées par Yagishita *et al* pour la dimérisation des imidazo[1,5-*a*]pyridines[12], mais dans ce cas également, aucune conversion n'est observée en conditions thermiques ou au micro-ondes.

Bilan :
Les conditions de dimérisation des imidazo[1,2-*a*]pyridines développées dans la littérature n'ont pas donné de résultats. D'autres conditions testées relatives à la dimérisation d'hétérocycles se rapprochant de nos composés n'ont pas permis d'isoler les produits désirés non plus.

- ⇨ Le couplage oxydatif avec du cuivre (dans les conditions présentées ici) ne permet pas la dimérisation de nos composés et ce même en étant associé à un autre métal.

II.1.1.2. Synthèses catalysées par du palladium

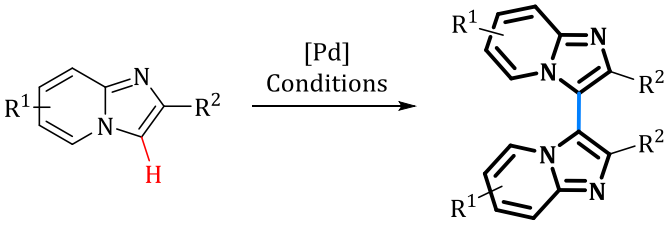
Le palladium ayant fait ses preuves et étant utilisé dans un grand nombre de réaction de couplage oxydant, nous avons aussi validé qu'il était capable de réaliser l'activation C-H de la position 3 des imidazopyridines. C'est donc tout naturellement que nous lui avons accordé toute notre attention pour les réactions de dimérisation. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le Tableau 11.

Les premières conditions testées correspondent à celles associées aux travaux de Wang (cf. page 102) à savoir un couplage oxydant en présence d'acétate de palladium(II), d'acide pivalique et de carbonate d'argent (entrées 1 à 8). La première réaction a été réalisée à partir d'une imidazopyridine non substituée et dans les conditions décrites dans la publication (entrée 1). Après 5 jours à 140 °C sous oxygène, 13% de dimère ont été observé en GC/MS avec une grande quantité restante de réactif de départ. Dans les mêmes conditions, mais sous air, aucune réaction n'est observée après 20 heures (entrée 2). Afin d'augmenter le taux de conversion tout en diminuant le temps de réaction, nous avons augmenté la quantité de catalyseur et de base passant de 5 mol% à 10 mol% (entrée 3) mais seulement 10% de produit a été observé après 4 jours. Un changement du solvant par du diméthylacétamide n'aura pas permis d'observer la réaction (entrée 5), de même qu'une modification du squelette de l'imidazopyridine par ajout de substituants (entrées 6 à 8).
Pendant leur optimisation, les auteurs de ces travaux ont également associé à l'acétate de palladium(II) de l'acide triflique et du triflate d'argent. Ces conditions ont donc été

[11] Xia, J. B.; Wang, X. Q.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458. https://doi.org/10.1021/jo802227u.
[12] Yagishita, F.; Nomura, K.; Shiono, S.; Nii, C.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Kawamura, Y. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4560–4563. https://doi.org/10.1002/slct.201601185.

employées pour la dimérisation de nos imidazopyridines mais dans ce cas aucune conversion n'est observée que la réaction se fasse sous air ou sous oxygène (entrées 9 à 11).

Tableau 11 : Optimisation du couplage catalysé par du palladium



I.20 III.2

Entrées	R¹, R²	[Pd]	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
1	H, H	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (5 mol%) O_2, 140 °C, 5 jours	DMF (0.42 M)	13% de produit observé en GC/MS
2	H, H	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	PivOH (1.2 eq), Ag_2CO_3 (5 mol%) Air, 140 °C, 20h	DMF (0.42 M)	-
3	H, H	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (10 mol%) O_2, 140 °C, 4 jours	DMF (0.42 M)	10% de produit observé en GC/MS
4	H, H	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (1 eq) Air, 140 °C, 24h puis O_2, 140 °C, 3 jours	DMF (0.42 M)	3% observé après 24h sous air puis dégradation après 3 jours sous O_2
5	H, H	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	PivOH (2 eq), Ag_2CO_3 (0.5 eq) O_2, 140 °C, 3 jours	DMAc (0.42 M)	-
6	H, Ph	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (10 mol%) O_2, 140 °C, 5 jours	DMF (0.2 M)	-
7	Br, Ph	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (10 mol%) O_2, 140 °C, 5 jours	DMF (0.2 M)	-
8	Br, Ph	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	PivOH (1.2 eq) Ag_2CO_3(10 mol%) Air, 170 °C, 5 jours	DMAc (0.18 M)	-
9	H, H	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	TfOH (1.5 eq), AgOTf (10 mol%) Air, 140 °C, 48h	DMF (0.42 M)	-
10	H, H	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	TfOH (1.5 eq), AgOTf (10 mol%) O_2, 140 °C, 48h	DMF (0.42 M)	-
11	Br, Ph	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	AcOH (1.2 eq) Ag_2CO_3 (10 mol%) Air, 170 °C, 5 jours	DMAc (0.18 M)	-

Entrées	R^1, R^2	[Pd]	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
12	H, H	$Pd(OTFA)_2$ (10 mol%)	AcOH (20 mol%) $AgNO_3$ (12 mol%) N_2, 30 °C, 24h puis 100 °C, 72h	DMSO (0.25 M)	-
13	H, Ph	$Pd(OTFA)_2$ (10 mol%)	AcOH (20 mol%) $AgNO_3$ (12 mol%) N_2, 30 °C, 5h puis 90 °C, 36h	DMSO (0.25 M)	-
14	Br, Ph	$Pd(OTFA)_2$ (10 mol%)	AcOH (20 mol%) $AgNO_3$ (12 mol%) N_2, 30 °C, 24h puis 100 °C, 72h	DMSO (0.2 M)	-
15	Br, H	$Pd(OTFA)_2$ (10 mol%)	AcOH (20 mol%) $AgNO_3$ (12 mol%) N_2, 30 °C, 5h puis 90 °C, 36h	DMSO (0.25 M)	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

En 2010, Shi *et al* ont développé une méthode de couplage oxydant pour la dimérisation de *N*-alkylindoles[13] en utilisant du trifluoroacétate de palladium(II) associé à de l'acide acétique et du nitrate d'argent. Malheureusement, ces conditions de réactions associées à diverses imidazopyridines n'ont pas abouti, aucune réaction n'a été observée (entrées 12 à 15).

Bilan :
Le meilleur résultat a été obtenu avec de l'acétate de palladium(II) associé à de l'acide pivalique et du carbonate d'argent sous atmosphère d'oxygène pour une observation de 13% de dimère. Encouragés par ce résultat nous avons tenté des modifications des conditions de réaction mais cela n'a pas permis d'améliorer ce taux de formation.

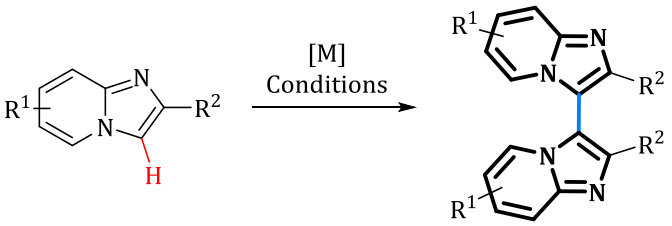
II.1.1.3. Synthèses catalysées par d'autres métaux

Nous avons poursuivis notre étude en nous appuyant sur les conditions développées pour l'activation C-H et la dimérisation d'autres hétérocycles azotés comme les indoles et les indolizines. Les résultats sont présentés dans le Tableau 12.

Les premiers essais concernent le protocole développé par H. Sonnenschein *et al* pour la synthèse de dimères d'indolizines[14]. La réaction est réalisée sous air à température ambiante en présence de platine ou de palladium sur charbon à hauteur de 10% dans du chlorobenzène (entrées 1 à 3). Aucune de ces conditions n'a entrainé la conversion du réactif de départ, même à partir d'une imidazopyridine substituée par un groupement électroattracteur (entrée 2).

[13] Li, Y.; Wang, W.; Yang, S.; Li, B.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4553–4555. https://doi.org/10.1039/c0cc00486c.
[14] Sonnenschein, H.; Kosslick, H.; Tittelbach, F. *Synthesis* **1998**, 1596–1598. https://doi.org/10.1055/s-1998-2202.

Tableau 12 : Optimisation du couplage catalysé par des métaux divers



I.20 III.2

Entrées	R^1, R^2	[M]	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
1	H, Ph	Pt/C 10% (10 mol%)	Air, TA, 36h puis 90 °C, 24h	Chlorobenzène (0.1 M)	-
2	H, CO_2Et	Pt/C 10% (10 mol%)	Air, TA, 48h	Chlorobenzène (0.1 M)	-
3	H, Ph	Pd/C 10% (10 mol%)	Air, TA, 36h puis 90 °C, 24h	Chlorobenzène (0.1 M)	-
4	H, Ph	$FeCl_3$ (1 eq)	Air, 90 °C, 4 jours	Toluène (0.1 M)	-
5	H, H	$TeCl_4$ (2 eq)	Air, reflux, 5h	MeCN (0.5 M)	(60%) 54% de produit chloré observé en GC/MS
6	H, Ph	$TeCl_4$ (2 eq)	Air, reflux, 5h	MeCN (0.5 M)	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Les conditions employées dans les entrées 4 à 6 ont été décrites pour la dimérisation des indoles[15,16]. Aucun produit de couplage n'a été observé lorsque la réaction a été réalisée sous air en présence de chlorure de fer(III) ou de tétrachlorure de tellure à partir de la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine. Dans le cas où le couplage a été effectué à partir d'une imidazopyridine non substituée, c'est le produit chloré qui est observé à hauteur de 54% avec une conversion non totale après 5 heures de reflux dans l'acétonitrile (entrée 5). Dans ce cas, la combinaison air et tétrachlorure de tellure jouent le rôle d'agent de chloration.

Bilan :

Les méthodes présentées ici, développées pour la dimérisation des indolizines et des indoles, n'ont pas donné de résultats sur nos substrats. La présence ou non de substituants sur l'imidazopyridine n'a pas d'influence sur la faisabilité de la réaction.

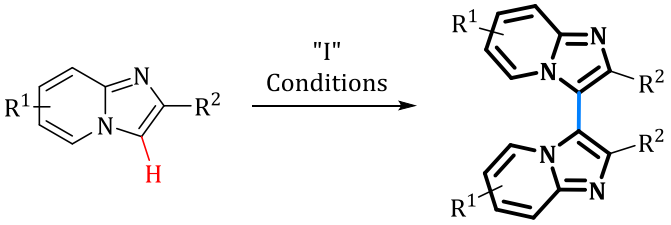
⇨ L'utilisation de métaux de transition divers, décrits pour la synthèse de bi(hétéro)aryles n'a pas permis d'observer la conversion des substrats de départ.

[15] Niu, T.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6847–6851. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.088.
[16] Bergman, J.; Nakhai, A. *Heterocycles* **2014**, *88*, 309-318. https://doi.org/10.3987/COM-13-S(S)17.

II.1.2. Méthodes de synthèse à partir d'iode

Comme décrit dans l'étude bibliographique de ce chapitre, l'iode a souvent été utilisé pour les couplages de bi(hétéro)aryles. Nous avons donc poursuivi notre étude par les méthodes de couplage réalisées avec de l'iode sous différentes formes (Tableau 13).

Tableau 13 : Optimisation du couplage avec des dérivés iodés



I.20 III.2

Entrées	R^1, R^2	« I »	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
1	H, Ph	$PhI(OAc)_2$ (1.5 eq)	Air, TA, 40h	DCM (0.06 M)	(56%) Produit iodé observé en GC/MS
2	H, Ph	$PhI(OAc)_2$ (1.5 eq)	BF_3.OEt (0.2 eq) Air, TA, 24h	DCM (0.04 M)	(50%) 50% de produit iodé observé en GC/MS
3	H, Ph	I_2 (1.47 eq)	NaOAc (1.47 eq) Air, TA, 18h	DCM (0.05 M)	70% de produit iodé isolé
4	H, CO_2Et	I_2 (1.5 eq)	NaOAc (1.5 eq) Air, TA, 48h	DCM (0.05 M)	(50%) 50% de produit iodé observé en GC/MS

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Nous avons débuté notre étude par les travaux de Sakhuja *et al* qui ont utilisé de l'iode hypervalent pour réaliser ces dimérisations[4]. Dans le cas où le PIDA est utilisé seul, on observe la formation du produit iodé correspondant avec une conversion de 56% (entrée 1). La même réaction, réalisée en présence d'éthérate de trifluorure de bore n'a pas changé le résultat final. En effet, deux produits sont observés en GC/MS avec un rapport de 1 pour 1, l'imidazopyridine de départ et le produit iodé correspondant, ce qui suppose la coupure de la liaison carbone-iode du réactif de départ.

Les essais suivants (entrées 3 et 4) ont été décrits par Mamedov *et al* pour la synthèse de macrocyles de type bis(indolizinyl)quinoxalinones[17] que l'équipe avait mis a profit dans le cadre de travaux portant sur les indolizines. En présence de diiode et d'acétate de sodium aucun dimère n'est obtenu pour les imidazopyridines, c'est le produit iodé qui est obtenu que la réaction soit totale ou non. Celui-ci a même été isolé à hauteur de 70% dans le cas où l'imidazopyridine était substituée par un phényle en position 2. En effectuant une recherche bibliographique, nous nous sommes rendus compte que ces

[17] Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Katsuba, S. A.; Syakaev, V. V; Rizvanov, I. K.; Latypov, S. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10675–10687. https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.014.

réactifs étaient utilisés dans plusieurs brevets pour la synthèse des 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines, cela explique donc les résultats obtenus pour les entrées 3 et 4.

Bilan :
Les conditions de dimérisation des imidazo[1,2-*a*]pyridines développées dans la littérature à partir de PIDA n'ont pas donné de résultats.

⇨ Dans le cas où l'iode est utilisé en quantité stœchiométrique pour effectuer le couplage, c'est le produit iodé correspondant qui est obtenu.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

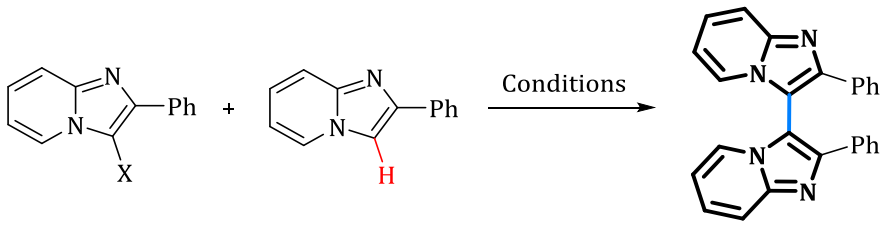
Cette étude de couplage oxydant par double activation C-H a débuté par les seules méthodes de synthèse décrites dans la littérature. Etant donné que ces réactions n'ont pas donné de résultats, nous avons appliqué des méthodes décrites pour la synthèse de bis-hétérocycles apparentés à nos substrats comme les indoles ou les indolizines mais sans succès. Le meilleur résultat a été observé par catalyse à l'acétate de palladium en présence d'acide pivalique et de carbonate d'argent sous oxygène à hauteur de 13%. Le produit n'a pas été isolé.

⇨ La voie de synthèse par couplage oxydant quelle que soit la méthode utilisée n'a pas donné de résultats.

II.2. Synthèse par activation C–H

Dans le chapitre précédent, nous avons discuté des différentes méthodes d'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'un halogénure d'aryle et nous avons développé une méthode de synthèse de ces composés. Forts de cette étude et de ces connaissances, nous nous sommes appuyés sur ces résultats pour les appliquer à la dimérisation des bis-imidazo[1,2-*a*]pyridines.
L'étude a été menée à partir des 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines. Plusieurs méthodes ont été utilisées et sont décrites dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Optimisation du couplage par activation C-H



I.166 I.54 III.6

Entrées	X	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
1	Br	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) KOAc (2 eq) 150 °C, 5 jours	DMAc (0.1 M)	Produit de réduction isolé
2	Br	$Pd(OAc)_2$ (20 mol%) KOAc (2 eq) MW, 170 °C, 40 min puis 200 °C, 40 min	DMAc (0.1 M)	Produit de réduction isolé

Entrées	X	Conditions	Solvant	Rdt isolé (conversion)
3	I	$Pd(OAc)_2$ (0.1 mol%) KOAc (2 eq) 150 °C, 24h	DMAc (0.17 M)	Produit de réduction isolé
4	Br	Pd_2dba_3 (10 mol%), Xantphos (20 mol%) Et_3N (2 eq) 110 °C, 48h	Toluène (0.1 M)	-
5	I	CuI (5 mol%), 1,10-phen (10 mol%) K_2CO_3 (2.5 eq) 140 °C, 36h	DMF (0.14 M)	-
6	I	CuI (5 mol%), 1,10-phen (10 mol%) K_2CO_3 (2.5 eq) MW, 150 °C, 30 min	DMF (0.14 M)	-
7	Br	$[Rh(cod)Cl]_2$ (2.5 mol%), PPh_3 (8 mol%) K_2CO_3 (2 eq) Air, 100 °C → 150 °C → 200 °C, 72h	NMP (0.1 M)	Produit de réduction observé en GCMS
8	Br	$[Rh(cod)Cl]_2$ (0.1eq), PPh_3 (0.1eq) K_2CO_3 (2eq) MW, 220 °C, 30min	NMP (0.1 M)	Produit de réduction observé en GCMS

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Les premiers essais réalisés sont associés à la méthode de synthèse développée dans le chapitre précédent pour l'arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines à savoir une activation C-H à partir de diacétate de palladium et d'acétate de potassium (entrées 1 à 3). Les deux voies d'activations, thermique et au micro-ondes, ont été testées mais un unique produit a été isolé, la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, signifiant la réduction de l'halogénure de départ qu'il soit bromé ou iodé.

L'essai suivant, entrée 4, fait intervenir du $Pd_2(dba)_3$ associé au ligand xantphos et à la triéthylamine comme base, méthode développée dans le chapitre 1 de cette thèse pour la phosphorylation des imidazopyridines. Dans ce cas aucune réaction n'est observée après 48h à 110 °C dans le toluène.

Les conditions suivantes (entrée 5 et 6) ont été développées par Cao *et al* (cf. page 101). Il s'agit d'effectuer un couplage à partir d'iodure de cuivre et de phénanthroline à partir d'un dérivé iodé. La réaction est réalisée en présence de carbonate de potassium et en solution dans du DMF. Les conditions de réaction, par voie thermique ou aux micro-ondes, n'ont pas donné de résultat, aucune conversion n'est observée, seuls les réactifs de départ sont présents.

Les dernières conditions testées, développées par Liu *et al* (cf. page 105), consistaient à catalyser la réaction par un système catalytique à base de rhodium (entrées 7 et 8). Les conditions d'activation thermique et aux micro-ondes ont permis de constater la formation du produit réduit.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Les conditions d'homocouplage à partir d'un dérivé halogéné ont conduit, dans la majorité des cas, à la réduction de ce substrat.
Le mécanisme de ce type de réaction fait intervenir le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 122) récapitulant les trois grandes étapes : l'addition oxydante, la

transmétallation et l'élimination réductrice. Notons qu'en fonction du métal utilisé l'étape de transmétallation aura lieu avant ou après l'étape d'addition oxydante. L'observation majoritaire du produit de réduction pourrait s'expliquer par le fait que l'étape d'élimination réductrice, déterminante, est trop lente et donc la liaison C–C ne peut pas se faire. On retrouve donc les deux substrats sous la forme C–H.

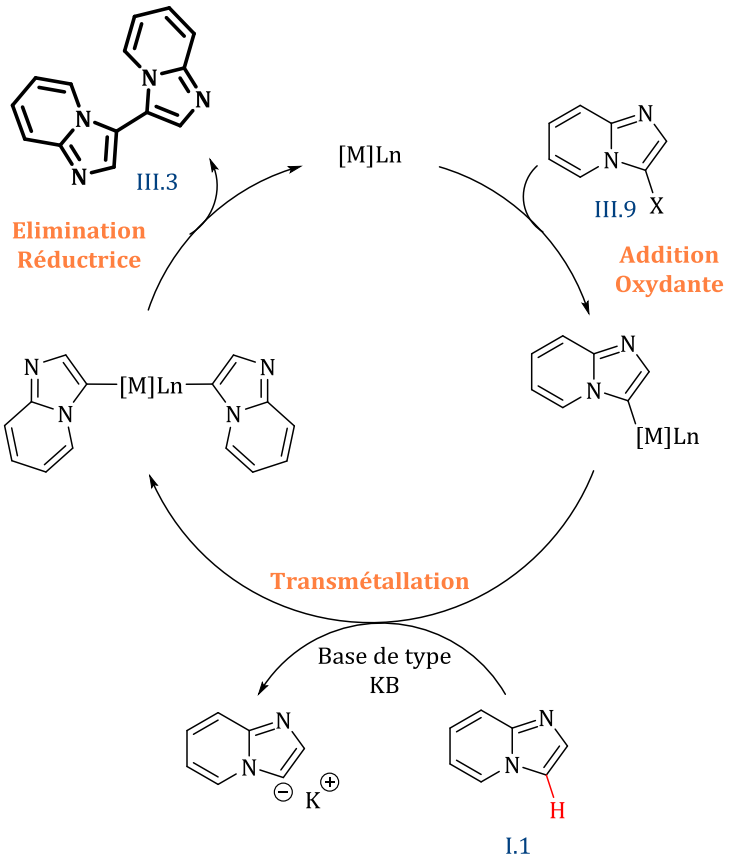


Schéma 122: Cycle catalytique associé aux activations CH

II.3. Conclusion

Les résultats de cette étude n'ont pas été concluants. Aucun dimère d'imidazopyridine n'a pu être synthétisé et isolé. Un bon nombre de conditions ont été testés, que ça soit par double activation C–H ou par activation C–H, à partir de différents types de métaux de transition classiquement utilisés dans les réactions d'homocouplage.

III. Synthèse par couplage décarboxylant

Etant donné les résultats obtenus nous avons poursuivis notre étude par un autre type de couplage faisant intervenir une étape de décarboxylation. Pour ce faire nous nous sommes inspirés des travaux développés d'une part par Wu *et al* et d'autre part par Rhode *et al* (cf. page 122) et nous les avons appliqués à nos substrats.

Rappelons que les précurseurs suivants ont préalablement été synthétisés (cf. page 122) :

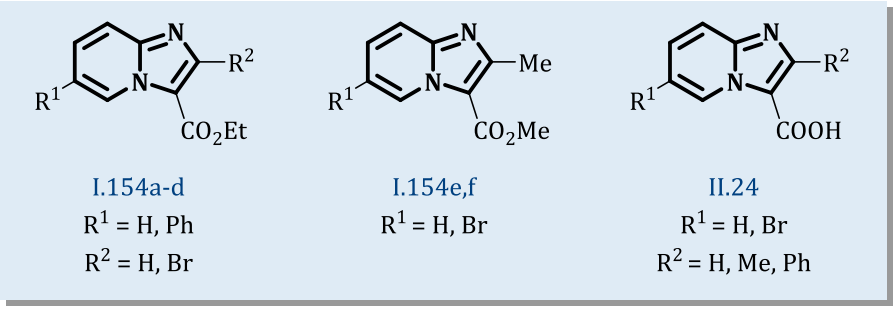


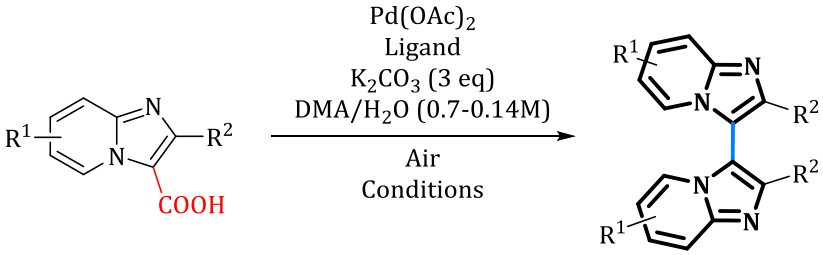
Figure 33 : Récapitulatif des acides carboxyliques et des esters synthétisés

III.1. A partir d'un acide carboxylique

III.1.1. Sans dérivé halogéné

Dans l'étude bibliographique de ce chapitre nous avons mis en lumière la dimérisation par décarboxylation décrite par Wu sur un seul substrat, une imidazopyridine sans substituant[9]. Nous nous sommes servis de ces conditions et nous les avons appliquées à nos substrats. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 15 :

Tableau 15 : Optimisation du couplage par décarboxylation : conditions de Wu



Entrées	R¹, R²	Pd(OAc)₂	Ligands	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1	H, H	5 mol%	SPhos 7.5 mol%	150 °C, 24h Echelle : 81 mg	57% de dimère, observés en GC/MS sur 40 mg de produit isolé
2	H, H	5 mol%	SPhos 7.5 mol%	MW, 170 °C, 30 min	68% d'imidazopyridine (GC/MS)
3	H, H	5 mol%	SPhos 10 mol%	150 °C, 24h	Majorité d'imidazopyridine (GC/MS)
4	H, H	5 mol%	dppp 7.5 mol%	150 °C, 24h	-
5	H, H	5 mol%	Xantphos 10 mol%	150 °C, 24h	Mélange de produits (GC/MS)

Entrées	R^1, R^2	$Pd(OAc)_2$	Ligands	Conditions	Rdt isolé (conversion)
6	H, H	5 mol%	/	150 °C, 24h	Mélange de plusieurs produits avec une majorité d'imidazopyridine
7	H, Me	5 mol%	SPhos 10 mol%	150 °C, 24h	94% de 2-méthylimidazopyridine (GC/MS)
8	H, Me	5 mol%	dppp 7.5 mol%	150 °C, 24h	-
9	H, Ph	10 mol%	SPhos 20 mol%	150 °C, 24h	100% de 2-phénylimidazopyridine (GC/MS)
10	Br, H	5 mol%	SPhos 7.5 mol%	150 °C, 24h	Mélange de produits (GC/MS)
11	Br, H	5 mol%	SPhos 7.5 mol%	MW, 170 °C, 30 min	Mélange de produits (GC/MS)

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

La première réaction a été réalisée sur une petite échelle dans les conditions décrites par les auteurs à partir d'acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylique (entrée 1) en présence de diacétate de palladium utilisé à hauteur de 5 mol% et en présence de 7.5 mol% de SPhos. Après 24 heures de réaction à 150 °C et traitement, un mélange de produit a été isolé contenant 57% de dimère (proportion GC/MS). L'entrée 2 décrit la même réaction réalisée dans les mêmes conditions mais par activation aux micro-ondes. Dans ce cas, le dimère n'est pas obtenu et on observe juste la décarboxylation du monomère. L'augmentation de la quantité de Sphos à 10 mol% n'aura pas permis d'améliorer le rendement, au contraire, la décarboxylation de l'acide est majoritairement observée (entrée 3). Lorsque le SPhos est remplacé par du dppp (entrée 4) ou du Xantphos (entrée 5) aucune réaction n'est observée. Lorsque la réaction est réalisée en absence de ligand, on observe un mélange de plusieurs produits avec une proportion majoritaire de produit décarboxylé (entrée 6). Dans le cas où l'imidazopyridine est substituée en position 2 par un méthyle ou un phényle, on observe quasiment 100% de décarboxylation (entrées 7 et 9). Ici encore, le changement du SPhos par du dppp ne donnera pas de réaction (entrée 8).
Les derniers essais ont été réalisés à partir d'imidazopyridines substituées en position 6 par un brome (entrées 10 et 11). Dans ces conditions, on observe un mélange de plusieurs produits.

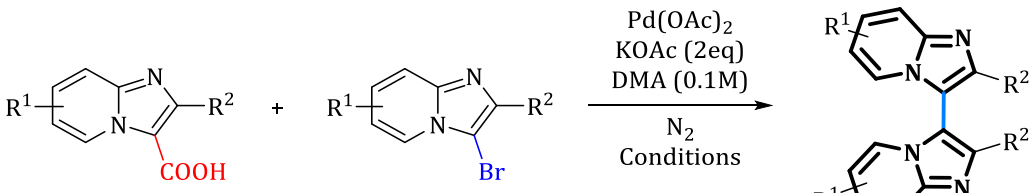
Bilan :
Le dimère a été observé dans un seul cas. L'activation aux micro-ondes et la substitution du SPhos par d'autres ligands plus ou moins riches en électrons n'ont pas permis d'améliorer le rendement ou le taux de conversion.

- ⇨ La dimérisation par décarboxylation à partir d'un monomère sous forme acide n'est pas possible dans les conditions que nous avons explorées.

III.1.2. Couplage décarboxylant en présence d'une 3-bromoimidazopyridine

Nous avons ensuite appliqué les conditions de synthèse décrites par Rhode *et al* lors de leur étude de l'arylation décarboxylante des imidazopyridines (cf. page 144). Le Tableau 16 présente les résultats obtenus.

Tableau 16 : Optimisation du couplage par décarboxylation : conditions de Rhode



II.24 III.10 III.2

Entrées	R_1, R_2	COOH	$Pd(OAc)_2$	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1	H, H	1.4 eq	2 mol%	160 °C, 26h	(45%) 8% de dimère observé en GC/MS
2	H, H	1.4 eq	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min Echelle : 0.357 mmol	< 48% (impuretés)
3	H, H	1.4 eq	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min Echelle : 1.00 mmol	41%
4	H, H	2 eq	2 mol%	MW, 190 °C, 30 min Echelle : 1.00 mmol	27% 59% d'imidazopyridine (GC/MS)
5	H, Me	1.4 eq	10 mol%	MW, 190 °C, 30 min	100% de 2-méthylimidazopyridine (GC/MS)
6	H, Ph	1.4 eq	10 mol%	160 °C, 24h	58% de 2-phénylimidazopyridine et 42% de **Br** (GC/MS)
7	H, Ph	1.5 eq	10 mol%	MW, 170 °C, 30 min	52% de 2-phénylimidazopyridine et 48% de **Br** (GCMS)
8	Br, H	1.4 eq	2 mol%	160 °C, 26h	(49%) 22% de dimère observés en GC/MS
9	Br, H	1.4 eq	2 mol%	MW, 190 °C, 30 min	Mélange de produits
10	Br, H	2 eq	10 mol%	160 °C, 24h Echelle : 1.00 mmol	100% de 6-bromoimidazopyridine (GC/MS)
11	Br, Me	2 eq	2 mol%	MW, 190 °C, 30 min	95% de 6-bromo-2-méthylimidazopyridine (GC/MS)

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Dans les conditions de réaction décrites par les auteurs à partir de 1.4 eq d'acide imidazopyridyl-3-carboxylique et de diacétate de palladium à hauteur de 2 mol%, le dimère est observé avec une proportion de 8% après 26 heures de réaction et une

conversion non totale (entrée 1). Afin d'améliorer le taux de conversion et le rendement de la réaction, la quantité de palladium a été augmenté à 10 mol% et la réaction a été réalisé aux micro-ondes à 190 °C pendant 30 min (entrée 2). Le dimère a ainsi pu être isolé avec un rendement inférieur à 48% et une conversion totale des réactifs de départ. Une montée en échelle n'aura pas permis l'amélioration du rendement (entrée 3). Lorsque 2 équivalents d'acide et 2 mol% de palladium sont utilisés dans les mêmes conditions que les précédentes, on observe 27% de dimère et 59% d'imidazopyridine (entrée 4). L'augmentation de la quantité d'acide n'est donc pas nécessaire.
Dans le cas où l'imidazopyridine est substituée par un méthyle en position 2 et dans les conditions mises au point aux micro-ondes (entrée 5), nous observons 100% de 2-méthylimidazopyridine, correspondant à la décarboxylation et à la réduction des réactifs de départ. Lorsque l'imidazopyridine est substituée par un phényle, que la réaction se fasse par voie thermique ou aux micro-ondes (entrées 6 et 7), nous observons deux produits majoritaires : 50-60% de 2-phénylimidazopyridine et le reste en réactif **Br**. L'halogénure ne réagit donc pas et on observe la décarboxylation du réactif **II.24**.
Nous avons ensuite appliqué ces conditions de réaction à des imidazopyridines substituées par un brome en position 6 bien que nous pensions que des problèmes de régiosélectivité pourraient se poser. Dans les conditions initiales de réaction (entrée 8), nous avons observé, après 26 heures à 160 °C, 22% d'un produit avec le même masse moléculaire que le dimère avec une conversion non totale. Afin d'améliorer le taux de conversion et le rendement nous avons réalisé la réaction aux micro-ondes à 190 °C pendant 30 min (entrée 9) mais dans ce cas nous avons observé un mélange de plusieurs produits. En conservant la voie thermique et en augmentant l'échelle ainsi que la quantité d'acide nous avons observé 100% de 6-bromoimidazopyridine (entrée 10). Malheureusement, nous n'avons jamais réussi à améliorer cette proportion de 22% de dimère pour pouvoir l'isoler et le caractériser.
Dans le dernier cas où l'imidazopyridine est substituée par un méthyle et un brome, nous observons 95% de 6-bromo-2-méthylimidazopyridine (entrée 11).

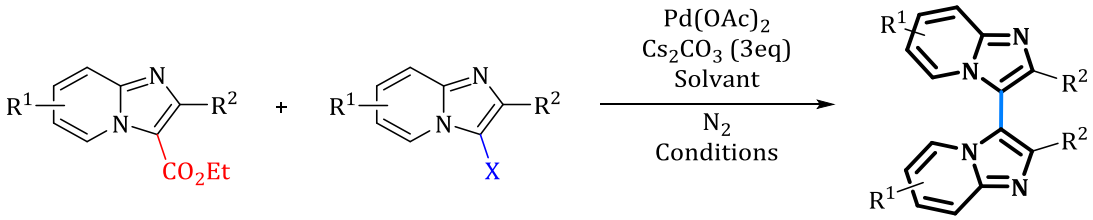
Bilan :
Le dimère a été obtenu et isolé à hauteur de 48% dans le meilleur cas et sans aucun substituants. L'application des conditions de synthèse optimisées à des substrats plus fonctionnels n'a pas donné de résultat encourageant.

- ⇨ Dans les conditions que nous avons explorées, la dimérisation n'est possible qu'avec l'imidazopyridine la plus simple.

III.2. Couplage décarboxylant à partir d'un ester

Basé sur ce principe, le même groupe a développé des conditions de réaction similaires, non plus à partir de l'acide mais de l'ester correspondant. La base a aussi été changée, le carbonate de césium utilisé en remplacement de l'acétate de potassium. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 17 :

Tableau 17 : Optimisation du couplage décarboxylant à partir d'un ester



I.154 III.11 III.2

Entrées	R_1, R_2	X	$Pd(OAc)_2$	Conditions	Rdt isolé (conversion)
1	H, H	Br (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) 160 °C, 24h	49% (conversion non totale)
2	H, H	Br (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) MW, 190 °C, 30 min	36%
3	H, H	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) MW, 190 °C, 30 min	55%
4	H, Ph	Br (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) 160 °C, 24h	73% de 2-phénylimidazopyridine et 2% de dimère (GCMS)
5	H, Ph	Br (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) MW, 190 °C, 30 min	< 17% 67% de 2-phénylimidazopyridine
6	H, Ph	Br (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) MW, 170 °C, 30 min	23% 29% de 2-phénylimidazopyridine
7	H, Ph	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) 160 °C, 24h	11% de dimère et 54% de 2-phénylimidazopyridine et (GCMS)
8	H, Ph	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) MW, 170 °C, 30 min	27% 57% de 2-phénylimidazopyridine
9	H, Ph	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) MW, 190 °C, 30 min	25% de 2-phénylimidazopyridine et 81% de 3-méthy-2-phénylimidazopyridine isolés
10	H, Ph	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) MW, 190 °C, 30 min	11% de dimère et 66% de 2-phénylimidazopyridine (GCMS)
11	H, Ph	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.05M) MW, 190 °C, 30 min	6% de dimère et 86% de 2-phénylimidazopyridine (GCMS)
12	H, Ph	I (3 eq)	10 mol%	DMA (0.2M) MW, 170 °C, 30 min	100% de 3-méthy-2-phénylimidazopyridine isolé
13	Br, H	Br (1.5 eq)	5 mol%	DMA (0.06M) 150 °C, 24h	50% de 6-bromoimidazopyridine, 28% de **CO_2Et**, 22% de **III.2**

Entrées	R_1, R_2	X	$Pd(OAc)_2$	Conditions	Rdt isolé (conversion)
14	Br, H	I (1.5 eq)	5 mol%	DMA (0.06M) 150 °C, 24h	(58%) 31% de produit avec la même masse que le dimère observés en GC/MS
15	Br, H	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) 160 °C, 48h	100% de produit brut avec la même masse que le dimère (GC/MS), non obtenu après purification
16	Br, H	I (1.5 eq)	10 mol%	DMA (0.1M) MW, 190 °C, 30 min	Mélange de produits observés en GC/MS

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Dans les conditions de réaction décrites par les auteurs avec 10 mol% de diacétate de palladium et à partir d'un dérivé bromé, le dimère est isolé avec un rendement de 49% et une conversion non totale après 24 heures à 160 °C (entrée 1). La même réaction réalisée aux micro-ondes à 190 °C pendant 30 min donne un rendement de 36% (entrée 2). Le dérivé bromé remplacé par un iode et par activation aux micro-ondes donne un rendement de 55% (entrée 3). Ici l'iode est donc plus réactif que le brome et la réaction aux micro-ondes est plus rapide et plus efficace.
Nous avons ensuite réalisé les mêmes essais sur des imidazopyridines substituées par un phényle en position 2. Dans le cas où le mélange réactionnel est chauffé à 160 °C pendant 24 heures, on observe 2% de dimère seulement (entrée 4). L'activation aux micro-ondes à 190 °C (entrée 5) a permis d'isoler le dimère à hauteur de 17% avec 67% de 2-phénylimidazopyridine correspondant aux produits décarboxylé. La diminution de la température dans les mêmes conditions a permis l'augmentation du rendement à 23% avec seulement 29% de 2-phénylimidazopyridine, mais de nombreux autres produits secondaires sont également observés. Dans le cas où la réaction se fait à partir d'un dérivé iodé, les rendements associés à la formation du dimère sont meilleurs que dans le cas où le dérivé bromé est utilisé, cependant la proportion de 2-phénylimidazopyridine est aussi plus importante (entrées 7 et 8). Etonnamment, lorsque la réaction est réalisée aux micro-ondes à 190 °C, nous isolons, avec un rendement de 81%, la 3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, un produit que nous n'avions pas observé jusque-là. Nous avons essayé d'expliquer comment un tel produit avait pu se former étant donné qu'il n'y a formellement aucun agent de méthylation dans le milieu réactionnel. L'hypothèse qui en est ressorti est que le diméthylacétamide se décomposerait dans ces conditions de températures élevées (dans certains cas la pression observée à atteint les 12 bars dans le réacteur, cela étant dû à la libération du CO_2 associé à la température de la réaction qui est supérieure à la température d'ébullition du solvant) et un des méthyles viendrait réagir en position 3.

Nous avons ensuite essayé d'améliorer le rendement en jouant sur la concentration du milieu réactionnel mais nous n'avons pas observé plus de 11% de dimère formé (entrées 10 et 11) et lorsque 3 équivalents d'esters ont été utilisés, nous avons isolé, avec un rendement de 100%, la 3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (entrée 12).
Malgré les problèmes de régiosélectivité que cette réaction peut engendrer, nous avons tout de même réalisé des essais à partir de dérivés bromés en position 6. Dans le cas où la réaction est effectuée à partir du dérivé bromé et en conditions thermiques, nous observons 50% de 6-bromoimidazopyridine avec une conversion non totale (entrée 13).

Etant donné que les meilleurs résultats ont été obtenus à partir des dérivés iodés dans les cas précédents, nous avons privilégié ces substrats, d'autant plus que si des problèmes de régiosélectivité se posent, l'iode est en général plus réactif que le brome. Dans les mêmes conditions que celles décrites avec le dérivé bromé (entrée 13) nous observons 31% d'un produit avec le même poids moléculaire que le dimère souhaité à partir du dérivé iodé (entrée 14). Dans le but d'améliorer le taux de conversion, la même réaction a été réalisée pendant 48h à 160 °C. Dans ce cas, une analyse GC/MS sur le produit brut indique une conversion totale avec un produit majoritaire ayant le même poids moléculaire que le dimère attendu. Malheureusement la purification n'aura pas permis d'isoler et de caractériser le produit obtenu. Lorsque la même réaction est effectuée avec une activation aux micro-ondes à 190 °C pendant 30 min, nous observons un mélange de plusieurs produits (entrée 16).

Bilan :
Dans les conditions de réactions décrites ici à partir d'un dérivé halogéné et d'un ester éthylique, nous avons pu isoler plusieurs dimères. Nous avons pu constater que lorsque l'imidazopyridine est substituée par un phényle en position 2, il y a une chute considérable du rendement. L'encombrement stérique joue donc un rôle important dans cette réaction.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Cette étude, consacrée à la dimérisation des imidazopyridines par couplage décarboxylant a permis de dégager deux voies de synthèse encourageante. Associé à un dérivé halogéné, l'une fait intervenir un acide carboxylique et l'autre l'ester éthylique correspondant. Dans les deux cas, si l'imidazopyridine sans substituant donne des rendements modérés, lorsque celle-ci-est substituée, nous observons une chute des rendements voire pas de réaction.

⇨ Cette méthode de synthèse ne permet donc pas l'obtention de bis-imidazopyridines encombrées.

IV. Synthèse par double cyclisation à partir de dérivés carbonylés

Etant donné que les résultats précédent nous limitaient à la synthèse des bis-imidazopyridines sans aucun substituant, nous avons réfléchi à une façon totalement différente de synthétiser ces dimères c'est-à-dire sans passer par une réaction de couplage. Nous avons ainsi fait la rétrosynthèse de la 2,2'-diphényl-3,3'-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridine de façon à faire apparaître des dérivés carbonylés α-halogénés puisque nous savons que c'est la méthode de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines la plus utilisée et la plus facile d'accès.
Deux voies de synthèse peuvent être proposées ayant pour point commun le réactif de départ : la *trans*-1,4-diphénylbut-2-ène-1,4-dione (Figure 34). Dans la première voie de synthèse, la bis-imidazopyridine est obtenu par double cyclisation à partir du 2,3-dibromo-1,4-diphénylbutane-1,4-dione **III.12** et de la 2-aminopyridine. Dans la deuxième voie de synthèse, le produit cible sera obtenu en deux étapes, la première étape consistant à synthétiser un motif imidazopyridine substitué par un dérivé carbonylé que l'on pourra fonctionnaliser en position α avec un groupement partant (un

halogène par exemple) pour ensuite effectuer une cyclisation avec une autre molécule de 2-aminopyridine.

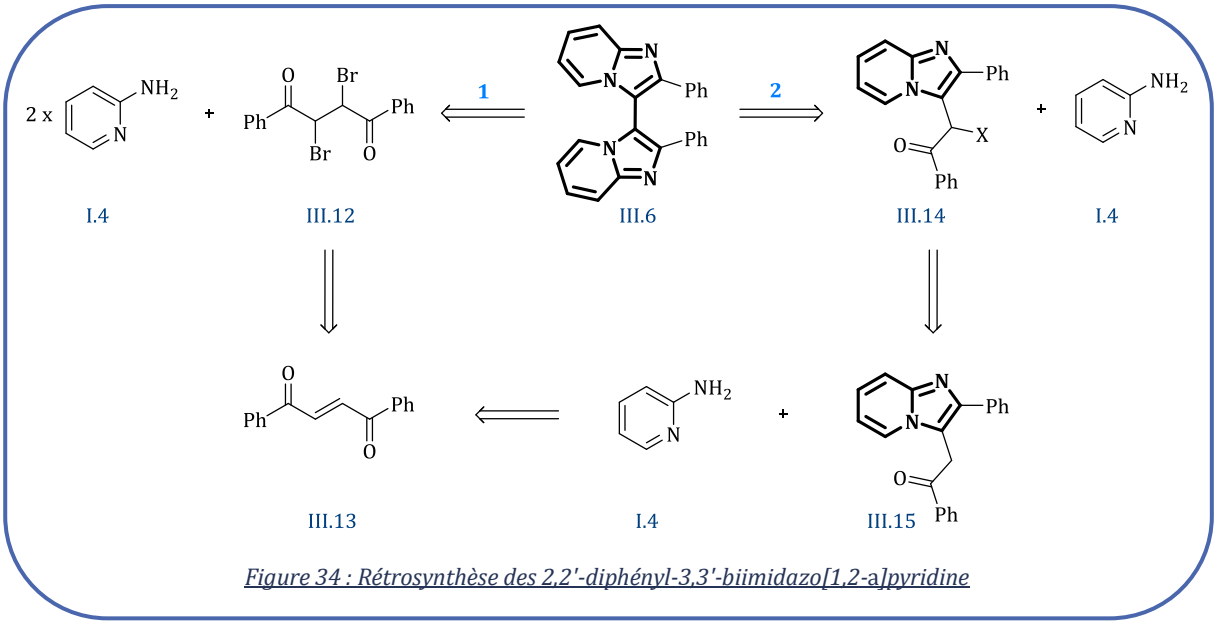


Figure 34 : Rétrosynthèse des 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-a]pyridine

L'avantage de ces voies de synthèse est qu'elles ne font pas intervenir de métaux et que les réactifs sont faciles d'accès que ça soit par synthèse ou commercialement.

IV.1. Première voie de synthèse : double cyclisation

IV.1.1. Synthèse du précurseur dibromé III.12

La synthèse des 2,3-dibromo-1,4-dione est décrite dans la littérature. Nous avons utilisés les conditions de synthèse développée par Dey *et al* lors de leur étude sur la synthèse des 3,3'-bipyrroles chiraux[18]. Ainsi le 2,3-dibromo-1,4-diphénylbutane-1,4-dione a été synthétisé à partir de dibrome dans de l'acide acétique avec des rendements de 55% en moyenne (Schéma 123).

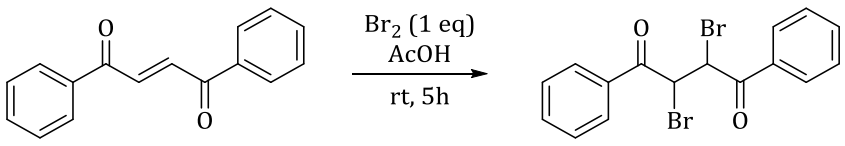


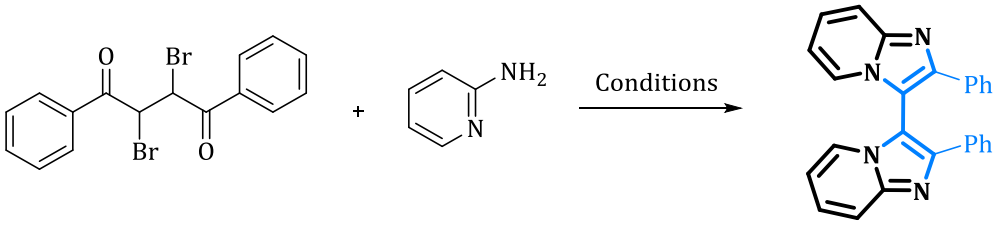
Schéma 123 : 2,3-dibromo-1,4-diphénylbutane-1,4-diones

IV.1.2. Double cyclisation à partir d'aminopyridine non substituée

[18] Dey, S.; Pal, C.; Nandi, D.; Giri, V. S.; Zaidlewicz, M.; Krzeminski, M.; Smentek, L.; Hess, B. A.; Gawronski, J.; Kwit, M.; Babu, N. J.; Nangia, A.; Jaisankar, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1373–1376. https://doi.org/10.1021/ol800115p.

Nous nous sommes inspirés des conditions de réactions utilisées pour la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Les différentes expériences sont regroupées dans le Tableau 18 :

Tableau 18 : Optimisation des conditions par double annulation



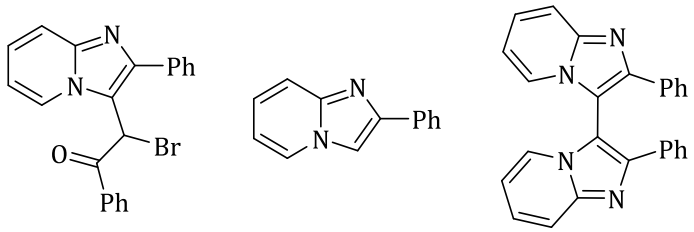
III.12 I.4 III.6

Entrées	Amino-pyridines	Bases	Conditions	Solvants	Rdt isolé (conversion)
1	H (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	70 °C, 24h	EtOH (0.08M)	Mélange de plusieurs produits (GC/MS)
2	H (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	MW, 90 °C, 30 min	EtOH (0.08M)	Mélange de plusieurs produits observés (conversion non totale)
3	H (1 eq)	$NaHCO_3$ (2.5 eq)	75 °C, 5h	EtOH (0.2M)	Mélange de plusieurs produits isolés dont < 7% de dimère
4	H (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	80 °C, 3h30	EtOH (0.05M)	16% tr = 26.438 min
5	H (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	MW, 100 °C, 30 min	EtOH (0.05M)	21% tr = 26.268 min
6	H (1 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	MW, 100 °C, 30 min	EtOH (0.05M)	< 8%
7	H (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	MW, 130 °C, 30 min	BuOH (0.05M)	< 13% tr = 26.380 min
8	H (3 eq)	/	90 °C, 24h	EtOH (0.05M)	Mélange de plusieurs produits et dimère non observé
9	H (3 eq)	/	MW, 130 °C, 30 min	EtOH (0.05M)	Mélange de plusieurs produits dont 11% de dimère (GC/MS) (conversion non totale)

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Une des méthodes de synthèse des 2-phénylimidazopyridines consistait à faire réagir de l'aminopyridine avec de la bromoacétophénone au reflux de l'éthanol et en présence de bicarbonate de sodium. Nous nous sommes donc basés principalement sur ces conditions de réaction. Ainsi lorsque 2 équivalents de 2-aminopyridine sont utilisés avec 3 équivalents de base à 70 °C pendant 24 heures, nous observons en GC/MS un mélange de plusieurs produits ne contenant pas le produit attendu (entrée 1). La même réaction réalisée aux micro-ondes à 90 °C pendant 30 minutes donne le même résultat avec une

conversion non totale des réactifs de départ (entrée 2). Nous avons ensuite réduit la quantité d'aminopyridine passant à 1 équivalent et nous avons augmenté la concentration du milieu réactionnel (entrée 3). Après 5 heures de réaction, tous les réactifs de départs ont été consommés et un mélange de plusieurs produits a été isolé. Ceux qui étaient présents en plus grande quantité sont présentés ci-dessous (Figure 36) avec leur rendement associé.



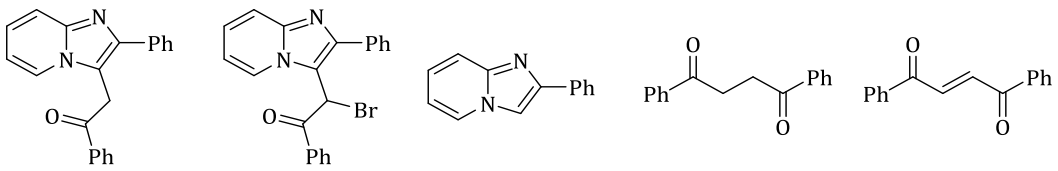
III.14a **14%** | I.54 **35%** | III.6 **< 7%**

Figure 35 : Produits isolés entrée 3

Nous avons ensuite dilué le milieu réactionnel afin d'éviter des oligomérisations potentielles. Les conditions de réactions initiales ont été utilisées avec une diminution de la concentration. Dans le cas où la réaction est chauffée à 80 °C, tous les réactifs ont été consommés après 3h30 et 16% de dimère est isolé (entrée 4). La même réaction réalisée par activation aux micro-ondes à 100 °C pendant 30 minutes permet d'isoler le dimère à hauteur de 21% (entrée 5). Lorsqu'un seul équivalent d'aminopyridine est utilisé le dimère est isolé avec un rendement inférieur à 8% (entrée 6). Notons que plusieurs produits secondaires sont tout de même observés à chaque fois et que la purification des dimères n'est pas simple. Lorsque le butanol est utilisé à la place de l'éthanol, la réaction aux micro-ondes à 130 °C pendant 30 minutes permet d'isoler le dimère à hauteur de 13% (entrée 7).
Les deux derniers essais ont été réalisés sans base afin de vérifier si celle-ci était vraiment nécessaire et la quantité d'aminopyridine a été augmentée à 3 équivalents. Après 24 heures à 90 °C, un mélange de plusieurs produits est observé sans la présence du dimère (entrée 8). La même réaction activée aux micro-ondes permet d'observer le dimère à hauteur de 11% avec une conversion non totale. La réaction est donc plus rapide avec une base.

Bilan :

Cette voie de synthèse a donné des résultats encourageant puisque le dimère a pu être isolé avec un rendement de 21% dans le meilleur cas. Le problème majeur de cette voie de synthèse est la formation de nombreux produits secondaires que nous n'avons pas réussi à éviter malgré les nombreux essais réalisés. Les produits secondaires majoritairement observés sont les suivants :



III.15 | III.14a | I.54 | III.16 | III.13

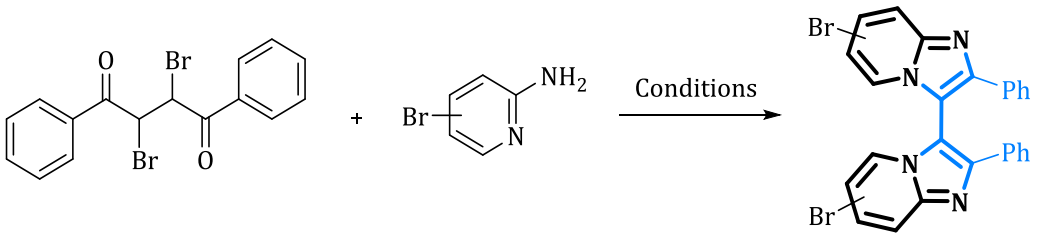
Figure 36 : Produits secondaires majoritairement observés

Le produit monocyclisé **III.15** est souvent observé, la seconde réaction de cyclisation est donc plus lente d'autant plus que si le brome n'est plus présent celle-ci ne peut avoir lieu. Le temps de la réaction et la voie d'activation sont très importants d'autant plus que la concentration du milieu réactionnel.

IV.1.3. Double cyclisation à partir d'aminopyridines substituées par un brome

En parallèle des réactions réalisées avec des aminopyridines non substituées, nous avons effectué des essais à partir de bromoaminopyridines. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 19 suivant :

Tableau 19 : Optimisation des conditions par double annulation à partir d'une bromo-aminopyridine

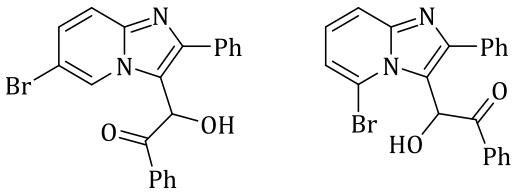


III.12 I.11a III.17

Entrées	Amino-pyridines	Bases	Conditions	Solvants	Rdt isolé (conversion)
1	5-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	80 °C, 26h	EtOH (0.05M)	Cf. Figure 37
2	5-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	MW, 130 °C, 2x30 min	EtOH (0.05M)	Mélange de plusieurs produits observés
3	5-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	reflux, 21h Dean Stark	Toluène (0.05M)	Mélange de plusieurs produits observés
4	5-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	reflux, 30h Extracteur d'eau	DCE (0.05M)	-
5	6-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	80 °C, 26h	EtOH (0.05M)	Cf. Figure 37
6	6-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	reflux, 21h Dean Stark	Toluène (0.05M)	Mélange de plusieurs produits observés (conversion non totale)
7	6-Br (2 eq)	$NaHCO_3$ (3 eq)	reflux, 21h Extracteur d'eau	DCE (0.05M)	-

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Lorsque 2 équivalents de 5-bromo-2-aminopyridine sont chauffés à 80 °C dans de l'éthanol en présence de 3 équivalents de bicarbonate de sodium, nous n'observons pas la formation du dimère correspondant mais les produits suivants (Figure 37) :



III.18a
37%
(entrée 1)

III.18b
67%
(entrée 4)

Figure 37 : Produits isolés entrées 1 et 4

La structure de ces composés a été mise en évidence après des analyses en GC/MS et en RMN. D'un point de vu mécanistique, la formation des alcools peut s'expliquer par l'attaque nucléophile de l'eau libérée au cours de la formation des imines intermédiaires (Schéma 124). Un mécanisme possible est proposé dans le schéma ci-dessous. On peut noter que les deux premières étapes peuvent être inversées.

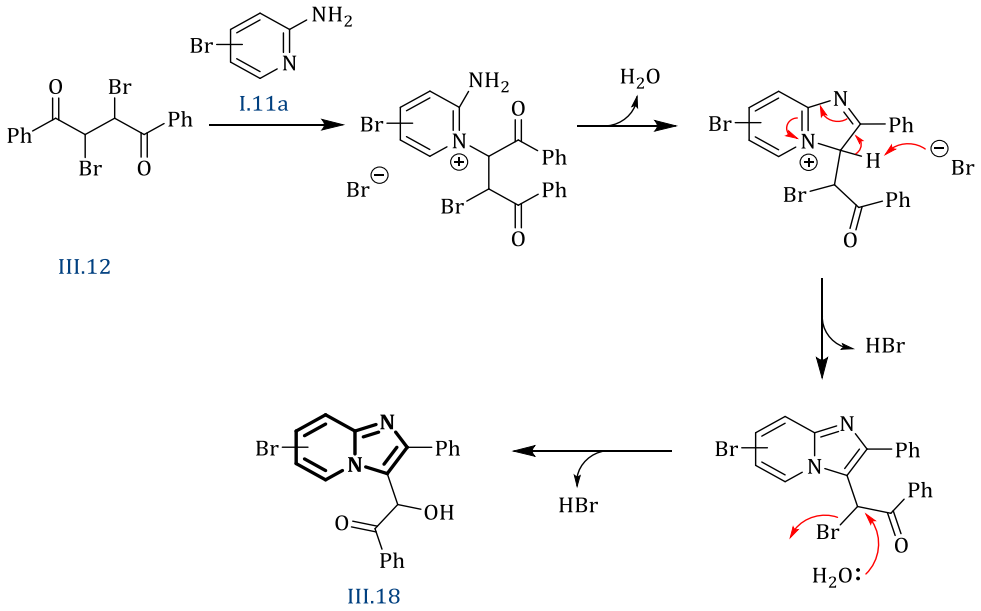


Schéma 124 : Mécanismes de formation des composés α-hydroxylés

Pour contourner ce problème nous avons utilisé différents moyens pour extraire l'eau formée au cours de la réaction. Un Dean-Stark dans le cas où le toluène était utilisé et un extracteur d'eau dans le cas où le dichloroéthane a été utilisé. Malgré ces solutions employées nous n'avons pas observé la formation du dimère. Si lorsque le toluène est utilisé nous observons un mélange de plusieurs produits (entrées 3 et 6), lorsque la réaction est effectuée dans le dichloroéthane aucune réaction n'est observée (entrées 4 et 7). La présence des extracteurs d'eau aura juste permis de confirmer que les composés **III.18a** et **III.18b** ont effectivement été formés grâce à la présence de l'eau libérée dans le milieu réactionnel.

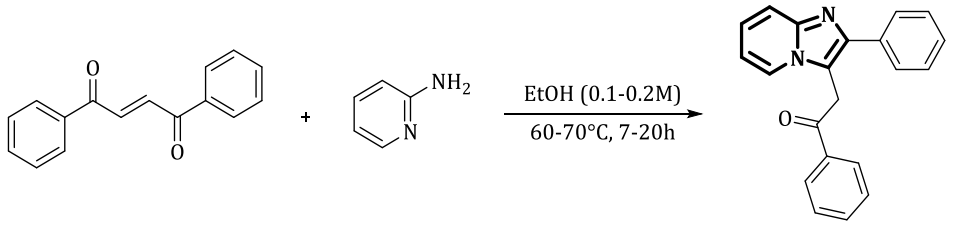
Bilan :
Dans le cas où l'aminopyridine est substituée par des bromes nous n'observons pas la formation du dimère correspondant. Les effets stériques et électroniques diminuent la réactivité de ce substrat, la réaction est donc plus lente et nous observons la formation d'autres composés (**III.18a** et **III.18b**).

IV.2. Deuxième voie de synthèse : cyclisations successives

Nous allons maintenant nous pencher sur la deuxième voie de synthèse envisagée à savoir celle faisant intervenir deux étapes de cyclisations successives.

IV.2.1. Synthèse des précurseurs d'imidazopyridines

Les réactions d'hétérocyclisation à partir de dérivés α,β-insaturés sont largement décrites dans la littérature[19]. Dans les cas les plus simples la présence d'une base n'est pas obligatoire et un solvant protique est suffisant. Nous avons donc réalisé un essai en chauffant les réactifs, en quantités équivalentes, dans de l'éthanol et cet essai s'est avéré concluant. La phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone a ainsi pu être isolée avec des rendements de 60% en moyenne (Schéma 125).



III.13 I.4 III.15
55-65%
Echelle = 0.7-13 mmol

Schéma 125 : Synthèse de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthanone

Si nous nous penchons sur le mécanisme de la réaction, la première étape va consister à former l'imine correspondante à partir d'un des deux carbonyles pour former l'intermédiaire réactionnel **A** (Schéma 126).

[19] (a) Lévai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 299–310. https://doi.org/10.1002/jhet.5570410301. (b) Rodriguez, J.; Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T. Reactions Involving an α,β-Unsaturated Carbonyl Compound or Analogue as Electrophilic Component. In *Multicomponent Reactions, Volume 2*; Müller, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2014; Vol. 1, pp 1–36. https://doi.org/10.1055/sos-SD-211-00002. (c) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 439–461. https://doi.org/10.1002/ajoc.201600010. (d) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1169–1197. https://doi.org/10.1002/ajoc.201600227.

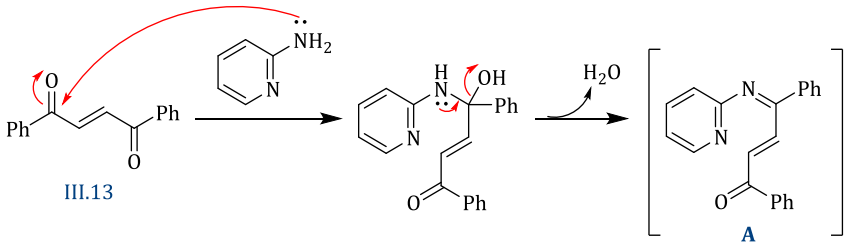


Schéma 126 : Première étape du mécanisme de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthanone

Ensuite deux cycles peuvent être alors formés, un cycle à 5 ou un cycle à 6, tous les deux favorisés par les règles de Baldwin[20,21], cyclisations de type *5-exo-trig* ou *6-endo-trig* (Schéma 127). Cependant, la formation du cycle à 5 sera dans ce cas plus fortement favorisée par la nature du cycle (5 *vs* 6) et celle de l'accepteur de Michael.

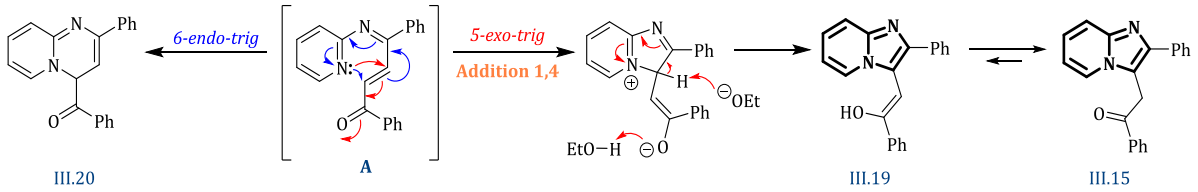


Schéma 127 : Suite du mécanisme de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthanone

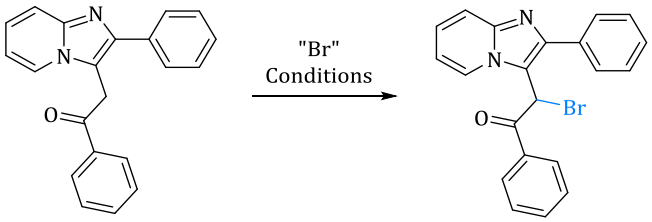
IV.2.2. Synthèse des précurseurs α-substitués

L'étape suivante consiste à fonctionnaliser le carbone en α du carbonyle en y ajoutant un groupement partant, principalement un halogénure tel que le brome, suffisamment réactif pour permettre ensuite la cyclisation. Les différents essais consacrés à la bromation du composé **III.15** sont développés dans le Tableau 20.

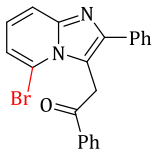
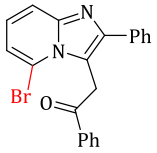
[20] Baldwin, B. J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 18, 734–736. https://doi.org/10.1039/C39760000734.

[21] Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487–514. DOI: 10.1002/wcms.1261.

Tableau 20 : Optimisation des conditions de bromation



III.15 III.14a

Entrées	« Br »	Conditions	Solvants	Observations
1	NBS (1.2 eq)	TA, 2h	CH_3CN (0.13M)	Mélange de plusieurs produits observés
2	NBS (1.2 eq)	K_2CO_3 (1.1 eq) TA, 1h	CH_3CN (0.05M)	
3	NBS (2.4 eq)	K_2CO_3 (2.2 eq) TA, 7h	CH_3CN (0.05M)	 associés à de nombreux produits secondaires
4	NBS (1.2 eq)	LDA (1.5 eq) -78 °C à TA, 2h	THF (0.1M)	Mélange de plusieurs produits observés
5	$CuBr_2$ (1.2 eq)	50 °C, 24h	AcOEt/DCM (1:1) (0.04M)	Mélange de plusieurs produits observés
6	Br_2 (1.2 eq)	TA, 20h puis 4h, 50 °C	Chloroforme (0.16M)	45% de 3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine observés en GC/MS puis dégradation après chauffage

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Nous avons commencé par utiliser les conditions de bromation employées pour l'halogénation des imidazopyridines en position 3 à savoir utiliser du NBS en tant qu'agent d'halogénation. Dans ce cas, un mélange de produits ne contenant pas le composé souhaité est observé (entrée 1). Nous avons ensuite fait un essai en ajoutant une base à l'agent d'halogénation, ainsi du K_2CO_3 a permis d'obtenir un produit bromé mais à notre grande surprise c'est la position 5 qui a réagi (entrée 2). Une analyse GC/MS du produit brut a indiqué le même poids moléculaire que le composé attendu mais l'analyse RMN a confirmé la présence des 2 protons en α du carbonyle et la simplification du système aromatique (Figure 38). Les constantes de couplage associées aux protons b et c montrent bien que le brome ne se trouve pas en position 6. Seule la partie des protons associés à la partie imidazopyridine a été zoomée.

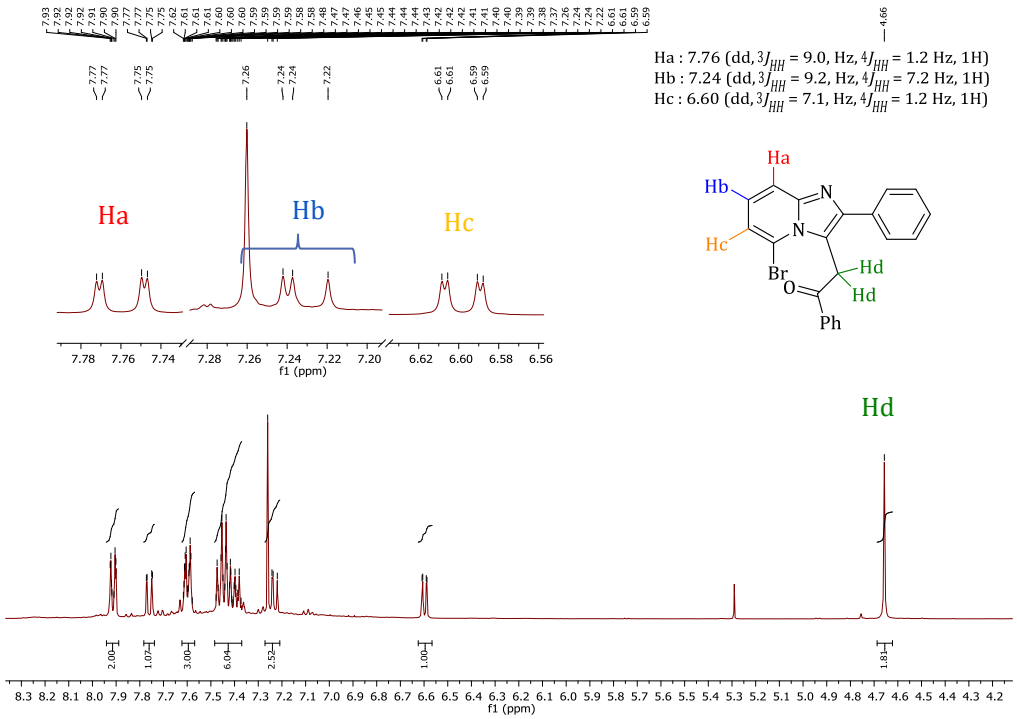


Figure 38 : Spectre RMN des composés bromés obtenus aux entrées 2 et 3

Etant donné que la présence du brome sur cette position n'était pas dérangeante puisque nous cherchons à fonctionnaliser l'imidazopyridine par des groupements phosphorés par la suite, nous avons réalisé la même réaction en multipliant par 2 les quantités de NBS et de base pour vérifier si, en plus de bromer la position 5, nous réussissions également à bromer la position souhaitée en α du carbonyle (entrée 3). Malgré cela, nous n'avons observé que la mono-bromation du substrat. L'utilisation d'une base plus forte comme le LDA a entrainé la formation de plusieurs produits ne contenant pas celui souhaité (entrée 4).

Notre substrat n'étant pas décrit dans la littérature, nous avons cherché des méthodes de bromation réalisées en α d'un carbonyle et pouvant se rapprocher de nos substrats puis nous les avons appliqués à nos composés.
Les conditions utilisées à l'entrée 5 ont été développés par Chang *et al* lors de leurs études sur la fonctionnalisation d'α-arylnitriles[22]. Les réactifs sont chauffés à 50 °C pendant 24 heures avec du bromure de cuivre(II) et dans un mélange de solvant. Dans ce cas, nous observons un mélange de plusieurs produits ne contenant pas le dérivé bromé souhaité.
Des conditions plus drastiques faisant intervenir un agent de bromation plus puissant, le dibrome, utilisées par Epple *et al*[23], n'ont pas donné de meilleurs résultats (entrée 6). Dans ce cas nous observons même la formation de 3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine en produit majoritaire.

Bilan :

[22] Chan, C.; Chang, M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5207–5213. https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.015.
[23] Epple, R.; Cow, C.; Xie, Y.; Azimioara, M.; Russo, R.; Wang, X.; Nguy, T. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 77–105. https://doi.org/10.1021/jm9007399.

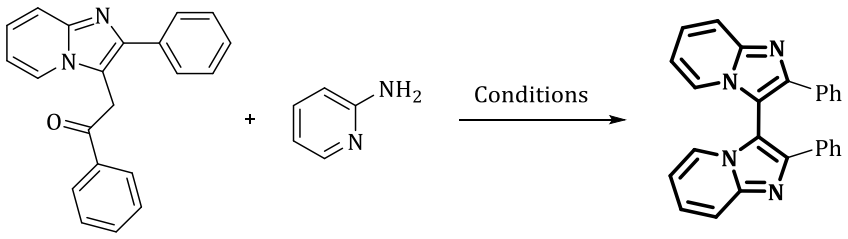
Etonnement, bien que les bromations en α d'un carbonyle soient largement décrites dans la littérature et que nous pensions réussir à faire réagir cette position assez facilement étant donné sa grande réactivité, nous fûmes surpris de ne pas arriver à nos fins et plus encore d'observer la bromation de l'aminopyridine.

⇨ La deuxième voie de synthèse n'a pas permis l'obtention des bis-phénylimidazopyridines

IV.2.3. Synthèse du dimère à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone

Etant donné que nous n'avons pas réussi à fonctionnaliser le précurseur **III.15**, nous avons testé des méthodes de cyclisation à partir de celui-ci en nous appuyant sur la littérature décrivant la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'acétophénones directement.
Le Tableau 21 regroupe les différentes conditions de réaction qui ont été testées.

Tableau 21 : Optimisation des conditions de cyclisation à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthanone



III.15 I.4 III.6

Entrées	III.15	Amino-pyridine	Conditions	Rdt isolé (conversion)	Observations
1	1 eq	1.2 eq	$NaHCO_3$ (1.5 eq), EtOH (0.1M) MW, 130 °C, 30 min puis 150 °C, 30 min	-	
2	1 eq	1.2 eq	$NaHCO_3$ (1.5 eq) EtOH (0.1M) Reflux, 48h	-	
3	1.1 eq	1 eq	$KHCO_3$ (1 eq), $CBrCl_3$/MeCN (1:9) (0.5M) 80 °C, 5h	-	Mélange de **III.15** et dimère inséparables + sous-produits
4	1 eq	2 eq	$KHCO_3$ (1 eq), $CBrCl_3$/MeCN (1:9) (0.5M) 80 °C, 72h	-	Mélange de **III.15** et dimère inséparables + sous-produits
5	1 eq	1.2 eq	1,10-phénanthroline (10 mol%) ZnI_2 (10 mol%) $Cu(OAc)_2.H_2O$ (10 mol%) 1,2-DCB (0.1M) Air, 120 °C, 24h	-	Pas de réaction[a]

Entrées	III.15	Amino-pyridine	Conditions	Rdt isolé (conversion)	Observations
6	1 eq	1.2 eq	1,10-phénanthroline (10 mol%) ZnI_2 (10 mol%) $Cu(OAc)_2.H_2O$ (10 mol%) Toluène (0.1M) Air, 120 °C, 24h	-	Pas de réaction[a]
7	1 eq	1.2 eq	1,10-phénanthroline (10 mol%) ZnI_2 (10 mol%) CuI (10 mol%) 1,2-DCB (0.1M) Air, 120 °C, 24h	-	Pas de réaction[a]
8	1 eq	1.2 eq	1,10-phénanthroline (10 mol%) ZnI_2 (10 mol%) CuI (10 mol%) Toluène (0.1M) Air, 120 °C, 24h	-	Pas de réaction[a]

La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué. [a] Suivi CCM

Nous avons réalisé les premiers essais en présence de bicarbonate de sodium dans de l'éthanol. Dans le cas où la réaction a été effectuée par activation aux micro-ondes, nous n'avons constaté aucune réaction après une augmentation de la température initiale (entrée 1). La même réaction chauffée au reflux pendant 48 heures n'a pas donné de résultats non plus.

Pour les essais suivant, nous nous sommes appuyés sur les conditions décrites par Jaenicke, Chuah *et al* (cf. page 42) pour la synthèse des imidazopyridines. Ainsi, en présence de bicarbonate de potassium et bromotrichlorométhane, on observe la formation du dimère après 5 heures à 80 °C (entrée 3). A noter qu'après ce temps de réaction, toute l'aminopyridine a été consommée. Nous avons cherché à isoler le produit afin de le caractériser mais nous n'avons pas réussi à le séparer de l'imidazopyridine **III.15** de départ. Nous avons donc gardé ces conditions en augmentant la quantité initiale d'aminopyridine passant à 2 équivalents et nous avons laissé la réaction à 80 °C (entrée 4). Après 18 heures les réactifs de départ n'avaient pas été entièrement consommés alors nous avons dilué le milieu réactionnel et nous avons rajouté 1 équivalent de base sans succès, en effet, après 6 heures puis 48 heures de plus, aucun changement n'a été constaté. Nous avons obtenu un mélange de composés comportant le réactif **III.15** de départ impossible à séparer du dimère.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux conditions décrites par Hajra *et al* (cf. page 42) qui décrit la synthèse des imidazopyridines à partir de cétones en utilisant un système catalytique faisant intervenir de la phénanthroline, de l'iodure de zinc et du cuivre. Quel que soit le solvant et la source de cuivre utilisée, aucune réaction n'est observée après 24 heures à 120 °C (entrées 5 à 8).

Bilan :

Si nous avons pu observer la formation du dimère dans un des cas, nous n'avons pas réussi à l'isoler.

- ⇨ La synthèse du dimère dans les conditions expérimentées ici à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone n'a pas donné de résultat concluant.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

La synthèse des bis-imidazopyridines par double cyclisation à partir de dérivés carbonylés a donné des résultats encourageant et a permis d'explorer de nouvelles méthodes d'obtention de ces composés. Cependant nous n'avons pas su améliorer les rendements et diminuer la formation des nombreux produits secondaires observés.
Une alternative à partir de la phényl-2-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthanone par cyclisations successives aura certes permis d'observer le dimère mais sans réussir à l'isoler pour pouvoir le caractériser.

V. Synthèse à partir d'alcynes

Notre objectif principal dans la synthèse des dimères d'imidazopyridines était de pouvoir obtenir ces composés de la façon la plus simple possible en passant par le minimum d'étapes de synthèse. Cependant, étant donné les difficultés rencontrées, nous avons dû une fois de plus repenser la synthèse.
La synthèse des imidazopyridines à partir d'un alcyne est sans doute la deuxième voie de synthèse la plus utilisée pour l'obtention de ce motif. Partant de là, nous avons effectué la rétrosynthèse de la 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine **III.6** de façon à faire apparaître une triple liaison (Figure 39). La (phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **III.21** serait obtenu après un couplage de Sonogashira effectué à partir du dérivé iodé correspondant.

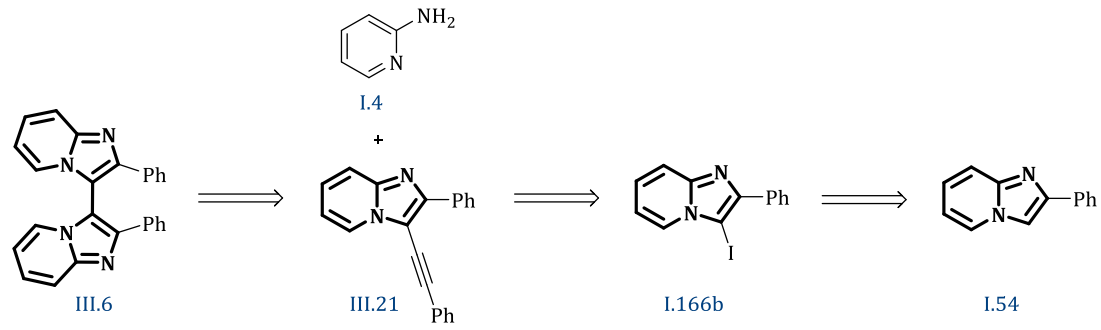


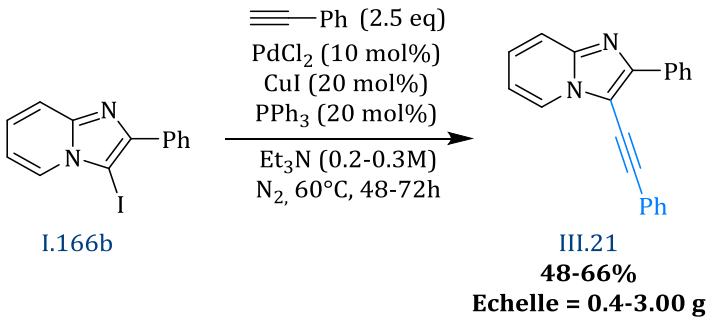
Figure 39 : Rétrosynthèse des 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-a]pyridine

V.1. Synthèse des précurseurs

Seules quelques publications décrivent la synthèse des alkynylimidazo[1,2-*a*]pyridines. Les conditions utilisées font intervenir les réactifs classiques associés au couplage de Sonogashira[24,25] c'est-à-dire de l'iodure de cuivre associé à la triphénylphosphine comme ligand et de la triéthylamine comme base, celle-ci pouvant également jouer le rôle du solvant. Ainsi, nous nous sommes inspirés des conditions employées par Zhao *et al* pour la synthèse de la 2-phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine au cours de

[24] Sonogashira, K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Asymm.* **1975**, *50*, 4467–4470. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
[25] Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922. https://doi.org/10.1021/cr050992x.

leurs études sur la synthèse des 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines[26]. Le composé **III.21** a ainsi été obtenu avec des rendements allant de 48 à 66% (Schéma 128).



I.166b — III.21 — **48-66%** — **Echelle = 0.4-3.00 g**

Schéma 128 : Couplage de Sonogashira à partir de phénylacétylène

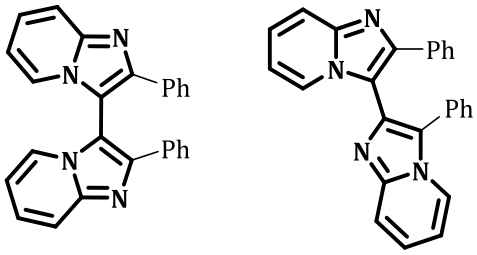
V.2. Cyclisation

Si nous nous penchons sur la bibliographie des imidazo[1,2-*a*]pyridines réalisées dans le Chapitre 1, plusieurs méthodes d'obtention de ces composés à partir d'un alcyne sont décrites. Cependant, deux voies de synthèse ont retenu notre attention, celle de Liu *et al* faisant intervenir du carbonate d'argent et celle d'Hajra *et al* avec du diacétate de cuivre hydraté et de l'iode (cf. page 52). En effet, ces méthodes de synthèse ne nécessitent pas la fonctionnalisation de l'alcyne par un groupement électroattracteur ou autre.
Parmi ces deux voies de synthèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à celle décrite par le groupe d'Hajra car il y décrit la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines disubstitués à partir de diphénylacétylène avec du diacétate de cuivre hydraté et de l'iode. Par ailleurs, la voie de synthèse décrite par Liu n'était pas applicable à nos substrats car si l'on regarde le mécanisme de la réaction (Schéma 36, page 54), la présence d'un alcyne vrai est indispensable.

V.2.1. Etude mécanistique et régiosélectivité

Avant de s'intéresser à l'optimisation de la réaction, il est important de noter que dans cette étude de cas deux produits sont susceptibles d'être obtenus : la 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine **III.6** et la 2',3-diphényl-2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine **III.22** (Figure 40). En effet, selon l'approche de l'aminopyridine ainsi que la coordination avec le cuivre, l'un ou l'autre des deux mécanismes de cyclisation pourra être observé.

[26] Meng, X.; Yu, C.; Chen, G.; Zhao, P. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 372–379. https://doi.org/10.1039/C4CY00919C.



III.6 III.22

Figure 40 : Structure des deux dimères possible

En nous basant sur le mécanisme initial, nous avons établi un mécanisme potentiel pour l'obtention des dimères **III.6** et **III.22**. C'est la première étape du mécanisme qui va déterminer le produit final (Schéma 129). L'acétate de cuivre se coordine avec la triple liaison et l'azote de la pyridine va attaquer et rejeter le cuivre sur le second carbone. Deux voies de synthèse sont alors possibles, les deux se déroulant de la même façon, l'aminopyridine se trouve d'un côté et le cuivre de l'autre. L'intervention de l'oxygène va permettre la formation des espèces hexacycliques **B** et **B'** puis le Cu^{I} est oxydé en Cu^{II} pour obtenir les imidazopyridines **III.6** et **III.22**.

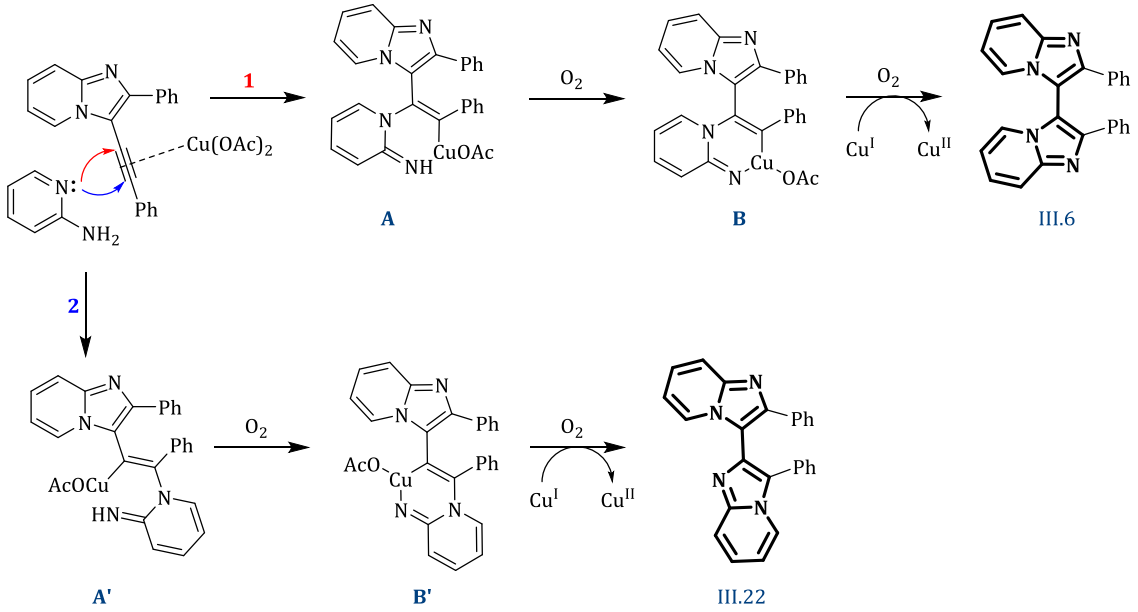


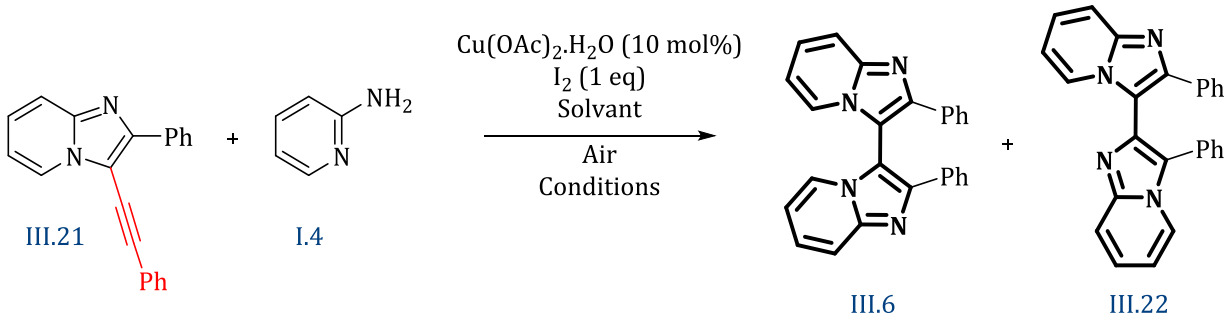
Schéma 129 : Mécanisme d'obtention des deux dimères régioisomères

Il est à noter que si le rôle de l'iode est bien connu dans le cas où la réaction est décrite avec le phénylacétylène (cf. page 55), les auteurs ne connaissent pas vraiment son rôle lorsque la réaction est réalisée avec le diphénylacétylène pour l'obtention de la 2,3-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridine mais le jugent comme indispensable. Il agit potentiellement comme réoxydant du cuivre.

V.2.2. Optimisation de la réaction

La réaction a été effectuée sous air à partir de 2-phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine **III.21** avec du diacétate de cuivre en quantité catalytique et du diiode en quantité stœchiométrique. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Optimisation de la réaction de cyclisation à partir d'alcyne



Entrées	Amino-pyridine	Conditions	Solvants	Rdt isolé	Observations[a]
1	1 eq	125 °C, 72h	Toluène (0.1M)	/	17% de **III.6** 36% de **III.22** (conversion non totale)
2	1 eq	MW, 130 °C, 30 min	Toluène (0.1M)	/	< 3% de **III.22** observé (29%)
3	2 eq	125 °C, 72h	Toluène (0.1M)	62%	**III.22**
4	2 eq	125 °C, 48h	1,2-DCB (0.1M)	78%	**III.22**
5	2 eq	O_2, 125 °C, 48h	1,2-DCB (0.1M)	-	Dégradation
6	2 eq	MW, 150 °C, 2x30 min Echelle : 0.340 mmol	Toluène (0.1M)	52%	**III.22**
7	2 eq	Sans I_2 MW, 150 °C, 1h Echelle : 0.340 mmol	Toluène (0.1M)	-	
8	2 eq	MW, 150 °C, 1h Echelle : 1.00 mmol	1,2-DCB (0.1M)	29%	**III.22**
9	2 eq	MW, 150 °C, 1h Echelle : 1.00 mmol	Toluène (0.1M)	22%	**III.22** < 6% de **III.6** observé

[a] Résultats relatifs aux analyses faites en GC/MS. La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Le premier essai, réalisé en tube scellé dans du toluène à 125 °C pendant 72 heures (entrée 1), nous permet d'observer la formation des deux produits issus de la cyclisation. En comparant les temps de rétention avec ceux obtenus dans la partie IV.1.2. Double cyclisation à partir d'aminopyridine non substituée de ce chapitre nous en déduisons que le produit en plus grande proportion correspond au dimère souhaité. La même réaction effectuée par activation aux micro-ondes n'a pas donné de résultats, la conversion est seulement de 29% et une très petite quantité du deuxième dimère est observée (entrée 2). Nous avons décidé d'augmenter la quantité d'aminopyridine en passant à 2 équivalents afin d'améliorer le rendement de la réaction et nous avons pu isoler le dimère **III.22** avec un rendement de 62% (entrée 3). La même réaction, réalisée sous air dans du dichlorobenzène a permis d'isoler le dimère **III.22** avec un rendement

de 78% (entrée 4) tandis qu'un mélange de nombreux produits a été observés dans le cas où celle-ci a été effectuée sous atmosphère d'oxygène (entrée 5).
Dans le souci de réduire le temps de la réaction tout en conservant un bon rendement, nous avons utilisé des conditions d'activation aux micro-ondes. Dans ce cas nous observons une diminution du rendement par rapport à la voie thermique lorsque celle-ci est réalisée dans du toluène (entrée 6). Une augmentation de l'échelle entrainera une forte diminution du rendement dû à la formation de nombreux sous-produits (entrées 8 et 9), la réaction dans ces conditions n'est donc pas applicable à grande échelle. Notons que la présence de l'iode est indispensable à la réaction puisque lorsque celui-ci est absent aucune réaction n'est observée (entrée 7).

Bilan :

De manière générale, les rendements isolés sont meilleurs lorsque la réaction est réalisée en condition thermique dans du toluène. Cependant, le produit majoritairement observé correspond au dimère **III.22** isolé à hauteur de 78% dans le meilleur des cas.
Nous nous sommes principalement appuyés sur les résultats obtenus en GC/MS pour confirmer la formation du deuxième dimère, toutefois si nous analysons les spectres RMN des deux dimères, la différence est nette. En effet, dans un cas nous avons une molécule symétrique (dimère **III.6**) donc le spectre ressemble à celui du monomère avec un proton en moins (indiqué en vert sur la Figure 41) ainsi qu'un blindage plus important. Or, dans le cas du dimère **III.22,** la présence de multiples signaux observables confirme que la molécule obtenue n'est pas symétrique (Figure 41).
Notons que dans les deux cas nous observons la disparition du singulet du proton H_3 indiquant bien un couplage sur cette position.

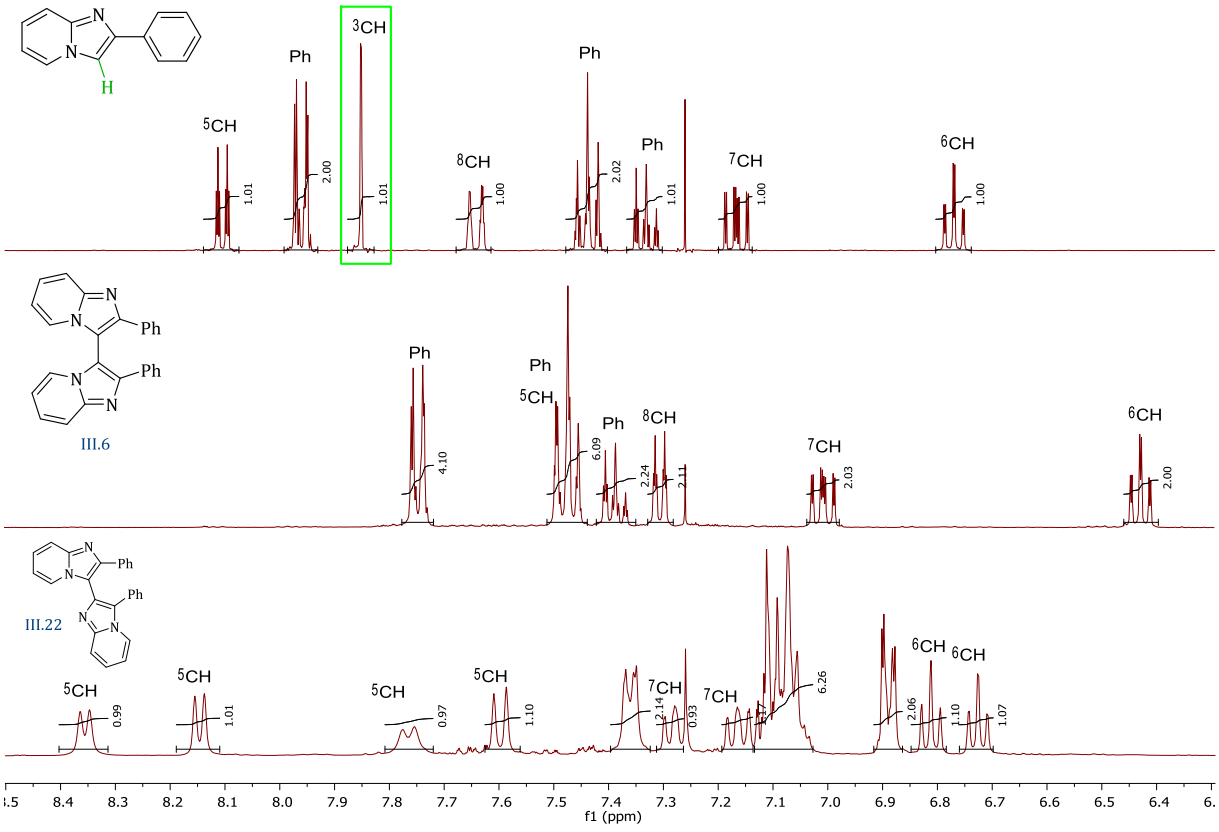


Figure 41 : Comparaison des deux dimères d'imidazopyridine avec l'imidazopyridine correspondante.

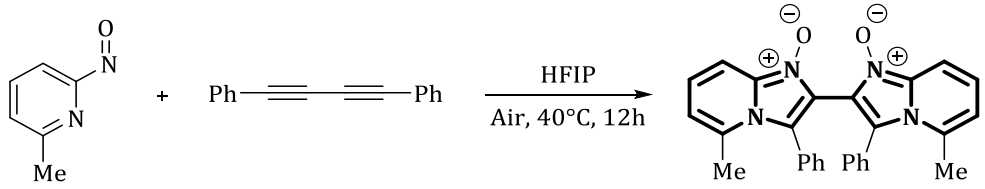
⇨ Cette voie de synthèse n'aura pas permis d'obtenir le dimère **III.6** souhaité mais nous avons pu synthétiser un autre produit tout aussi intéressant et non décrit dans la littérature.

V.3. Double cyclisation

Avec les conditions dégagées précédemment nous nous sommes intéressés à l'obtention de la 2,2'-diphényl-3,3'-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridine par double cyclisation à partir du 1,4-diphénylbuta-1,3-diyne. Cependant pour ce type de réaction nous avons dû prendre en compte un problème majeur, la régiosélectivité de la réaction. Nous pensons que les cyclisations se feront de manière successive, la première permettant d'orienter la suivante.

V.3.1. Etude bibliographique

Une étude bibliographique menée sur des diynes en présence d'aminopyridines a fait ressortir quelques exemples (source SciFinder). Le seul pouvant se rapprocher de nos substrats a été décrit par Manna *et al* lors de leur étude sur l'annulation intermoléculaire de dérivés de la 2-nitrosopyridine avec des alcynes substituées pour l'accès régiosélectif à des *N*-oxyde-imidazo[1,2-*a*]pyridines dans des conditions de réaction simples, douces et sans métal[27]. Les auteurs de cette publication ont décrit un exemple réalisé à partir de 1,4-diphénylbutadiyne et de 2-méthyl-6-nitrosopyridine permettant d'obtenir le dimère **III.25** avec un rendement de 65% (Schéma 130). La réaction est réalisée sous air dans de l'hexafluoropropanol. Les fonctions *N*-oxydes peuvent ensuite être réduites pour obtenir les imidazopyridines correspondantes.



III.23 III.24 III.25 **65%**

Schéma 130 : Synthèse de Manna et al

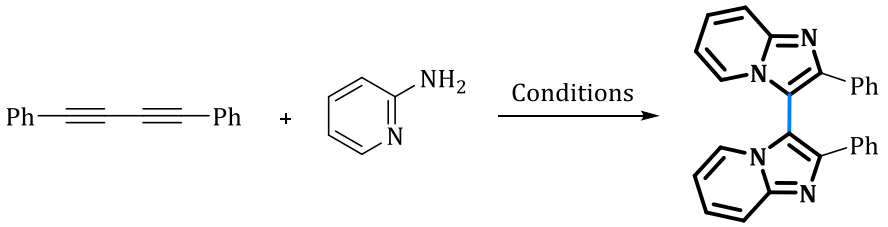
V.3.2. Optimisation de la réaction

La réaction a été optimisée à partir de 2-aminopyridine et de 1,4-diphénylbuta-1,3-diyne synthétisé au laboratoire suivant les conditions développées par Lei *et al* par réaction de

[27] Manna, S.; Narayan, R.; Golz, C.; Strohmann, C.; Antonchick, A. P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6119–6122. https://doi.org/10.1039/c5cc00533g.

phénylacétylène en présence d'iodure de cuivre et de TMEDA[28]. Les différentes conditions de réaction employées sont regroupées dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Optimisation des conditions de réaction à partir de 1,4-diphénylbuta-1,3-diyne



III.24 I.4 III.6

Entrées	Amino-pyridine	Conditions	Solvants
1	2 eq	$Cu(OAc)_2.H_2O$ (10 mol%), I_2 (1 eq) Air, 110 °C, 48h	Toluène (0.1M)
2	2 eq	$Cu(OAc)_2.H_2O$ (10 mol%), I_2 (1 eq) Air, 110 °C, 24h	1,2-DCB (0.1M)
3	2 eq	$Cu(OAc)_2.H_2O$ (10 mol%), I_2 (1 eq) Air, MW, 150 °C, 30 min puis 170 °C, 1h	Toluène (0.1M)
4	4 eq	AgOAc (4 eq) Air, MW, 130 °C, 1h	DMF (0.08M)
5	4 eq	$AuClPPh_3$ (10 mol%), AgOTf (10 mol%) Air, MW, 100 °C, 1h	DCE (0.08M)

[a] Résultats relatifs aux analyses faites en GCMS. La conversion est considérée comme totale si rien n'est indiqué.

Nous avons débuté nos investigations en appliquant les conditions de réaction utilisées précédemment à savoir du diacétate de cuivre en quantité catalytique avec du diiode en quantité stœchiométrique. Dans le cas où la réaction est effectuée dans du toluène ou dans du dichlorobenzène, aucune conversion n'est observée après 24 heures (entrée 2) ou 48 heures (entrée 1). La même réaction réalisée aux micro-ondes dans du toluène aboutit au même résultat (entrée 3).

Les conditions utilisées ensuite ont été développées par Miura *et al* pour la synthèse des oxydes de benzophospholes par annulation à partir de phénylacétylène[29]. La réaction est effectuée dans du DMF en présence d'acétate d'argent avec une activation aux micro-ondes à 130 °C pendant 1 heure (entrée 4). Aucune réaction n'est observée.

Les réactions de cyclisations et d'hétérocyclisations catalysées par de l'or à partir d'alcynes ont retenu beaucoup d'attention ces dernières années[30]. De plus, les conditions

[28] Lei, A.; Yin, W.; Chen, M.; He, C.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 709–712. https://doi.org/10.1021/ol8027863.
[29] Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975–12979. https://doi.org/10.1002/anie.201307211.
[30] (a)Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975–3006. https://doi.org/10.1002/adsc.201500520. (b) Wei, Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2515–2524. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00048. (c) Blanc, A.; Bénéteau, V.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184–9205. https://doi.org/10.1039/c6ob01468b.

développées par notre groupe pour la synthèse de méthanophosphocines, bicycles phosphorés originaux où l'atome de phosphore est en tête de pont, par double hydroarylation intramoléculaire, ont retenu toute notre attention et nous les avons appliquées à nos substrats[31]. Ainsi la réaction par activation aux micro-ondes des réactifs **III.24** et **I.4** en présence de chloro(triphénylphosphine)d'or(I) et de triflate d'agent sous air dans du dichloroéthane aboutit au même résultat que dans les cas précédent, à savoir pas de réaction (entrée 5).

Bilan :
La double cyclisation catalysée par un métal dans le but d'obtenir la 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine **III.6** n'a pas donné de résultats, aucune conversion n'a été constatée dans tous les essais réalisés.

- **CONCLUSION DE L'ETUDE**

Dans l'idée, nous pensions que la synthèse des bis-imidazopyridines par cyclisation à partir d'un alcyne était une bonne alternative de synthèse, cependant nous n'avons pas réussi à isoler le composé souhaité. Une autre structure dimérique, non décrite dans la littérature a pu être mise en évidence.

⇨ Cette méthode de synthèse ne permet pas l'obtention de 2,2'-diphényl-3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridines.

VI. Conclusion du chapitre 3

L'objectif initial de ce chapitre était la synthèse de motifs bis-imidazopyridines atropochiraux que l'on pourrait fonctionnaliser par des oxydes de phosphines, de phosphinates ou de phosphonates. L'accès à ces composés à partir des imidazopyridines correspondantes était privilégié. La finalité était d'accéder à de nouveaux types de ligands potentiellement utilisables en catalyse asymétrique. Cependant, cette étude a permis, une fois de plus, de mettre en lumière la complexité liée à la fonctionnalisation de la position 3 de ce composé.

Si la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines, largement décrite dans la littérature, a donné de bons résultats, les conditions développées pour celle du motif 3,3'-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridine n'ont pas été concluantes. Plusieurs méthodes de synthèses envisagées ont permis de synthétiser le dimère souhaité mais avec des rendements très modérés.

Celui-ci a d'abord pu être isolé grâce à un couplage oxydant décarboxylant en présence de diacétate de palladium et d'acétate de potassium à partir d'un acide ou d'un ester éthylique avec des rendements allant de 23 à 55% (Figure 42). Cette réaction est limitée par la présence de substituants en position 2.

[31] Babouri, R.; Traore, L.; Bekro, Y. A.; Matveeva, V. I.; Sadykova, Y. M.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Ayad, T.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Pirat, J. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 45–49. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03474.

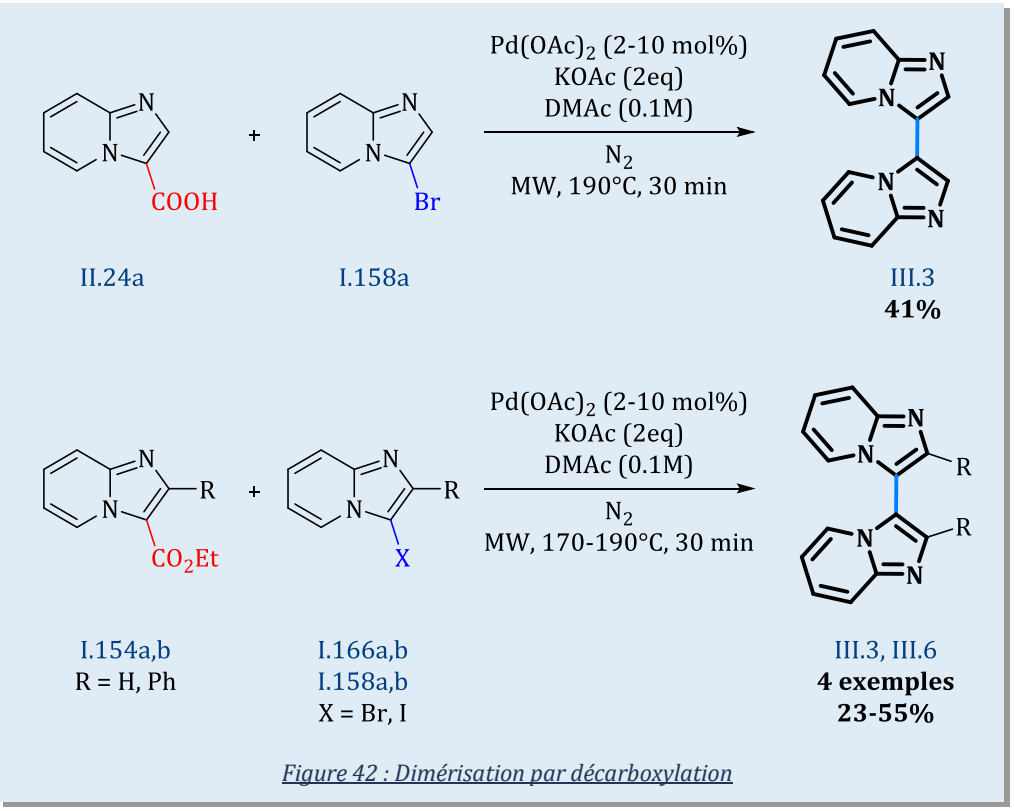


Figure 42 : Dimérisation par décarboxylation

Nous avons ensuite exploré une autre voie de synthèse par double cyclisation à partir de dérivés α-carbonylés. Le rendement maximum observé quant à l'isolation de la 2,2'-diphényl-3,3'-bis-imidazo[1,2-*a*]pyridine fut de 21% (Figure 43) et cette méthode de synthèse n'a pas pu être appliquée à des aminopyridines substituées par des bromes.

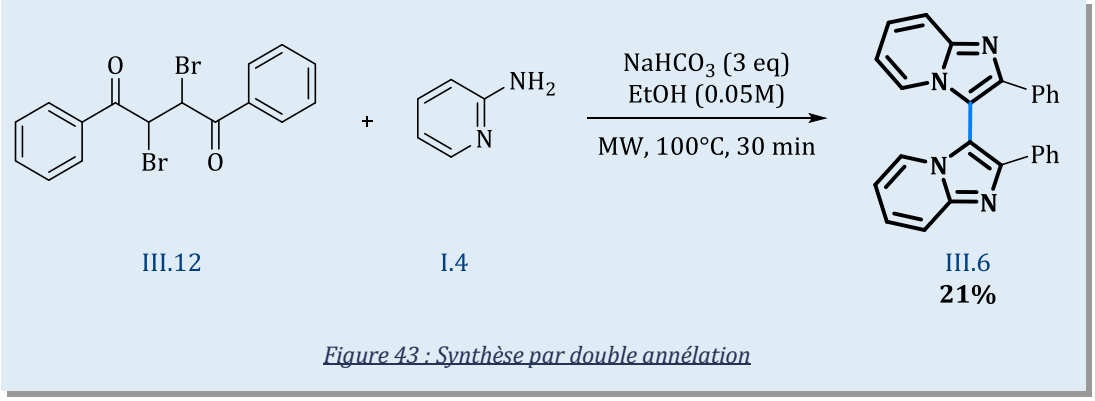


Figure 43 : Synthèse par double annélation

La dernière méthode de synthèse explorée, faisant intervenir une imidazopyridine substituée par un alcyne, n'a pas permis d'obtenir le dimère souhaité, mais nous avons pu isoler un régioisomère **III.22**, avec un rendement de 78% (Figure 44).

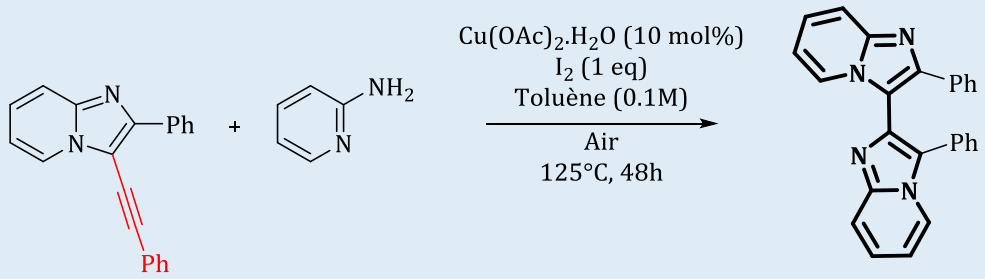


Figure 44 : Synthèse à partir de 2-phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine

Rappel des références

1. (a) Masui, K.; Ikegami, H.; Mori, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074–5075. https://doi.org/10.1021/ja031855p. (b) Xia, J. B.; Wang, X. Q.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458. https://doi.org/10.1021/jo802227u. (c) Li, Y.; Wang, W. H.; Yang, S. D.; Li, B. J.; Feng, C.; Shi, Z. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4553–4555. https://doi.org/10.1039/c0cc00486c. (d) Liang, Z.; Zhao, J.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 170–177. https://doi.org/10.1021/jo902265s. (e) Liu, B.; Huang, Y.; Lan, J.; Song, F.; You, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4* 2163–2167. https://doi.org/10.1039/c3sc50348h.
2. Lei, S.; Cao, H.; Chen, L.; Liu, J.; Cai, H.; Tan, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3109–3114. https://doi.org/10.1002/adsc.201500391.
3. (a) Monguchi, D.; Yamamura, A.; Fujiwara, T.; Somete, T.; Mori, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 850–852. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.016. (b) Li, Y.; Jin, J.; Qian, W.; Bao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 326–330. https://doi.org/10.1039/b919396k. (c) Kitahara, M.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160–2162. https://doi.org/10.1021/ja111401h. (d) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704–10714. https://doi.org/10.1039/c2cc34659a. (e) Fan, S.; Chen, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4950–4953. https://doi.org/10.1021/ol3023165.
4. Shakoor, S. M. A.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2596–2602. https://doi.org/10.1002/ejoc.201700238.
5. (a) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007–2010. https://doi.org/10.1021/ol060333m. (b) Kita, Y.; Dohi, T. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 886–906. https://doi.org/10.1002/tcr.201500020. (c) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652–3656. https://doi.org/10.1002/anie.201511007. (d) Dohi, T.; Kita, Y. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 580–615. DOI : 10.2174/1385272819666150716173142
6. (a) Cheng, J.; Deming, T. J. *Pept. Mater.* **2011**, *310*, 1–26. https://doi.org/10.1007/128. (b) Yoshimura, A.; 3Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00547.
7. (a) Sun, C. L.; Shi, Z. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219–9280. https://doi.org/10.1021/cr400274j. (b) Narayan, R.; Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14678–14693. https://doi.org/10.1002/chem.201502005. (c) Liu, D.; Lei, A. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 806–823. https://doi.org/10.1002/asia.201403248. (d) Ambala, S.; Thatikonda, T.; Sharma, S.; Munagala, G.; Yempalla, K. R.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11341–11350. https://doi.org/10.1039/c5ob01268f. (e) Yang, D.; Sun, P.; Wei, W.; Meng, L.; He, L.; Fang, B.; Jiang, W.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1457–1461. https://doi.org/10.1039/c6qo00407e.
8. Gao, Y.; Wang, Y.; Zhou, J.; Mei, H.; Han, J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 583–587. https://doi.org/10.1039/c7gc03563b.
9. Mu, B.; Wu, Y.; Li, J.; Zou, D.; Chang, J.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 246–250. https://doi.org/10.1039/C5OB02112J.
10. McDonald, S. M.; Mellerup, S. K.; Barran, C.; Wang, X.; Wang, S. *Organometallics* **2017**, *36*, 4054–4060. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00696.
11. Xia, J. B.; Wang, X. Q.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458. https://doi.org/10.1021/jo802227u.
12. Yagishita, F.; Nomura, K.; Shiono, S.; Nii, C.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Kawamura, Y. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4560–4563. https://doi.org/10.1002/slct.201601185.
13. Li, Y.; Wang, W.; Yang, S.; Li, B.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4553–4555. https://doi.org/10.1039/c0cc00486c.
14. Sonnenschein, H.; Kosslick, H.; Tittelbach, F. *Synthesis* **1998**, 1596–1598. https://doi.org/10.1055/s-1998-2202.
15. Niu, T.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6847–6851. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.088.
16. Bergman, J.; Nakhai, A. *Heterocycles* **2014**, *88*, 309-318. https://doi.org/10.3987/COM-13-S(S)17.
17. Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Katsuba, S. A.; Syakaev, V. V; Rizvanov, I. K.; Latypov, S. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10675–10687. https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.014.
18. Dey, S.; Pal, C.; Nandi, D.; Giri, V. S.; Zaidlewicz, M.; Krzeminski, M.; Smentek, L.; Hess, B. A.; Gawronski, J.; Kwit, M.; Babu, N. J.; Nangia, A.; Jaisankar, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1373–1376. https://doi.org/10.1021/ol800115p.

19. (a) Lévai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 299–310. https://doi.org/10.1002/jhet.5570410301. (b) Rodriguez, J.; Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T. Reactions Involving an α,β-Unsaturated Carbonyl Compound or Analogue as Electrophilic Component. In *Multicomponent Reactions, Volume 2*; Müller, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2014; Vol. 1, pp 1–36. https://doi.org/10.1055/sos-SD-211-00002. (c) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 439–461. https://doi.org/10.1002/ajoc.201600010. (d) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1169–1197. https://doi.org/10.1002/ajoc.201600227.
20. Baldwin, B. J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 18, 734–736. https://doi.org/10.1039/C39760000734.
21. Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487–514. DOI: 10.1002/wcms.1261.
22. Chan, C.; Chang, M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5207–5213. https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.015.
23. Epple, R.; Cow, C.; Xie, Y.; Azimioara, M.; Russo, R.; Wang, X.; Nguy, T. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 77–105. https://doi.org/10.1021/jm9007399.
24. Sonogashira, K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Asymm.* **1975**, *50*, 4467–4470. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
25. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922. https://doi.org/10.1021/cr050992x.
26. Meng, X.; Yu, C.; Chen, G.; Zhao, P. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 372–379. https://doi.org/10.1039/C4CY00919C.
27. Manna, S.; Narayan, R.; Golz, C.; Strohmann, C.; Antonchick, A. P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6119–6122. https://doi.org/10.1039/c5cc00533g.
28. Lei, A.; Yin, W.; Chen, M.; He, C.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 709–712. https://doi.org/10.1021/ol8027863.
29. Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975–12979. https://doi.org/10.1002/anie.201307211.
30. (a)Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975–3006. https://doi.org/10.1002/adsc.201500520. (b) Wei, Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2515–2524. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00048. (c) Blanc, A.; Bénéteau, V.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184–9205. https://doi.org/10.1039/c6ob01468b.
31. Babouri, R.; Traore, L.; Bekro, Y. A.; Matveeva, V. I.; Sadykova, Y. M.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Ayad, T.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Pirat, J. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 45–49. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03474.

CHAPITRE 4

SYNTHÈSES ÉNANTIOSÉLECTIVES

I. INTRODUCTION 192

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ORGANOCATALYSE PAR DES BASES DE LEWIS DE TYPE OXYDES DE PHOSPHINES 192

I.1. INTRODUCTION 192

I.2. VARIANTE DE LA REACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN ENANTIOSELECTIVE 194

I.3. ALLYLATIONS ENANTIOSELECTIVES 195

I.4. REACTIONS D'ALDOLISATIONS ENANTIOSELECTIVES 198

I.4.1. Aldolisations énantiosélectives d'éthers d'énols silylés 198
I.4.2. Aldolisations énantiosélectives 199
I.4.2.1. Réaction avec des cétones 199
I.4.2.2. Réaction avec des esters et dérivés 201
I.4.2.3. Doubles aldolisations énantiosélectives branchées 201
I.4.2.4. Doubles aldolisations énantiosélectives linéaires 203
I.4.3. Aldolisations réductrices de cétones α,β-insaturées 204

III. SYNTHESE DES β-AMINOALCOOLS 206

II.1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 206

II.1.1. Synthèse à partir d'un époxyde 207
II.1.2. Synthèse à partir d'une β-halohydrine 208
II.1.3. Synthèse à partir d'une cétone α-halogénée 210
II.1.4. Synthèse de type Passerini 210

II.2. SYNTHESE RACEMIQUE 212

II.3. SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE 213

II.3.1. Optimisation de la réaction 213
II.3.2. Application de la réaction à différents substrats 216
II.3.2.1. Diversification des aldéhydes 216
II.3.2.2. Diversification des isonitriles 217
II.3.3. Application à des substrats d'intérêts pharmaceutiques 218
II.3.3.1. Synthèse de la Terbutaline 218
II.3.3.2. Synthèse du précurseur du Salbutamol 218

IV. CONCLUSION DU CHAPITRE 4 220

RAPPEL DES REFERENCES 222

I. Introduction

Ce chapitre sera consacré à la synthèse énantiosélective de β-aminoalcools catalysée par des oxydes de phosphines chiraux utilisés en tant que base de Lewis couplées à un acide de Lewis silylé.

Dans un premier temps, un résumé de la littérature extrait de la revue sur laquelle nous avons travaillé permettra d'introduire l'organocatalyse par des bases de Lewis de type oxydes de phosphines. Nous l'illustrerons au travers de quelques exemples de réactions typiques de ce type de catalyse[1].
Dans un deuxième temps, nous nous focaliserons sur la synthèse énantiosélective des β-aminoalcools, catalysée par des oxydes de phosphines chiraux.

II. Etude bibliographique de l'organocatalyse par des bases de Lewis de type oxydes de phosphines

I.1. Introduction

Selon la définition de Scott E. Denmark, une réaction catalysée par une base de Lewis est avant tout « *une réaction accélérée par l'action d'un donneur d'électrons à un accepteur d'électrons* ». Cette version étendue de la catalyse par une base de Lewis, n'implique pas l'interaction directe de la base de Lewis avec le substrat de la réaction.
Ces dernières années les bases de Lewis sont devenues des outils d'une grande importance dans ce que l'on pourrait appeler la chimie organique moderne et la synthèse de nombreuses petites molécules a profité des immenses progrès lié à ce domaine de recherche.

Les réactions de catalyses asymétriques par des bases de Lewis impliquant des intermédiaires silylés dans lesquelles l'électrophilie et la nucléophilie des réactifs sont améliorées ont reçu un accueil favorable de la part de plusieurs groupes et plusieurs revues traitant de ce concept sont décrites dans la littérature[2,3]. A la différence des réactions de Morita-Baylis-Hillman ou de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert où la base de Lewis interagit directement avec le substrat, les oxydes de phosphines ont une action plutôt indirecte. Ils permettent l'activation d'un atome de silicium. Grâce au caractère hautement polarisé de la liaison P=O, les oxydes de phosphines sont capables de se coordinner à des silanes fortement appauvris, générant ainsi des dérivés silylés hypervalents. C'est cet ensemble qui constitue l'espèce catalytique active.

En 1978, William B. Jensen a effectué un classement des différents types d'adduits base de Lewis – acide de Lewis en fonction des interactions électroniques des différents

---

[1] Ayad, T.; Gernet, A.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4385–4418. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.06.042.
[2] Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638. https://doi.org/10.1002/anie.200604943.
[3] Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227–5252. https://doi.org/10.1021/cr800421c.

partenaires[4]. Parmi celles-ci, les plus pertinentes sont les interactions des orbitales non liantes *n* avec les orbitales anti-liantes σ^* et π^* induisant une nette augmentation de la réactivité chimique et donc éventuellement de la catalyse. L'interaction entre une orbitale non liante d'une base de Lewis avec une orbitale antiliante π^* d'un acide de Lewis (n-π^*) est souvent à l'origine d'une réactivité accrue. Les bases de Lewis les plus communes dans cette catégorie sont les phosphines[5], les amines[6] et les carbènes de type NHC[7,8]. A ce jour, la plupart des réactions catalysées par des oxydes de phosphines et impliquant des espèces de silicium reste peu explorée.

L'intérêt pour les espèces de silicium hypervalent provient de la relation entre l'intermédiaire silylé et l'oxyde de phosphine associée qui représente la base du développement de nouvelles réactions stéréosélectives[9].
L'association d'un acide de Lewis faible tel que le tétrachlorosilane avec une base de Lewis entraîne la formation d'une espèce de silicium pentavalente **A** dans laquelle le caractère électrophile du silicium est augmenté par rapport à l'espèce tétravalente **IV.1** (Schéma 131). Cette espèce pentavalente peut accepter une autre base de Lewis pour former une espèce hexavalente de type [$SiCl_4LB_2$] **B** qui n'aura plus de caractère acide de Lewis. Cette espèce hexavalente est en équilibre avec l'espèce ionisée **C** qui peut se lier à un carbonyle et augmenter son caractère électrophile facilitant ainsi les réactions avec des nucléophiles présents.

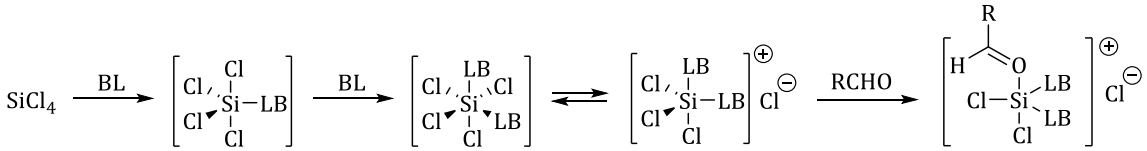


*Schéma 131 : Activation de la liaison n-σ**

En résumé l'association du tétrachlorosilane avec une base de Lewis chirale entraîne la formation d'un complexe électrophile hautement activé. La capacité du silicium à augmenter le nombre de ligands dans sa sphère de coordination de quatre à six est un réel avantage permettant les réactions de catalyse énantiosélectives activées par des dérivés de silicium selon le modèle illustré au Schéma 132.

---

[4] Jensen, W. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22. https://doi.org/10.1021/cr60311a002.
[5] (a) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050. https://doi.org/10.1002/adsc.200404087. (b) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, *2*, 174–194. https://doi.org/10.1055/s-0029-1219157. (c) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. - An Asian J.* **2014**, *9*, 2720–2734. https://doi.org/10.1002/asia.201402109.
[6] Yan, W.; Shi, X.; Zhong, C. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 904–914. https://doi.org/10.1002/ajoc.201300048.
[7] Fuchter, M. J. *Chem. - A Eur. J. Eur. J.* **2010**, *16*, 12286–12294. https://doi.org/10.1002/chem.201001120.
[8] Candish, L.; Nakano, Y.; Lupton, D. W. *Synthesis (Stuttg).* **2014**, *46*, 1823–1835. https://doi.org/10.1055/s-0033-1338653.
[9] Oestreich, M.; Rendler, S. *Synthesis (Stuttg).* **2005**, 1727–1747. https://doi.org/10.1055/s-2005-869949.

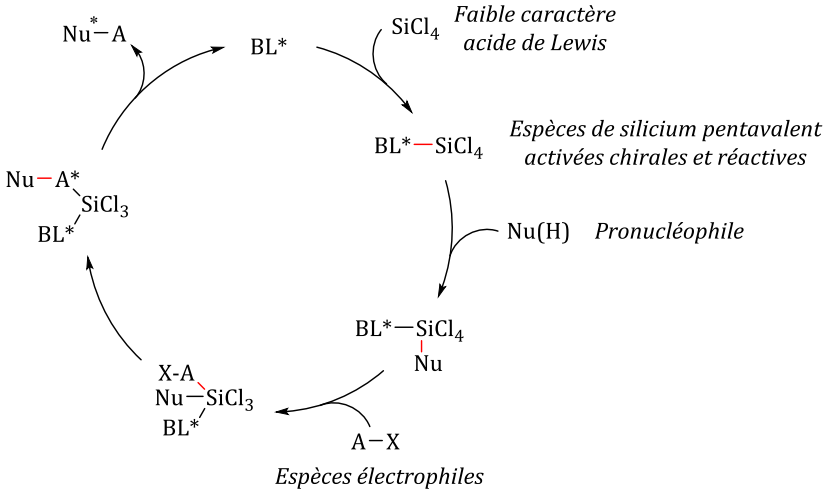


Schéma 132 : Cycle catalytique énantiosélectif mettant en jeu du $SiCl_4$

Différentes réactions catalysées par des oxydes de phosphine sont décrites dans la littérature. Quelques-unes d'entre elles seront développées dans cette introduction bibliographique.

I.2. Variante de la réaction de Morita-Baylis-Hillman énantiosélective

La réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH), probablement un des meilleurs exemples illustrant les interactions *n*-π^* décrites précédemment, est une réaction dans laquelle une liaison C-C est créée entre la position α d'un alcène électrodéficient et des espèces électrophiles telles que des aldéhydes ou des imines[10]. En général cette réaction est favorisée par des bases de Lewis telles que des amines tertiaires ou des phosphines grâce à une interaction *n*-π^* conduisant à un produit d'addition intermédiaire encore plus nucléophile. Cette réaction, est une méthode puissante et efficace pour la synthèse de molécules fonctionnalisées et procède avec une grande économie d'atomes.

En 2013, Kotani, Nakajima *et al* ont rapporté le premier exemple d'une réaction énantiosélective de MBH catalysée par une base de Lewis de type oxyde de phosphine par interaction *n*-σ^* entre divers aldéhydes **IV.3** et cétones α,β-insaturés **IV.2** [11]. Après optimisation, cette étude a révélé que cette réaction dépendait beaucoup de la nature de l'oxyde de phosphine ainsi que la base. Les meilleurs résultats ont été ainsi obtenus en associant la diisopropyléthylamine et le (S)-SEGPHOSO, un ligand atropochiral possédant un angle dièdre étroit. Les substrats comportant des groupements électroattracteurs sur n'importe quelle position du système aromatique donnent les composés souhaités **IV.4** avec de bons rendements compris entre 82 et 93% (Schéma 133). D'autre part, la réaction entre des aldéhydes aromatiques portant des substituants

[10] (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891. https://doi.org/10.1021/cr010043d. (b) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511–4574. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.087. (c) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005–1018. https://doi.org/10.1021/ar900271g. (d) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674. https://doi.org/10.1021/cr900291g. (e) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78. https://doi.org/10.1039/c1cs15174f.

[11] Kotani, S.; Ito, M.; Nozaki, H.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6430–6433. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.067.

riches ou pauvres en électrons avec les 4-nitrophénylvinylcétones donnent de bien meilleurs résultats avec des rendements supérieurs à 82% et des *ee* compris entre 72 et 81%.

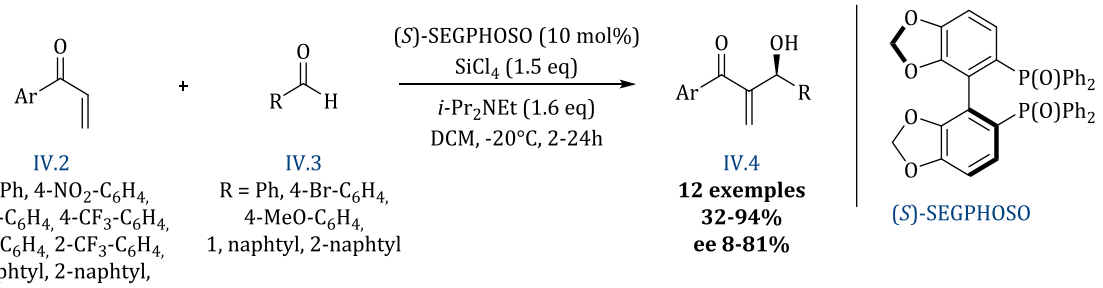


Schéma 133 : Réaction de MBH catalysée par la (S)-SEGPHOSO

D'un point de vue mécanistique, la première étape de la réaction implique la formation d'un éther de *γ*-chloroénol silylé **A** par réaction du tétrachlorosilane avec l'aryl vinyl cétone. Cet intermédiaire réactionnel va ensuite réagir lentement avec un aldéhyde en présence d'un oxyde de phosphine chiral pour donner un dérivé chloro-aldol **B** puis l'élimination induite par l'amine tertiaire conduira au produit d'addition MBH **IV.4** souhaité.

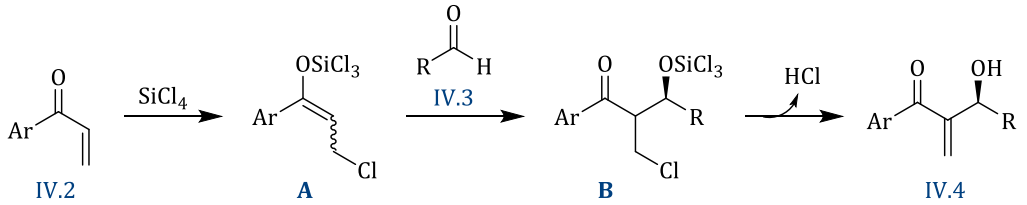


Schéma 134 : Activation nucléophile de cétones α, β-insaturées par un anion chlorure

I.3. Allylations énantiosélectives

En 2005, Nakajima *et al* ont rapporté le premier exemple d'addition énantiosélective d'allyltrichlorosilane **IV.5** sur des aldéhydes en utilisant des oxydes de phosphines chiraux comme organocatalyseurs[12]. Les auteurs ont utilisé du (*S*)-BINAPO comme ligand en présence de diisopropyléthylamine en excès avec de l'iodure de tétrabutylammonium. Les produits **IV.7** sont obtenus avec des rendements allant de 53 à 92% et les *ee* très diversifiés de faible à excellent (Schéma 135). Les dérivés de benzaldéhyde substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sont bien tolérés tandis que les aldéhydes aliphatiques ont donné de moins bons résultats. Il est également à noter que la réaction est hautement stéréospécifique puisque les (*E*)-allylsilanes fournissent les isomères *syn* tandis que les dérivés *(Z)* donnent accès aux isomères *anti*. Ces résultats suggèrent que la réaction se déroule *via* un état de transition en forme de chaise à six chainons tel qu'on le rencontre dans des états de transition de type Zimmerman-Traxler. Il implique la formation de l'espèce de silicium hypervalent.

[12] Nakajima, M.; Kotani, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157–159. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.168.

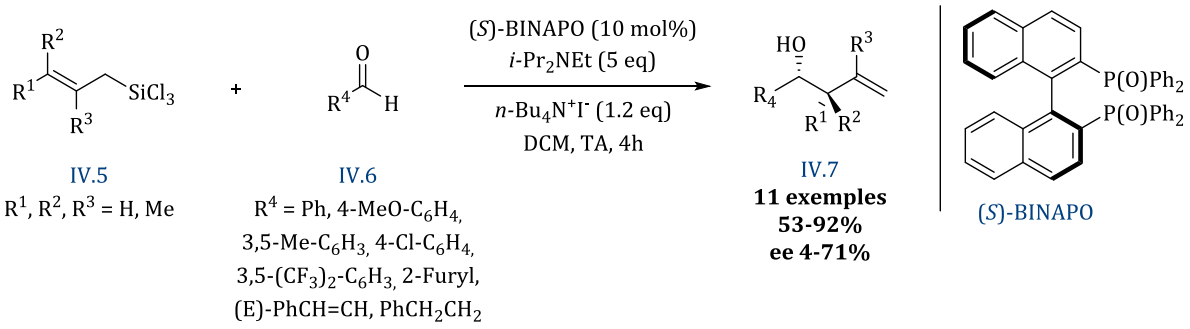


Schéma 135 : Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par du (S)-BINAPO

Dans la première étape du mécanisme, une espèce cationique de silicium pentacoordonnée est générée par réaction entre l'oxyde de diphénylphosphine et l'allylsilane. Le benzaldéhyde se coordine ensuite sur l'intermédiaire silylé **A** électrophile pour former un état de transition cyclique à six centres **B**. Ce dernier évolue pour donner le complexe pentacoordonné **C** *via* la formation stéréosélective de la liaison C-C. La dissociation, favorisée par la diisopropyléthylamine, libère à la fois le composé silylé souhaité et l'oxyde de phosphine est régénéré.

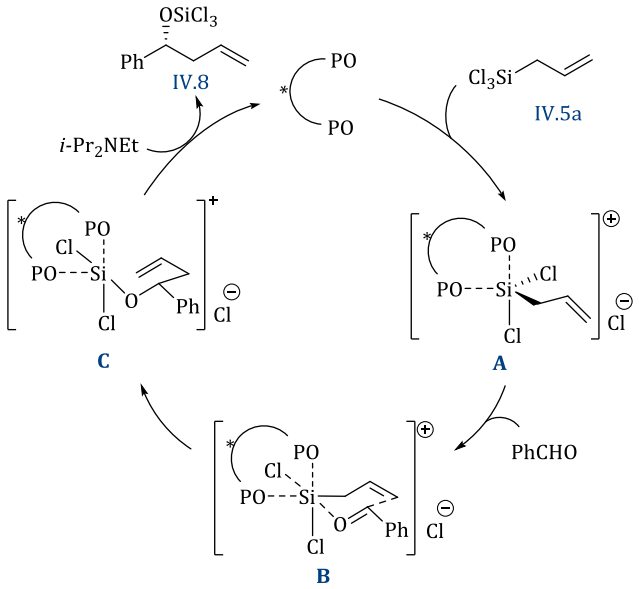


Schéma 136 : Mécanisme potentiel de l'allylation asymétrique catalysée par du (S)-BINAPO[12]

Depuis les travaux de Nakajima, plusieurs auteurs se sont intéressés aux additions énantiosélectives d'allyltrichlorosilanes sur des aldéhydes comme réaction type pour tester l'efficacité de leur ligand. Ainsi ces dernières années, cette réaction a été catalysée par différentes types de ligands.

En 2007, Benaglia, Benincori *et al* ont synthétisé de nouveaux systèmes de ligands hétérocycliques atropochiraux[13] qui se sont avérés efficaces dans des réactions

[13] (a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244–6251. https://doi.org/10.1021/jo960211f. (b) Benincori, T.; Cesarotti, E.;

énantiosélectives catalysées par des bases de Lewis[14]. Parmi ces différents ligands, le *(S)*-tétraMe-BITIOPO s'est révélé être le meilleur dans cette addition énantiosélective. Les rendements obtenus varient entre 51 et 98% (Schéma 137). Les aldéhydes aromatiques avec des groupements électroattracteurs donnent les meilleurs *ee* (> 93%) tandis que, comme précédemment, les aldéhydes aliphatiques donnent de moins bons résultats.

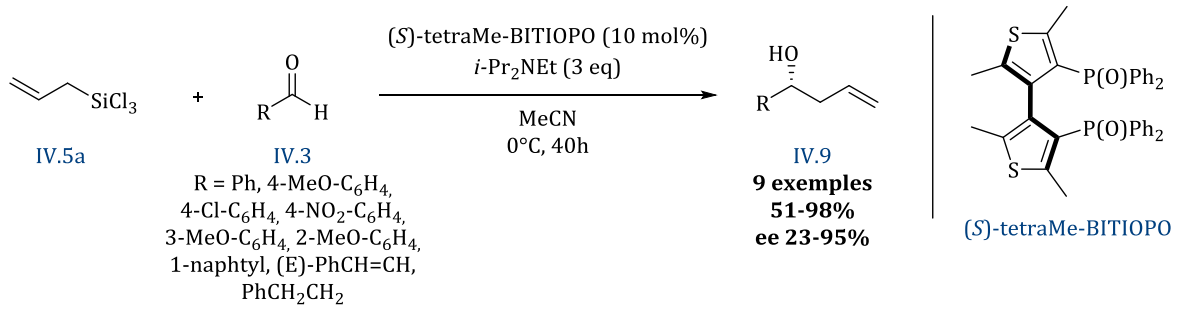


Schéma 137 : Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par du (S)-tetraMe-BITIOPO

Quelques années après sa première synthèse avec le *(S)*-BINAPO, Nakajima, Takahashi et Ogasawara *et al* ont décrit un nouvel oxyde de phosphine atropochiral de type diène dont la chiralité provient d'une déformation d'un système très contraint stériquement et l'ont appliqué à la même réaction[15]. Ce ligand s'est avéré être très actif dans la réaction d'addition d'allyltrichlorosilanes β-substitués **IV.10** sur des aldéhydes. Les rendements des produits **IV.12** sont bons et les *ee* sont supérieurs à 83% (Schéma 138). Lorsque le substituant en position β de l'allyltrichlorosilane est volumineux comme le *tert*-butyle, la réactivité et l'énantiosélectivité augmentent bien qu'un temps de réaction plus long soit nécessaire.

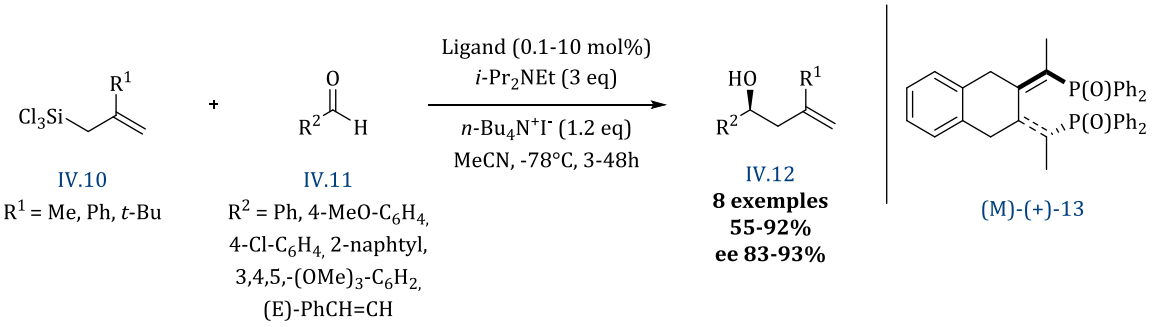


Schéma 138 : Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par un diène

Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043–2047. https://doi.org/10.1021/jo991533x. (c) Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolo, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340–8347. https://doi.org/10.1021/jo001207d.

[14] Simonini, V.; Benaglia, M.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 561–564. https://doi.org/10.1002/adsc.200700564.

[15] Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W. Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798–13802. https://doi.org/10.1002/anie.201308112.

En 2015,notre groupe a développé la synthèse d'une nouvelle famille de dioxydes de diphénylphosphines de symétrie C_2 comportant un motif bis(triazole) original par une cascade réactionnelle impliquant un double cyclisation [3+2] suivie d'une dimérisation réductrice[16]. Cette famille de ligand s'est avérée être d'une grande efficacité dans plusieurs réactions stéréosélectives catalysées par des bases de Lewis chirales comprenant notamment l'addition d'allyltrichlorosilane à une grande variété d'aldéhydes aromatiques[17]. Les rendements, bons à excellents, sont supérieurs à 70% et les *ee* sont compris entre 27 et 81% (Schéma 139).

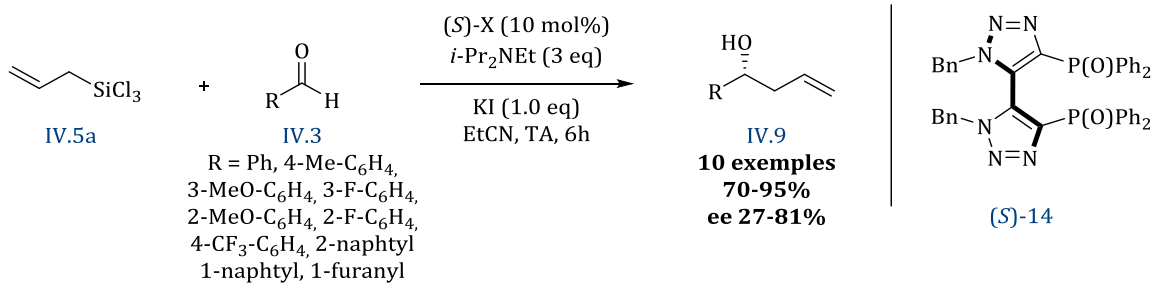


Schéma 139 : Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par des oxydes de bis-(triazolyl)phosphines

I.4. Réactions d'aldolisations énantiosélectives

I.4.1. Aldolisations énantiosélectives d'éthers d'énols silylés

La réaction d'aldolisation asymétrique est une des réactions les plus anciennes catalysée par des bases de Lewis. Le premier exemple de cette réaction a été mis en évidence par S. E. Denmark qui a utilisé des quantités catalytiques d'un phosphoramide chiral[18]. Quelques années plus tard, il a été suivi par Kotani et Nakajima qui ont étendu la réaction à des oxydes de phosphines[19], en utilisant le *(S)*-BINAPO comme organocatalyseur pour la réaction entre des éthers d'énols silylés et des aldéhydes. Les aldols correspondant sont obtenus avec des rendements modérés à excellents et des *ee* allant de 55 à 96% (Schéma 140).

[16] Laborde, C.; Wei, M. M.; Van Der Lee, A.; Deydier, E.; Daran, J. C.; Volle, J. N.; Poli, R.; Pirat, J. L.; Manoury, E.; Virieux, D. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 12539–12545. https://doi.org/10.1039/c5dt02197a.

[17] Sevrain, N.; Volle, J. N.; Pirat, J. L.; Ayad, T.; Virieux, D. *European J. Org. Chem.* **2018**, 2267–2272. https://doi.org/10.1002/ejoc.201800317.

[18] Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404–7405. https://doi.org/10.1021/ja9606539.

[19] Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Synlett* **2006**, 1116–1118. https://doi.org/10.1055/s-2006-939725.

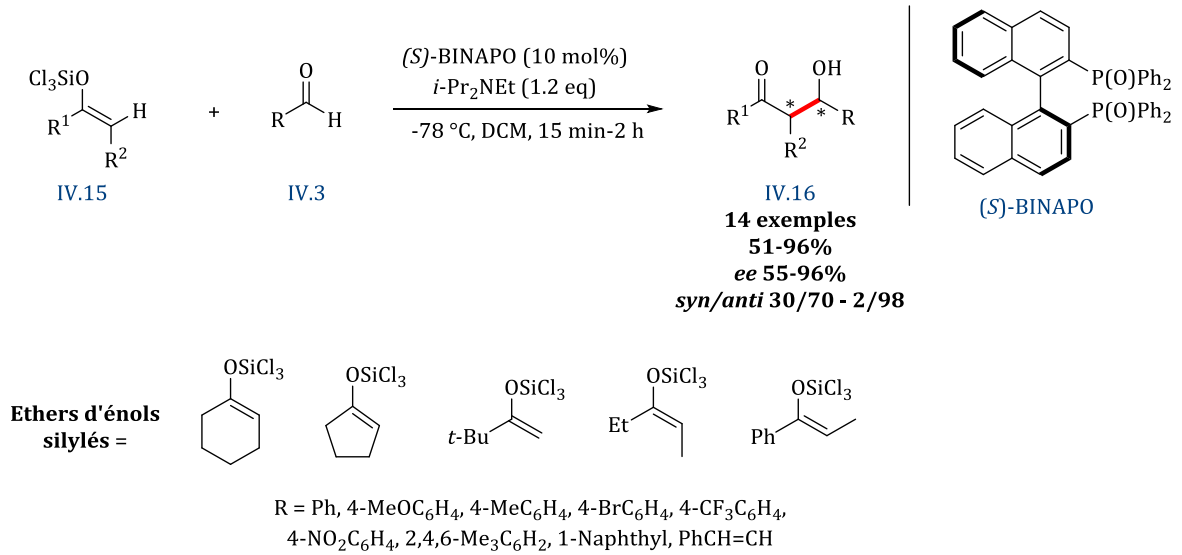


Schéma 140 : Réaction d'aldolisation à partir d'éthers d'énols trichlorosilylés catalysée par du (S)-BINAPO

Il est important de noter que l'énolate *(Z)* conduit à l'aldol *syn* tandis que l'énolate *(E)* conduit à l'aldol *anti*. La réaction se déroule par l'intermédiaire d'un état de transition en forme de chaise de type Zimmerman-Traxler comme proposé par Denmark avec ses phosphoramides chiraux[20]. Dans cet intermédiaire, l'espèce de silicium hypervalent admet une géométrie octaédrique, de type bipyramide à base carrée, dans laquelle le ligand chiral bidentate occupe une position axiale et une position équatoriale induisant une approche privilégiée des deux réactifs (Figure 45). Le modèle est toutefois incomplet car toutes les approches des deux partenaires du catalyseur ne sont jamais données et les interactions favorables / défavorables jamais explicitées.

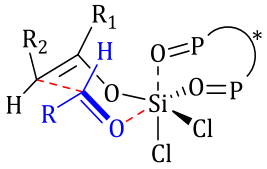


Figure 45 : Etat de transition de type Zimmerman-Traxler

I.4.2. Aldolisations énantiosélectives

I.4.2.1. Réaction avec des cétones

Dans le but de faciliter cette réaction d'aldolisation, Nakajima *et al* ont cherché à générer les éthers d'énols silylés directement *in situ* à partir de cétones[21]. Les auteurs ont travaillé à partir de diverses cétones cycliques en présence de tétrachlorosilane et de diisopropyléthylamine comme base. L'utilisation de cétones cycliques était nécessaire afin de s'affranchir de la formation conjointe des énolates *E* ou *Z*. Cette étude a révélé que l'énantio- et la diastéréosélectivité étaient toutes les deux affectées par la nature du

[20] Denmark, S. E.; Pham, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5045–5055. https://doi.org/10.1021/jo034092x.
[21] Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602–4605. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.05.065.

groupement X en position 4 du dérivé **IV.17**. Plusieurs aldols **IV.18** ont été synthétisés avec des rendements allant de 53 à 93% et des *ee* modérés compris entre 51 et 73% avec une majorité de produits *anti* isolés (Schéma 141).

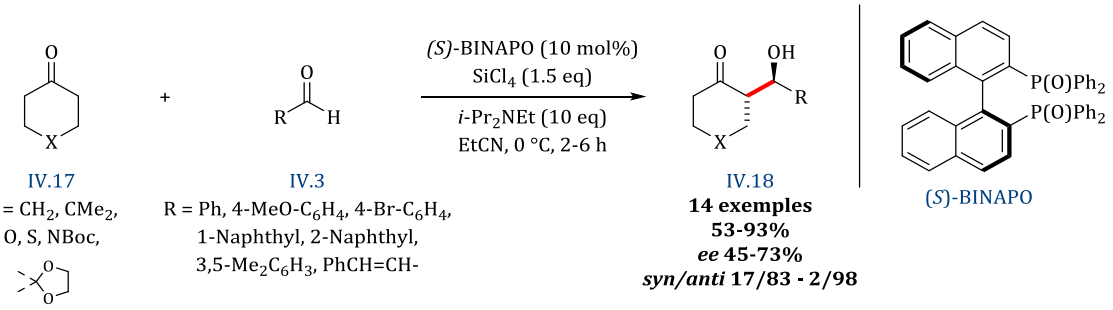


Schéma 141 : Aldolisation directe catalysée par du (S)-BINAPO

En plus du *(S)*-BINAPO, d'autres groupes se sont intéressés à l'aldolisation énantiosélective catalysée par divers oxydes de phosphines. Ainsi, Benaglia *et al* ont utilisé des dérivés de BITIOPO pour la synthèse d'aldols **IV.21** à partir de cyclohexanone **IV.19** et de benzaldéhyde[22] aboutissant à des *ee* de 75% et de 81% et un rapport *syn/anti* de 7/93 et de 12/88 pour les deux meilleurs d'entre eux. La même réaction, catalysée par système mixte oxyde d'aziridinylphosphine phosphonate développée par Dogan *et al*[23] en présence de TMEDA comme base a donné l'aldol correspondant avec un rendement de 75%, un rapport *syn/anti* de 18/82 et un *ee* de 65% (Schéma 142).

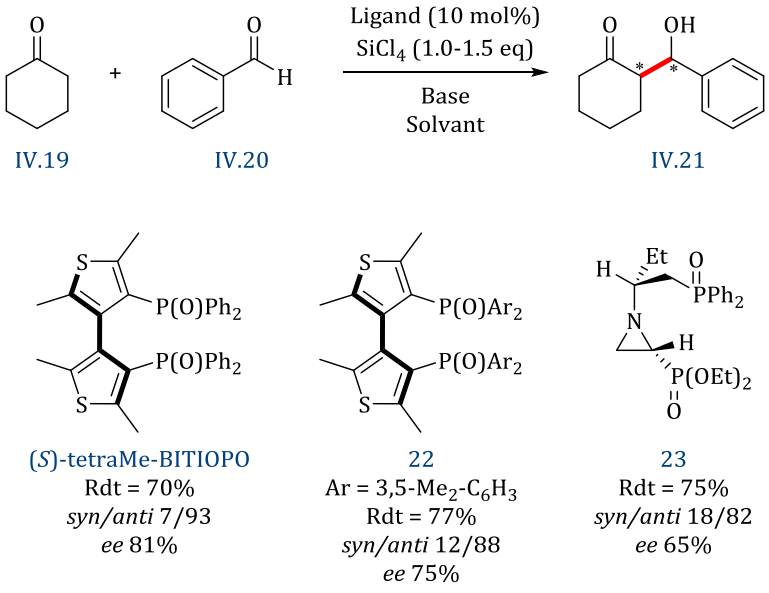


Schéma 142 : Aldolisation énantiosélective catalysée par différentes oxydes de phosphines

[22] Rossi, S.; Benaglia, M.; Genoni, A.; Benincori, T.; Celentano, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 158–166. https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.009.

[23] Dogan, Ö.; Tan, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1348–1353. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.10.013.

I.4.2.2. Réaction avec des esters et dérivés

Quelques auteurs se sont intéressés à l'aldolisation énantiosélective à partir de dérivés d'esters. Dans le but d'abaisser le pKa des esters et de les rendre compatibles pour une réaction directe d'aldolisation, Benaglia *et al* ont, en 2011, utilisé des dérivés de thioesters comportant des résidus trifluoroéthyles[24], ces derniers facilitant la formation de l'intermédiaire thioacétal de silylcétène en réduisant fortement le pKa du thioester de départ. La réaction a été effectuée en présence de divers aldéhydes et de thioesters **IV.24** donnant accès aux aldols **IV.25** correspondants. Les produits *syn* ont majoritairement été obtenus avec des rendements variés compris entre 25 et 80%, des ratios *syn/anti* allant de 66/34 à 98/2 et des *ee* de allant de 41 à 92% (Schéma 143).

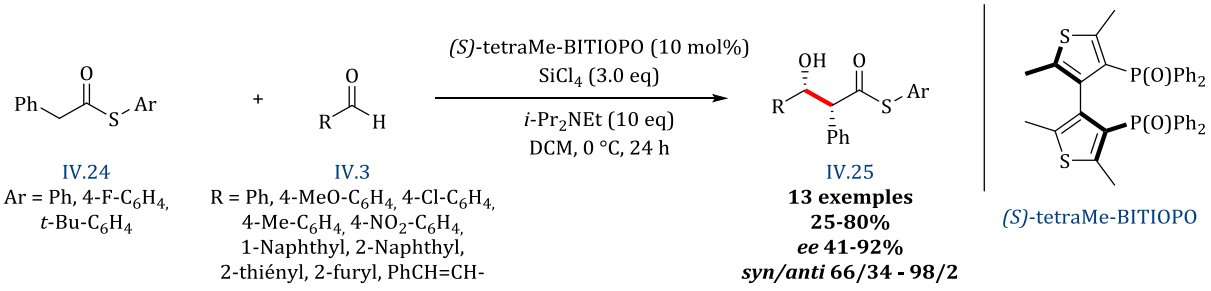


Schéma 143 : Aldolisation énantiosélective à partir de divers thioesters

Des essais ont également été réalisés avec des modulations au niveau des thioesters en y intégrant des groupements aromatiques ce qui a permis d'influencer légèrement l'issue de la réaction en terme de sélectivité. Nous pouvons noter que les dérivés aromatiques 4-fluorés ont donné les plus faibles rendements et *ee* tandis que la présence de deux groupements fortement électrodonneurs (3,4-diMeO) a augmenté l'excès énantiomérique à 95% avec une réduction du rapport *syn/anti* à 80/20. La nature des groupements portés par les aldéhydes, électroattracteurs ou électrodonneurs, a une grande importance sur le résultat final, les aryles riches en électrons (H, MeO et Me) et les aldéhydes de type hétéroaryles ont donné un meilleur rapport *syn/anti* et *ee* par rapport à ceux portant des groupes électroattracteurs (Cl, NO_2).

I.4.2.3. Doubles aldolisations énantiosélectives branchées

Les travaux de Kotani, Nakajima *et al* ont montré que la double aldolisation des arylméthylcétones avec des aldéhydes aromatiques produisait des céto-1,3-diols **IV.28** chiraux, composés d'un grand intérêt[25]. Le criblage de différents oxydes de phosphines pour cette réaction a révélé que la BINAPO était le ligand le plus efficace. Ainsi, à partir d'un excès d'aldéhyde (2.2 eq), une grande variété de céto-1,3-diols chiraux ont pu être synthétisés avec des rendements allant de 61 à 96% et d'excellents rapports diastéréomériques allant jusqu'à 98:2 (Schéma 144). Le résultat de la réaction est fortement influencé par la nature du groupement R^1. Les meilleurs *ee* sont observés

[24] Rossi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Genoni, A.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 848–854. https://doi.org/10.1002/adsc.201100122.
[25] Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 7992–7995. https://doi.org/10.1002/chem.201100917.

pour la 2-furyl- et la cyclopropyl méthylcétone avec respectivement 91 et 93%. De plus, les modifications de l'aldéhyde n'ont montré que peu d'effet sur l'excès énantiomérique avec des valeurs comprises entre 85 et 97%.

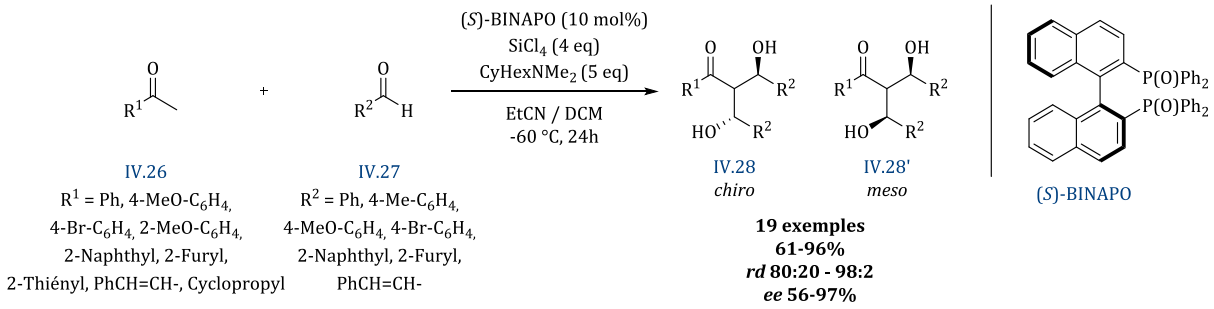


Schéma 144 : Synthèse énantiosélective de céto-1,3-diols catalysé par du (S)-BINAPO

D'un point de vue mécanistique, la stéréosélectivité de la réaction est contrôlée séquentiellement par le catalyseur énantiopur, ici le *(S)*-BINAPO, pour la première réaction d'aldolisation, et par l'intermédiaire aldol pour la seconde réaction[26]. La première aldolisation est contrôlée par la base de Lewis à travers un état de transition cyclique à 6 chaînons **A**. L'activation ultérieure de la cétone résultante conduit à la formation d'un intermédiaire chiral de type *(Z)*-éther d'énolsilylé, qui réagit ensuite avec un deuxième aldéhyde pour donner le double aldol de manière diastéréosélective. La stéréosélectivité est contrôlée par l'état de transition bicyclique **B** et s'est avérée ne dépendre que du centre stéréogène précédemment créé.

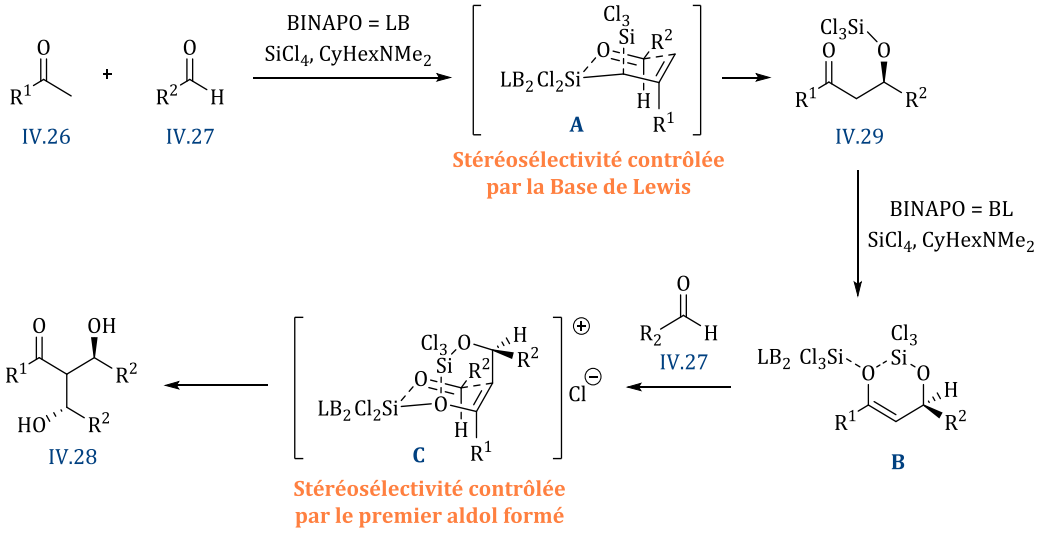


Schéma 145 : Mécanisme de formation des céto-1,3-diols

En 2013, Ding *et al* se sont également intéressés à cette réaction en la catalysant avec le dioxyde de diphosphine spiro[4,4]-1,6-nonadiène (SpinPO)[27]. Ce squelette spirocyclique

[26] Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Synlett* **2013**, *25*, 631–641. https://doi.org/10.1055/s-0033-1340600.

[27] Zhang, P.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 11054–11058. https://doi.org/10.1002/anie.201305846.

a permis d'obtenir les composés souhaités **IV.28** avec de bons rendements allant de 71 à 93% avec des *rd* compris entre 55:45 et 98:2 en faveur du diastéréoisomère *chiro* par rapport au *meso* (Schéma 146). Les excès énantiomériques, bons à excellents, sont supérieurs à 88%. Notons que de moins bons résultats ont été observées pour les alcényl- et les alkylaldéhydes qui n'ont donné que des *rd* modestes, respectivement de 55:45 et 74:26, bien que les excès énantiomériques soient restés supérieurs à 88%.

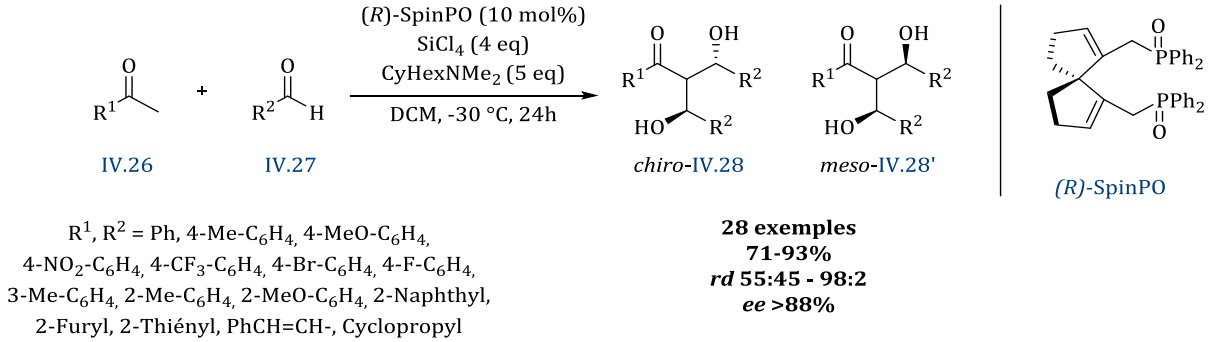


Schéma 146 : Synthèse énantiosélective de céto-1,3-diols catalysé par du (R)-SpinPO

I.4.2.4. Doubles aldolisations énantiosélectives linéaires

En plus de la formation de doubles aldols sur le même atome de carbone, les cétones possédant deux positions réactives en α et α' adjacentes à la fonction carbonyle peuvent conduire à la formation de doubles aldols linéaires. Dans ce contexte, Shimoda *et al* ont rapporté la réaction énantiosélective d'aldéhydes avec des dérivés de méthylène méthylcétones[28]. Les aldols linéaires **IV.31** ont été obtenus avec des rendements allant de 58 à 89% et d'excellentes diastéréo et énantiosélectivités (Schéma 147). Notons que si la réaction tolère des groupes fonctionnels tels que les esters, alcènes et cétones, une exception est observée pour le dérivé benzylique qui présente un plus faible *ee* de 79%.

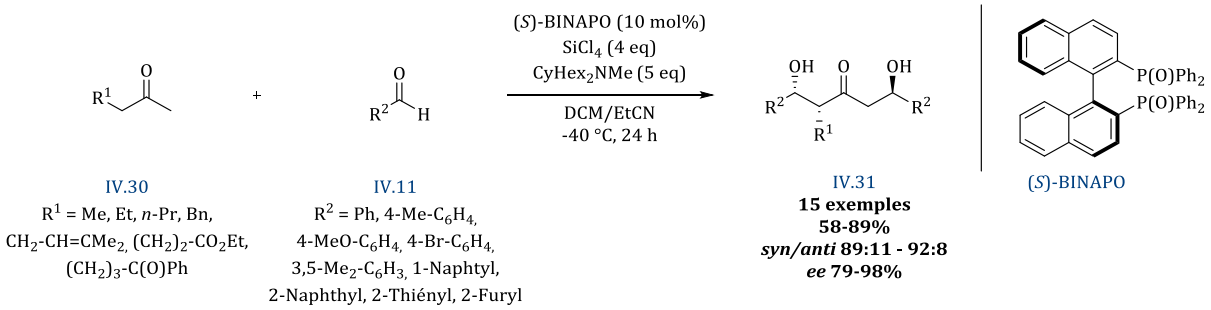


Schéma 147 : Double aldolisation énantiosélective linéaire catalysée par du (S)-BINAPO

Si on se penche sur le mécanisme de la réaction, la première réaction d'aldolisation a lieu sur la position méthylique la moins encombrée (Schéma 148). Les auteurs ont déduit cela parce que, dans les mêmes conditions, aucune réaction n'a été observée entre la pent-3-one et le benzaldéhyde, par conséquent, le premier aldol résulte de la

[28] Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461–3464. https://doi.org/10.1002/anie.201209848.

réaction de l'éther d'énol silylé cinétique. Le second **B**, correspondant à l'isomère *(Z)*, est lui formé sélectivement sur l'autre position énolique de la cétone puis il réagit par la formation d'un état de transition à six membres bicyclique donnant le produit final de type 1,2-*syn*-1,5-*anti*.

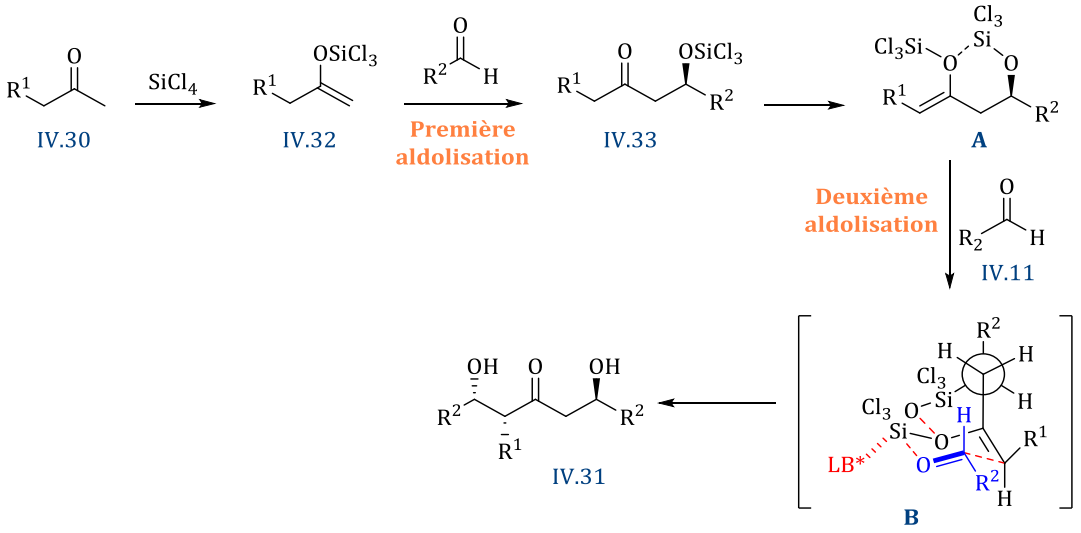


Schéma 148 : Mécanisme de formation de la double aldolisation énantiosélective linéaire

I.4.3. Aldolisations réductrices de cétones α,β-insaturées

L'aldolisation réductrice de cétones α,β-insaturées avec des aldéhydes ou des cétones comme électrophiles secondaires est une réaction clé pour la synthèse énantio et diastéréosélective des aldols chiraux. En 2008, Sugiura, Nakajima *et al* se sont intéressés à la synthèse racémique de ces composés en la catalysant par du HMPA ou de l'oxyde de triphénylphosphine (TPPO)[29]. Les aldols **IV.35** correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de 19 à 78% (Schéma 149). Dans cette réaction, le TPPO s'est avéré plus efficace que le HMPA, donnant l'adduit aldol avec un rendement de 78% contre 52% pour la réaction entre la chalcone et le benzaldéhyde. D'autre part, la réaction des alkyles aldéhydes s'est révélée moins efficace que les aldéhydes aromatiques (19% contre environ 70%).

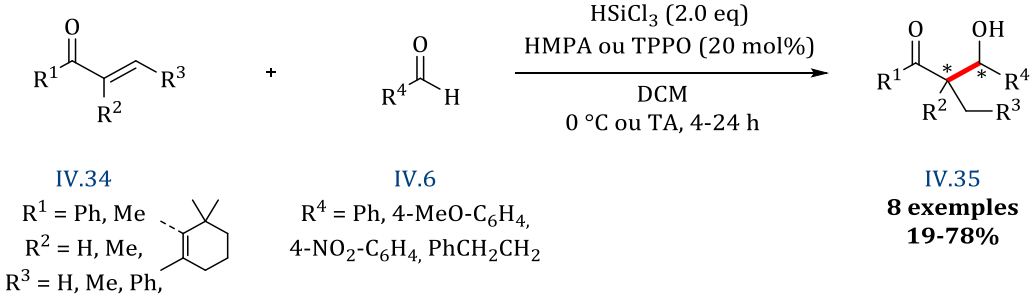


Schéma 149 : Aldolisation réductrice de cétones α,β-insaturées : synthèse racémique de Nakajima

[29] Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4309–4311. https://doi.org/10.1039/b807529h.

En 2010, le même groupe s'est intéressé à la synthèse énantiosélective de cette réaction[30]. La réaction a, de prime abord, été étudiée à partir de cinnamaldéhyde et de chalcone avec différents oxydes de phosphines : la *(S)*-BINAPO, le *(R,R)*-DIOPO et le *(S)*-SEGPHOSO. L'aldol *syn* est systématiquement obtenu par rapport à l'aldol *anti*. Si le *(S)*-BINAPO et le *(R,R)*-DIOPO ont donné des énantiosélectivités comparables avec des *ee* de 92%, l'utilisation de ce dernier montre une légère baisse de la diastéréosélectivité (96:4 *vs* 92:8). C'est le *(S)*-BINAPO qui a donc été utilisé en tant que catalyseur pour l'application de la synthèse à divers composés substitués. Les aldols **IV.38** correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de 37 à 92% et des *ee* très substrats dépendants compris entre 50 et 98%.

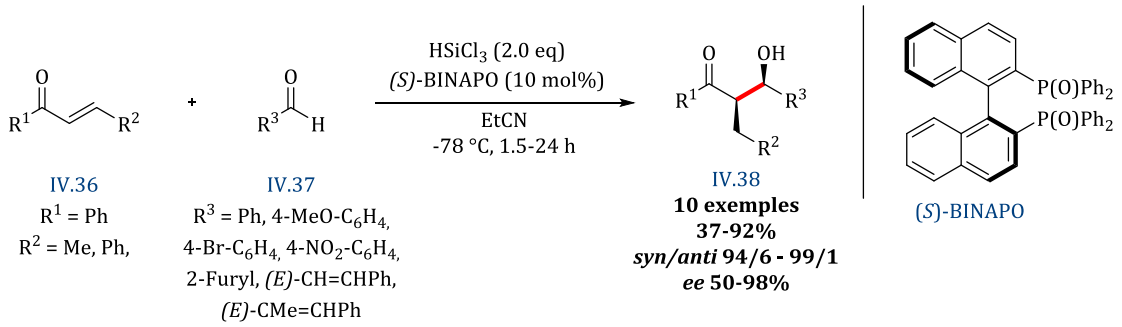


Schéma 150 : Aldolisation réductrice de cétones α,β-insaturées : synthèse énantiosélective de Nakajima

D'autres types d'oxydes de phosphines ont également été testés dans ces réactions d'aldolisation. Certains dérivés à base de DIOPO ont été évalués dans la réaction du benzaldéhyde avec la chalcone[31], ainsi la *(R, R)-para*-tolyl-DIOPO a fourni l'aldol **IV.38a** attendu avec un meilleur rendement (85% *vs* 70%) et une meilleure diastéréosélectivité (99/1 *vs* 94/6) mais avec une énantiosélectivité légèrement inférieure (88% *vs* 91%) par rapport au *(S)*-BINAPO (Schéma 151). En 2015, Ding *et al* ont utilisé des dioxydes de spiro-bisphosphines comme catalyseur de cette réaction[32] et ont obtenu l'aldol correspondant avec un rendement similaire et un excès énantiomérique de 94%. Plus récemment, notre groupe a utilisé un dioxyde de bistriazolyl bisphosphine cyclique qui présentait une réactivité et une sélectivité similaire[17]. Notons que ce dernier catalyseur a donné l'aldol résultant de l'addition de la chalcone au 2-furylcarboxaldéhyde avec un *ee* supérieur à 99% tandis que les *ee* avec d'autres oxydes de phosphines ne dépassaient pas 91% (de 84 à 91%) montrant l'influence et l'intérêt du squelette hétérocyclique.

[30] Sugiura, M.; Sato, N.; Sonoda, Y.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. - An Asian J.* **2010**, *5*, 478–481. https://doi.org/10.1002/asia.200900450.
[31] Ohmaru, Y.; Sato, N.; Mizutani, M.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4562–4570. https://doi.org/10.1039/c2ob25338k.
[32] Zhang, P.; Liu, J.; Wang, Z.; Ding, K. *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 100–105. https://doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60241-2.

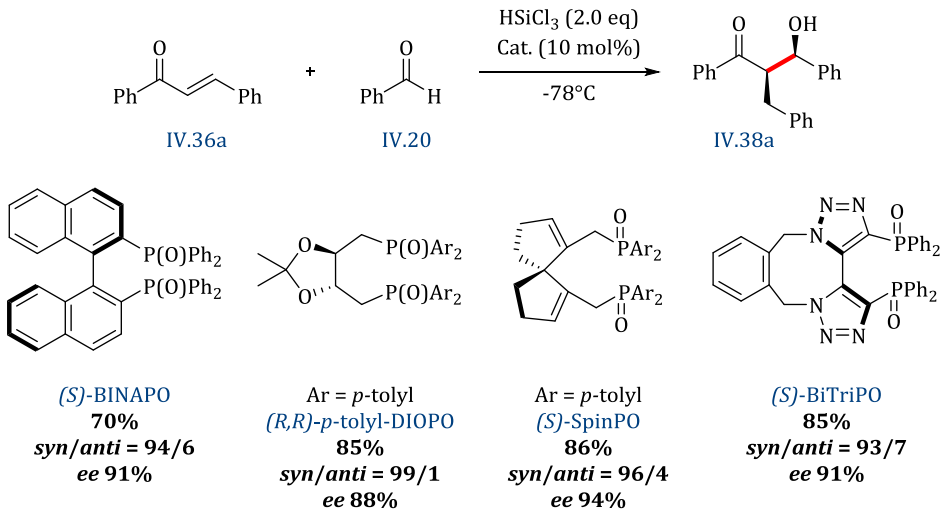
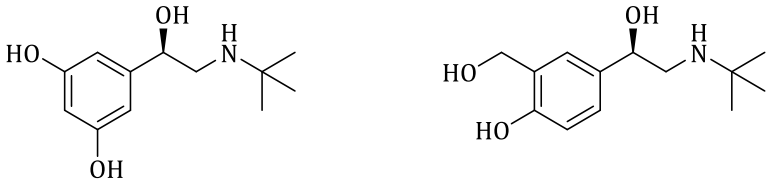


Schéma 151 : Aldolisation réductrice énantiosélective catalysée par diverses oxydes de phosphines

III. Synthèse des β-aminoalcools

La synthèse énantiosélective des β-aminoalcools est un enjeu important particulièrement dans le secteur pharmaceutique où l'on sait que ces structures ont trouvé un intérêt certain. Nous pouvons citer la Terbutaline ou encore le Salbutamol, plus connu sous le nom de ventoline (Figure 46), cette dernière figurant sur la liste des médicaments essentiels dressée par l'Organisation Mondiale de la Santé.



Terbutaline
(Bronchodilatateur utilisé pour retarder l'accouchement prématuré)

Salbutamol
(Bronchodilatateur utilisé dans le traitement de l'asthme)

Figure 46 : Structures de la terbutaline et du salbutamol

II.1. Etude bibliographique

Plusieurs voies d'accès aux β-aminoalcools sont décrites dans la littérature cependant la méthode la plus classique, conventionnelle et plus largement décrite est celle faisant intervenir l'attaque nucléophile d'une amine sur un électrophile tel qu'un époxyde, une cétone α-halogénée suivie d'une réduction ou encore une β-halohydrine (Figure 47). C'est donc généralement une liaison carbone-hétéroatome qui est formée lors de ces synthèses.

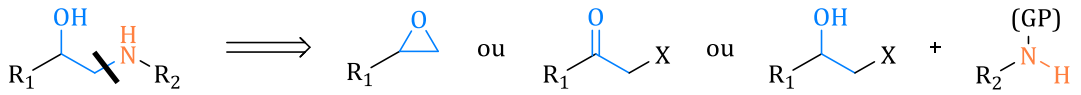
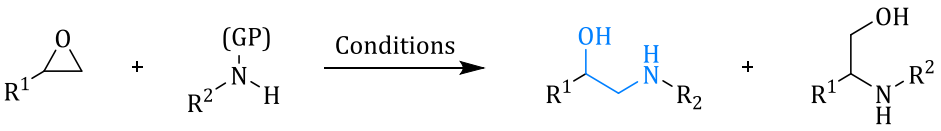


Schéma 152 : Approche conventionnelle pour la synthèse des β-aminoalcools

II.1.1. Synthèse à partir d'un époxyde

La synthèse des *β*-aminoalcools par ouverture d'un époxyde est sans doute la méthode la plus décrite dans la littérature. Plusieurs auteurs se sont intéressés à cette réaction, certains en utilisant des réactifs plus ou moins « exotiques » et d'autres en développant des méthodes douces et en faveur de l'environnement.
Plusieurs exemples de conditions sont résumés dans le Tableau 24 ci-dessous :

Tableau 24 : Synthèse de β-aminoalcools à partir d'un époxyde



IV.39 IV.40 IV.41 IV.42

Entrées	R¹	Amines	Conditions	Ratio IV.41/IV.42	Rdt	Références
1	Ph	$LiAl(NHi\text{-}Pr)_4$ (1.55 eq)	THF 0 °C, 4h	98/2	89%	A. Solladié-Cavallo, 1992[33]
2	Ph	Et_2NH	$SmI_2(THF)_2$ (5 mol%) DCM, TA, 18h	100/0	63%	J. Collin, 1995[34]
3	CH_2-OPh, Me, Et	Et_2NH, *t*-BuNH	H_2O, TA, 5-24h	-	89-96%	M. R. Saidi, 2005[35]
4	Ph	Et_2NH	Ethanol, TA, 14h	45/55	50%	M. R. Saidi, 2005[35]
5	Ph	*n*-$PrNH_2$	$BiCl_3$ (10 mol%) Cyclohexane, 40 °C, 24h	-	91%	A. McKluskey, 2005[36]
6	Ph	*n*-$BuNH_2$	Sn(OTf)2 (10 mol%) 25 °C, 20h	98/2	60%	G. Mancilla, 2008[37]

[33] Solladié-Cavallo, A.; Bencheqroun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5831–5834. https://doi.org/10.1021/jo00048a011.
[34] Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1649–1652. https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00086-R.
[35] Azizi, N.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649–3651. https://doi.org/10.1021/ol051220q.
[36] McCluskey, A.; Leitch, S. K.; Garner, J.; Caden, C. E.; Hill, T. A.; Odell, L. R.; Stewart, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8229–8232. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.088.
[37] Mancilla, G.; Femenía-Ríos, M.; Macías-Sánchez, A. J.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11732–11737. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.099.

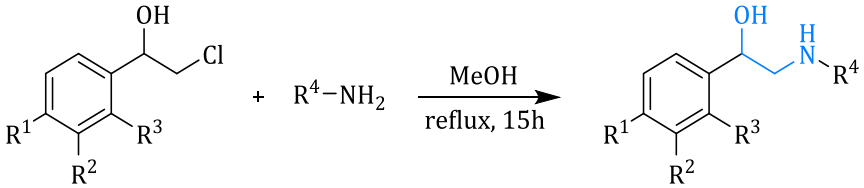
Entrées	R¹	Amines	Conditions	Ratio IV.41/IV.42	Rdt	Références
7	Ph	$CyNH_2$	$Bi(OTf)_3.4H_2O$ (1 mol%) MW, 15 min	68/32	96%	T. Ollevier, 2008[38]
8	CH_2-OPh	*t*-BuNH	TFE, TA, 6h	-	100%	A. Heydari, 2010[39]
9	Ph	*t*-BuNH	TFE, TA, 6h	-	70%	A. Heydari, 2010[39]

Dans chaque cas décrit ici, seuls les meilleurs résultats ont été retenus. Deux points essentiels sont à retenir, d'une part la régiosélectivité de la réaction qui n'est pas toujours contrôlable, et d'autre part l'énantiosélectivité de la réaction qui ne dépend que de l'époxyde. En effet, il est nécessaire d'avoir un époxyde chiral comme substrat de départ. Les alcènes monosubstitués ne sont pas les meilleurs substrats pour obtenir de bon excès énantiomériques.

II.1.2. Synthèse à partir d'une *β*-halohydrine

La synthèse des *β*-aminoalcools à partir de β-halohydrines est probablement la méthode la plus ancienne développée permettant d'avoir accès à ce type de composé. Les premiers articles relatant ces synthèses datent de 1906 (source Reaxys). En général, lors de ces synthèses, le centre asymétrique est contrôlé dans les réactions antérieures à l'étape d'amination.

En 1973, Ehlers *et al* ont développé une méthode de synthèse d'aryléthanolamines fluorées par réaction d'une amine primaire ou secondaire avec des dérivés de chlorhydrine dans du méthanol au reflux pendant 15 heures[40]. Les aminoalcools **IV.45** correspondant sont obtenus avec des rendements modérés allant de 38 à 80% (Schéma 153).



IV.43
R^1 = F
R^2 = H, F
R^3 = H, F

IV.44
R^4 = H, Me, *n*-Bu, *i*-Pr

IV.45
8 exemples
38-80%

Schéma 153 : Synthèse de Ehlers

[38] Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1546–1550. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.100.
[39] Khaksar, S.; Heydari, A.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H. R. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 106–110. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.10.003.
[40] Ehlers, V. D.; Bercher, H.; Grisk, A. *J. für Prakt. Chemie* **1973**, *315*, 1169–1174.

Plusieurs auteurs se sont inspirés de ces travaux dans leurs recherches soit en les appliquant dans des synthèses totales ou dans l'étude d'autres réactions.

Ainsi, en 2004, Humar *et al* ont employé cette méthode de synthèse pour l'obtention de (3,4-diméthoxyphényl)-2-(isopropylamino)éthanol à partir de dérivés iodés durant leurs recherches concernant la synthèse d'isoprénaline *via* une réaction de dihydroxylation asymétrique[41]. Le précurseur méthoxylé de l'isoprénaline **IV.48** a été isolé avec un rendement de 90% (Schéma 154).

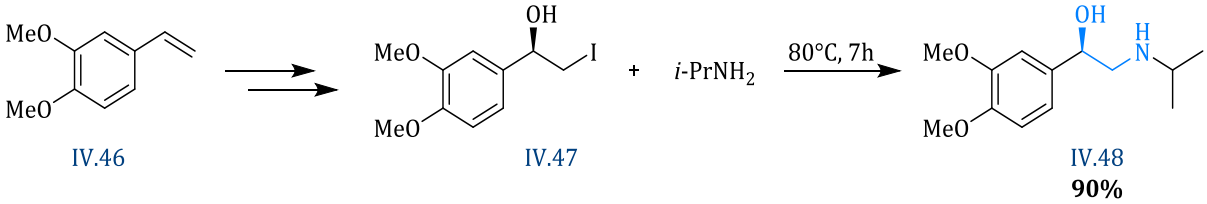


Schéma 154 : Applications aux travaux de Humar

En 2006, Tanis *et al* ont appliqué ces conditions à la synthèse d'aminoaryléthanols chiraux lors de leur étude concernant les réductions de Noyori sur les chlorométhylarylcétones[42]. Dans les conditions optimisées, plusieurs (*S*)-2-(methylamino)-1-(pyridin-2-yl)éthan-1-ols ont ainsi pu être isolés avec des rendements supérieurs à 58% et des *ee* bons à excellents (Schéma 155).

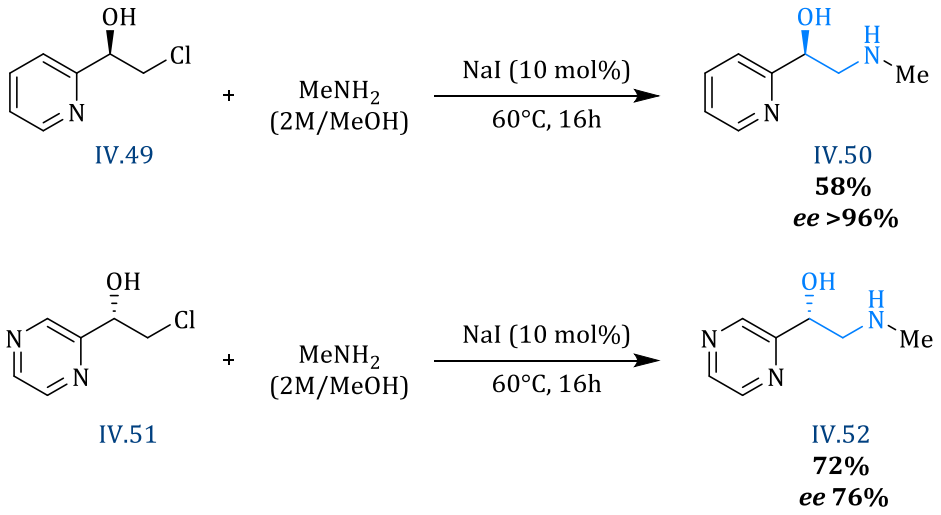


Schéma 155 : Application aux travaux de Tanis

[41] Kumar, P.; Upadhyay, R. K.; Pandey, R. K. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 3955–3959. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.11.005.

[42] Tanis, S. P.; Evans, B. R.; Nieman, J. A.; Parker, T. T.; Taylor, W. D.; Heasley, S. E.; Herrinton, P. M.; Perrault, W. R.; Hohler, R. A.; Dolak, L. A.; Hester, R.; Seest, E. P. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 2154–2182. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.07.017.

Bilan :
La synthèse développée par Ehlers en 1976 a inspiré plusieurs auteurs pour la synthèse des β-aminoalcools. Quelques essais ont été décrits ici mais de nombreuses autres publications font intervenir cette méthode de synthèse qui reste simple et efficace mais nécessite en amont le contrôle du centre stéréogène porté par le carbone sur lequel se trouve l'alcool.

II.1.3. Synthèse à partir d'une cétone α-halogénée

Les β-aminoalcools peuvent également être obtenus par substitution nucléophile à partir de cétones α-halogénées, toutefois, ces synthèses font intervenir une étape de réduction de la fonction carbonyle avant ou après la substitution. La plupart des réactions de substitution sont décrites dans les mêmes conditions que précédemment.

En 1988, Carruthers *et al* ont décrit la synthèse du Salbutamol racémique en cinq étapes à partir du 2-hydroxybenzaldéhyde dans laquelle la substitution de la *tert*-butylamine est effectuée sur un dérivé carbonylé bromé ou chloré[43]. Le salbutamol est ainsi obtenu avec un rendement de 89% après l'étape de réduction (Schéma 156).

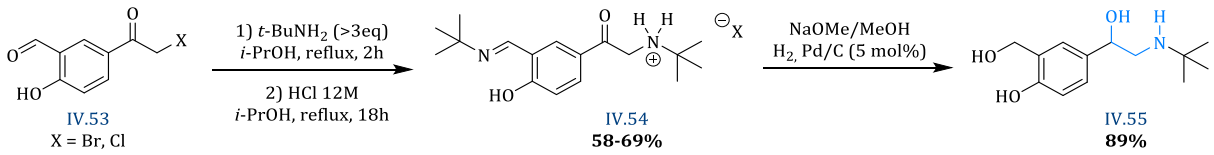


Schéma 156 : Synthèse du Salbutamol par Carruthers

- **CONCLUSION**

Les principaux inconvénients des méthodes développées ici sont qu'elles nécessitent plus d'une étape de synthèse, les réactifs de départ ne sont généralement pas commerciaux et leur préparation peut parfois être longue et fastidieuse. Par ailleurs l'étape de substitution pose des problèmes de sélectivité importants (par exemple la régiosélectivité dans l'ouverture d'un époxyde), la double alkylation de l'amine peut être observée si celle-ci n'est pas protégée et un excès d'amine peut parfois être nécessaire si celle-ci n'est pas suffisamment nucléophile ou est trop volumineuse.

II.1.4. Synthèse de type Passerini

Dans le but d'éviter tous les problèmes précédemment cités et d'utiliser des réactifs facilement disponibles, Cioc *et al* ont développé une méthode de synthèse de β-aminoalcools à partir d'isonitriles et d'aldéhydes[44]. L'intérêt de cette réaction est la création d'une liaison C-C par addition plutôt que par substitution nucléophile où c'est une liaison C-N qui est créée.

---

[43] Babad, E.; Carruthers, N. I.; Jaret, R. S.; Steinman, M. *Synthesis* **1988**, *12*, 966–968. https://doi.org/10.1055/s-1988-27768.
[44] Cioc, R. C.; van der Niet, D. J. H.; Janssen, E.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7808–7813. https://doi.org/10.1002/chem.201500210.

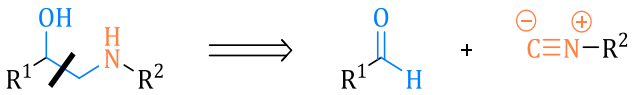
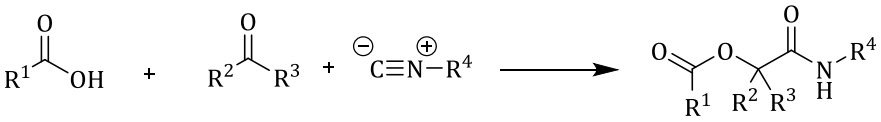


Schéma 157 : Rétrosynthèse formation liaison C-C

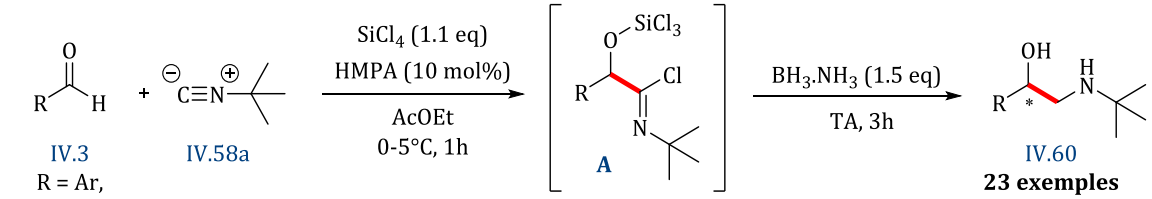
Les auteurs se sont fortement inspirés des travaux de Denmark et Fan qui ont rapporté la première synthèse énantiosélective de type Passerini catalysée par une base de Lewis pour l'obtention de β-hydroxyamides[45,46]. Cette réaction est dite de type Passerini car, si la réaction classique fait intervenir trois composants (isonitrile, aldéhyde ou cétone et acide carboxylique) que l'on retrouve dans le produit final dans le but d'obtenir des α-acyloxy amides (Schéma 158), Denmark et Fan ont montré que le tétrachlorosilane pouvait jouer le rôle de substrat acide en tant qu'acide de Lewis faible et que celui-ci pouvait être activé par une base de Lewis de type phosphoramide[47].



IV.56 IV.57 IV.58 IV.59

Schéma 158 : Schéma classique de la réaction de Passerini

En reprenant les travaux de Denmark et Fan, Cioc *et al* ont apporté une valeur ajoutée permettant l'accès à des *β*-aminoalcools en deux étapes « one pot » *via* la réduction *in situ* de l'intermédiaire « *α*-trichlorosilyloxyimidoyl chloride ». Si plusieurs essais ont été réalisés avec différents types d'isonitriles, la majorité des essais ont été effectué avec le *tert*-butyl isonitrile étant donné que cette fonction apparait dans de nombreux produits d'intérêt pharmaceutique (cf. Terbutaline et Salbutamol). Divers aldéhydes ont permis d'obtenir une grande gamme d'aminoalcools avec des rendements allant de 44 à 93% (Schéma 159).



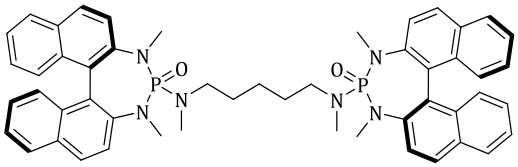
IV.3 R = Ar, Hétéroar, Alk — IV.58a — **A** — IV.60 **23 exemples 44-93%**

Schéma 159 : Synthèse développée par Cioc et al

Il est important de noter que les auteurs ont travaillé majoritairement sur la synthèse racémique de cette réaction en utilisant du HMPA comme base de Lewis. Seul un

[45] Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825–7827. https://doi.org/10.1021/ja035410c.
[46] Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676. https://doi.org/10.1021/jo050549m.
[47] (a) Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199–6200. https://doi.org/10.1021/ja016017e. (b) Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407. https://doi.org/10.1021/ja0282947. (c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800–7801. https://doi.org/10.1021/ja035448p.

exemple a été décrit pour la synthèse énantiosélective à partir du benzaldéhyde. En utilisant la bis-phosphoramide de Denmark comme ligand, le *β*-aminoalcool correspondant a été obtenu avec un rendement de 79% et un *ee* de 99% (*R*).



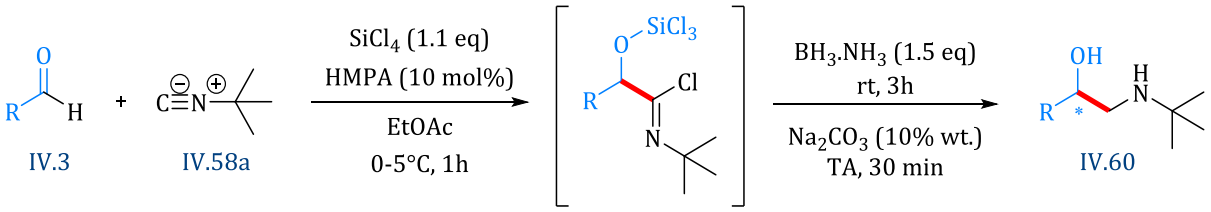
Ligand de Denmark

II.2. Synthèse racémique

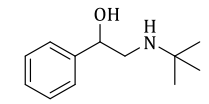
La synthèse racémique a été développée en utilisant les conditions établies par Cioc *et al*. Ainsi, nous avons pu synthétiser différents types de *β*-aminoalcools. Les aldéhydes utilisés sont principalement des dérivés du benzaldéhyde avec des groupements plus ou moins électroattracteurs ou électrodonneurs sur les positons *ortho*, *meta* et *para*. Les rendements obtenus sont compris entre 49 et 100% (Tableau 25).

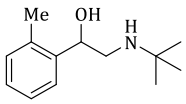
De manière générale, il n'y a pas de grande influence des substituants situés sur le noyau aromatique du benzaldéhyde, même si on note une diminution significative des rendements lorsque les aldéhydes sont substitués par des chaînes aliphatiques.

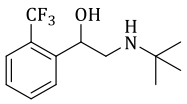
Tableau 25 : Produits obtenus lors de la synthèse racémique

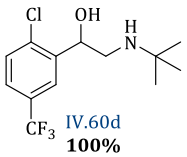


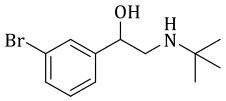
IV.3 IV.58a IV.60

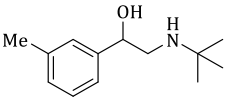

IV.60a
89%

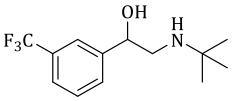

IV.60b
85%

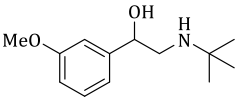

IV.60c
71%

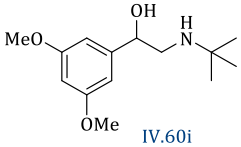

IV.60d
100%

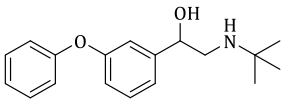

IV.60e
94%

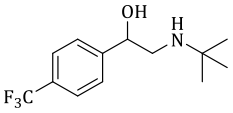

IV.60f
90%

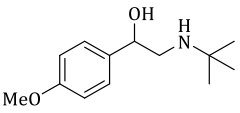

IV.60g
92%

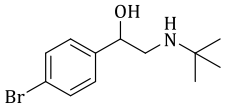

IV.60h
93%

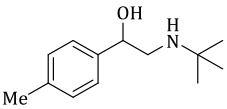

IV.60i
68%

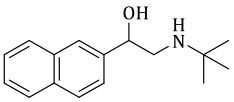

IV.60j
87%

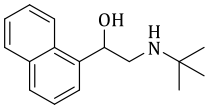

IV.60k
86%

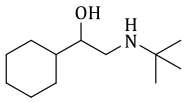

IV.60l
60%

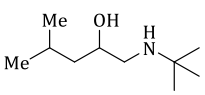

IV.60m
75%

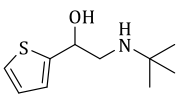

IV.60n
89%

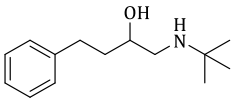

IV.60o
62%


IV.60p
100%


IV.60q
52%


IV.60r
64%


IV.60s
71%


IV.60t
49%

II.3. Synthèse énantiosélective

II.3.1. Optimisation de la réaction

Les conditions de réaction préalablement utilisées pour la synthèse racémique ont été employées pour réaliser la synthèse énantiosélective. Différents types de ligands ont été testés et leurs structures sont décrites ci-dessous (Figure 47) :

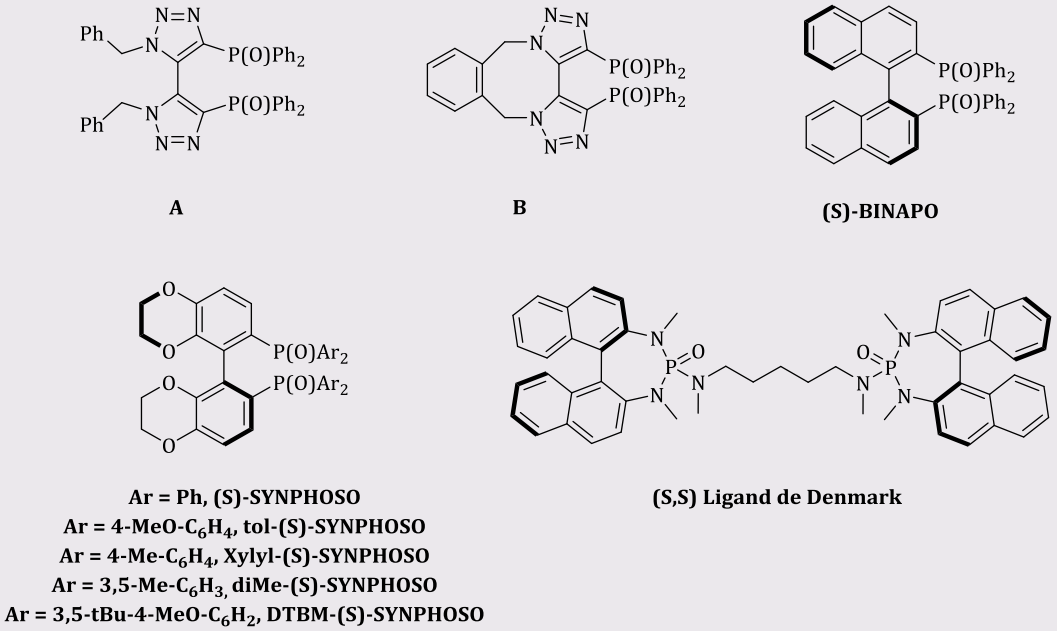
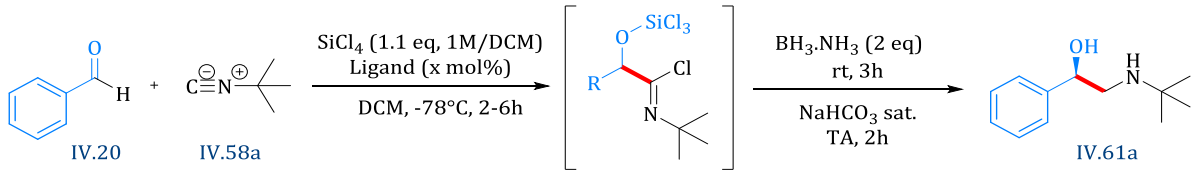


Figure 47 : Ligands utilisés pour la synthèse énantiosélective

Les ligands **A** et **B** sont des dérivés d'oxydes de bis-(triazolyl)phosphines qui ont été synthétisés et étudiés au laboratoire lors d'une thèse précédente. Le *(S)*-BINAPO ainsi que les dérivés du *(S)*-SYNPHOSO sont des ligands classiques utilisés en catalyse asymétrique qui ont déjà fait leur preuve dans de nombreuses réactions. Enfin, le ligand de Denmark, a déjà été utilisé avec succès dans des réactions de type Passerini. Notons que tous ces oxydes de phosphines, présentent une chiralité axiale. Le ligand de Denmark, qui est un bis-phosphoramide, combine plusieurs types de chiralité axiale, mais sa plus grande différence est la distance séparant les motifs coordinant.

L'optimisation de la réaction a été menée sur une échelle de 0.75 mmol de benzaldéhyde, de 1.3 équivalent de *tert*-butyl isonitrile et en présence de 5 mol% de ligand. L'isonitrile est introduit goutte à goutte sur une durée de 15 min. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 26 ci-dessous :

Tableau 26 : Optimisation de la synthèse énantiosélective



Entrées	Ligands	Temps d'ajout	Rdt isolé	*re* (%)
1	A (5 mol%)	15 min	62%	63:37
2	B (5 mol%)	15 min	62%	54:46

Entrées	Ligands	Temps d'ajout	Rdt isolé	*re* (%)
3	BINAPO (5 mol%)	15 min	41%	58:42
4	*(S)*-SYNPHOSO (5 mol%)	15 min	70%	50:50
5	tol-*(S)*-SYNPHOSO (5 mol%)	15 min	55%	52:48
6	xylyl-*(S)*-SYNPHOSO (5 mol%)	15 min	60%	48:52
7	diMe-*(S)*-SYNPHOSO (5 mol%)	15 min	69%	47:53
8	DTBM-*(S)*-SYNPHOSO (5 mol%)	15 min	59%	49:51
9	Ligand de Denmark (5 mol%)	15 min	60%	90:10
10	Ligand de Denmark (5 mol%)	4h	61%	97:3
11	Ligand de Denmark (3 mol%)	4h	77%	96:4
12	Ligand de Denmark (1 mol%)	4h	62%	89:11

Dans les deux premiers cas où la réaction est catalysée par les oxydes de bis-triazolylphosphines (entrées 1 et 2), les rendements sont de 62% mais les ratios énantiomériques ne sont pas satisfaisants. La réaction catalysée par le BINAPO (entrée 2) donne un rendement de 41% avec un *re* de 58:42. Nous avons ensuite testé le SYNPHOSO ainsi que quelques-uns de ses analogues mais les ratios énantiomériques obtenus étaient globalement de 50% soit un mélange pratiquement racémique (entrées 4 à 8).
Pour l'ensemble des oxydes de phosphines testés, nous nous rendons compte que les meilleurs rapports rdt/*re* sont obtenus avec les bis-triazolylphosphines synthétisés dans notre laboratoire. Cela étant probablement dû à la présence des azotes qui augmentent la basicité du ligand, le caractère base de Lewis est alors plus fort dans ce cas. Nous nous sommes donc intéressés au ligand de Denmark, un bis-phosphoramide, connu pour être une base de Lewis forte.
Comme attendu, l'utilisation du ligand de Denmark a permis d'augmenter considérablement le ratio énantiomérique (entrée 9). Encouragés par ce résultat, nous avons augmenté le temps d'ajout de l'isonitrile jusqu'à 4h et nous avons pu obtenir un *re* de 97:3 (entrée 10). Une diminution de la quantité de ligand passant par 3 mol% (entrée 11) puis 1 mol% (entrée 12) n'aura pas permis d'augmenter le ratio énantiomérique.

Bilan :
Les meilleurs ratios énantiomériques ont été obtenus avec le ligand de Denmark. Le meilleur *re* a certes été obtenu avec 5 mol% de ligand mais pour la suite des réactions

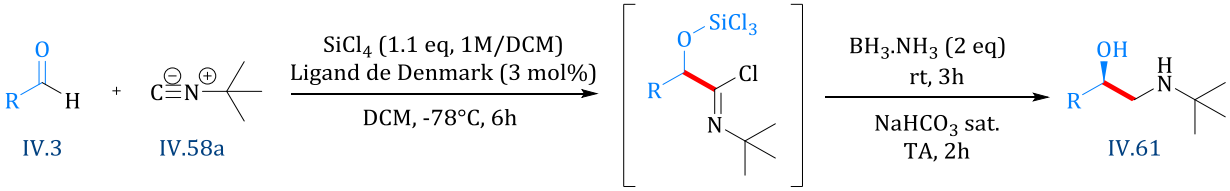
nous avons décidé d'utiliser 3 mol% de catalyseur, puisque c'est dans ces conditions que nous avons obtenu le meilleur rapport rdt/*re*.

II.3.2. Application de la réaction à différents substrats

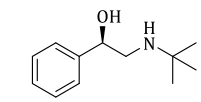
II.3.2.1. Diversification des aldéhydes

Une fois les conditions optimisées nous les avons appliquées à différents substrats en utilisant 0.75 mmol des différents aldéhydes. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 27.

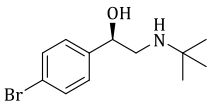
Tableau 27 : Application de la synthèse énantiosélective à différents aldéhydes



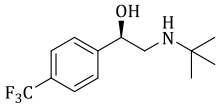
IV.3 + IV.58a → IV.61



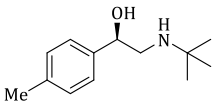
IV.61a
77%
***re* 96:4**



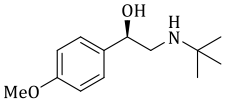
IV.61b
76%
***re* 6.5:93.5**



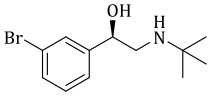
IV.61c
73%
***re* 96.5:3.5**



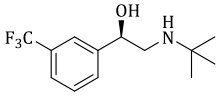
IV.61d
75%
***re* 98.5:1.5**



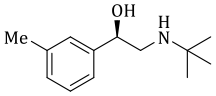
IV.61e
74%
***re* 91:9**



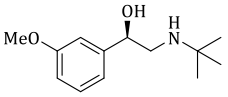
IV.61f
80%
***re* 86:14**



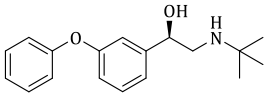
IV.61g
78%
***re* 84.5:14.5**



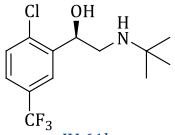
IV.61h
73%
***re* 93.5:6.5**



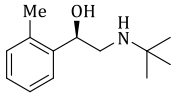
IV.61i
74%
***re* 92:8**



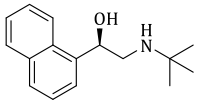
IV.61j
77%
***re* 96:4**



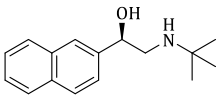
IV.61k
70%
***re* 96:4**



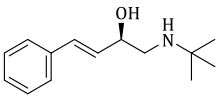
IV.61l
71%
***re* 97.5:2.5**



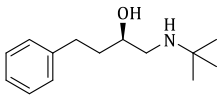
IV.61m
70%
***re* 96.5:3.5**



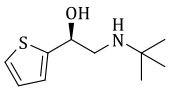
IV.61n
79%
***re* 87:13**



IV.61o
72%
***re* 9:91**



IV.61p
68%
***re* 91.5:8.5**



IV.61q
72%
***re* 75:25**

Les aldéhydes aromatiques substitués en position *ortho* par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs plus ou moins volumineux donnent de bons rendements (70-76%) et d'excellents *re* (>96:4). Lorsque ceux-ci sont substitués en position *meta* par des groupements électrodonneurs (**IV.61h-j**) les ratios énantiomériques restent tout aussi bons (>92:2) mais lorsque des groupements électroattracteurs tel qu'un trifluorométhyle ou un brome sont employés, nous observons une chute de ce ratio. En ce qui concerne la substitution des dérivés aromatiques en position *para*, les *re* sont respectivement de 94:4 et de 97:3 pour des

substituants électroattracteurs tels que le brome et le trifluorométhyle alors qu'il est de 99:1 lorsque l'aromatique est substitué par un méthyle, très électrodonneur par effet inductif. Un groupement électrodonneur mésomère tel qu'un méthoxy entraine une diminution de ce ratio. La substitution des aldéhydes par des chaînes aliphatiques ou éthyléniques (**IV.61o-p**) donne des *re* plus modérés de 91:9 et 92:2.
De manière générale, les rendements obtenus pour les aldéhydes aromatiques sont bons tandis que ceux substitués par des chaines aliphatiques sont plutôt modérés.

II.3.2.2. Diversification des isonitriles

Nous avons étendu la réaction optimisée à quelques isonitriles commerciaux : benzyle, cyclohexyle et isopropyle. La synthèse racémique a donné les *β*-aminoalcools avec des rendements très modérés allant de 35 à 53% (Schéma 160). Si dans le cas du cyclohexyle et de l'*iso*-propyle les résultats obtenus ont été exploitables, cela n'a pas été le cas avec le benzyle où nous avons obtenu un lot impur.

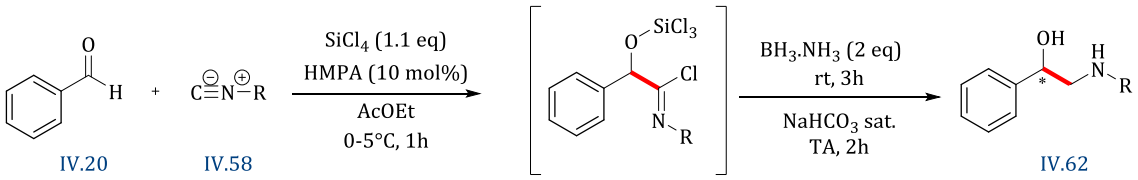
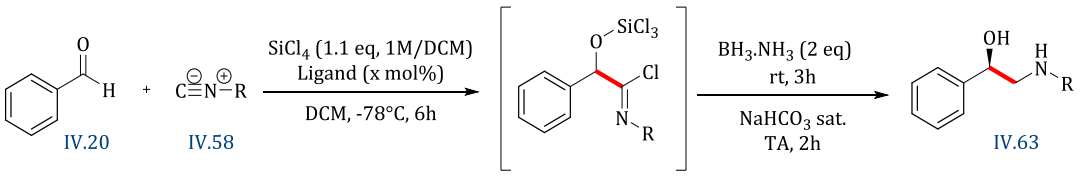
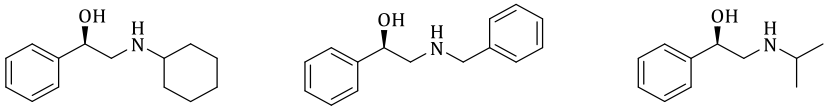


Schéma 160 : Synthèse racémique avec diversification des isonitriles

La synthèse énantiosélective a ensuite été appliquée et a donné les résultats regroupés dans le Tableau 28 suivant :

Tableau 28 : Application de la synthèse énantiosélective à différents isonitriles





IV.63a	IV.63b	IV.63c
34%	-	**39%**
***re* 62.5:37.5**		***re* nd**

Les synthèses à partir des cyclohexyle et *iso*-propyle isonitriles ont donné de faibles rendements respectivement de 34% et de 39% avec des ratios énantiomériques très modérés et non défini dans le cas de l'*iso*-propyle. Dans le cas du dérivé de type benzyle, on obtient le même résultat que celui observé dans le cas de la synthèse racémique, le composé n'a donc pas été caractérisé.

Bilan :
Les réactions effectuées à partir du *tert*-butyl isonitrile ont donné accès à un panel d'aminoalcools avec des rendements compris entre 60 et 79%. Toutefois, la diversification apportées à partir des isonitriles n'aura pas permis d'obtenir d'aussi bons rendements et *re*.

II.3.3. Application à des substrats d'intérêts pharmaceutiques

La méthode de synthèse énantioselective d'aminoalcoools développée ci-dessus a ensuite été appliquée à la préparation de molécules d'intérêts pharmaceutiques présentés précédemment, à savoir, la Terbutaline et le Salbutamol. Les essais ont d'abord été réalisés sur une échelle de 0.75 mmol avant d'être appliqués à une plus grande quantité en fonction des résultats obtenus.

II.3.3.1. Synthèse de la Terbutaline

La terbutaline peut être obtenue en deux étapes à partir du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde puis déméthylation par réaction avec du tribromure de bore. La première étape correspondant à la réaction de type Passerini catalysée par le ligand de Denmark a donné le précurseur **IV.61r** avec un rendement de 69% et un *re* de 56:44 (Schéma 161).

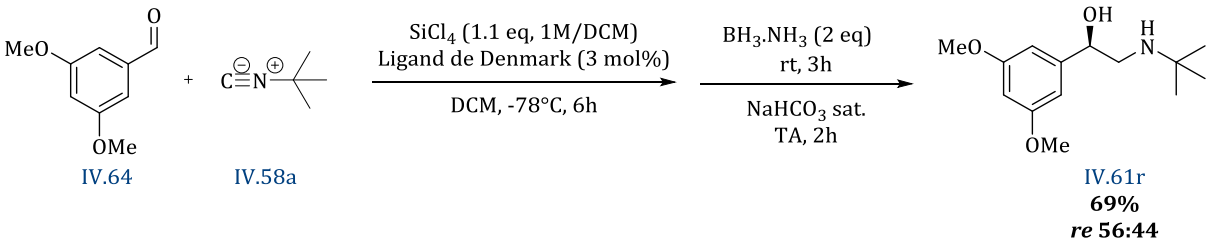


Schéma 161 : Synthèse du précurseur de la terbutaline

Bien que la synthèse énantiosélective des dérivés substitués en position *meta* aient donné des *re* supérieurs à 85:15, dans ce cas où deux substituants sont présents sur les positions *meta*, on observe une véritable chute des ratios énantiomériques.

Etant donné les résultats obtenus nous n'avons pas étendu cette synthèse à une plus grande échelle.

II.3.3.2. Synthèse du précurseur du Salbutamol

Le 2,2-diméthyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxine-6-carbaldéhyde **IV.68** a été synthétisé en trois étapes suivant les conditions utilisées par Meier *et al*[48] et selon le schéma réactionnel donné ci-dessous (Schéma 162):

[48] Gisch, N.; Balzarini, J.; Meier, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1658–1667. https://doi.org/10.1021/jm0613267.

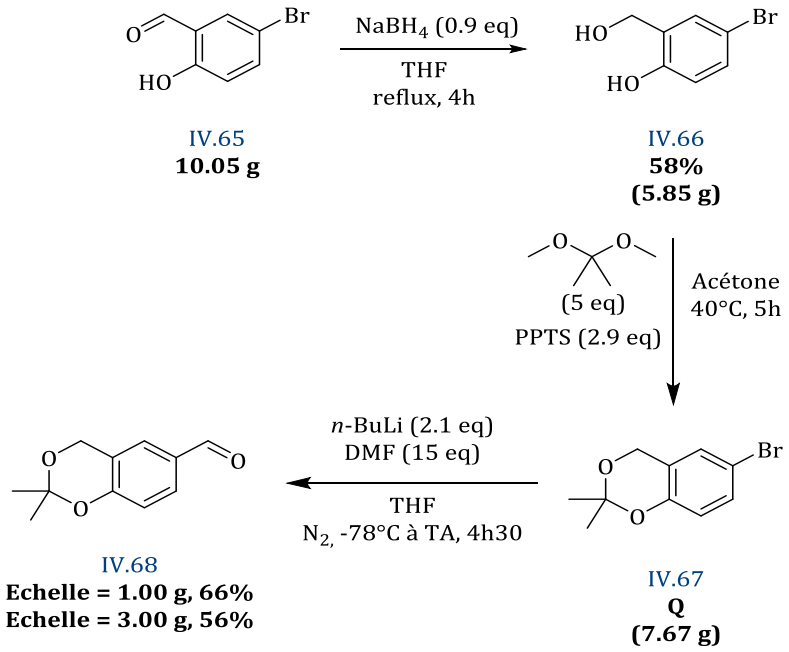


Schéma 162 : Synthèse de l'aldéhyde, précurseur du salbutamol

L'étape suivante correspond à la synthèse énantiosélective de type Passerini dans les conditions optimisées. Le précurseur **IV.61s** du Salbutamol est obtenu avec un rendement de 71% et un *re* de 5:95 lorsque la réaction est effectuée sur une échelle de 0.75 mmol (Schéma 163).

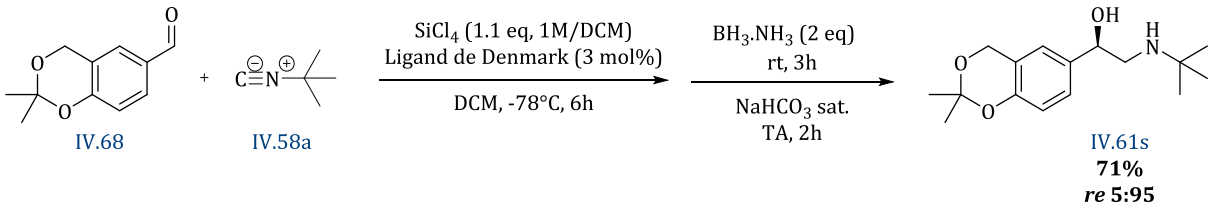


Schéma 163 : Synthèse du Salbutamol benzo-1,3-dioxane (échelle 0.75 mmol)

Etant donné le très bon ratio énantiomérique obtenu, nous avons appliqué la synthèse à une échelle de 5.00 mmol et en diminuant la quantité de catalyseur à 1 mol%. Dans ce cas, le temps d'ajout de l'isonitrile a été augmenté à 8 heures et la réaction est restée sous agitation pendant 24h à -78 °C. Le précurseur **IV.61s** du Salbutamol a ainsi été obtenu avec un rendement acceptable de 68% et un *re* de 2:98 (Schéma 164).

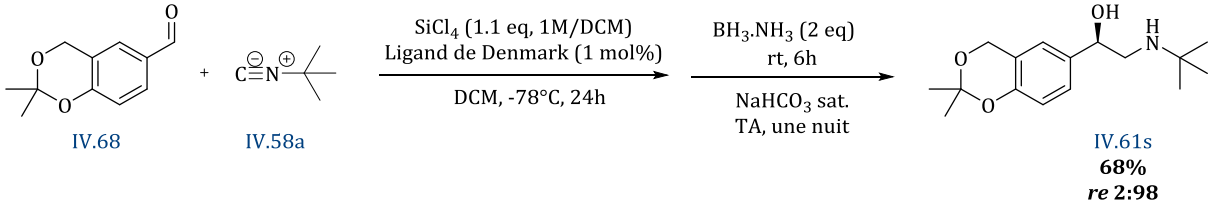
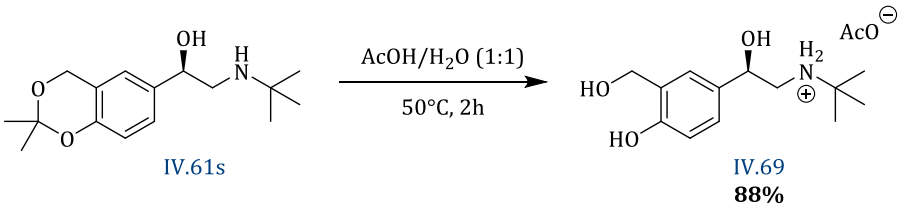


Schéma 164 : Synthèse du Salbutamol benzo-1,3-dioxane (échelle 5.00 mmol)

L'hydrolyse de la fonction acétonide en condition douce dans un mélange (1 :1) d'acide acétique/eau à 50 °C pendant 2h, nous a permis d'obtenir le sel correspondant du Salbutamol **IV.69** avec un rendement de 88% sans perte de selectivité (Schéma 165).



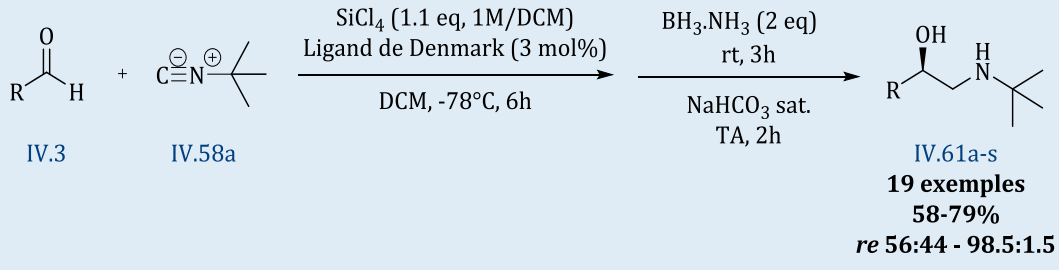
IV.61s — IV.69 **88%**

Schéma 165 : Synthèse du Salbutamol acétate

Bilan :
Si la synthèse du précurseur de la Terbutaline n'a pas donné de résultat concluant quant au ratio énantiomérique, la synthèse du précurseur du Salbutamol a donné un très bon résultat. Elle nous a permis de synthétiser ce composé d'intérêt pharmaceutique sous forme de sel d'acétate avec un bon rendement de 88%.

IV. Conclusion du chapitre 4

Ce chapitre avait pour but de développer une voie de synthèse énantiosélective des *β*-aminoalcools à partir d'oxydes de phosphines chiraux. La réaction principale, réalisée à partir de *tert*-butyl isonitrile, a permis l'obtention d'une grande famille d'aminoalcools avec des rendements et ratio énantiomériques de modérés à excellents. La réaction a également été réalisée sur des précurseurs de composés d'intérêts pharmaceutique, et si dans le cas de la Terbutaline le *re* obtenu était faible (56:44), le précurseur du Salbutamol a donné un bon *re* de 5:95. La synthèse a pu être appliquée sur une échelle de 5.00 mmol avec une augmentation du *re* à 2:98.



IV.3 — IV.58a — IV.61a-s **19 exemples** **58-79%** ***re*** **56:44 - 98.5:1.5**

Schéma 166 : Synthèse énantiosélective de β-aminoalcools à partir de tert-butyle isonitrile

Des essais supplémentaires associés à d'autres isonitriles moins encombrés n'auront pas permis d'isoler les composés associés dans tous les cas. En effet, seul le cyclohexyle a donné un résultat exploitable.

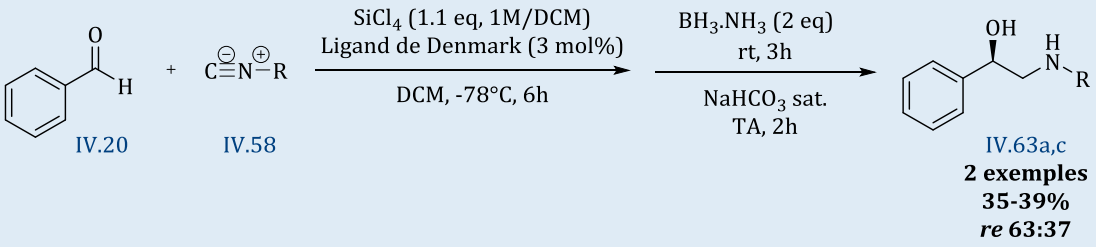


Schéma 167 : Synthèse énantiosélective de β-aminoalcools à partir de divers isonitriles

Cette voie de synthèse nous a permis l'obtention du *(R)*-Salbutamol acétate avec un rendement de 88%.

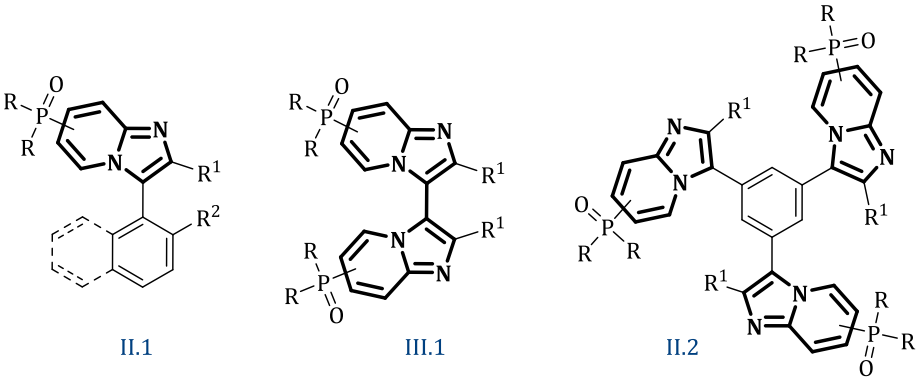
Rappel des références

1. Ayad, T.; Gernet, A.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4385–4418. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.06.042.
2. Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638. https://doi.org/10.1002/anie.200604943.
3. Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227–5252. https://doi.org/10.1021/cr800421c.
4. Jensen, W. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22. https://doi.org/10.1021/cr60311a002.
5. (a) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050. https://doi.org/10.1002/adsc.200404087. (b) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, *2*, 174–194. https://doi.org/10.1055/s-0029-1219157. (c) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. - An Asian J.* **2014**, *9*, 2720–2734. https://doi.org/10.1002/asia.201402109.
6. Yan, W.; Shi, X.; Zhong, C. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 904–914. https://doi.org/10.1002/ajoc.201300048.
7. Fuchter, M. J. *Chem. - A Eur. J. Eur. J.* **2010**, *16*, 12286–12294. https://doi.org/10.1002/chem.201001120.
8. Candish, L.; Nakano, Y.; Lupton, D. W. *Synthesis (Stuttg).* **2014**, *46*, 1823–1835. https://doi.org/10.1055/s-0033-1338653.
9. Oestreich, M.; Rendler, S. *Synthesis (Stuttg).* **2005**, 1727–1747. https://doi.org/10.1055/s-2005-869949.
10. (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891. https://doi.org/10.1021/cr010043d. (b) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511–4574. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.087. (c) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005–1018. https://doi.org/10.1021/ar900271g. (d) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674. https://doi.org/10.1021/cr900291g. (e) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78. https://doi.org/10.1039/c1cs15174f.
11. Kotani, S.; Ito, M.; Nozaki, H.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6430–6433. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.067.
12. Nakajima, M.; Kotani, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157–159. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.168.
13. (a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244–6251. https://doi.org/10.1021/jo960211f. (b) Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043–2047. https://doi.org/10.1021/jo991533x. (c) Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolo, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340–8347. https://doi.org/10.1021/jo001207d.
14. Simonini, V.; Benaglia, M.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 561–564. https://doi.org/10.1002/adsc.200700564.
15. Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W. Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798–13802. https://doi.org/10.1002/anie.201308112.
16. Laborde, C.; Wei, M. M.; Van Der Lee, A.; Deydier, E.; Daran, J. C.; Volle, J. N.; Poli, R.; Pirat, J. L.; Manoury, E.; Virieux, D. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 12539–12545. https://doi.org/10.1039/c5dt02197a.
17. Sevrain, N.; Volle, J. N.; Pirat, J. L.; Ayad, T.; Virieux, D. *European J. Org. Chem.* **2018**, 2267–2272. https://doi.org/10.1002/ejoc.201800317.
18. Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404–7405. https://doi.org/10.1021/ja9606539.
19. Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Synlett* **2006**, 1116–1118. https://doi.org/10.1055/s-2006-939725.
20. Denmark, S. E.; Pham, S. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5045–5055. https://doi.org/10.1021/jo034092x.
21. Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602–4605. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.05.065.
22. Rossi, S.; Benaglia, M.; Genoni, A.; Benincori, T.; Celentano, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 158–166. https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.009.
23. Dogan, Ö.; Tan, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1348–1353. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.10.013.

24. Rossi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Genoni, A.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 848–854. https://doi.org/10.1002/adsc.201100122.
25. Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 7992–7995. https://doi.org/10.1002/chem.201100917.
26. Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Synlett* **2013**, *25*, 631–641. https://doi.org/10.1055/s-0033-1340600.
27. Zhang, P.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 11054–11058. https://doi.org/10.1002/anie.201305846.
28. Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461–3464. https://doi.org/10.1002/anie.201209848.
29. Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4309–4311. https://doi.org/10.1039/b807529h.
30. Sugiura, M.; Sato, N.; Sonoda, Y.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. - An Asian J.* **2010**, *5*, 478–481. https://doi.org/10.1002/asia.200900450.
31. Ohmaru, Y.; Sato, N.; Mizutani, M.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4562–4570. https://doi.org/10.1039/c2ob25338k.
32. Zhang, P.; Liu, J.; Wang, Z.; Ding, K. *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 100–105. https://doi.org/10.1016/S1872-2067(14)60241-2.
33. Solladié-Cavallo, A.; Bencheqroun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5831–5834. https://doi.org/10.1021/jo00048a011.
34. Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1649–1652. https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00086-R.
35. Azizi, N.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649–3651. https://doi.org/10.1021/ol051220q.
36. McCluskey, A.; Leitch, S. K.; Garner, J.; Caden, C. E.; Hill, T. A.; Odell, L. R.; Stewart, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8229–8232. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.088.
37. Mancilla, G.; Femenía-Ríos, M.; Macías-Sánchez, A. J.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11732–11737. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.099.
38. Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1546–1550. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.100.
39. Khaksar, S.; Heydari, A.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H. R. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 106–110. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.10.003.
40. Ehlers, V. D.; Bercher, H.; Grisk, A. *J. für Prakt. Chemie* **1973**, *315*, 1169–1174.
41. Kumar, P.; Upadhyay, R. K.; Pandey, R. K. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 3955–3959. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.11.005.
42. Tanis, S. P.; Evans, B. R.; Nieman, J. A.; Parker, T. T.; Taylor, W. D.; Heasley, S. E.; Herrinton, P. M.; Perrault, W. R.; Hohler, R. A.; Dolak, L. A.; Hester, R.; Seest, E. P. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 2154–2182. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.07.017.
43. Babad, E.; Carruthers, N. I.; Jaret, R. S.; Steinman, M. *Synthesis* **1988**, *12*, 966–968. https://doi.org/10.1055/s-1988-27768.
44. Cioc, R. C.; van der Niet, D. J. H.; Janssen, E.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7808–7813. https://doi.org/10.1002/chem.201500210.
45. Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825–7827. https://doi.org/10.1021/ja035410c.
46. Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676. https://doi.org/10.1021/jo050549m.
47. (a) Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199–6200. https://doi.org/10.1021/ja016017e. (b) Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407. https://doi.org/10.1021/ja0282947. (c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800–7801. https://doi.org/10.1021/ja035448p.
48. Gisch, N.; Balzarini, J.; Meier, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1658–1667. https://doi.org/10.1021/jm0613267.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif de ces travaux de thèse consistait en l'élaboration de nouveaux systèmes de ligands phosphorés comportant un motif imidazo[1,2-*a*]pyridine et présentant une chiralité axiale. Ces systèmes seraient ensuite exploités dans des réactions de catalyse asymétrique.



II.1 III.1 II.2

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines sur les positions 3, 5 et 6. Pour cela, une étude méthodologique a été menée sur la position 3, seule position étudiée jusque-là pour ce genre de réaction, les phosphorylations des positions 5 et 6 étant donc inédites pour ces substrats.
Inspirés des travaux de thèse précédent du Dr. N. Sevrain sur la phosphorylation des indolizines, nous avons développé une méthode de synthèse par couplage d'Hirao pallado-catalysé. Ainsi, plusieurs composés phosphorylés ont été synthétisés sur les positions 5 et 6 tandis que sur la position 3 seules les réactions avec le phosphite de diéthyle et l'oxyde de diphénylphosphine ont donné accès aux composés phosphorylés correspondants (Figure 48).

Chapitre 1 : Phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

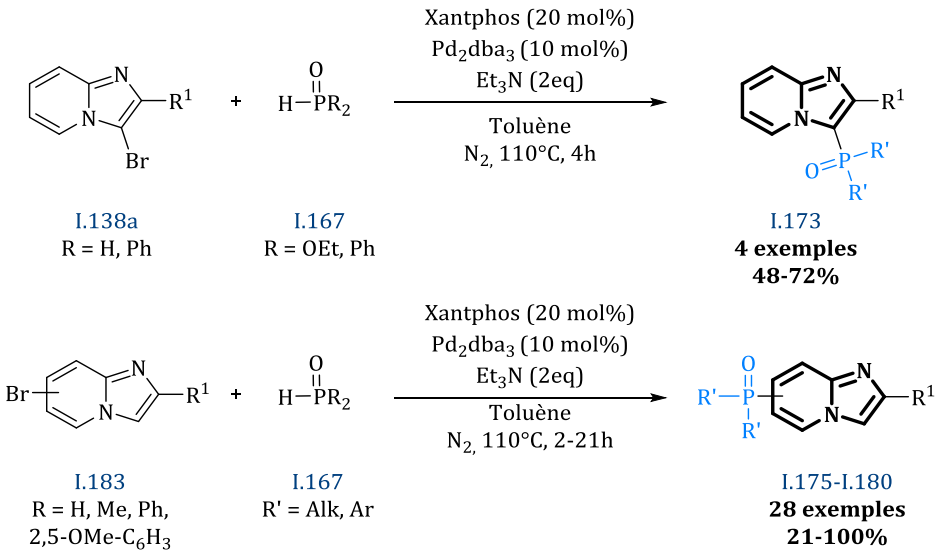


Figure 48 : Récapitulatif des résultats de la phosphorylation des imidazo[1,2-a]pyridines

Le deuxième chapitre de cette thèse était consacré à la synthèse de système à chiralité axiale (atropochirale et de type « propeller ») toujours avec un motif imidazo[1,2-*a*]pyridine. Les composés ciblés ont été obtenus par activation C-H de la position 3 des imidazopyridines avec un certain succès. Toutefois, la réaction s'est avérée très sensible à l'encombrement stérique. Si la synthèse de composés atropochiraux a été mise en évidence sur un seul exemple, l'arylation de dérivés phosphorés a pu être globalement réalisée avec de bons rendements sur les oxydes de phosphines.
La synthèse établie pour l'arylation a été appliquée à la triarylation des imidazopyridines à partir de tribromobenzène et nous avons ainsi pu synthétiser des nouveaux systèmes de tripodes pouvant présenter une chiralité axiale en hélice de type « propeller » (Figure 49). La géométrie des tripodes est encore étudiée au laboratoire afin de pouvoir déterminer si les systèmes peuvent présenter un encombrement suffisant pour être chiraux (mais racémique dans notre cas). Ce sont des molécules que l'on peut qualifier de flexi-rigides. Elles possèdent, en effet, certains degrés de liberté mais qui restent limités par rapport à des chaines alkyles.

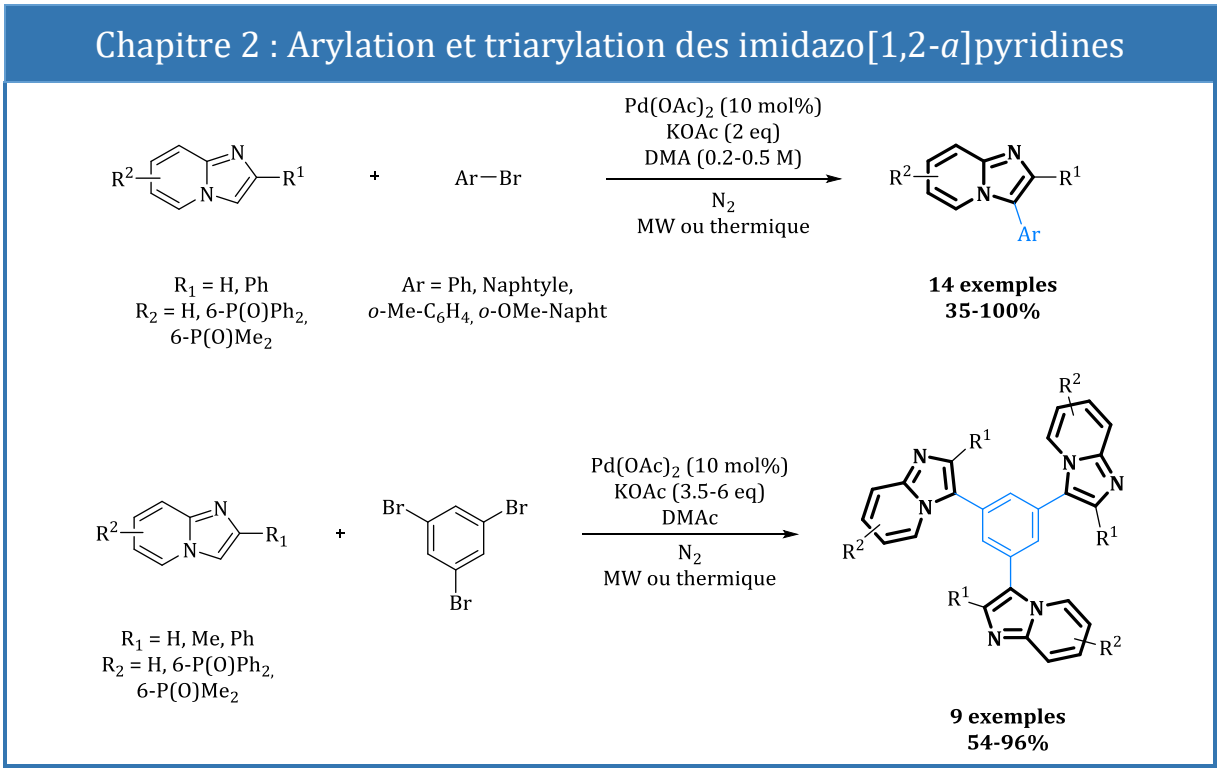


Figure 49 : Récapitulatif des résultats des arylations et des triarylations

Une des applications envisagées pour les tripodes est la complexation des cations divers notamment des Lanthanides et donc d'obtenir les polymères de coordination correspondant de type MOF (Metal Organic Framework). Si nous pouvons accéder à de tels systèmes poreux, il est très probable que nous ayons un système adaptatif, c'est-à-dire capable d'adapter la taille des pores en fonction de la nature de l'invité.
Nous avons aussi vérifié que les réactions de *N*-alkylation sur la partie imidazole étaient possibles dans le but de pouvoir générer des carbènes « anormaux ». Nous avons

déterminé une méthode de N-alkylation en nous inspirant de la littérature[1] d'abord sur des composés simples puis nous l'avons appliquée à la tri-*N*-alkylation des tripodes (Figure 50).
Nous avons fait quelques essais de réaction pour la formation de carbènes anormaux en nous inspirant des quelques publications existantes dans la littérature[2,3] mais sans succès. D'autres voies alternatives permettant d'accèder à ce type de structure sont actuellement étudiées au laboratoire.

Chapitre 2 : Perspectives

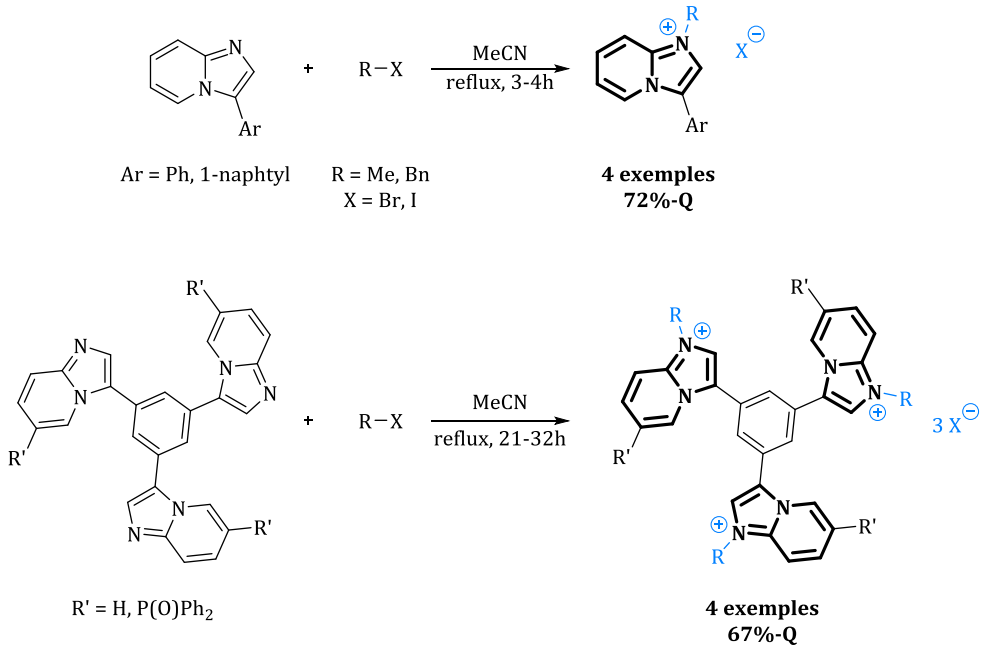


Figure 50 : N-alkylation des composés arylés et des tripodes

Dans le troisième chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse de systèmes atropochiraux de type bis-imidazopyridines. Peu étudié, différentes méthodes de synthèses ont été entreprises pour pouvoir obtenir ce type de dimère. C'est probablement la partie la plus frustrante de notre travail. En effet dans les travaux précédents de l'équipe sur des bisindolizines, cette réaction de dimérisation était la plus facile à réaliser. Pour les imidazopyridines, malgré la multitude d'essais réalisés, cette réaction s'est montrée à la fois très peu générale, très sensible à l'encombrement stérique et à la nature des substituants. Nous avons toutefois pu obtenir quelques représentants des produits cibles mais avec de faibles rendements.

[1] Özdemir, A.; Gökoğlu, E.; EsraYılmaz; Yalçın, E.; Gökoğlu, E.; Seferoğlu, Z.; Tekinay, T. *Luminescence* **2017**, *32*, 86–92. https://doi.org/10.1002/bio.3153.
[2] Ke, C. H.; Kuo, B. C.; Nandi, D.; Lee, H. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 4775–4784. https://doi.org/10.1021/om4004219.
[3] Song, G.; Zhang, Y.; Li, X. *Organometallics* **2008**, *27*, 1936–1943. https://doi.org/10.1021/om7011216.

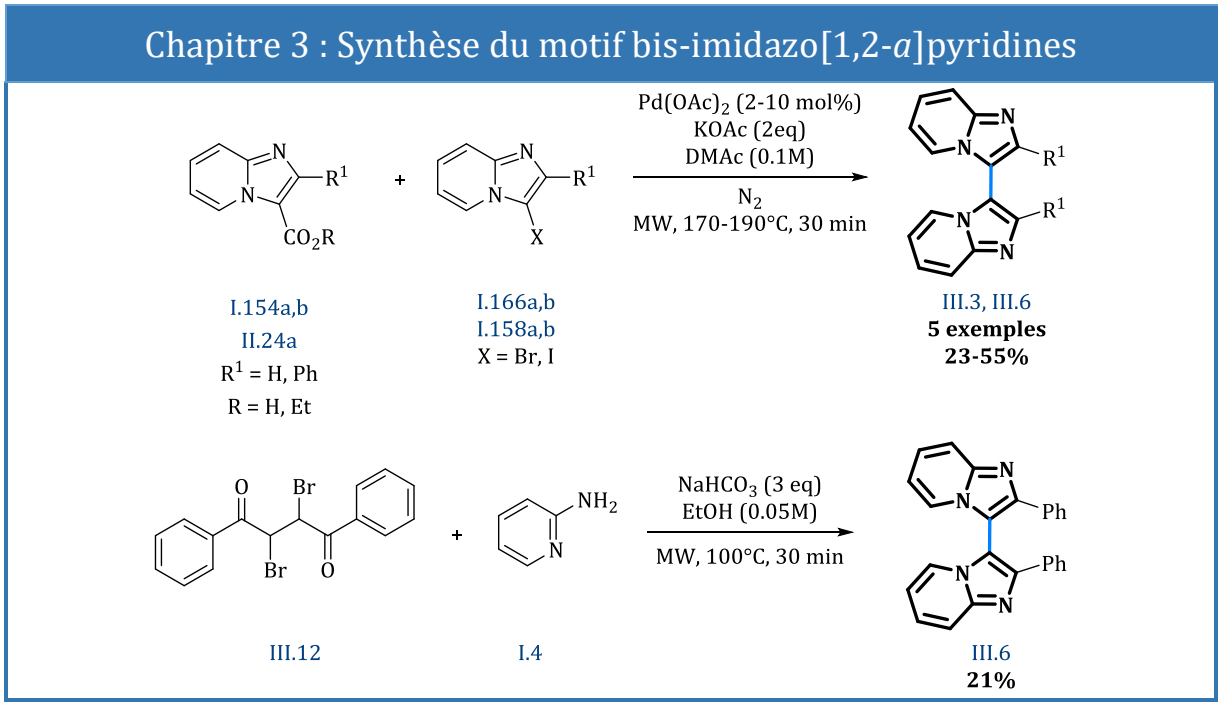


Figure 51 : Récapitulatif des résultats de la synthèse des bis-imidazopyridines

La synthèse des bis-imidazopyridines par réaction avec un alcyne n'a pas permis d'obtenir le dimère souhaité mais nous avons pu mettre en évidence la synthèse d'un autre dimère, la 2',3-diphényl-2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine.

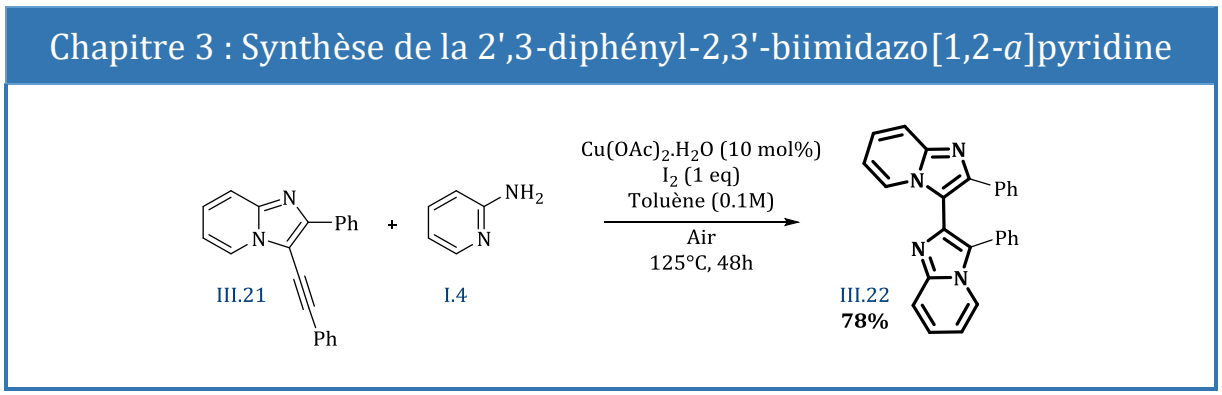


Figure 52 : Synthèse de la 2',3-diphényl-2,3'-biimidazo[1,2-a]pyridine.

Enfin, dans un quatrième chapitre nous avons développé une méthode de synthèse énantiosélective des *β*-aminoalcools catalysée par une base de Lewis de type oxyde de phosphines (Figure 53). Cette synthèse nous a permis d'avoir accès à des composés d'intérêts pharmaceutiques comme le Salbutamol avec de bons excès énantiomériques et applicable à grande échelle.
Notons qu'il aurait été intéressant de tester dans cette synthèse les ligands de type bis-imidazopyridines que nous avions envisagés.

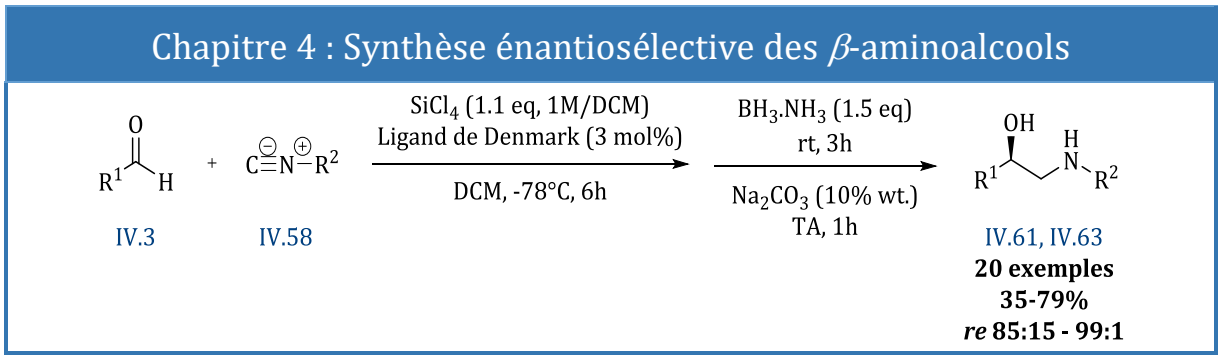
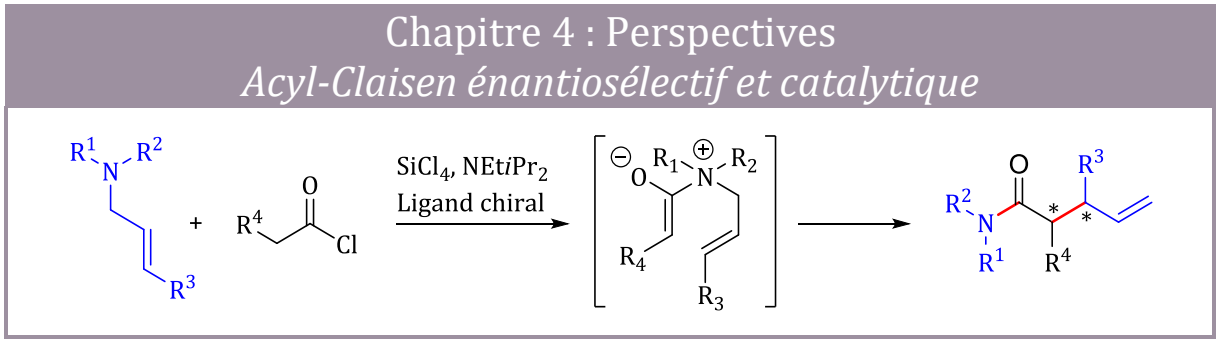


Figure 53 : Synthèse énantiosélective catalysée par le ligand de Denmark

Nous avons pu démontrer que les imidazopyridines sont une excellente plateforme de départ pour introduire des substituants dédiés sur des positions spécifiques.

Plusieurs perspectives peuvent être envisagées :

Pour commencer sur les réactions en lien avec les synthèses énantiosélectives, nous aurions pu envisager d'autres synthèses catalysées par des oxydes de phosphines permettant de contrôler au moins deux centres stéréogènes. Dans cette optique, nous travaillons à l'élaboration d'une synthèse faisant intervenir un réarrangement de type Acyl-Claisen mettant en jeu une amine tertiaire *N*-allylique et un chlorure d'acide[4]. Cette réaction permet de créer jusqu'à deux centres stéréogènes simultanément en parallèle de deux liaisons. Les amines tertaires allyliques sont obtenues aisément par simple réaction d'alkylation ou d'amination réductrice de l'amine secondaire correspondante. Les chlorures d'acides sont quant à eux commerciaux. Les travaux de McMillan[5] ont prouvé que cette réaction était transposable en version asymétrique et catalytique.



En résumé, les composés faisant intervenir une imidazo[1,2-*a*]pyridine sont particulièrement attrayant du fait de leurs propriétés électroniques, leur réactivité quelque fois surprenante et tous les domaines d'applications peu explorés dans lesquels elles pourraient intervenir. Ci-dessous sont rassemblées quelques structures sur lesquelles nous avons travaillé brièvement mais qui mériterait beaucoup plus d'attention (Figure 54).

---

[4] (a) Edstrom, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690–6692. https://doi.org/10.1021/ja00017a060. (b) Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677–3686. https://doi.org/10.1021/jo9600464.

[5] Dong, V. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (10), 2448–2449. https://doi.org/10.1021/ja005925t.

Quelques perspectives sur les imidazopyridines

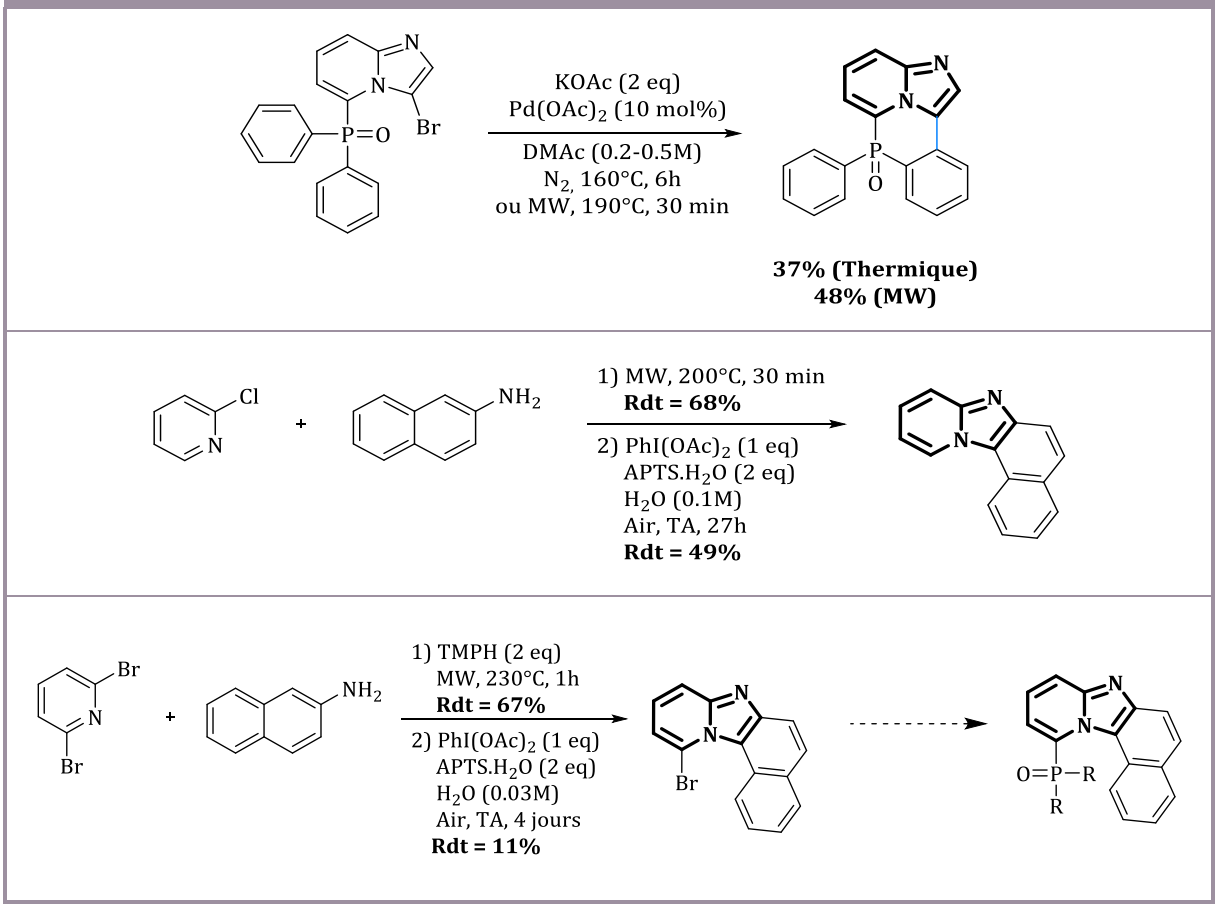


Figure 54 : Quelques perspectives mettant en jeu un noyau imidazo[1,2-a]pyridine

CHAPITRE 5

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX ET ANALYSE DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS

GENERALITIES

^{1}H NMR spectra were recorded on a BRUKER Ultra shield 400 plus (400.13 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform-*d*$_1$ ($CDCl_3$, 7.27 ppm), DMSO-*d*$_6$ ($(CD_3)_2SO$, 2.50 ppm), D_2O (4.79 ppm), acetone-*d*$_6$ (2.05 ppm). Coupling constants are expressed in Hertz (Hz). These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).
^{13}C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central of chloroform-*d*$_1$ ($CDCl_3$, 77.16 ppm), DMSO-*d*$_6$ ($(CD_3)_2SO$, 39.52 ppm), acetone-*d*$_6$ (206.26, 29.84 ppm). Coupling constants are expressed in Hertz (Hz). These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singlet), d (doublet).
^{31}P NMR spectra were recorded on the same instrument at 161.99 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from H_3PO_4 85%. These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singlet), d (doublet).
Mass Spectra (MS): For low- and high-resolution spectra, the spectrometers used were electrospray ionization (ESI) WATERS Micromass Q-Tof spectrometer with as internal reference H_3PO_4 (0.1 % in water/acetonitrile, 1 : 1).
Chromatography Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60 F254 Merck. Visualisation was performed with UV light then phosphomolybdic acid solution or permanganate solution followed by heating as developing agents. Flash Chromatography was performed manually with silica gel 60 Å 35-70 µm SDS or using a CombiFlash Companion/TS with prepacked column (12 to 40 g scale) with 35-70 µm.
HPLC analysis Normal-phase chromatography. The chiral compounds were analyzed by normal-phase-HPLC on a "SHIMADZU LC 20 A Prominence" instrument, fit with "SPD-M20A" UV detection and "prominence diode Array detector" realized between 190 and 700 nm. The analyses are realized to isocratic method with a rate flow between 0.8 and 1.2 ml.min-1. Three chiral Columns were used "CHIRALPAK IA", "CHIRALPAK IB" and "CHIRALPAK IC".

Purification of solvents and reagents
Solvent were purified before use by classical techniques under nitrogen:

- Tetrahydrofuran, toluene, dichloromethane and acetonitrile were obtained from a dry solvent dispenser
- Dimethylacetamide was dried over activated 4 Å molecular sieves

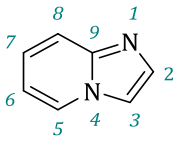
All air and/or water sensitive reactions were carried out under nitrogen atmosphere with dry, freshly distilled solvents and reagents when possible. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

All reactions were monitored by TLC and when it was necessary GC/MS and ^{31}P NMR were used as well.

CHAPITRE 1

SYNTHÈSE ET PHOSPHORYLATION DES IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINES

I. Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines



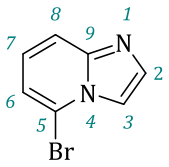
Imidazo[1,2-*a*]pyridine I.1

$C_7H_6N_2$

118.14 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (5.00 g, 53.1 mmol, 1 eq) and chloroacetaldehyde 50%/water (8.1 mL, 63.7 mmol, 1.2 eq) was stirred with 25 mL of butanol for 21h at 110 °C. After completion of the reaction the solvent was evaporated. 150 mL of saturated $NaHCO_3$ was added and the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. Hexane was added to the crude oil and evaporated three times to remove all remaining butanol.
Imidazo[1,2-*a*]pyridine was obtained as a brown oil in 89% yield (m = 5.58 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.64 – 7.59 (m, 2H, H_2, H_8), 7.57 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.15 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.77 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



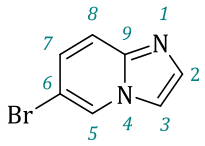
5-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine I.20a

$C_7H_5BrN_2$

197.04 g.mol^{-1}

A mixture of 6-bromo-2-aminopyridine (5.00 g, 28.9 mmol, 1 eq) and chloroacetaldehyde 50%/water (4.5 mL, 34.7 mmol, 1.2 eq) was stirred with 50 mL of ethanol for 15h at reflux. After completion of the reaction 150 mL of saturated $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give the desired product as a brown solid without further purification in 96% yield (m = 5.45 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.80 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.70 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.63 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.09 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^3J_{HH}$ =7.2 Hz, 1H, H_7), 7.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6).



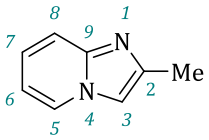
6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine I.20b

$C_7H_5BrN_2$

197.04 g.mol^{-1}

A mixture of 5-bromo-2-aminopyridine (5.00 g, 28.9 mmol, 1 eq) and chloroacetaldehyde 50%/water (4.5 mL, 34.7 mmol, 1.2 eq) was stirred with 50 mL of ethanol for 15h at reflux. After completion of the reaction 150 mL of saturated $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give the desired product as a brown solid without further purification in 90% yield (m = 5.14 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.28 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.63 (d, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_3), 7.56 – 7.54 (m, 1H, H_2), 7.51 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.21 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7).



2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.72a

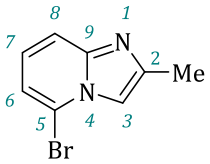
$C_8H_8N_2$

132.17 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (5.00 g, 53.1 mmol, 1 eq), chloroacetone (6.5 mL, 81.5 mmol, 1.5 eq) and K_2CO_3 (15 g, 108.6 mmol, 2 eq) was stirred with 30 mL of absolute ethanol for 24h at reflux. After completion of the reaction the solvent was evaporated and 100 mL of water was added. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.
The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as a brown oil in 56% yield (m = 3.98 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.00 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.47 (dtd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_8), 7.31 (t, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.09 (ddd, $^3J_{HH}$

= 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.69 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.43 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).



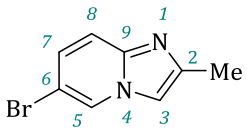
5-bromo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.72b

$C_8H_7BrN_2$

211.06 g.mol^{-1}

A mixture of 2-amino-6-bromopyridine (5.00 g, 28.9 mmol, 1 eq) and chloroacetone (5 mL, 62.8 mmol, 2.2 eq) was stirred with 60 mL of absolute ethanol for 8 days at reflux. After completion of the reaction the mixture was cooled to room temperature and 150 mL of saturated $NaHCO_3$ was added. The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.
The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (80/20 to 40/60) to obtain the desired product as a light brown solid in 63% yield (m = 3.87 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (p, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_3), 7.49 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.03 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, H_7), 6.97 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 2.48 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).



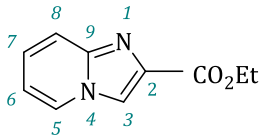
6-bromo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.72c

$C_8H_7BrN_2$

211.06 g.mol^{-1}

Beige solid was isolated as a pure product
Yield = 43% (m = 2.63 g)

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.39 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.30 (p, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.16 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 2.43 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).



Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate I.152

$C_{10}H_{10}N_2O_2$

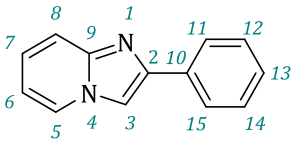
190.20 g.mol^{-1}

A solution of 2-aminopyridine (10.00 g, 106 mmol, 1 eq) and ethyl bromopyruvate (17.7 mL, 127 mmol) in 500 mL of ethanol was stirred under reflux for 3h. After completion of the reaction the solvent was evaporated. The crude residue was diluted with 200mL of dichloromethane and washed with 150 mL of saturated $NaHCO_3$. Aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x100 mL) and then combined organic layer were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as beige solid in 42% yield (m=8.45 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (d, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 8.11 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.65 (dq, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.22 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.84 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 163.39 (s, $\underline{C}$=O), 145.35 (s, C_9), 137.01 (s, C_2), 126.23 (s, C_5), 126.15 (s, C_7), 119.18 (s, C_3), 116.98 (s, C_8), 113.93 (s, C_6), 61.21 (s, 2H, -$\underline{C}H_2$-CH_3), 14.52 (s, 3H, -CH_2-$\underline{C}H_3$).



2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.54

$C_{13}H_{10}N_2$

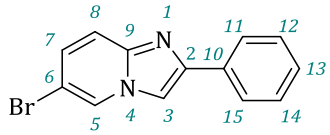
194.24 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (10.00 g, 106 mmol, 1 eq) and bromoacetophenone (21.13 g, 106 mmol, 1 eq) was stirred for 15 min at 60 °C in a 100 mL balloon. The solid obtained was basified with 200 mL of saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (1 x 200 mL and 2 x 150 mL). The combined organic layers were dried over sulfate magnesium, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was crystallized with a mixture of dichloromethane and petroleum ether, filtered and dried to obtain a yellow light powder in 55% yield (m = 11.41 g)

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.10 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.99 – 7.93 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.85 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.67 – 7.62 (m, 1H, H_8), 7.47 – 7.41 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.36 – 7.30 (m, 1H, H_{13}), 7.17 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.77 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.78 (s, C_9), 145.71 (s, C_{10}), 133.73 (s, C_2), 128.86 (s, C_{12}, C_{14}), 128.14 (s, C_{13}), 126.16 (s, C_{11}, C_{15}), 125.72 (s, C_5), 124.88 (s, C_7), 117.62 (s, C_8), 112.62 (s, C_6), 108.23 (s, C_3).



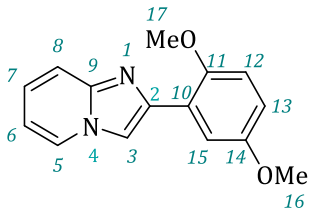
6-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.143a

$C_{13}H_9BrN_2$

273.13 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product
Yield = 59% (m = 9.38 g)

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.25 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.95 – 7.90 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.81 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.54 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.47 – 7.41 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.38 – 7.32 (m, 1H, H_{13}), 7.23 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7).



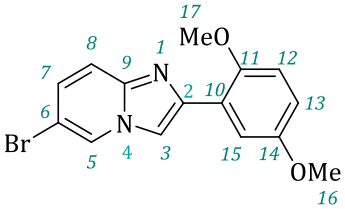
2-(2,5-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine I.18a

$C_{15}H_{14}N_2O_2$

254.29 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (500 mg, 5.4 mmol, 1 eq) and 2-bromo-1-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanone (1.44 g, 5.4 mmol, 1 eq) in 1mL of EtOH was stirred at reflux for 2h. The solid obtained was basified with 20 mL of saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over sulfate magnesium, filtered and concentrated under vacuum to obtained a green solid without further purification in 93% yield (m = 1.28 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22 (d, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 8.12 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.99 (d, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, 1H, H_{15}), 7.65 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_{12}), 7.17 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.93 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_8), 6.86 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, 1H, H_{13}), 6.76 (td, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 3.95 (s, 3H, H_{16}), 3.90 (s, 3H, H_{17}).



6-bromo-2-(2,5-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine I.18b

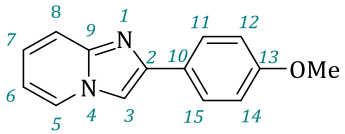
$C_{15}H_{13}BrN_2O_2$

333.19 g.mol^{-1}

A mixture of 2-amino-5-bromopyridine (500 mg, 2.9 mmol, 1 eq) and 2-bromo-1-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanone (759 mg, 2.9 mmol, 1 eq) in 1 mL of EtOH was stirred at reflux for 6h. The solid obtained was basified with 20 mL of saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over sulfate magnesium, filtered and concentrated under vacuum to give the desired product without further purification in 71% yield (m = 682 mg).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.27 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 8.18 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.95 (d, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, 1H, H_{15}), 7.54 (d, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, 1H, H_{12}), 7.22 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.93 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_8), 6.88 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, 1H, H_7), 3.94 (s, 3H, H_{16}), 3.89 (s, 3H, H_{17}).



2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine I.18c

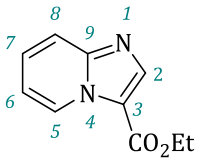
$C_{14}H_{12}N_2O$

224.26 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (500 mg, 5.4 mmol, 1 eq) and 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (1.27 g, 5.4 mmol, 1 eq) in 1 mL of EtOH was stirred at reflux for 1h. The solid obtained was basified with 20 mL of saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), the combined organic layer were washed with 30 mL of water. The organic layer was dried over sulfate magnesium, filtered and concentrated under vacuum to give the desired product without further purification in 83% yield (m = 1.00 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.50 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 8.29 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.92 – 7.86 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H_8), 7.23 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 7.04 – 6.98 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 6.88 (td, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 3.79 (s, 3H, -O-CH_3).



Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154a

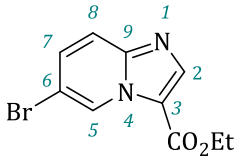
$C_{10}H_{10}N_2O_2$

190.20 g.mol^{-1}

In a 100mL round-bottom flask, 2-aminopyridine (1.88 g, 20.0 mmol, 1 eq) was stirred in 40mL of dimethylformamide at 65 °C for 2h. Then ethyl 2-bromoacetate (2.9 mL, 26.0 mmol, 1.3 eq) and $NaHCO_3$ (2.52 g, 30.0 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was stirred at 85 °C for 24h. The reaction mixture was added to water and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were then washed with water, brine and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to obtain the product without further purification in 61% yield (m=1.16 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.27 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 8.27 (s, 1H, H_2), 7.70 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.38 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 7.01 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.38 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -$\underline{C}H_2$-CH_3), 1.39 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -CH_2-$\underline{C}H_3$).



Ethyl 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154b

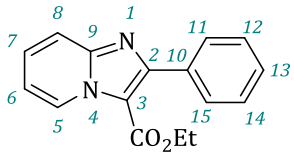
$C_{10}H_9BrN_2O_2$

269.10 g.mol^{-1}

In a 50mL round-bottom flask, 5-bromo-2-aminopyridine (1.73 g, 10.0 mmol, 1 eq) was stirred in 20mL of dimethylformamide at 65 °C for 2h30. Then ethyl 2-bromoacetate (1.5 mL, 13.0 mmol, 1.3 eq) and $NaHCO_3$ (1.26 g, 15.0 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was stirred at 85 °C for 24h. The reaction mixture was added to water and extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were then washed with water, brine and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified with a chromatography column eluted with ethyl acetate to obtain the desired product as a brown powder in 30% yield (m=819 mg).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.48 (dd, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 8.26 (s, 1H, H_2), 7.62 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.48 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 4.41 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -$\underline{C}H_2$-CH_3), 1.41 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -CH_2-$\underline{C}H_3$).



Ethyl 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154c

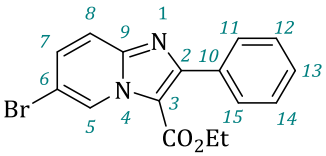
$C_{15}H_{12}N_2O_2$

252.27 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (1.47 g, 15.6 mmol, 2 eq), ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (1.5 g, 7.8 mmol, 1eq) and tetrabromomethane (5.17 g, 15.6 mmol, 2 eq) in 30 mL of acetonitrile was stirred at 80 °C for 24h. After completion of the reaction the solvent was evaporated. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water then extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified with a chromatography column eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate (70/30 to 50/50) to obtain the desired product as a light-yellow solid in 81% yield (m=1.69 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.40 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.80 – 7.66 (m, 3H, H_8, H_{11}, H_{15}), 7.42 (m, 4H, H_7, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 7.02 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.29 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.21 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -CH_2-C$\underline{H}_3$).



Ethyl 6-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154d

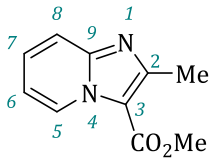
$C_{16}H_{13}BrN_2O_2$

345.20 g.mol^{-1}

A mixture of 5-bromo-2-aminopyridine (865 mg, 5.0 mmol, 1 eq), ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (961 mg, 5.0 mmol, 1eq) and tetrabromomethane (3.32 g, 10.0 mmol, 2 eq) in 20 mL of acetonitrile was stirred at 80 °C for 24h. After completion of the reaction the solvent was evaporated. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water then extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified with a chromatography column eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate (80/20 to 30/70) to obtain the desired product as a light-yellow solid in 26% yield (m=444 mg).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.61 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.62 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^5J_{HH}$ =0.8 Hz, 1H, H_8), 7.50 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^4J_{HH}$ =1.9 Hz, 1H, H_7), 7.46 – 7.40 (m, 3H, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 4.31 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.22 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -CH_2-C$\underline{H}_3$).



Methyl 2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154e

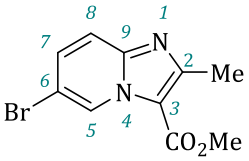
$C_{10}H_{10}N_2O_2$

190.20 g.mol^{-1}

A mixture of 2-aminopyridine (941 mg, 10.0 mmol, 1 eq), methylacetoacetate (1.1 mL, 10.0 mmol, 1 eq) and tetrabromomethane (6.63 g, 20.0 mmol, 2eq) in 40mL of acetonitrile was stirred at 80 °C for 5h. After completion of the reaction the solvent was evaporated. The crude product was purified with a chromatography column eluted with ethyl acetate to obtain the desired product as a yellow solid in 64% yield (m=1.21 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.26 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.58 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.34 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.94 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 3.93 (s, 3H, -C(O)O-C$\underline{H}_3$), 2.68 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).



Methyl 6-bromo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate I.154f

$C_{10}H_9BrN_2O_2$

269.10g.mol^{-1}

A mixture of 5-bromo-2-aminopyridine (2.82 g, 30.0 mmol, 3eq), methylacetoacetate (1.1 mL, 10.0 mmol, 1eq) and tetrabromomethane (6.63 g, 20.0 mmol, 2eq) in 40mL of acetonitrile was stirred at 80 °C for 24h. The precipitated formed was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was diluted with a small amount of acetonitrile and stirred at room temperature all the week-end. The precipitated formed was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was washed with saturated $NaHCO_3$ and extracted three times with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified with a chromatography column eluted with ethyl acetate to obtain the desired product as a yellow solid in 67% yield (m=1.80 g).

Known compound

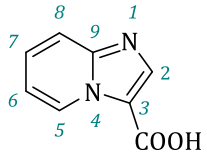
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.43 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.46 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.41 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 3.94 (s, 3H, -C(O)O-C$\underline{H}_3$), 2.66 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).

II. Synthèse des précurseurs d'imidazo[1,2-*a*]pyridines

II.1. Saponification des imidazo[1,2-*a*]pyridines

General procedure for saponification on imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate derivatives:

In a round-bottom flask, aqueous LiOH 1M (2eq) was added to a solution of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate derivatives in absolute ethanol (C = 0.5M). The mixture was stirred at reflux until the total consumption of the starting material indicated by TLC. After completion of the reaction the solvent was removed by evaporation and 4N HCl was added. The mixture was stirred at room temperature for 10-15 min and the precipitate solid formed was filtered.



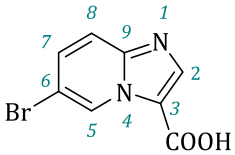
Imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid II.24a

$C_8H_6N_2O_2$

162.15 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product
Yield = quantitative (m = 1.12 g) for a scale of 8.36 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.83 (s, 1H, H_2), 8.10 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_8), 8.04 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_7), 7.62 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6).



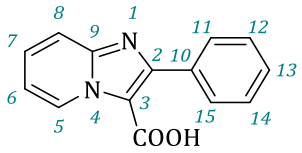
6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid II.24b

$C_8H_5BrN_2O_2$

261.04 g.mol^{-1}

Beige powder was isolated as a pure product
Yield = quantitative (m = 1.63 g) for a scale of 6.10 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 – 9.49 (m, 1H, H_5), 8.78 (s, 1H, H_2), 8.14 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 8.03 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8).



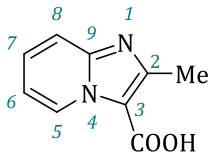
2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid II.24c

$C_{14}H_{10}N_2O_2$

238.25 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product
Yield = quantitative (m = 969 mg) for a scale of 3.76 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.57 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.07 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_8), 8.05 – 7.99 (m, 1H, H_7), 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.60 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_6), 7.57 – 7.51 (m, 3H, H_6, H_{12}, H_{14}).



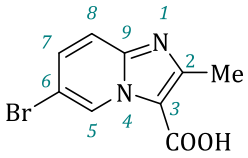
2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid II.24d

$C_9H_8N_2O_2$

176.18 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product
Yield = quantitative (m = 1.23 g) for a scale of 6.62 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.08 – 7.94 (m, 2H, H_8, H_7), 7.60 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_6), 2.73 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).



6-bromo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid II.24e

$C_9H_7BrN_2O_2$

255.07 g.mol^{-1}

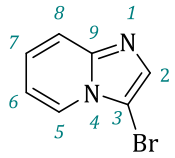
Beige powder was isolated as a pure product
Yield = 65% (m = 704 mg) for a scale of 4.24 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 8.08 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 7.91 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.4, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 2.70 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).

II.2. Halogénation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

General procedure for halogenation on imidazo[1,2-a]pyridine derivatives:

A mixture of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivative and *N*-iodo or *N*-bromosuccinimide (1.2 eq) was stirred with acetonitrile (C = 0.1 – 0.5 M) for 1-3h at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, then saturated Na_2SO_3 and brine. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give the product without further purification.



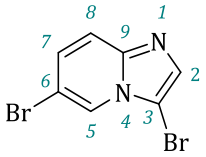
3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158a

$C_7H_5BrN_2$

197.04 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 55% (m = 468 mg) for a scale of 4.32 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.68 – 7.56 (m, 2H, H_2, H_8), 7.23 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.93 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



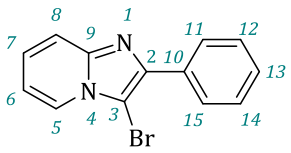
3,6-dibromoimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158c

$C_7H_4BrN_2$

275.93 g.mol^{-1}

Beige powder was isolated as a pure product
Yield = 92% (m = 1.93 mg) for a scale of 7.61 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.27 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.63 (s, 1H, H_2), 7.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.31 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7).



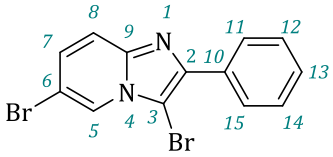
3-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158d

$C_{13}H_9BrN_2$

273.13 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product
Yield = 93% (m = 2.60 g) for a scale of 10.3 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (ddd, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.15 – 8.11 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.66 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.52 – 7.45 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.42 – 7.36 (m, 1H, H_{13}), 7.26 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.94 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.45 (s, C_9), 142.59 (s, C_2), 132.79 (s, C_{10}), 128.61 (s, C_{12}, C_{14}), 128.47 (s, C_3), 128.00 (s, C_{11}, C_{15}), 125.39 (s, C_5), 124.10 (s, C_7), 117.66 (s, C_8), 113.28 (s, C_6), 91.90 (s, C_3).



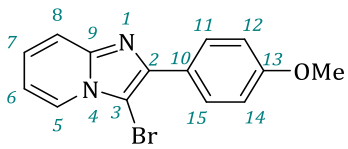
3,6-dibromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158e

$C_{13}H_8Br_2N_2$

352.03 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 69% (m = 1.77 g) for 2.00 g of starting reagent

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.33 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 8.14 – 8.06 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.60 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.52 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.44 – 7.38 (m, 1H, H_{13}), 7.35 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7).



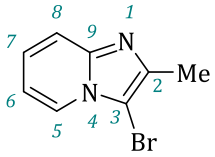
3-bromo-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine I.158f

$C_{14}H_{11}BrN_2O$

302.01 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 74% (m = 883 mg) for a scale of 3.96 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 8.10 – 8.05 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.62 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.23 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 7.05 – 6.98 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 6.90 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 3.86 (s, 3H, -O-CH_3).



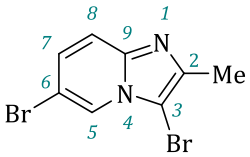
3-iodo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158g

$C_8H_7BrN_2$

211.06 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 91% (m = 2.25 g) for a scale of 11.7 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.94 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.44 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.12 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.80 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.40 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.5 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).



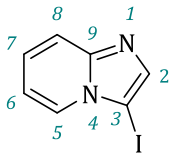
3,6-dibromo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158h

$C_8H_6BrN_2$

287.89 g.mol^{-1}

Grey powder was isolated as a pure product
Yield = 80% (m = 635 mg) for a scale of 2.73 mmol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.41 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.25 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 2.45 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.53 (s, C_9), 142.85 (s, C_2), 127.92 (s, C_5), 123.84 (s, C_7), 117.54 (s, C_8), 107.58 (s, C_6), 93.49 (s, C_3), 13.59 (s, $\underline{C}H_3$).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_8H_7Br_2N_2$ = 288.8970; found = 288.8970.



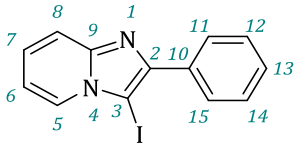
3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158b

$C_7H_5IN_2$

244.04 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 69% (m = 2.31 g) for a scale of 16.9 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.59 – 7.51 (m, 2H, H_2, H_8), 7.16 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.85 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



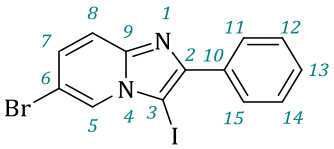
3-iodo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158i

$C_{13}H_9IN_2$

320.13 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product
Yield = 90% (m = 1.46 g) for a scale of 5.1 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.09 – 8.04 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.63 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.52 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.43 – 7.37 (m, 1H, H_{13}), 7.27 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.94 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.21 (s, C_9), 148.11 (s, C_2), 133.60 (s, C_{10}), 128.69 (s, C_{12}, C_{14}), 128.54 (d, J = 0.8 Hz, C_{11}, C_{15}, C_{13}), 126.71 (s, C_5), 125.84 (s, C_7), 117.72 (s, C_8), 113.41 (s, C_6), 59.70 (s, C_3).



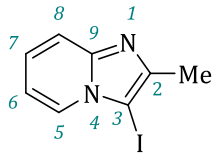
6-bromo-3-iodo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158j

$C_{13}H_8BrIN_2$

399.03 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 76% (m = 5.53 g) for a scale of 18.3 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.38 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 8.07 – 8.02 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.53 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.51 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.44 – 7.38 (m, 1H, H_{13}), 7.32 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, H_7).



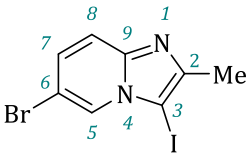
3-iodo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158k

$C_8H_7IN_2$

258.06 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 98% (m = 2.96 g) for a scale of 11.7 mmol

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.01 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.46 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.16 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.83 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.46 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).



6-bromo-3-iodo-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine I.158l

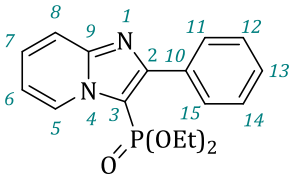
$C_8H_6BrIN_2$

335.88 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product
Yield = 83% (m = 1.99 g) for a scale of 7.11 mmol

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.37 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.23 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, H_5), 2.46 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.55 (s, C_9), 146.37 (s, C_2), 128.30 (s, C_5), 126.19 (s, C_7), 117.47 (s, C_8), 107.57 (s, C_6), 61.98 (s, C_3), 15.00 (s, $\underline{C}H_3$).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_8H_7BrIN_2$ = 336.8832; found = 336.8846.

III. Phosphorylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines



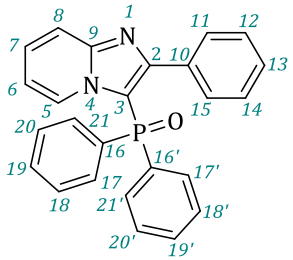
Diethyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)phosphonate I.168a

$C_{17}H_{19}N_2O_3P$

330.32 g.mol^{-1}

A mixture of 3-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine (110 mg, 0.403 mmol, 1.1 eq), diethyl phosphite (47 µL, 0.366 mmol, 1 eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (34 mg, 0.037 mmol, 0.1 eq), xantphos (42 mg, 0.073 mmol, 0.2 eq) and triethylamine (102 µL, 0.732 mmol, 2 eq) was stirred at reflux with 3.6 mL of toluene under a nitrogen atmosphere for 4h. The mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (80/20 to 50/50) to obtain the desired product as a brown oil in 72% yield (m = 87 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.19 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.90 – 7.82 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.72 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.48 – 7.35 (m, 4H, H_7, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 6.95 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.18 – 4.04 (m, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.91 (ddq, $^3J_{HH}$ = 10.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.13 (td, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 0.7 Hz, 6H, (-O-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.15 (d, $^3J_{CP}$ = 17.6 Hz, C_9), 148.31 (d, $^2J_{CP}$ = 14.4 Hz, C_2), 133.78 (s, C_{10}), 129.85 (s, C_{12}, C_{14}), 128.96 (s, C_{13}), 128.55 (s, C_7), 128.03 (s, C_{11}, C_{15}), 127.63 (s, C_5), 117.52 (s, C_8), 113.60 (s, C_6), 107.39 (d, $^1J_{CP}$ = 226.9 Hz, C_3), 62.57 (d, $^2J_{CP}$ = 5.0 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.03 (d, $^3J_{CP}$ = 7.3 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{17}H_{20}N_2O_3P$ = 331.1212; found = 331.1215



Diphenyl(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)phosphine oxide I.168e

$C_{25}H_{19}N_2OP$

394.12 g.mol^{-1}

A mixture of 3-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine (213 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.00 mmol, 1 eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (92 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq), xantphos (116 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq) and triethylamine (280 µL, 2.00 mmol, 2 eq) was stirred at reflux with

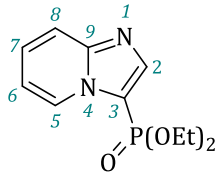
10 mL of toluene under a nitrogen atmosphere for 4h. The mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (50/50 to 0/100) to obtain the desired product as a yellow oil in 27% yield (m = 106 mg).

Yellow oil was isolated as a pure product
Yield = 27% (m = 106 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.71 (dq, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.56 – 7.50 (m, 4H, H_{17}, $H_{17'}$, H_{21}, $H_{21'}$), 7.42 – 7.30 (m, 3H, H_{13}, H_{19}, $H_{19'}$), 7.29 – 7.20 (m, 4H, H_{18}, $H_{18'}$, H_{20}, $H_{20'}$), 7.13 – 7.07 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.06 – 6.99 (m, 1H, H_7), 6.96 – 6.88 (m, 2H, H12, H_{14}), 6.77 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.69 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.2 Hz, C_9), 148.10 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_2), 133.72 (s, C_{10}),132.23 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{19}, $C_{19'}$), 131.79 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.4 Hz, C_{17}, $C_{17'}$, C_{21}, $C_{21'}$), 131.37 (d, $^{1}J_{CP}$ = 111.9 Hz, C_{16}, $C_{16'}$), 129.52 (d, $^{5}J_{CP}$ = 0.7 Hz, C_{12}, C_{14}), 128.57 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.8 Hz, C_{18}, $C_{18'}$, C_{20}, $C_{20'}$), 128.38 (d, $^{5}J_{CP}$ = 0.7 Hz, C_7), 127.74 (s, C_{11}), 127.71 (s, C_{15}), 127.37 (s, C_{13}, C_5), 117.51 (s, C_8), 113.38 (s, C_6), 110.62 (d, $^{1}J_{CP}$ = 123.1 Hz, C_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.83 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{25}H_{20}N_2OP$ = 395.1308; found = 395.1327.

General procedure for Hirao cross-coupling on 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine:

A mixture of 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine (217 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq), phosphorous derivatives (1.00 mmol, 1 eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (92 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), xantphos (116 mg, 0.2 mmol, 20 mol%) and triethylamine (280 µL, 0.732 mmol, 2 eq) was stirred at reflux with 10mL of toluene under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction indicated by TLC, the mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (50/50 to 0/100) to obtain the desired product.

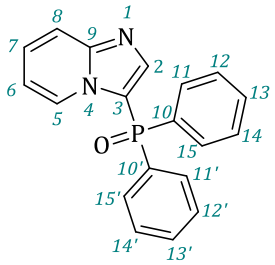


Diethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylphosphonate I.173a
$C_{11}H_{15}N_2O_3P$
254.08 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as a pure product
Yield = 71% (m = 180 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.59 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 8.02 (s, 1H, H_2), 7.64 (ddt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.2 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.29 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.89 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.18 –

4.07 (m, 2H, -O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 4.07 – 3.97 (m, 2H, -O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 1.24 (td, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 0.6 Hz, 6H, (-O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl$_3$) δ: 149.02 (d, $^3J_{CP}$ = 13.5 Hz, C$_9$), 143.73 (d, $^2J_{CP}$ = 18.8 Hz, C$_2$), 127.22 (s, C$_5$), 127.09 (s, C$_7$), 117.93 (d, $^4J_{CP}$ = 0.8 Hz, C$_8$), 113.75 (s, C$_6$), 111.73 (d, $^1J_{CP}$ = 229.1 Hz, C$_3$), 62.71 (d, $^2J_{CP}$ = 5.2 Hz, -O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 16.20 (d, $^3J_{CP}$ = 6.8 Hz, -O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl$_3$) δ: 7.05 (s)
HR-MS (m/z): [M + H]$^+$ calculated for $C_{11}H_{16}N_2O_3P$ = 255.0893; found = 255.0901.



Imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yldiphenylphosphine oxide I.173b

$C_{19}H_{15}N_2OP$

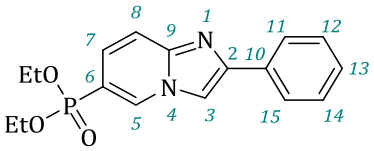
319.09 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as a pure product
Yield = 48% (m = 153 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 8.58 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H$_5$), 7.74 – 7.61 (m, 5H, H$_8$, H$_{11}$, H$_{11'}$, H$_{15}$, H$_{15'}$), 7.59 – 7.49 (m, 2H, H$_{13}$, H$_{13'}$), 7.49 – 7.40 (m, 4H, H$_{12}$, H$_{12'}$, H$_{14}$, H$_{14'}$), 7.38 (s, 1H, H$_2$), 7.32 – 7.22 (m, 1H, H$_7$), 6.77 (tt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, H$_6$).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl$_3$) δ: 149.70 (d, $^3J_{CP}$ = 9.5 Hz, C$_9$), 143.93 (d, $^2J_{CP}$ = 15.5 Hz, C$_2$), 132.62 (d, $^4J_{CP}$ = 2.9 Hz, C$_{13}$, C$_{13'}$), 131.71 (d, $^2J_{CP}$ = 10.6 Hz, C$_{11}$, C$_{11'}$, C$_{15}$, C$_{15'}$), 131.06 (d, $^1J_{CP}$ = 111.9 Hz, C$_{10}$, C$_{10'}$), 128.86 (d, $^3J_{CP}$ = 12.8 Hz, C$_{12}$, C$_{12'}$, C$_{14}$, C$_{14'}$), 127.54 (s, C$_5$), 127.39 (s, C$_7$), 117.96 (s, C$_8$), 115.52 (d, $^1J_{CP}$ = 125.0 Hz, C$_3$), 113.72 (s, C$_6$).
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl$_3$) δ: 16.87 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]$^+$ calculated for $C_{19}H_{16}N_2OP$ = 319.0995; found = 319.319.1007.

General procedure for Hirao cross-coupling on 6-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine:

A mixture of 6-bromo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine (110 mg, 0.403 mmol, 1.1 eq), phosphorous derivatives (0.366 mmol, 1 eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (34 mg, 0.037 mmol, 10 mol%), xantphos (42 mg, 0.073 mmol, 20 mol%) and triethylamine (102 µL, 0.732 mmol, 2 eq) was stirred at reflux with 3.6mL of toluene under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction indicated by TLC, the mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (50/50 to 0/100) to obtain the desired product.



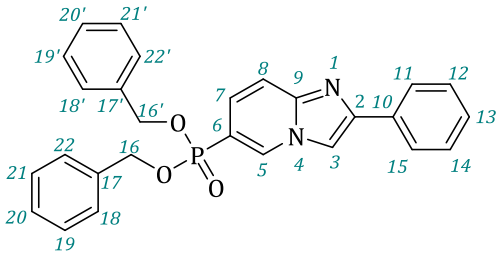
Diethyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphonate I.176a

$C_{17}H_{19}N_2O_3P$

330.32 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = quantitative (m = 142 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.71 (ddd, $^3J_{HP}$ = 11.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.99 – 7.94 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.93 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.72 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{PH}$ = 3.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.48 – 7.42 (m, 2H, H_7, H_{13}), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 4.27 – 4.06 (m, 4H, (-O-C$\underline{H}_2$,CH_3)$_2$), 1.35 (td, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 0.6 Hz, 6H, (-O-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.05 (s, C_{10}), 145.49 (d, $^4J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 132.77 (s, C_2), 131.94 (d, $^2J_{CP}$ = 19.8 Hz, C_5), 129.00 (s, C_{12}, C_{14}), 128.77 (s, C_{13}), 126.41 (s, C_{11}, C_{15}), 125.30 (d, $^2J_{CP}$ = 7.2 Hz, C_7), 117.65 (d, $^3J_{CP}$ = 13.9 Hz, C_8), 113.74 (d, $^1J_{CP}$ = 198.0 Hz, C_6), 108.92 (s, C_3), 62.75 (d, $^2J_{CP}$ = 5.4 Hz, (-O-C$\underline{H}_2$-CH_3)$_2$), 16.47 (d, $^3J_{CP}$ = 6.4 Hz, (-O-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 16.28 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]$^+$ calculated for $C_{17}H_{20}N_2O_3P$ = 331.1212; found = 331.1216



Dibenzyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphonate I.176b

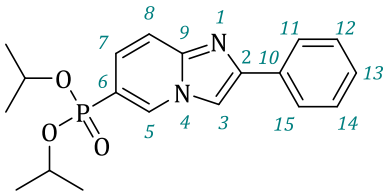
$C_{27}H_{23}N_2O_3P$

454.47 g.mol^{-1}

Yellow solid was isolated as a pure product
Yield = 36% (m = 59 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (dd, $^3J_{HP}$= 11.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.94 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.85 (d, $^5J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.60 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.48 – 7.42 (m, 2H, H_7, H_{13}), 7.40 – 7.27 (m, 2H, H_{12}, H_{14}, (-O-CH_2-$C_6\underline{H}_5$)$_2$), 5.12 (qd, $^2J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^3J_{PH}$ = 8.4 Hz, 4H, (-O-C$\underline{H}_2$-C_6H_5)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.53 (s, C_{10}), 145.66 (d, $^4J_{CP}$ = 1.6 Hz, C_9), 135.76 (d, $^3J_{CP}$ = 6.5 Hz, C_{17}, $C_{17'}$), 133.17 (s, C_2), 131.97 (d, $^3J_{CP}$ = 20.2 Hz, C_5), 128.97 (s, C_{12}, C_{14}), 128.79 (s, C_{19}, $C_{19'}$, C_{21}, $C_{21'}$), 128.76 (s, C_{20}, $C_{20'}$), 128.66 (s, C_{13}), 128.26 (s, C_{18}, $C_{18'}$, C_{22}, $C_{22'}$), 126.37 (s, C_{11}, C_{15}), 124.83 (d, $^2J_{CP}$ = 7.6 Hz, C_7), 117.74 (d, $^3J_{CP}$ = 14.3 Hz, C_8), 113.09 (d, $^1J_{CP}$ = 200.6 Hz, C_6), 108.86 (s, C_3), 68.27 (d, $^2J_{CP}$ = 5.3 Hz, C_{16}, $C_{16'}$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 17.49 (s)

HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{27}H_{24}N_2O_3P$ = 387.1838; found = 387.1834.



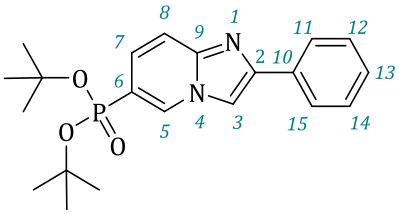
Diisopropyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphonate I.176c

$C_{19}H_{23}N_2O_3P$

358.38 $g.mol^{-1}$

Brown solid was isolated as a pure product
Yield = 90% (m = 118 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (ddd, $^3J_{HP}$ = 11.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.99 – 7.93 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.91 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.66 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.49 – 7.42 (m, 2H, H_7, H_{13}), 7.39 – 7.30 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 4.73 (dhept, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, -C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 1.41 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C<u>H</u>$_3)_2$), 1.26 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C<u>H</u>$_3)_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.37 (s, C_{10}), 145.71 (d, $^4J_{CP}$ = 1.6 Hz, C_9), 133.24 (s, C_2), 131.74 (d, $^2J_{CP}$ = 19.9 Hz, C_5), 128.95 (s, C_{12}, C_{14}), 128.58 (s, C_{13}), 126.34 (s, C_{11}, C_{15}), 125.15 (d, $^2J_{CP}$ = 7.3 Hz, C_7), 117.67 (d, $^3J_{CP}$ = 13.8 Hz, C_8), 114.79 (d, $^1J_{CP}$ = 198.5 Hz, C_6), 108.90 (s, C_3), 71.57 (d, $^2J_{CP}$ = 5.5 Hz, -O-<u>C</u>H$(CH_3)_2$), 24.21 (d, $^3J_{CP}$ = 4.0 Hz, -O-CH(<u>C</u>H$_3)_2$), 24.02 (d, $^3J_{CP}$ = 4.9 Hz, -O-CH(<u>C</u>H$_3)_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.17 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{19}H_{24}N_2O_3P$ = 359.1525; found = 359.1528.



Di-*tert*-butyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphonate I.176d

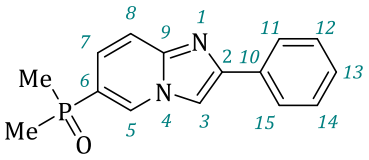
$C_{21}H_{27}N_2O_3P$

386.43 $g.mol^{-1}$

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 89% (m = 135 mg)

^{13}C NMR (101 MHz $CDCl_3$) δ: 8.65 (ddd, $^3J_{HP}$ = 11.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.94 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.90 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.63 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.47 – 7.42 (m, 2H, H_7, H_{13}), 7.37 – 7.30 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 1.50 (d, $^4J_{HH}$ = 0.4 Hz, 18H, 2 x -O-C(C<u>H</u>$_3)_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.09 (s, C_{10}), 145.67 (d, $^4J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 133.44 (s, C_2), 130.86 (d, $^2J_{CP}$ = 20.7 Hz, C_5), 128.93 (s, C_{12}, C_{14}), 128.44 (s, C_{13}), 126.30 (s, C_{11}, C_{15}), 125.73 (d, $^2J_{CP}$ = 6.6 Hz, C_7), 118.73 (d, $^1J_{CP}$ = 203.2 Hz, C_6), 117.31 (d, $^3J_{CP}$ = 13.8 Hz, C_8),

108.91 (s, C_3), 83.45 (d, $^2J_{CP}$ = 7.7 Hz, 2 x -O-C(CH$_3$)$_3$), 30.59 (d, $^3J_{CP}$ = 4.1 Hz, 2 x -O-C(CH$_3$)$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl$_3$) δ: 7.10 (s)
HR-MS (m/z): [M + H]$^+$ calculated for $C_{21}H_{28}N_2O_3P$ = 331.1212; found = 331.1215.



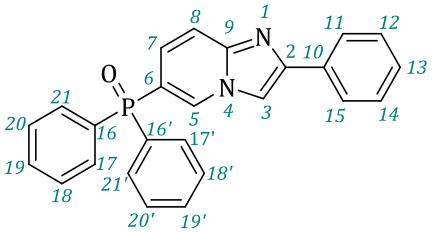
Dimethyl(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphine oxide I.176e

$C_{15}H_{15}N_2OP$

270.27 g.mol^{-1}

Green powder was isolated as a pure product
Yield = 21% (m = 25 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 8.75 (dt, $^3J_{HP}$ = 9.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.91 (m, 3H, H_3, H_{11}, H_{15}), 7.66 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.4 Hz, 1H, H_8), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H_7, H_{13}), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (td, $^3J_{HH}$ = 9.0, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 1.76 (d, $^2J_{HP}$ = 13.2 Hz, 2 x CH$_3$, 6H).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl$_3$) δ: 147.27 (s, C_{10}), 145.38 (d, $^4J_{CP}$ = 1.3 Hz, C_9), 133.08 (s, C_2), 130.52 (d, $^2J_{CP}$ = 14.3 Hz, C_5), 128.88 (s, C_{12}, C_{14}), 128.54 (s, C_{13}), 126.27 (s, C_{11}, C_{15}), 122.86 (d, $^2J_{CP}$ = 10.5 Hz, C_7), 118.58 (d, $^1J_{CP}$ = 102.2 Hz, C_6), 117.90 (d, $^3J_{CP}$ = 11.7 Hz, C_8), 18.51 (s, CH$_3$), 17.78 (s, CH$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl$_3$) δ: 33.82.
HR-MS (m/z): nd.



Diphehyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphine oxide I.176f

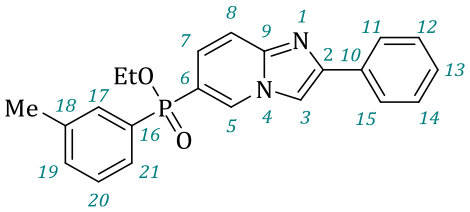
$C_{25}H_{19}N_2OP$

394.41 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product
Yield = 80% (m = 115 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 8.64 (ddd, $^3J_{HP}$ = 9.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.92 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.90 (d, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.76 – 7.70 (m, 4H, H_{17}, $H_{17'}$, H_{21}, $H_{21'}$), 7.65 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.54 – 7.49 (m, 4H, H_{18}, $H_{18'}$, H_{20}, $H_{20'}$), 7.47 – 7.42 (m, 2H, H_{19}, $H_{19'}$), 7.37 – 7.33 (m, 1H, H_{13}), 7.16 (td, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl$_3$) δ: 147.55 (s, C_{10}), 145.53 (d, $^4J_{CP}$ = 1.4 Hz, C_9), 133.19 (s, C_2), 132.67 (d, $^4J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{19}, $C_{19'}$), 132.11 (d, $^2J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_{17}, $C_{17'}$, C_{21}, $C_{21'}$), 131.78 (d, $^2J_{CP}$ = 15.8 Hz, C_5), 131.66 (d, $^1J_{CP}$ = 107.3 Hz, C_{16}), 128.97 (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{18}, $C_{18'}$, C_{20},

$C_{20'}$), 128.96 (s, C_{12}, C_{14}), 128.62 (s, C_{13}), 126.36 (s, C_{11}, C_{15}), 125.24 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.3 Hz, C_7), 117.59 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.8 Hz, C_8), 117.33 (d, $^{1}J_{CP}$ = 108.2 Hz, C_6), 109.10 (s, C_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.84 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{25}H_{20}N_2OP$ = 395.1313; found = 395.1317

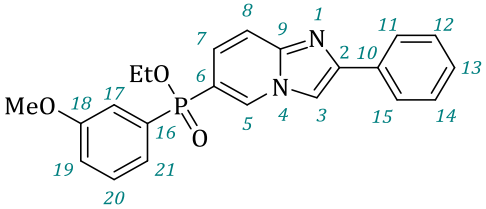


Ethyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)(*m*-tolyl)phosphinate I.176g

$C_{22}H_{21}N_2O_2P$
376.40 g.mol^{-1}

Orange solid was isolated as a pure product
Yield = 80% (m = 111 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.76 (dt, $^{3}J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.93 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.92 (d, $^{5}J_{HH}$ = 0.5 Hz, 1H, H_3), 7.71 – 7.59 (m, 3H, H_8, H_{12}, H_{14}), 7.47 – 7.41 (m, 2H, H_{17}, H_{21}), 7.39 – 7.32 (m, 3H, H_{13}, H_{19}, H_{20}), 7.29 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.27 – 4.07 (m, 2H, -O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 2.39 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.7 Hz, 3H, C<u>H</u>$_3$), 1.41 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.46 (s, C_{10}), 145.62 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.4 Hz, C_9), 138.89 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.5 Hz, C_{18}), 133.60 (d, $^{4}J_{CP}$ = 3.0 Hz, C_{19}), 133.21 (s, C_2), 132.08 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.3 Hz, C_{17}), 131.69 (d, $^{2}J_{CP}$ = 17.4 Hz, C_5), 130.62 (d, $^{1}J_{CP}$ = 142.6 Hz, C_{16}), 128.94 (s, C_{12}, C_{14}), 128.84 (d, $^{3}J_{CP}$ = 14.2 Hz, C_{20}), 128.61 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{21}), 128.59 (s, C_{13}), 126.34 (s, C_{11}, C_{15}), 124.87 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.0 Hz, C_7), 117.76 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.6 Hz, C_8), 116.65 (d, $^{1}J_{CP}$ = 142.0 Hz, C_6), 108.98 (s, C_3), 61.66 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.8 Hz, -O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 21.53 (s, <u>C</u>H$_3$), 16.65 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.7 Hz, -O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 29.22 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{22}H_{22}N_2O_2P$ = 377.1419; found = 377.1422.



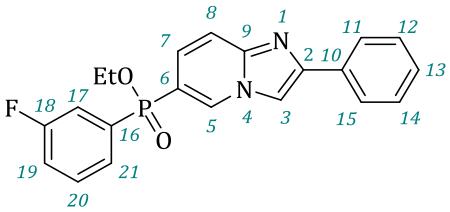
Ethyl (3-methoxyphenyl)(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphinate I.176h

$C_{22}H_{21}N_2O_3P$
392.39 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 89% (m = 128 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.75 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.93 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.92 (d, $^{5}J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.64 (ddt, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HP}$ = 3.1 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.47 – 7.32 (m, 6H, H_{12}, H_{13}, H_{14}, H_{17}, H_{20}, H_{21}), 7.29

(td, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 7.11 – 7.06 (m, 1H, H_{19}), 4.23 – 4.09 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.84 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$), 1.41 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.82 (d, $^{3}J_{CP}$ = 16.9 Hz, C_{18}), 147.48 (s, C_{10}), 145.61 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 133.18 (s, C_2), 132.08 (d, $^{1}J_{CP}$ = 142.0 Hz, C_{16}), 131.68 (d, $^{2}J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_5), 130.26 (d, $^{2}J_{CP}$ = 15.9 Hz, C_7), 128.95 (s, C_{12}, C_{14}), 128.61 (s, C_{13}), 126.34 (s, C_{11}, C_{15}), 124.80 (d, $^{3}J_{CP}$ = 9.0 Hz, C_{20}), 123.72 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.9 Hz, C_{17}), 118.82 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{19}), 117.78 (d, $^{2}J_{CP}$ = 12.6 Hz, C_{21}), 116.50 (d, $^{1}J_{CP}$ = 143.2 Hz, C_6), 116.47 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.5 Hz, C_8), 108.98 (s, C_3), 61.78 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.8 Hz, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 55.60 (s, -O-C$\underline{H}_3$), 16.65 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.6 Hz, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.84 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{22}H_{22}N_2O_3P$ = 393.1368; found = 393.1372.

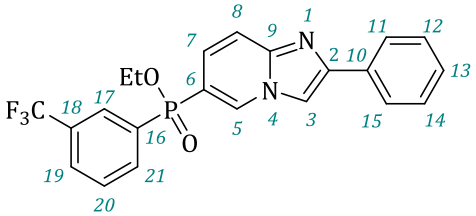


Ethyl (3-fluorophenyl)(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphinate I.176i

$C_{21}H_{18}FN_2O_2P$
380.36 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product
Yield = 76% (m = 106 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.97 – 7.94 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.93 (d, $^{5}J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.68 – 7.59 (m, 2H, H_8, H_{21}), 7.56 (dddd, $^{4}J_{HF}$ = 13.6 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^{4}J_{HP}$ = 2.7 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_{20}), 7.51 – 7.42 (m, 3H, H_7, H_{12}, H_{14}), 7.38 – 7.33 (m, 1H, H_{17}), 7.29 – 7.22 (m, 2H, H_{13}, H_{19}), 4.25 – 4.10 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.42 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.71 (dd, $^{1}J_{CF}$ = 250.5 Hz, $^{3}J_{CP}$ = 19.1 Hz, C_{18}), 147.67 (s, C_2), 145.59 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 133.60 (dd, $^{1}J_{CP}$ = 142.9 Hz, $^{3}J_{CF}$ = 5.8 Hz, C_{16}), 133.12 (s, C_{10}), 131.94 (d, $^{2}J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_5), 131.01 (dd, $^{3}J_{CP}$ = 15.8 Hz, $^{3}J_{CF}$ = 7.4 Hz, C_{20}), 128.97 (s, C_{12}, C_{14}), 128.68 (s, C_{13}), 127.31 (dd, $^{2}J_{CP}$ = 9.8 Hz, $^{4}J_{CF}$ = 3.3 Hz, C_{21}), 126.37 (s, C_{11}, C_{15}), 124.52 (d, $^{3}J_{CP}$ = 9.1 Hz, C_8), 119.96 (dd, $^{2}J_{CF}$ = 21.2 Hz, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{19}), 118.45 (dd, $^{2}J_{CF}$ = 22.4 Hz, $^{2}J_{CP}$ = 10.8 Hz, C_{17}), 117.98 (d, $^{2}J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_7), 115.86 (d, $^{1}J_{CP}$ = 144.3 Hz, C_6), 109.05 (s, C_3), 62.02 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.8 Hz, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 16.64 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.5 Hz, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.16 (d, $^{4}J_{PF}$ = 7.2 Hz).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{21}H_{19}N_2O_2PF$ = 381.1168; found = 381.1170.

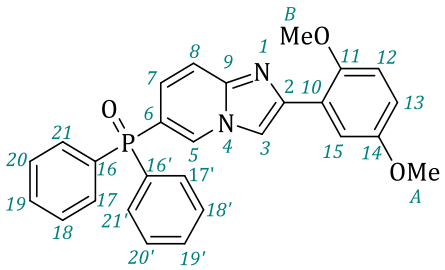


Ethyl (2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)phosphinate I.176j

$C_{22}H_{18}F_3N_2O_2P$
430.37 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 99% (m = 156 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.81 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.13 (dddt, $^3J_{HP}$ = 12.7 Hz, $^4J_{HF}$ = 2.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_{17}), 8.07 – 7.98 (m, 1H, H_{19}), 7.98 – 7.93 (m, 3H, H_3, H_{11}, H_{15}), 7.82 (dddt, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{HP}$ = 1.9 Hz, $^5J_{HF}$ = 1.2 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_{20}), 7.70 – 7.60 (m, 2H, H_8, H_{21}), 7.49 – 7.41 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.40 – 7.33 (m, 1H, H_{13}), 7.25 (td, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.30 – 4.11 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.43 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.3 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.78 (s, C_2), 145.59 (d, $^4J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 134.81 (d, $^2J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{21}), 133.08 (s, C_{10}), 132.65 (d, $^1J_{CP}$ = 143.8 Hz, C_{16}), 132.11 (d, $^2J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_5), 131.53 (dd, $^2J_{CF}$ = 33.1 Hz, $^3J_{CP}$ = 13.9 Hz, C_{18}), 129.58 (d, $^3J_{CP}$ = 13.3 Hz, C_{20}), 129.42 (q, $^3J_{CF}$ = 3.3 Hz, $^4J_{CP}$ = 3.3 Hz, C_{19}), 128.99 (s, C_{12}, C_{14}), 128.73 (s, C_{13}), 128.37 (dq, $^2J_{CP}$ = 11.0 Hz, $^3J_{CF}$ = 3.6 Hz, C_{17}), 126.39 (s, C_{11}, C_{15}), 124.33 (d, $^2J_{CP}$ = 9.1 Hz, C_5), 118.13 (d, $^2J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_7), 115.54 (d, $^1J_{CP}$ = 144.5 Hz, C_6), 109.10 (s, C_3), 62.19 (d, $^2J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.65 (d, $^3J_{CP}$ = 6.5 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.91 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{21}H_{19}N_2O_2PF_3$ = 431.1136; found = 431.1137



(2-(2,5-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide I.179
$C_{27}H_{23}N_2O_3P$
454.14 g.mol^{-1}

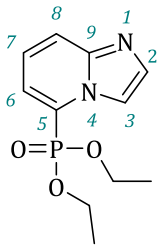
A mixture of 6-bromo-2-(2,5-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine (367 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.00 mmol, 1 eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (92 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), xantphos (116 mg, 0.2 mmol, 20 mol%) and triethylamine (280 µL, 0.732 mmol, 2 eq) was stirred at reflux with 10mL of toluene under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction indicated by TLC, the mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (50/50 to 0/100) to obtain the desired product as a yellow powder in 76% yield (m = 344 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.55 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.24 (d, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.95 (d, $^4J_{HH}$ = 3.0 Hz, 1H, H_{15}), 7.77 – 7.68 (m, 4H, H_{17}, $H_{17'}$, H_{21}, $H_{21'}$), 7.63 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_{12}), 7.61 – 7.56 (m, 2H, H_{19}, $H_{19'}$), 7.55 – 7.47 (m, 4H, H_{18}, $H_{18'}$, H_{20}, $H_{20'}$), 7.17 (td, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 6.93 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_8), 6.87 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, 1H, H_7), 3.92 (s, 3H, H_A), 3.87 (s, 3H, H_B).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.11 (s, C_{14}), 151.47 (s, C_{11}), 144.16 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.4 Hz, C_9), 142.82 (s, C_2), 132.58 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{19}, $C_{19'}$), 132.11 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_{17}, $C_{17'}$, C_{21}, $C_{21'}$), 131.76 (d, $^{2}J_{CP}$ = 16.5 Hz, C_5), 131.74 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.1 Hz, C_{16}, $C_{16'}$), 128.93 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12,4 Hz, C_{18}, $C_{18'}$, C_{20}, $C_{20'}$), 125.03 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.1 Hz, C_7), 122.48 (s, C_{10}), 117.32 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.8 Hz, C_8), 116.90 (d, $^{1}J_{CP}$ = 108.9 Hz, C_6), 115.53 (s, C_{13}), 113.60 (s, C_3), 113.30 (s, C_{12}), 112.43 (s, C_{15}), 56.10 (s, C_A, C_B).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.99 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{27}H_{24}N_2O_3P$ = 455.1519; found 455.1534.

General procedure for Hirao cross-coupling on 5 and 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine:

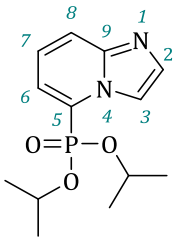
A mixture of 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine (100mg, 0.508mmol, 1.1eq), phosphorous derivatives (0.462mmol, 1eq), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (42mg, 0.046mmol, 10mol%), xantphos (53mg, 0.092mmol, 20mol%) and triethylamine (129µL, 0.924mmol, 2eq) was stirred at reflux with 4.6mL of toluene under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature, filtered on celite, washed with ethyl acetate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethylacetate (50/50 to 0/100) or DCM/MeOH 10% (90/10 to 70/30) to obtain the desired product.



Diethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-ylphosphonate I.175a
$C_{11}H_{15}N_2O_3P$
254.23 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 43% (m = 50 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.98 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.77 (ddt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{5}J_{HP}$ = 2.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.67 (d, $^{3}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.50 (ddd, $^{3}J_{PH}$ = 11.6 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.17 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HP}$ = 3.6 Hz, 1H, H_7), 4.20 (ddq, $^{3}J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -O-C$\underline{H}_2$,CH_3), 4.07 (ddq, $^{3}J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, -O-C$\underline{H}_2$,CH_3), 1.27 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 6H, (-O-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: δ 145.16 (d, $^{3}J_{CP}$ = 5.9 Hz, C_9), 134.19 (s, C_2), 126.19 (d, $^{1}J_{CP}$ = 207.5 Hz, C_5), 122.61 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.5 Hz, C_7), 122.19 (d, $^{2}J_{CP}$ = 15.2 Hz, C_6), 122.14 (s, C_8), 114.20 (s, C_3), 63.30 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.3 Hz, (-O-$\underline{C}H_2$-CH_3)$_2$), 16.20 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.3 Hz, (-O-CH_2-$\underline{C}H_3$)$_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{11}H_{16}N_2O_3P$ = 255.0899; found = 255.0905



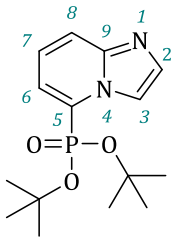
Diisopropyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-ylphosphonate I.175c

$C_{13}H_{19}N_2O_3P$

282.28 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 51% (m = 66 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.95 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.74 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.65 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.50 (ddd, $^3J_{HP}$ = 11.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 7.16 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.5 Hz, 1H, H_7), 4.69 (dhept, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, -C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 1.35 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C<u>H</u>$_3)_2$), 1.10 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C<u>H</u>$_3)_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.16 (d, $^3J_{CP}$ = 5.9 Hz, C_9), 133.97 (s, C_2), 127.45 (d, $^1J_{CP}$ = 207.5 Hz, C_5), 122.71 (d, $^3J_{CP}$ = 13.5 Hz, C_7), 121.82 (d, $^2J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_6), 121.82 (d, $^4J_{CP}$ = 3.0 Hz, C_8), 114.24 (s, C_3), 72.55 (d, $^2J_{CP}$ = 5.4 Hz, -O-<u>C</u>H$(CH_3)_2$), 24.04 (d, $^3J_{CP}$ = 4.0 Hz, -O-CH(<u>C</u>H$_3)_2$), 23.54 (d, $^3J_{CP}$ = 4.9 Hz, -O-CH(<u>C</u>H$_3)_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.07 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{13}H_{20}N_2O_3P$ = 283.1212; found = 283.1218.



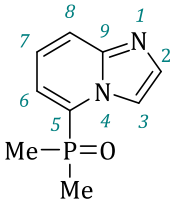
Di-*tert*-butyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-ylphosphonate I.175d

$C_{15}H_{23}N_2O_3P$

310.33 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 52% (m = 75 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.94 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_3), 7.70 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.65 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.47 (ddd, $^3J_{HP}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 7.15 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.6 Hz, 1H, H_7), 1.40 (s, 2 x -O-C(C<u>H</u>$_3)_3$, 18H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.27 (d, $^3J_{CP}$ = 5.8 Hz, C_9), 133.72 (s, C_2), 130.97 (d, $^1J_{CP}$ = 211.4 Hz, C_5), 123.01 (d, $^3J_{CP}$ = 13.9 Hz, C_7), 121.04 (d, $^4J_{CP}$ = 3.1 Hz, C_8), 120.45 (d, $^2J_{CP}$ = 13.6 Hz, C_6), 114.14 (s, C_3), 84.71 (d, $^2J_{CP}$ = 7.6 Hz, 2 x -O-<u>C</u>$(CH_3)_3$), 30.19 (d, $^3J_{CP}$ = 4.1 Hz, 2 x -O-C(<u>C</u>H$_3)_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: -2.32 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{15}H_{24}N_2O_3P$ = 311.1519; found = 311.1528.



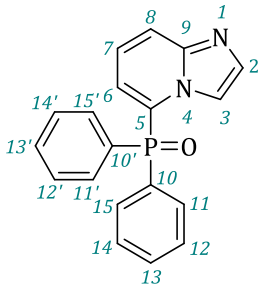
Imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yldimethylphosphine oxide I.175e

$C_9H_{11}N_2OP$

194.17 g.mol^{-1}

Brown solid was isolated as a pure product
Yield = 68% (m = 666 mg) for 1.00 g of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.38 (t, $^3J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_3), 7.80 (ddt, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^5J_{HP}$ = 1.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.76 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.21 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9, $^4J_{HP}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 7.14 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 1.94 (d, $^2J_{HP}$ = 13.3 Hz, 2 x C$\underline{H}_3$, 6H).
^{13}C NMR (101 MHz $CDCl_3$) δ: 145.39 (d, $^3J_{CP}$ = 3.4 Hz, C_9), 134.73 (s, C_2), 131.84 (d, $^1J_{CP}$ = 101.8 Hz, C_5), 122.82 (d, $^2J_{CP}$ = 10.4 Hz, C_7), 121.59 (d, $^4J_{CP}$ = 2.4 Hz, C_8), 117.72 (d, $^2J_{CP}$ = 11.6 Hz, C_6), 113.45 (s, C_3), 16.99 (s, $\underline{C}H_3$), 16.3 (d, $^1J_{CP}$ = 74.2 Hz, 2 x $\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz $CDCl_3$) δ: 31.02 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_9H_{12}N_2OP$ = 195.0682; found = 195.0688.



Imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yldiphenylphosphine oxide I.175f

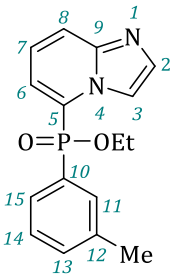
$C_{19}H_{15}N_2OP$

318.32 g.mol^{-1}

Pale brown solid was isolated as a pure product
Yield = 100% (m = 1.47 g) for 1.00 g of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12 (t, $^3J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_3), 7.80 (dddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_8), 7.76 – 7.67 (m, 4H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.67 – 7.60 (m, 3H, H_2, H_{13}, $H_{13'}$), 7.57 – 7.48 (m, 4H, H_{12}, H_{14}, $H_{12'}$, $H_{14'}$), 7.10 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 6.65 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.15 (d, $^3J_{CP}$ = 3.4 Hz, C_9), 134.53 (s, C_2), 133.24 (d, $^4J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 132.14 (d, $^2J_{CP}$ = 10.3 Hz, C_6, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 130.36 (d, $^1J_{CP}$ = 109.4 Hz, C_5), 129.24 (d, $^3J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 129.10 (d, $^1J_{CP}$ = 109.3 Hz, C_{10}, $C_{10'}$), 122.35 (d, $^3J_{CP}$ = 11.1 Hz, C_7), 121.81 (d, $^4J_{CP}$ = 2.4 Hz, C_8), 121.68 (d, $^2J_{CP}$ = 12.6 Hz, C_6), 114.57 (s, C_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.17 (s).

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{19}H_{16}N_2OP$ = 319.0995; found = 319.1006.



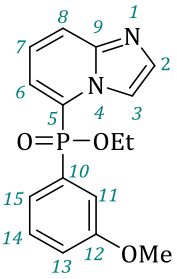
Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl(*m*-tolyl)phosphinate I.175g

$C_{16}H_{17}N_2O_2P$

300.30 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product
Yield = 72% (m = 100 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.99 (t, $^3J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_3), 7.70 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.59 – 7.49 (m, 3H, H_2, H_{11}, H_{15}), 7.43 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.29 – 7.21 (m, 2H, H_{13}, H_{14}), 7.14 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{PH}$ = 2.7 Hz, 1H, H_7), 4.19 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.07 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^2J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.25 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.30 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.18 (d, $^3J_{CP}$ = 1.6 Hz, C_9), 138.68 (d, $^3J_{CP}$ = 13.5 Hz, C_{12}), 134.88 (s, C_2), 133.41 (d, $^4J_{CP}$ = 3.0 Hz, C_{13}), 131.91 (d, $^3J_{CP}$ = 17.3 Hz, C_7), 131.89 (d, $^2J_{CP}$ = 10.4 Hz, C_6, C_{15}), 130.47 (d, $^1J_{CP}$ = 142.5 Hz, C_5), 128.66 (d, $^3J_{CP}$ = 14.2 Hz, C_{14}), 128.45 (d, $^2J_{CP}$ = 10.0 Hz, C_{11}), 124.37 (d, $^4J_{CP}$ = 9.1 Hz, C_8), 117.99 (d, $^2J_{CP}$ = 12.5 Hz, C_6), 116.55 (d, $^1J_{CP}$ = 142.0 Hz, C_{10}), 113.42 (s, C_3), 61.49 (d, $^2J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 21.33 (d, $^5J_{CP}$ = 0.9 Hz, $\underline{C}H_3$), 16.47 (d, $^3J_{CP}$ = 6.5 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 22.63 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3P$ = 301.1106; found = 301.1114.



Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl(2-methoxyphenyl)phosphinate I.175h

$C_{16}H_{17}N_2O_3P$

316.30 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 70% (m = 102 mg)

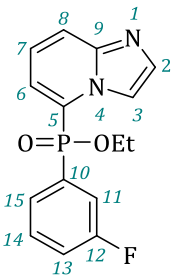
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.02 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.72 (dddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_8), 7.58 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H,

H_2), 7.44 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.33 – 7.27 (m, 3H, H_{11}, H_{14}, H_{15}), 7.16 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.8 Hz, 1H, H_7), 7.03 – 7.00 (m, 1H, H_{13}), 4.22 ((ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$,CH_3),), 4.11 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3, 1H), 3.72 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$), 1.33 (td, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 0.4 Hz, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.70 (d, $^3J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_{12}), 145.15 (d, $^3J_{CP}$ = 4.4 Hz, C_9), 134.20 (s, C_2), 130.24 (d, $^3J_{CP}$ = 16.5 Hz, C_7), 129.87 (d, $^1J_{CP}$ = 145.1 Hz, C_5), 128.99 (d, $^1J_{CP}$ = 146.9 Hz, C_{10}), 123.55 (d, $^2J_{CP}$ = 10.5 Hz, C_{11}), 122.65 (d, $^3J_{CP}$ = 11.2 Hz, C_{14}), 121.78 (d, $^4J_{CP}$ = 2.7 Hz, C_8), 121.40 (d, $^2J_{CP}$ = 11.0 Hz, C_{15}), 119.12 (d, $^4J_{CP}$ = 3.0 Hz, C_{13}), 116.49 (d, $^2J_{CP}$ = 12.1 Hz, C_6), 113.51 (s, C_3), 62.40 (d, $^2J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 55.39 (s, -O-$\underline{C}H_3$), 16.33 (d, $^3J_{CP}$ = 6.4 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 22.26 (s).

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3P$ = 317.1055; found = 317.1065.



Ethyl (3-fluorophenyl)(imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl)phosphinate I.175i

$C_{15}H_{14}FN_2O_2P$

304.26 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product

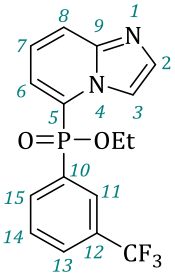
Yield = 72% (m = 99 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.99 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.74 (dddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^5J_{HP}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz , 1H, H_8), 7.59 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.53 (ddt, $^3J_{HP}$ = 12.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^5J_{HF}$ = 1.2 Hz, 1H, H_{15}), 7.48 (ddd, J = 9.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 7.50 – 7.43 (m, 1H, H_{11}), 7.38 (ddddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 7.5, 5.1, 4.6, 0.4 Hz, 1H, H_{13}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_6, H_7), 4.24 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.12 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.34 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HP}$ = 0.4 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.47 (dd, $^1J_{CF}$ = 251.1 Hz, $^3J_{CP}$ = 19.7 Hz, C_{12}), 145.13 (s, C_9), 134.38 (s, C_2), 131.35 (dd, $^1J_{CP}$ = 145.9 Hz, $^3J_{CF}$ = 5.9 Hz, C_{10}), 131.02 (dd, $^2J_{CP}$ = 16.3 Hz, $^3J_{CF}$ = 7.5 Hz, C_{14}), 128.35 (d, $^1J_{CP}$ = 148.5 Hz, C_5), 127.18 (dd, $^2J_{CP}$ = 10.3 Hz, $^4J_{CF}$ = 3.3 Hz, C_{15}), 122.64 (d, $^3J_{CP}$ = 11.2 Hz, C_7), 122.09 (d, $^4J_{CP}$ = 2.7 Hz, C_8), 121.72 (d, $^2J_{CP}$ = 10.8 Hz, C_6), 120.48 (dd, $^2J_{CF}$ = 21.1 Hz, $^4J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{13}), 118.28 (dd, $^2J_{CF}$ = 22.6 Hz, $^2J_{CP}$ =11.4 Hz, C_{11}), 113.35 (s, C_3), 62.70 (d, $^2J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.29 (d, $^3J_{CP}$ = 6.3 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 20.34 (d, $^4J_{PF}$ = 7.4 Hz).

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{15}H_{15}N_2O_2FP$ = 305.0855; found = 305.0866.



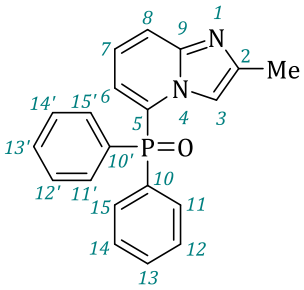
Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl(3-(trifluoromethyl)phenyl)phosphinate I.175j

$C_{16}H_{14}F_3N_2O_2P$

354.27 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product
Yield = 76% (m = 125 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (ddtd, *J* = 13.1, 2.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H_{11}), 8.02 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.96-7.88 (m, 1H, H_{13}), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, $^3J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.54 (tdp, *J* = 7.8, 7.8, 3.6, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_7), 7.19 (ddd, $^3J_{HP}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.9 Hz, 1H, H_6), 4.27 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.16 (ddq, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.36 (td, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HP}$ = 0.4 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.19 (d, $^3J_{CP}$ = 4.1 Hz, C_9), 134.65 (dd, $^2J_{CP}$ = 10.9 Hz, $^5J_{CF}$ = 1.4 Hz, C_{15}), 134.55 (s, C_2), 131.50 (qd, $^2J_{CF}$ = 33.0 Hz, $^3J_{CP}$ = 14.2 Hz, C_{12}), 130.51 (d, $^1J_{CP}$ = 146.6 Hz, C_{10}), 129.88 (dq, $^4J_{CP}$ = 3.4 Hz, $^3J_{CF}$ = 3.4 Hz, C_{13}), 129.60 (d, $^3J_{CP}$ = 13.8 Hz, C_7), 128.25 (dq, $^2J_{CP}$ = 11.5 Hz, $^3J_{CF}$ = 3.8 Hz, C_{11}), 128.14 (d, $^1J_{CP}$ = 148.9 Hz, C_5), 127.40 (qd, $^1J_{CF}$ = 272.9 Hz, $^4J_{CP}$ = 2.2 Hz, -$\underline{C}F_3$), 122.67 (d, $^4J_{CP}$ = 11.3 Hz, C_7), 122.30 (d, $^4J_{CP}$ = 2.7 Hz, C_8), 121.90 (d, $^2J_{CP}$ = 11.0 Hz, C_6), 113.27 (s, C_3), 62.94 (d, $^2J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.30 (d, $^3J_{CP}$ = 6.3 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 20.13.
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{15}N_2O_2F_3P$ = 355.0823; found = 355.0829.



(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide I.180

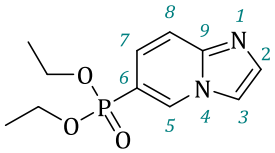
$C_{20}H_{17}N_2OP$

332.34 g.mol^{-1}

Beige powder was isolated as a pure product
Yield = 19% (m = 278 mg) for 815 mg of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89 (s, 1H, H_3), 7.73 – 7.65 (m, 5H, H_8, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.65 – 7.59 (m, 2H, H_{13}, $H_{13'}$), 7.55 – 7.45 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.03 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0

Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HP}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 6.55 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.6 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.36 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.70 (d, $^{3}J_{CP}$ = 3.6 Hz, C_9), 144.49 (s, C_2), 133.13 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 132.08 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.3 Hz, C_6, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 129.31 (d, $^{1}J_{CP}$ = 109.9 Hz, C_5), 129.15 (d, $^{3}J_{CP}$ = 109.3 Hz, C_{10}, $C_{10'}$), 129.15 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 121.88 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.1 Hz, C_7), 121.07 (d, $^{2}J_{CP}$ = 12.9 Hz, C_6), 120.53 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.4 Hz, C_8), 111.75 (s, C_3), 14.53 (s, $\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 25.46 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{20}H_{18}N_2OP$ = 333.1151; found = 333.1168.



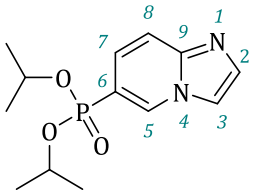
Diethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylphosphonate I.177a

$C_{11}H_{15}N_2O_3P$

254.23 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product
Yield = 70% (m = 82 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.66 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 11.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.63 – 7.54 (m, 3H, H_2, H_3, H_8), 7.24 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.16 – 3.96 (m, 4H, (-O-C$\underline{H}_2$,CH_3)$_2$), 1.25 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 6H, (-O-CH_2-C$\underline{H}_3$)$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.25 (s, C_9), 134.88 (s, C_2), 132.14 (d, $^{2}J_{CP}$ = 19.7 Hz, C_5), 124.36 (d, $^{2}J_{CP}$ = 7.6 Hz, C_7), 118.01 (d, $^{3}J_{CP}$ = 14.0 Hz, C_8), 113.33 (s, C_3), 113.16 (d, $^{1}J_{CP}$ = 198.3 Hz, C_6), 62.48 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.4 Hz, (-O-$\underline{C}H_2$-CH_3)$_2$), 16.26 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.5 Hz, (-O-CH_2-$\underline{C}H_3$)$_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 16.44 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{11}H_{16}N_2O_3P$ = 255.0899; found = 255.0904.



Diisopropyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylphosphonate I.177b

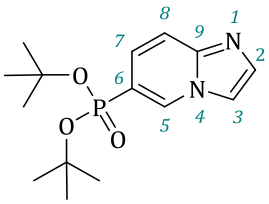
$C_{13}H_{19}N_2O_3P$

282.28 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product
Yield = 94% (m = 122 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.04 (dt, $^{3}J_{HP}$ = 11.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 8.13 (s, 1H, H_8), 7.69 – 7.66 (m, 2H, H_2, H_3), 7.27 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 4.59 (dhept, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.1 Hz, 2H, -C$\underline{H}$(CH_3)$_2$), 1.29 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C$\underline{H}_3$)$_2$), 1.17 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, -CH(C$\underline{H}_3$)$_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.34 (s, C_9), 134.25 (s, C_2), 132.66 (d, $^2J_{CP}$ = 20.5 Hz, C_5), 124.16 (d, $^2J_{CP}$ = 7.9 Hz, C_7), 117.23 (d, $^3J_{CP}$ = 14.0 Hz, C_8), 114.43 (s, C_3), 113.56 (d, $^1J_{CP}$ = 196.9 Hz, C_6), 70.58 (d, $^2J_{CP}$ = 5.5 Hz, -O-C<u>H</u>(CH_3)$_2$), 23.66 (d, $^3J_{CP}$ = 4.0 Hz, -O-CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 23.49 (d, $^3J_{CP}$ = 4.9 Hz, -O-CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.38 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{13}H_{20}N_2O_3P$ = 283.1212; found = 283.1218.



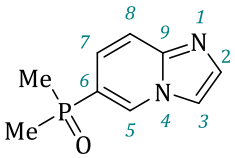
Di-*tert*-butyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylphosphonate I.177c

$C_{15}H_{23}N_2O_3P$

310.33 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 50% (m = 75 mg)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.64 (d, $^3J_{HP}$ = 11.5 Hz, 1H, H_5), 7.66 (s, 1H, H_8), 7.64 – 7.58 (m, 2H, H_2, H_3), 7.31 (td, $^3J_{HH}$ = 10.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 1.47 (s, 18H, 2 x -O-C(C<u>H</u>$_3$)$_3$).
13C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.40 (s, C_9), 134.73 (s, C_2), 131.12 (d, $^2J_{CP}$ = 20.7 Hz, C_5), 125.36 (d, $^2J_{CP}$ = 6.6 Hz, C_7), 118.71 (d, $^1J_{CP}$ = 202.7 Hz, C_6), 117.70 (d, $^3J_{CP}$ = 13.8 Hz, C_8), 113.34 (s, C_3), 83.42 (d, $^2J_{CP}$ = 7.8 Hz, 2 x -O-<u>C</u>(CH_3)$_3$), 30.54 (d, $^3J_{CP}$ = 4.1 Hz, 2 x -O-C(<u>C</u>H$_3$)$_3$).
31P NMR (162 MHz, CDCl3) δ: 7.05 (s)
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{15}H_{24}N_2O_3P$ = 311.1519; found = 311.15.26.



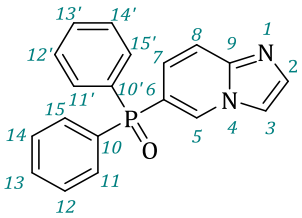
Imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yldimethylphosphine oxide I.177d

$C_9H_{11}N_2OP$

194.17 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 77% (m = 360 mg) for 500 mg of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (ddd, $^3J_{HP}$ = 9.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.75 – 7.62 (m, 3H, H_2, H_3, H_8), 7.10 (ddd, $^3J_{HP}$ = 9.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 1.78 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$), 1.77 (d, $^2J_{HP}$ = 13.2 Hz, 6H, 2 x C<u>H</u>$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.24 (d, $^4J_{CP}$ = 1.1 Hz, C_9), 135.20 (s, C_2), 130.87 (d, $^2J_{CP}$ = 13.9 Hz, C_5), 122.44 (d, $^2J_{CP}$ = 10.6 Hz, C_7), 118.79 (d, $^1J_{CP}$ = 101.7 Hz, C_6), 118.56 (d, $^3J_{CP}$ = 11.6 Hz, C_8), 113.61 (s, C_3), 18.24 (d, $^1J_{CP}$ = 73.1 Hz, 2 x <u>C</u>H$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 32.88 (s)
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_9H_{12}N_2OP$ = 195.0687; found = 195.0690.



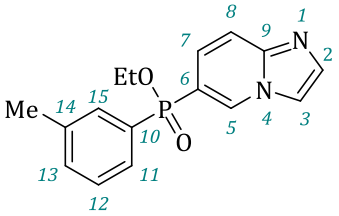
Imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yldiphenylphosphine oxide I.177e

$C_{19}H_{15}N_2OP$

318.32 g.mol^{-1}

Orange powder was isolated as a pure product
Yield = 91% (m = 667 mg) for 500 mg of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.65 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.75 – 7.67 (m, 5H, H_8, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.67 – 7.62 (m, 2H, H_2, H_3), 7.62 – 7.56 (m, 2H, H_{13}, $H_{13'}$), 7.53 – 7.47 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.15 (ddd, $^3J_{PH}$ = 9.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.31 (d, $^4J_{CP}$ = 1.4 Hz, C_9), 135.26 (s, C_2), 132.67 (d, $^4J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 132.10 (d, $^2J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_5, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 131.13 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 128.97 (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 124.88 (d, $^2J_{CP}$ = 9.4 Hz, C_7), 118.08 (d, $^3J_{CP}$ = 11.8 Hz, C_8), 117.41 (d, $^1J_{CP}$ = 107.9 Hz, C_6), 113.61 (s, C_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.74 (s)
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{19}H_{16}N_2O_3P$ = 319.1000; found = 319.1006.



Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl(*m*-tolyl)phosphinate I.177f

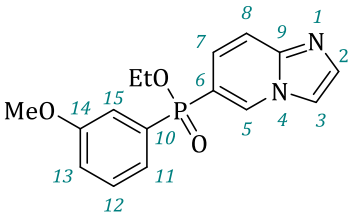
$C_{16}H_{17}N_2O_2P$

300.30 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as a pure product
Yield = 99% (m = 138 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (dt, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 7.63 – 7.50 (m, 5H, H_2, H_3, H_8, H_{11}, H_{15}), 7.33 – 7.24 (m, 2H, H_{12}, H_{13}), 7.22 (td, $^3J_{HP}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.16 – 3.97 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.29 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.32 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.13 (d, $^4J_{CP}$ = 1.2 Hz, C_9), 138.63 (d, $^3J_{CP}$ = 13.5 Hz, C_{14}), 134.83 (s, C_2), 133.36 (d, $^4J_{CP}$ = 3.0 Hz, C_{13}), 131.86 (d, $^2J_{CP}$ = 17.1 Hz, C_5), 131.84 (d, $^2J_{CP}$ = 10.5 Hz, C_{15}), 130.42 (d, $^1J_{CP}$ = 142.5 Hz, C_{10}), 128.61 (d, $^3J_{CP}$ = 14.2 Hz, C_{12}), 128.40 (d, $^2J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{11}), 124.32 (d, $^2J_{CP}$ = 9.0 Hz, C_7), 117.94 (d, $^3J_{CP}$ = 12.5 Hz, C_8), 116.50 (d, $^1J_{CP}$ = 142.0 Hz, C_6), 113.37 (s, C_3), 61.44 (d, $^2J_{CP}$ = 5.8 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 21.28 (s, $\underline{C}H_3$), 16.42 (d, $^3J_{CP}$ = 6.5 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 29.16 (s).

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3P$ = 301.1106; found = 301.1117.



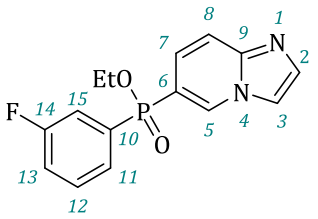
Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl(3-methoxyphenyl)phosphinate I.177g

$C_{16}H_{17}N_2O_3P$

316.30 g.mol^{-1}

Green oil was isolated as a pure product
Yield = 31% (m = 45 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.67 – 7.60 (m, 2H, H_2, H_3), 7.60 (ddt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HP}$ = 3.0 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.39 – 7.29 (m, 3H, H_{11}, H_{12}, H_{15}), 7.25 (td, $^3J_{PH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 7.07 – 6.99 (m, 1H, H_{13}), 4.16 – 4.06 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 3.78 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.70 (d, $^3J_{CP}$ = 16.9 Hz, C_{14}), 145.22 (s, C_9), 134.95 (s, C_2), 131.94 (d, $^1J_{CP}$ = 142.0 Hz, C_{10}), 131.93 (d, $^2J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_5), 130.12 (d, $^2J_{CP}$ = 15.9 Hz, C_7), 124.36 (d, $^3J_{CP}$ = 9.0 Hz, C_{20}), 123.57 (d, $^2J_{CP}$ = 9.9 Hz, C_{15}), 118.66 (d, $^4J_{CP}$ = 2.9 Hz, C_{13}), 118.08 (d, $^2J_{CP}$ = 12.5 Hz, C_{11}), 116.45 (d, $^1J_{CP}$ = 143.1 Hz, C_6), 116.38 (d, $^3J_{CP}$ = 11.5 Hz, C_8), 113.43 (s, C_3), 61.66 (d, $^2J_{CP}$ = 5.8 Hz, -O-$\underline{C}$H$_2$-CH$_3$), 55.46 (s, -O-$\underline{C}$H$_3$), 16.50 (d, $^3J_{CP}$ = 6.6 Hz, -O-CH$_2$-$\underline{C}$H$_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 28.78 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3P$ = 317.1055; found = 317.1063.



Ethyl (3-fluorophenyl)(imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phosphinate I.177h

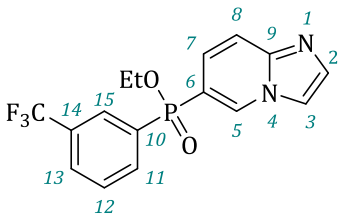
$C_{15}H_{14}FN_2O_2P$

304.26 g.mol^{-1}

Green oil was isolated as a pure product
Yield = 86% (m = 118 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.76 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.63 (s, 2H, H_2, H_3), 7.60 – 7.51 (m, 2H, H_8, H_{12}), 7.51 – 7.43 (m, 1H, H_{15}), 7.50 – 7.43 (m, 1H, H_{11}), 7.19 (td, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 7.19 – 7.12 (m, 1H, H_{13}), 4.17 – 3.99 (m, 2H, -O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 1.33 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, -O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.49 (dd, $^1J_{CF}$ = 250.5 Hz, $^3J_{CP}$ = 19.0 Hz, C_{14}), 145.14 (s, C_9), 135.05 (s, C_2), 133.42 (dd, $^1J_{CP}$ = 142.7 Hz, $^3J_{CF}$ = 5.8 Hz, C_{10}), 132.18 (d, $^2J_{CP}$ = 17.4 Hz, C_5), 130.82 (dd, $^3J_{CP}$ = 15.8 Hz, $^3J_{CF}$ = 7.4 Hz, C_{12}), 127.12 (dd, $^2J_{CP}$ = 9.7 Hz, $^4J_{CF}$ = 3.3 Hz,

C_{11}), 124.01 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.2 Hz, C_7), 119.74 (dd, $^{2}J_{CF}$ = 21.2 Hz, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}), 118.23 (dd, $^{2}J_{CF}$ = 22.3 Hz, $^{2}J_{CP}$ = 10.3 Hz, C_{15}) 118.20 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_8), 115.74 (d, $^{1}J_{CP}$ = 144.3 Hz, C_6), 113.51 (s, C_3), 61.83 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.42 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.5 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.09 (d, $^{4}J_{PF}$ = 7.1 Hz).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{15}H_{15}N_2O_2FP$ = 305.0855; found = 305.0862.



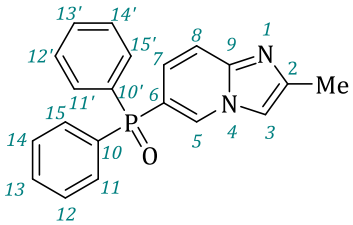
Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl(3-(trifluoromethyl)phenyl)phosphinate I.177i

$C_{16}H_{14}F_3N_2O_2P$

354.27 g.mol^{-1}

Green oil was isolated as a pure product
Yield = 93% (m = 153 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.79 (dt, $^{3}J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 8.04 (d, $^{4}J_{HF}$ = 12.6 Hz, 1H, H_{15}), 7.93 (dd, $^{4}J_{HF}$ = 12.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, 1H, H_{13}), 7.74 – 7.60 (m, 3H, H_2, H_3, H_{11}), 7.60 – 7.51 (m, 2H, H_8, H_{12}), 7.18 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 4.19 – 4.00 (m, 2H, -O-$C\underline{H}_2$-CH_3), 1.33 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, -O-CH_2-$C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.09 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.4 Hz, C_9), 135.08 (s, C_2), 134.63 (dd, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Hz, $^{5}J_{CF}$ = 1.4 Hz, C_{11}), 132.47 ($^{1}J_{CP}$ = 143.5 Hz, C_{10}), 132.37 (d, $^{2}J_{CP}$ = 17.5 Hz, C_5), 131.23 (dd, $^{2}J_{CF}$ = 33.0 Hz, $^{3}J_{CP}$ = 13.9 Hz, C_{14}), 129.39 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.2 Hz, C_{12}), 129.16 (p, $^{3}J_{CF}$ = 3.5 Hz, C_{13}), 128.13 (dq, $^{2}J_{CP}$ = 11.3 Hz, $^{3}J_{CF}$ = 3.8 Hz, C_{15}), 123.81 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.3 Hz, C_7), 123.43 (dd, $^{1}J_{CF}$ = 272.8 Hz, $^{4}J_{CP}$ = 2.1 Hz, -$C\underline{F}_3$), 118.30 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.7 Hz, C_8), 115.41 (d, $^{1}J_{CP}$ = 144.5 Hz, C_6), 113.57 (s, C_3), 61.98 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.9 Hz, -O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 16.37 (d, $^{3}J_{CP}$ = 6.4 Hz, -O-CH_2-$\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.86 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{16}H_{15}N_2O_2F_3P$ = 355.0823; found = 355.0835.



(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide I.178

$C_{20}H_{17}N_2OP$

332.34 g.mol^{-1}

Brown powder was isolated as a pure product
Yield = 100% (m = 710 mg) for 500 mg of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.54 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.74 – 7.66 (m, 4H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.62 – 7.55 (m, 2H, H_3, H_8), 7.55 – 7.46 (m, 5H,

H_{12}, $H_{12'}$, $H_{13'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.39 – 7.36 (m, 1H, H_{13}), 7.09 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 2.46 (d, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.15 (s, C_2), 144.77 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.3 Hz, C_9), 132.55 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 131.98 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 131.56 (d, $^{1}J_{CP}$ = 155.8 Hz, C_6), 131.30 (d, $^{2}J_{CP}$ = 16.0 Hz, C_5), 128.86 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 124.57 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.5 Hz, C_7), 116.77 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.9 Hz, C_8), 116.38 (d, $^{1}J_{CP}$ = 109.0 Hz, C_6), 110.60 (s, C_3), 14.44 (s, $\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.99 (s)

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{20}H_{18}N_2OP$ = 333.1151; found = 333.1164.

CHAPITRE 2

SYNTHÈSE DE COMPOSÉS À CHIRALITÉ AXIALE À PARTIR D'UN MOTIF IMIDAZO[1,2-*A*]PYRIDINE

I. Arylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

I.1. Procédures générales

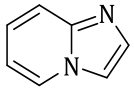
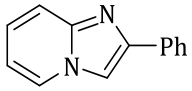
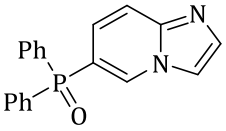
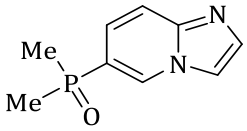
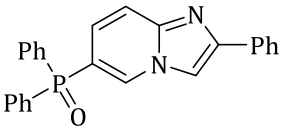
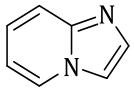
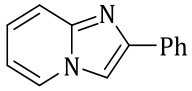
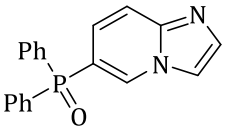
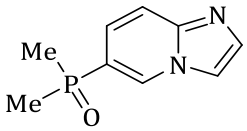
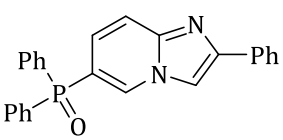
1st general procedure for direct arylation on imidazo[1,2-*a*] pyridine derivative

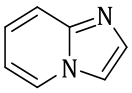
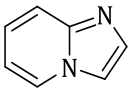
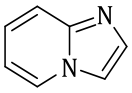
To a Schlenk flask under a nitrogen atmosphere was added imidazo[1,2-a]pyridine derivative (100-500 mg, 1-1.5 eq), bromobenzene (1 eq), KOAc (2 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.025-0.1 eq) and dry DMAc (0.1M). The mixture was stirred at 140 °C until the total consumption of the imidazo[1,2-a]pyridine derivative indicated by TLC or ^{31}P NMR when it's possible. After completion of the reaction the mixture was cooled to room temperature. Water was added and the solution was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate or dichloromethane/methanol 10%.

2nd general procedure for direct arylation on imidazo[1,2-*a*] pyridine derivative

A mixture of imidazo[1,2-a]pyridine derivative (100-500 mg, 1-1.5 eq), bromobenzene (1 eq), KOAc (2 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.025-0.1 eq) and dry DMAc (0.1M) were introduced in a microwaves tube. The tube was saturated with a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 5 min, then the tube was subjected to MW at 170 °C for 30 min. Water was added and the solution was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate or dichloromethane/methanol 10%.

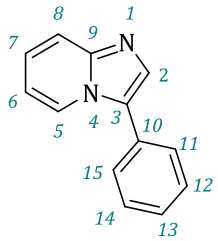
I.2. Récapitulatif des réactions effectuées

Entrée	Imidazopyridine (quantity)	Substrat	Conditions	Yield
1	 (500 mg)[a] (250 mg)[b]	Bromobenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.025 eq) 140 °C, 4h[a] 150 °C, 30 min[b]	Q[a] Q[b]
2	 (200 mg)[a,b]	Bromobenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq) $Pd(OAc)_2$ (0.025 eq), 140 °C, 45h[a] $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq), 170 °C, 30 min[b]	38%[a] 59%[b]
3	 (200 mg)[b]	Bromobenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq)	96%[b]
4	 (100 mg)[b]	Bromobenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq)	75%[b]
5	 (200 mg)[b]	Bromobenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 190 °C, 30 min[b]	100%[b]
6	 (1.00 g)[b]	Bromonaphtalene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.1 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.06 eq)	77%[b]
7	 (100 mg)[b]	Bromonaphtalene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.1 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 190 °C, 30 min[b]	80%[b]
8	 (100 mg)[b]	Bromonaphtalene (1.5 eq)	Imidazopyridine derivative (1 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.025 eq) 170 °C, 1h[b]	58%[b]
9	 (100 mg)[b]	Bromonaphtalene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 190 °C, 30 min[b]	75%[b]
10		Bromonaphtalene (2 eq)	Imidazopyridine derivative (1 eq), KOAc (3 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 160 °C, 190 °C, 30 min[b]	50%[b]

Entrée	Imidazopyridine (quantity)	Substrat	Conditions	Yield
11	 (100 mg)[b]	1-Bromo-2-methylbenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.1 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 190 °C, 30 min[b]	71%[b]
12	 (200 mg)[b]	1-Bromo-2-methoxybenzene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 170 °C, 1 h[b]	21%[b]
13	 (748 mg)[a] (75 mg)[b]	1-Bromo-2-methoxynaphtalene (1 eq)	Imidazopyridine derivative (1.5 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) 160 °C, 60h[a] 190 °C, 1h[b]	50%[a] 35%[b]

[a] 1st procedure
[b] 2nd procedure

I.3. Description des produits II.34 à II.37k



3-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine II.34

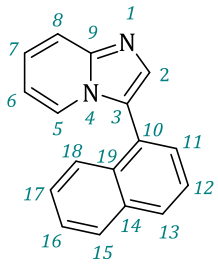
$C_{13}H_{10}N_2$

194.24 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product.

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.70 (s, 1H, H_2), 7.68 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.59 – 7.48 (m, 4H, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{15}), 7.45 – 7.38 (m, 1H, H_{13}), 7.20 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.80 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



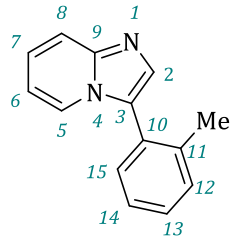
3-(naphthalen-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine II.37a

$C_{17}H_{12}N_2$

244.30 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product.

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.01 – 7.97 (m, 1H, H_5), 7.96 (dddd, *J* = 8.2, 1.3, 0.8, 0.5 Hz, 1H, H_{18}), 7.80 (bs, H_2), 7.79 (dt, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (ddt, *J* = 8.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.72 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).

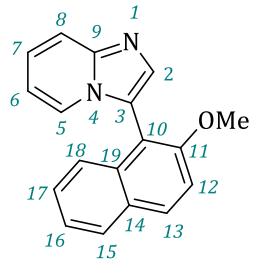


3-(*o*-tolyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine II.37b

$C_{14}H_{12}N_2$
208.10 g.mol^{-1}

Brown solid was isolated as a pure product.

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.68 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.63 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.56 (s, 1H, H_2), 7.36 – 7.20 (m, 4H, H_{12}, H_{13}, H_{14}, H_{15}), 7.12 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.69 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.09 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).



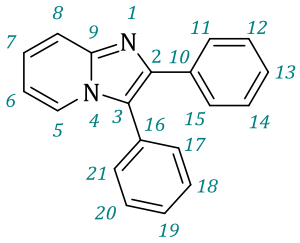
3-(2-methoxynaphthalen-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine II.37c

$C_{18}H_{14}N_2O$
274.32 g.mol^{-1}

Brown solid was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.01 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_5), 7.89 – 7.84 (m, 1H, H_{18}), 7.80 – 7.74 (m, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.61 – 7.54 (m, 2H, H_2, H_{11}), 7.45 – 7.35 (m, 3H, H_{12}, H_{16}, H_{17}), 7.23 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.72 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 3.84 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.95 (s, C_{11}), 145.77 (s, C_9), 134.25 (s, C_{13}), 134.10 (s, C_3), 131.45 (s, C_{15}), 129.15 (s, C_{19}), 128.21 (s, C_5), 127.43 (s, C_{17}), 124.81 (s, C_2), 124.55 (s, C_7), 124.28 (s, C_{18}), 124.12 (s, C_{16}), 119.31 (s, C_{14}), 117.64 (s, C_{12}), 113.07 (s, C_6), 111.86 (s, C_8), 110.77 (s, C_{10}), 56.38 (s, -O-$\underline{C}H_3$).

HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{18}H_{15}N_2O$ = 275.1179; found = 275.1189.



2,3-diphenylimidazo[1,2-a]pyridine II.37d

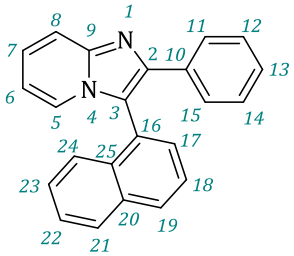
$C_{19}H_{14}N_2$

270.34 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.96 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.71 – 7.64 (m, 3H, H_8, H_{17}, H_{21}), 7.56 – 7.43 (m, 5H, H_{11}, H_{15}, H_{18}, H_{20}, H_{13}), 7.31 – 7.26 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H_{19}), 7.20 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.73 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



3-(naphthalen-1-yl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine II.37e

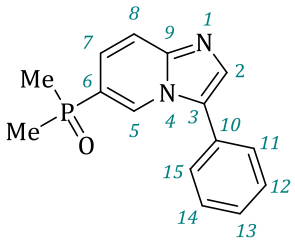
$C_{23}H_{16}N_2$

320,40 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product.

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_{24}), 8.00 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.78 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_{13}), 7.64 – 7.52 (m, 5H, H_{17}, H_{18}, H_{19}, H_{21}, H_{23}), 7.42 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.41 – 7.37 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.23 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 7.20 – 7.15 (m, 3H, H_{12}, H_{14}, H_{22}), 6.64 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



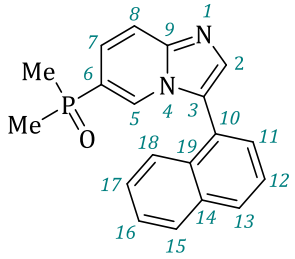
Dimethyl(3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phosphine oxide II.37f

$C_{15}H_{15}N_2OP$

270.27 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (d, $^3J_{HP}$ = 10.1 Hz, 1H, H_5), 7.74 – 7.66 (m, 2H, H_2, H_8), 7.54 – 7.43 (m, 4H, H_{11}, H_{12}, H_{14}, H_{15}), 7.42 – 7.34 (m, 1H, H_{13}), 7.09 (td, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7), 1.72 (d, $^2J_{HP}$ = 13.2 Hz, 6H, 2 x C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.73 (s, C_9), 133.68 (s, C_2), 129.47 (H_{11}, H_{15}), 128.77 (s, H_{13}), 128.30 (d, $^2J_{CP}$ = 13.6 Hz, C_7), 128.30 (s, C_{12}, C_{14}), 128.21 (s, C_3), 127.12 (s, C_{10}), 122.16 (d, $^2J_{CP}$ = 10.8 Hz, C_5), 118.94 (d, $^1J_{CP}$ = 101.5 Hz, C_6), 118.77 (d, $^3J_{CP}$ = 11.8 Hz, C_8), 18.09 (d, $^1J_{CP}$ = 73.0 Hz, 2 x $\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 33.04 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{15}H_{16}N_2OP$ = 271.1000; found = 271.1006.



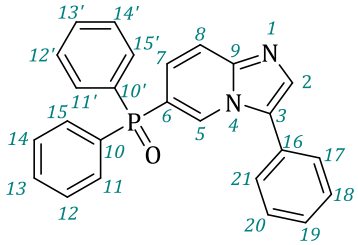
Dimethyl(3-(naphtalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phosphine oxide II.37g

$C_{19}H_{17}N_2OP$

320.11 g.mol^{-1}

Brown oil was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.27 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.00 – 7.94 (m, 1H, H_{18}), 7.94 – 7.89 (m, 1H, H_{13}), 7.83 (s, 1H, H_2), 7.79 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.7 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.57 (s, H_{15}), 7.56 (m, 1H, H_{11}), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.40 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_{17}), 7.19 (td, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 1.66 (d, $^2J_{HP}$ = 13.1 Hz, 6H, 2 x C$\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.53 (d, $^4J_{CP}$ = 0.9 Hz, C_9), 135.22 (s, C_2), 134.01 (s, C_{16}), 132.22 (s, C_{10}), 130.16 (s, C_{18}), 129.22 (s, C_{13}), 128.84 (s, C_{15}), 128.49 (d, $^3J_{CP}$ = 15.0 Hz, C_8), 127.17 (s, C_{17}), 126.58 (s, C_{16}), 125.64 (s, C_{12}), 125.12 (s, C_{14}, C_{19}), 124.66 (s, C_{11}), 122.55 (d, $^2J_{CP}$ = 10.5 Hz, C_5), 118.99 (d, $^1J_{CP}$ = 101.7 Hz, C_6), 118.61 (d, $^2J_{CP}$ = 11.6 Hz, C_7), 18.05 (d, $^1J_{CP}$ = 73.0 Hz, 2 x $\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 33.11 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{19}H_{18}N_2OP$ = 321.1151; found = 321.1166.



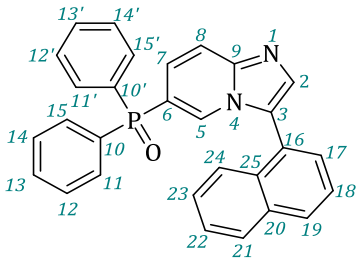
Diphenyl(3-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phosphine oxide II.37h

$C_{25}H_{19}N_2OP$

394.41 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.77 (s, 1H, H_2), 7.73 – 7.66 (m, 5H, H_8, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.62 – 7.55 (m, 2H, H_{18}, H_{20}), 7.53 – 7.44 (m, 8H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{13}, $H_{13'}$, H_{14}, $H_{14'}$, H_{17}, H_{21}), 7.43 – 7.37 (m, 1H, H_{19}), 7.17 (ddd, $^3J_{HP}$ = 9.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.91 (d, $^4J_{CP}$ = 2.6 Hz, C_9), 133.86 (s, C_2), 132.61 (d, $^4J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 132.10 (d, $^2J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 131.75 (d, $^1J_{CP}$ = 107.1 Hz, C_{10}, $C_{10'}$), 129.92 (d, $^2J_{CP}$ = 16.3 Hz, C_7), 129.54 (C_{18}, C_{20}), 128.92, (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 128.81 (s, C_{19}), 128.32 (s, C_3, C_{16}), 128.19 (s, C_{17}, C_{21}), 124.73 (d, $^2J_{CP}$ = 9.7 Hz, C_5), 118.38 (d, $^3J_{CP}$ = 11.8 Hz, C_8), 117.58 (d, $^1J_{CP}$ = 107.9 Hz, C_6).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.15 (s).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{25}H_{20}N_2OP$ = 395.1313; found = 395.1315.



(3-(naphtalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide II.37i

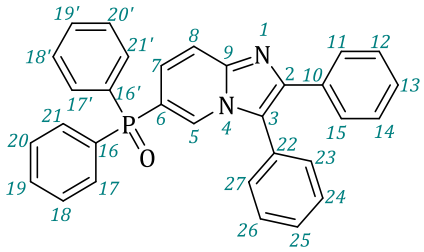
$C_{29}H_{21}N_2OP$

444.14 g.mol^{-1}

Beige powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 (ddd, $^3J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.95 – 7.89 (m, 2H, H_{19}, H_{24}), 7.85 (s, 1H, H_2), 7.75 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^4J_{HP}$ = 2.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.61 – 7.43 (m, 10H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{13}, $H_{13'}$, H_{15}, $H_{15'}$, H_{17}, H_{18}, H_{21}, H_{22}), 7.41 – 7.33 (m, 5H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$, H_{23}), 7.24 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HP}$ = 8.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.75 (s, C_9), 135.37 (s, C_2), 134.06 (s, C_{16}), 132.47 (d, $^4J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}, $C_{13'}$), 131.99 (d, $^2J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 130.97 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 130.32 (d, $^2J_{CP}$ = 17.2 Hz, C_7), 130.12 (s, C_{24}), 129.19 (s, C_{19}), 128.96 (s, C_{21}), 128.78 (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 127.23 (s, C_{23}), 126.59 (s, C_{22}), 125.69 (s, C_{18}), 125.19 (s,

C_{20}, C_{25}), 125.01 (s, C_{16}), 124.92 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.3 Hz, C_5), 124.82 (s, C_{17}), 118.31 (d, $^{3}J_{CP}$ = 11.7 Hz, C_8), 117.54 (d, $^{1}J_{CP}$ = 108.1 Hz, C_6).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.14 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{29}H_{22}N_2OP$ = 445.1464; found = 445.1482.



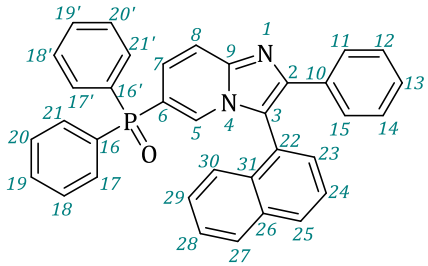
(2,3-diphenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide II.37j

$C_{31}H_{23}N_2OP$

470.51 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.53 (ddd, $^{3}J_{HP}$ = 10.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.76 – 7.66 (m, 7H, H_{17}, $H_{17'}$, H_{21}, $H_{21'}$, H_{23}, H_{24}, H_{27},), 7.64 – 7.56 (m, 2H, H_8, H_{26}), 7.55 – 7.46 (m, 7H, H_{11}, H_{15}, H_{18}, $H_{18'}$, H_{20}, $H_{20'}$, H_{25}), 7.44 – 7.39 (m, 2H, H_{19}, $H_{19'}$), 7.36 – 7.28 (m, 3H, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 7.18 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.60 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.5 Hz, C_9), 143.91 (s, C), 133.6 (s, C), 132.55 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, CH_{19}, $CH_{19'}$), 132.07 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.1 Hz, CH_{17}, CH_{21}, $CH_{17'}$, $CH_{21'}$), 131.84 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.1 Hz, C_{16}, $C_{16'}$), 130.65 (s, CH), 129.85 (s, CH), 129.68 (s, CH), 129.42 (s, CH), 128.88 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.4 Hz, H_{18}, $H_{18'}$, H_{20}, $H_{20'}$), 128.75 (s, C_2), 128.5 (s, CH), 128.32 (s, CH), 128.07 (s, CH), 125.27 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.6 Hz, CH_7), 122.34 (s, CH), 117.53 (d, $^{2}J_{CP}$ = 11.8 Hz, CH_5), 117.10 (d, $^{1}J_{CP}$ = 108.4 Hz, C_6).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.12 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{31}H_{24}N_2OP$ = 471.1621; found = 471.1630.



3-(naphthalen-1-yl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)diphenylphosphine oxide II.37k

$C_{35}H_{25}N_2OP$

520,57 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.03 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 8H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 5H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (td, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.9 (d, J = 1.5 Hz, C_9), 144.7 (s, C), 134.2 (s, C), 133.4 (s, C), 132.4 (d, J = 2.8 Hz, CH_{19}), 132.4 (d, J = 2.8 Hz, $CH_{19'}$), 132.1 (s, C), 131.9 (d, J = 10.1 Hz,

CH_{17}, $CH_{17'}$), 131.9 (d, *J* = 10.1 Hz, CH_{19}, $CH_{19'}$), 131.5 (d, *J* = 107.1 Hz, C_{16}), 131.3 (d, *J* = 107.1 Hz, $C_{16'}$), 130.5 (s, CH), 130.4 (s, CH), 130.1 (d, *J* = 17.1 Hz, CH), 129.0 (s, CH), 128.7 (d, *J* = 12.4 Hz, CH), 128.7 (d, *J* = 12.4 Hz, CH_5), 128.5 (s, CH), 128.0 (s, CH), 127.7 (s, CH), 127.4 (s, CH), 126.7 (s, CH), 126.1 (s, CH), 126.0 (s, C), 125.5 (d, *J* = 9.4 Hz, CH_7), 124.7 (s, CH), 120.3 (s, C), 117.5 (d, *J* = 11.7 Hz, CH_8), 117.3 (d, *J* = 108.5 Hz, C_6).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.11 (s)
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{35}H_{26}N_2OP$ = 521.1777; found = 521.1796.

II. Triarylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines

II.1. Procédures générales

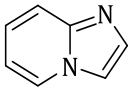
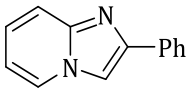
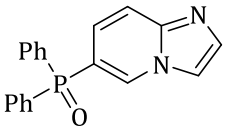
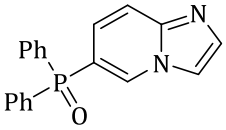
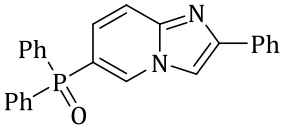
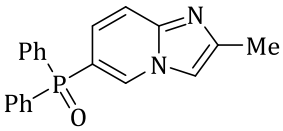
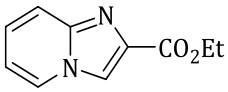
1st general procedure for direct triarylation on imidazo[1,2-*a*] pyridine derivative

To a Schlenk flask under a nitrogen atmosphere was added imidazo[1,2-a]pyridine derivative (100-500 mg, 3.5-6 eq), tribromobenzene (1 eq), KOAc (3.5-6 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) and dry DMAc (0.1M). The mixture was stirred at 140-160 °C until the total consumption of the imidazo[1,2-a]pyridine derivative indicated by TLC or ^{31}P NMR when it's possible. After completion of the reaction the mixture was cooled to room temperature. Water was added and the solution was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate or dichloromethane/methanol.

2nd general procedure for direct triarylation on imidazo[1,2-*a*] pyridine derivative

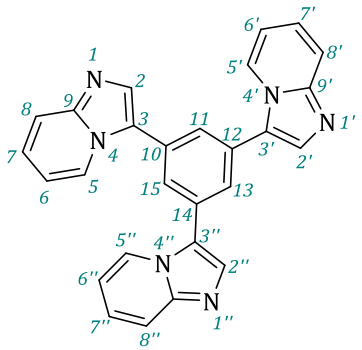
A mixture of imidazo[1,2-a]pyridine derivative (3.5-6 eq), tribromobenzene (100 mg – 3 g, 1 eq), KOAc (3.5-6 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.1 eq) and dry DMAc (0.1M) were introduced in a microwaves tube. The tube was saturated with a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 5 min, then the tube was subjected to MW at 170 °C for 30 min. Water was added and the solution was extracted three times with dichloromethane. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate or dichloromethane/methanol 10%.

II.2. Récapitulatif des réactions effectuées

Entrée	Imidazopyridine (quantity)	Conditions	Yield
1	 (226 mg)[a] (250 mg)[b]	Imidazopyridine derivative (6 eq) 140 °C, 24h[a] 160 °C, 48h for 3g scale of tribromobenzene[a] 170 °C, 30 min[b]	80-96%[a] 93%[b]
2	 (371 mg)[a,b]	Imidazopyridine derivative (6 eq) 140 °C, 24h[a] 170 °C, 30 min[b]	85%[a] 78%[b]
3	 (193 mg – 1.00 g)[a]	Imidazopyridine derivative (4 eq) 160 °C, 67-72h[a]	71-86%[a]
4	 (111 – 291 mg)[b]	Imidazopyridine derivative (3.5 eq) 170 °C, 30 min[b]	50%[b]
5	 (500 mg)[a]	Imidazopyridine derivative (6 eq) 160 °C, 48h[a]	71%[a]
6	 (499 mg)[a]	Imidazopyridine derivative (6 eq) 160 °C, 84h[a]	59%[a]
7	 (242 mg)[a]	Imidazopyridine derivative (6 eq) 140 °C, 60h[a]	75%[a]

[a] 1st procedure
[b] 2nd procedure

II.3. Description des produits II.52a à II.52g



1,3,5-tris(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)benzene II.52a

$C_{27}H_{18}N_6$

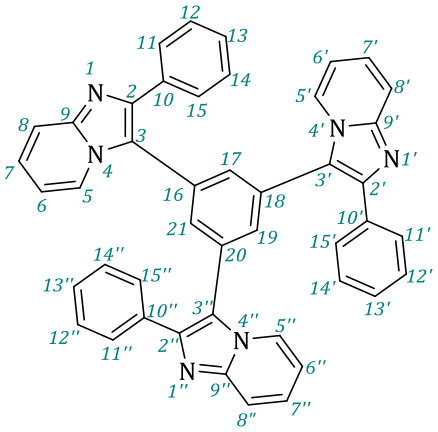
426.48 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product.

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3HH, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.84 (s, 3H, H_2, $H_{2'}$, $H_{2''}$), 7.81 (s, 3H, H_{11}, H_{13}, H_{15}), 7.72 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.26 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 6.88 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_6, $H_{6'}$, $H_{6''}$).

^{13}C NMR (101 MHz $CDCl_3$) δ: 146.66 (s, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 133.38 (s, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 131.82 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 126.50 (s, C_{11}, C_{13}, C_{15}), 124.44 (s, C_{10}, $C_{10'}$, $C_{10''}$), 124.87 (s, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 123.24 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 118.61 (s, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$), 113.24 (s, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$).



1,3,5-tris(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)benzene II.52b

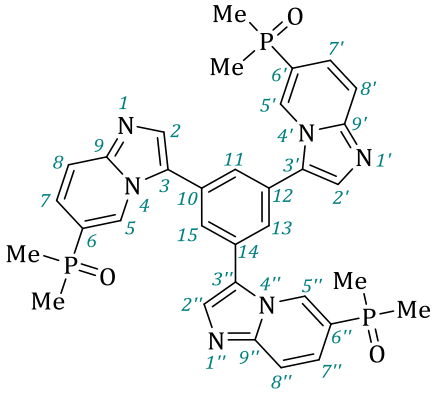
$C_{45}H_{30}N_6$

654.78 g.mol^{-1}

White powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.72 – 7.67 (m, 6H, H_{11}, $H_{11'}$, $H_{11''}$, H_{15}, $H_{15'}$, $H_{15''}$), 7.66 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.55 (s, 3H, H_{16}, H_{18}, H_{20}), 7.47 – 7.36 (m, 9H, H_{12}, $H_{12'}$, $H_{12''}$, H_{13}, $H_{13'}$, $H_{13''}$, H_{14}, $H_{14'}$, $H_{14''}$), 7.20 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 6.61 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6, $H_{6'}$, $H_{6''}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.42 (s, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 144.07 (s, C_{10}, $C_{10'}$, $C_{10''}$), 134.41 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 132.57 (s, C_{16}, C_{18}, C_{20}), 132.06 (s, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 129.14 (s, C_{12}, $C_{12'}$, $C_{12''}$, C_{14}, $C_{14'}$, $C_{14''}$), 128.76 (s, C_{11}, $C_{11'}$, $C_{11''}$, C_{15}, $C_{15'}$, $C_{15''}$), 128.03 (s, C_{13}, $C_{13'}$, $C_{13''}$), 125.31 (s, C_{17}, C_{19}, C_{21}), 123.15 (s, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 119.69 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 117.94 (s, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$), 112.84 (s, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{45}H_{30}N_6$ = 655.2605; found = 655.2613.



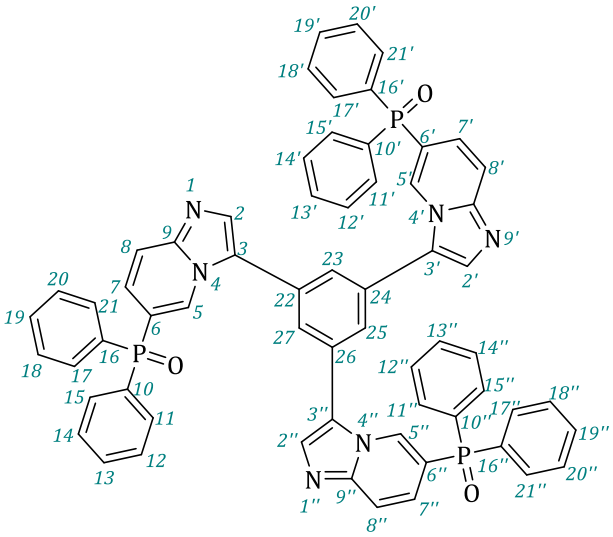
(benzene-1,3,5-triyltris(imidazo[1,2-*a*]pyridine-3,6-diyl))tris(dimethylphosphine oxide) II.52c

$C_{33}H_{33}N_6O_3P_3$

654.59 g.mol^{-1}

---

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (d, $^{3}J_{HP}$ = 10.0 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.85 (s, 3H, H_{11}, H_{13}, H_{15}), 7.82 – 7.73 (m, 6H, H_2, $H_{2'}$, $H_{2''}$, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.18 (t, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 1.73 (d, $^{2}J_{HP}$= 13.1 Hz, 18H, (2 x C$\underline{H}_3$) x 3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 33.07 (s)



(benzene-1,3,5-triyltris(imidazo[1,2-*a*]pyridine-3,6-diyl))tris(diphenylphosphine oxide) II.52d

$C_{63}H_{45}N_6O_3P_3$

1026.28 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product.

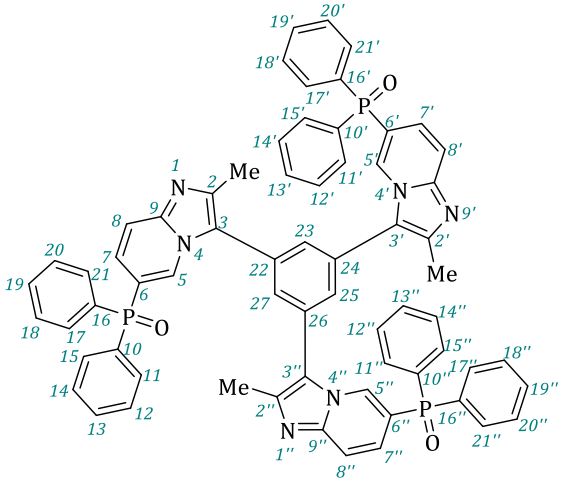
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.48 (dt, $^{3}J_{PH}$ = 10.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.83 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^{4}J_{PH}$ = 2.4 Hz, $^{5}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.75 (s, 3H, H_2, $H_{2'}$, $H_{2''}$),

7.68 – 7.59 (m, 12H, H_{11}, $H_{11'}$, $H_{11''}$, H_{15}, $H_{15'}$, $H_{15''}$, H_{17}, $H_{17'}$, $H_{17''}$, H_{21}, $H_{21'}$, $H_{21''}$), 7.41 (s, 3H, H_{22}, H_{24}, H_{26}), 7.40 (td, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 7.32 – 7.28 (m, 18H, H_{12}, $H_{12'}$, $H_{12''}$, H_{13}, $H_{13'}$, $H_{13''}$, H_{14}, $H_{14'}$, $H_{14''}$, H_{18}, $H_{18'}$, $H_{18''}$, H_{19}, $H_{19'}$, $H_{19''}$, H_{20}, $H_{20'}$, $H_{20''}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 146.32 (s, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 134.80 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 132.53 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Hz, C_{13}, $C_{13'}$, $C_{13''}$, C_{19}, $C_{19'}$, $C_{19''}$), 131.96 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Hz, C_{11}, $C_{11'}$, $C_{11''}$, C_{15}, $C_{15'}$, $C_{15''}$, C_{17}, $C_{17'}$, $C_{17''}$, C_{21}, $C_{21'}$, $C_{21''}$), 131.04 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.4 Hz, C_{10}, $C_{10'}$, $C_{10''}$, C_{16}, $C_{16'}$, $C_{16''}$), 131.02 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 129.19 (d, $^{2}J_{CP}$ = 17.7 Hz, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 128.83 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, $C_{12''}$, C_{14}, $C_{14'}$, $C_{14''}$, C_{18}, $C_{18'}$, $C_{18''}$, C_{20}, $C_{20'}$, $C_{20''}$), 126.64 (C_{23}, C_{25}, C_{27}), 125.50 (d, $^{2}J_{CP}$ = 8.8 Hz, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 125.22 (s, C_{22}, C_{24}, C_{26}), 118.84 (d, $^{2}J_{CP}$ = 11.5 Hz, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$), 118.75 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.0 Hz, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.07 (s).

HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{65}H_{48}N_3O_4P_3$ = 1027.2851; found = 1027.2852.



(benzene-1,3,5-triyltris(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3,6-diyl))tris(diphenylphosphine oxide) II.52e

$C_{66}H_{51}N_6O_3P_3$

1068.32 g.mol^{-1}

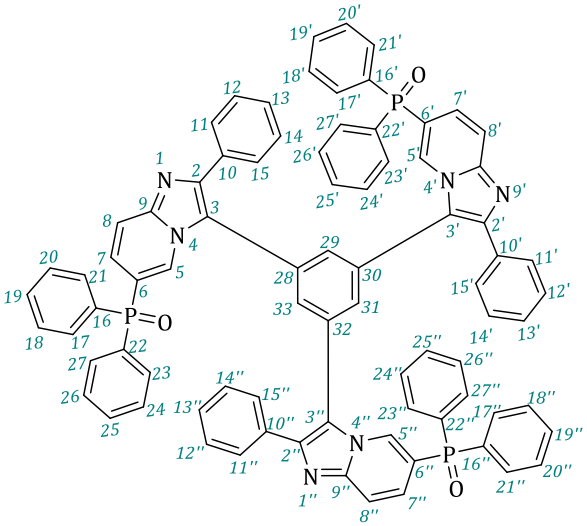
Yellow powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (d, $^{3}J_{PH}$ = 10.2 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.70 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{2}J_{PH}$ = 2.5 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.67 – 7.59 (m, 12H, H_{11}, $H_{11'}$, $H_{11''}$, H_{15}, $H_{15'}$, $H_{15''}$, H_{17}, $H_{17'}$, $H_{17''}$, H_{21}, $H_{21'}$, $H_{21''}$), 7.38 – 7.28 (m, 24H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$, H_{12}, $H_{12'}$, $H_{12''}$, H_{13}, $H_{13'}$, $H_{13''}$, H_{14}, $H_{14'}$, $H_{14''}$, H_{18}, $H_{18'}$, $H_{18''}$, H_{19}, $H_{19'}$, $H_{19''}$, H_{20}, $H_{20'}$, $H_{20''}$, H_{23}, H_{25}, H_{27}), 2.56 (s, 9H, ($C\underline{H}_3$), ($C\underline{H}_3$)', ($C\underline{H}_3$)'').

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.74 (d, $^{4}J_{CP}$ = 1.3 Hz, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 143.94 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 132.49 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.7 Hz, C_{13}, $C_{13'}$, $C_{13''}$, C_{19}, $C_{19'}$, $C_{19''}$), 131.95 (d, $^{2}J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{11}, $C_{11'}$, $C_{11''}$, C_{15}, $C_{15'}$, $C_{15''}$, C_{17}, $C_{17'}$, $C_{17''}$, C_{21}, $C_{21'}$, $C_{21''}$), 131.44 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.1 Hz, C_{10}, $C_{10'}$, $C_{10''}$, C_{16}, $C_{16'}$, $C_{16''}$), 131.13 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 128.85 (d, $^{2}J_{CP}$ = 16.9 Hz, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 128.76 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{12}, $C_{12'}$, $C_{12''}$, C_{14}, $C_{14'}$, $C_{14''}$, C_{18}, $C_{18'}$, $C_{18''}$, C_{20}, $C_{20'}$, $C_{20''}$), 128.49 (C_{23}, C_{25}, C_{27}), 125.36 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.1 Hz, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 121.02 (s, C_{22}, C_{24}, C_{26}), 117.83 (d, $^{1}J_{CP}$ = 107.8 Hz, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$), 117.54 (d, $^{2}J_{CP}$ = 11.4 Hz, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$), 14.77 (s, ($\underline{C}H_3$), ($\underline{C}H_3$)', ($\underline{C}H_3$)'').

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.01 (s).

HR-MS (m/z): [M + H]$^+$ calculated for $C_{66}H_{52}N_6O_3P_3$ = 1069.3308; found = 1069.3299.



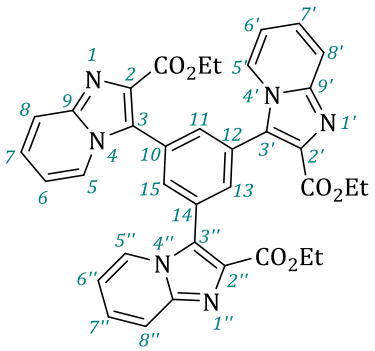
(benzene-1,3,5-triyltris(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3,6-diyl))tris(diphenylphosphine oxide) II.52f

$C_{81}H_{57}N_6O_3P_3$

1254.37 g.mol^{-1}

Yellow powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.29 (dt, $^3J_{HP}$ = 10.1, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.78 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, $^2J_{PH}$ = 2.5 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.70 – 7.59 (m, 12H, H_{17}, $H_{17'}$, $H_{17''}$, H_{21}, $H_{21'}$, $H_{21''}$, H_{23}, $H_{23'}$, $H_{23''}$, H_{27}, $H_{27'}$, $H_{27''}$), 7.58 – 7.50 (m, 6H, H_{12}, $H_{12'}$, $H_{12''}$, H_{14}, $H_{14'}$, $H_{14''}$), 7.32 (td, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 3H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 7.30 – 7.22 (m, 27H, H_{11}, $H_{11'}$, $H_{11''}$, H_{15}, $H_{15'}$, $H_{15''}$, H_{18}, $H_{18'}$, $H_{18''}$, H_{19}, $H_{19'}$, $H_{19''}$, H_{20}, $H_{20'}$, $H_{20''}$, H_{24}, $H_{24'}$, $H_{24''}$, H_{25}, $H_{25'}$, $H_{25'}$', H_{26}, $H_{26'}$, $H_{26''}$, H_{29}, H_{30}, H_{31}), 7.18 – 7.10 (m, 3H, H_{13}, $H_{13'}$, $H_{13''}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.47 (s, C_{10}, $C_{10'}$, $C_{10''}$), 145.02 (d, $^4J_{CP}$ = 1.3 Hz, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 133.15 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 132.54 (d, $^4J_{CP}$ = 2.7 Hz, C_{19}, $C_{19'}$, $C_{19''}$, C_{25}, $C_{25'}$, $C_{25''}$), 132.02 (d, $^2J_{CP}$ = 10.1 Hz, C_{17}, $C_{17'}$, $C_{17''}$, C_{21}, $C_{21'}$, $C_{21''}$, C_{23}, $C_{23'}$, $C_{23''}$, C_{27}, $C_{27'}$, $C_{27''}$), 131.82 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 131.17 (d, $^1J_{CP}$ = 107.2 Hz, C_{16}, $C_{16'}$, $C_{16''}$, C_{22}, $C_{22'}$, $C_{22''}$), 129.10 (d, $^2J_{CP}$ = 17.6 Hz, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 128.74 (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, C_{18}, $C_{18'}$, $C_{18''}$, C_{20}, $C_{20'}$, $C_{20''}$, C_{24}, $C_{24'}$, $C_{24''}$, C_{26}, $C_{26'}$, $C_{26''}$), 128.75 (s, C_{12}, C_{14}), 128.65 (s, C_{11}, C_{15}), 128.63 (s, C_{13}), 125.90 (d, $^2J_{CP}$ = 9.0 Hz, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 119.93 (s, C_{29}, C_{30}, C_{32}), 118.34 (d, $^1J_{CP}$ = 107.5 Hz, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$), 118.15 (d, $^2J_{CP}$ = 11.6 Hz, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ: 27.11 (s).
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{81}H_{58}N_6O_3P_3$ = 1255.3778; found = 1255.3766.



Triethyl 3,3',3''-(benzene-1,3,5-triyl)tris(imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate) II.52g

$C_{36}H_{30}N_6O_6$

642.22 g.mol^{-1}

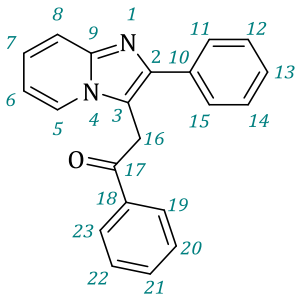
White powder was isolated as a pure product.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.61 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, H_5, $H_{5'}$, $H_{5''}$), 7.93 (s, 3H, H_{11}, H_{13}, H_{15}), 7.75 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 3H, H_8, $H_{8'}$, $H_{8''}$), 7.33 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_7, $H_{7'}$, $H_{7''}$), 6.92 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_6, $H_{6'}$, $H_{6''}$), 4.43 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, (-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), (-C$\underline{H}_2$-CH$_3$)', (-C$\underline{H}_2$-CH$_3$)''), 1.39 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 9H, (-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), (-CH$_2$-C$\underline{H}_3$)', (-CH$_2$-C$\underline{H}_3$)'').
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 163.64 (s, $\underline{C}$=O), 144.87 (s, C_9, $C_{9'}$, $C_{9''}$), 133.63 (s, C_5, $C_{5'}$, $C_{5''}$), 133.35 (s, C_3, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 128.91 (s, C_{10}, C_{12}, C_{14}), 128.03 (s, C_2, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 126.93 (s, C_7, $C_{7'}$, $C_{7''}$), 125.00 (C_{11}, C_{13}, C_{15}), 119.19 (s, C_6, $C_{6'}$, $C_{6''}$), 114.21 (s, C_8, $C_{8'}$, $C_{8''}$), 61.32 (s, (-$\underline{C}$H$_2$-CH$_3$), (-$\underline{C}$H$_2$-CH$_3$)', (-$\underline{C}$H$_2$-CH$_3$)''), 14.48 (s, (-CH$_2$-$\underline{C}$H$_3$), (-CH$_2$-$\underline{C}$H$_3$)', (-CH$_2$-$\underline{C}$H$_3$)'').
HR-MS (m/z): $[M + H]^+$ calculated for $C_{36}H_{31}N_6O_6$ = 643.2300; found = 643.2297.

CHAPITRE 3

SYNTHÈSE DU MOTIF BIS-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE

I. Synthèse des différents précurseurs



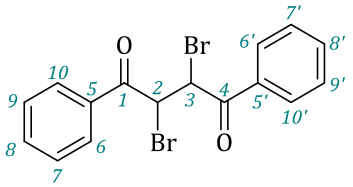
1-phenyl-2-(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethan-1-one III.15

$C_{21}H_{16}N_2O$

312.37 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, (E)-1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione (1.54 g, 6.52 mmol, 1 eq) was dissolved in 30 mL of absolute ethanol at 60 °C, then 2-aminopyridine (614 mg, 6.52 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 20h. After completion of the reaction the solvent was removed. 70 mL of a saturated solution of sodium bicarbonate was added and the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 50mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as a beige powder in 63% yield (m = 1.29 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.00 – 7.95 (m, 2H, H_{19}, H_{23}), 7.91 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 7.69 – 7.63 (m, 3H, H_8, H_{11}, H_{15}), 7.63 – 7.56 (m, 1H, H_{21}), 7.47 – 7.42 (m, 4H, H_{12}, H_{14}, H_{20}, H_{22}), 7.41 – 7.34 (m, 1H, H_{13}), 7.20 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.80 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.73 (s, 2H, H_{16}, $H_{16'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 194.90 (s, C_{17}), 145.37 (s, C_9), 144.94 (s, C_{10}), 135.73 (s, C_{18}), 134.63 (s, C_2), 133.99 (s, C_{21}), 128.97 (s, C_{19}, C_{23}), 128.85 (s, C_{20}, C_{22}), 128.71 (s, C_{12}, C_{14}), 128.65 (s, C_{11}, C_{15}), 128.02 (s, C_{13}), 124.51 (s, C_5), 123.91 (s, C_7), 117.75 (s, C_6), 113.74 (s, C_3), 112.45 (s, C_8), 34.88 (s, C_{16}).
HR-MS (m/z): [M + H]+ calculated for $C_{21}H_{17}N_2O$ = 313.1346; found = 313.1341.



2,3-dibromo-1,4-diphenylbutane-1,4-dione III.12

$C_{16}H_{12}Br_2O_2$

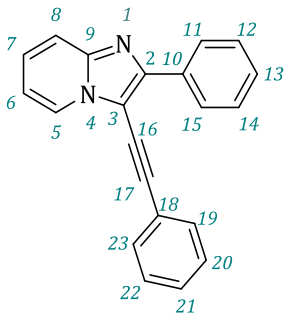
396.08 g.mol^{-1}

24.4 mL of a freshly prepared solution of 2mL of bromine in 40 mL of acetic acid was added dropwise to a solution of (E)-1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione (6.00 g, 25.4 mmol, 1 eq) in 130 mL of acetic acid. The mixture was stirred at room temperature for 5h. After completion of the reaction, the mixture was diluted with 150 mL of water and extracted with 150 mL of chloroform.The organic layer was then washed with saturated $Na_2S_2O_3$ (2 x 150 mL) and with 150 mL of brine. The organic layer was dried over sulfate sodium, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was crystallized with a mixture of chloroform and petroleum ether. 2,3-dibromo-1,4-diphenylbutane-1,4-dione was obtained as a white powder in 54% yield (m = 5.47 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.24 – 8.18 (m, 4H, H_6, $H_{6'}$, H_{10}, $H_{10'}$), 7.77 (ddt, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.67 – 7.59 (m, 4H, H_7, $H_{7'}$, H_9 $H_{9'}$), 6.20 (s, 2H, H_2, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 190.58 (s, C_1, C_4), 134.78 (s, C_8, $C_{8'}$), 133.39 (s, C_5, $C_{5'}$), 129.34 (s, C_7, $C_{7'}$, C_9, $C_{9'}$), 129.08 (s, C_6, $C_{6'}$, C_{10}, $C_{10'}$), 41.85 (s, C_2, C_3).



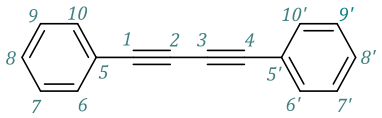
2-phenyl-3-(phenylethynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine III.21

$C_{21}H_{14}N_2$

294.36 g.mol^{-1}

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 – 8.33 (m, 3H), 7.69 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.30 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 6.95 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6).



1,4-diphenylbuta-1,3-diyne III.24

$C_{16}H_{10}$

202.26 g.mol^{-1}

To a solution of copper (I) iodide (286 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) and TMEDA (906 µL, 6 mmol, 0.2 eq) in 120mL of THF was added phénylacétylène (3.3 mL, 30 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17h. After completion of the reaction, the solvent was removed. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate (100/0 to 95/5) to obtain the desired product as a beige powder in 44% yield (m = 2.67 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57 – 7.51 (m, 4H, H_6, $H_{6'}$, H_{10}, $H_{10'}$), 7.42 – 7.32 (m, 6H, H_7, $H_{7'}$, H_8, $H_{8'}$, H_9, $H_{9'}$)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 132.64 (s, C_6, $C_{6'}$, C_{10}, $C_{10'}$), 129.35 (s, C_8, $C_{8'}$), 128.58 (s, C_7, $C_{7'}$, C_9, $C_{9'}$), 121.92 (s, C_5, $C_{5'}$), 81.69 (s, C_1, C_4), 74.05 (s, C_2, C_3).

II. Synthèse des dimères par couplage décarboxylant

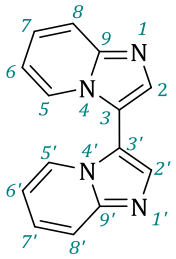
1st procedure for the synthesis of 3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine

Imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid (227 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq), 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine (197 mg, 1.00 mmol, 1 eq), palladium(II) acetate (22.5 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) and potassium acetate (196 mg, 2.00 mmol, 2 eq) in 10 mL of dimethylacetamide were introduced in a microwaves tube. The reaction mixture was stirred for 5 min under nitrogen and then the tube was subjected to MW at 190 °C for 30 min. The mixture was then washed with water and extracted three times with dichloromethane. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of dichloromethane/MeOH 10% (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as a brown powder in 41% yield (m = 96 mg).

2nd procedure for the synthesis of 3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine

Ethyl imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxyate (95 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (183 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq), palladium(II) acetate (11 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) and cesium carbonate (489 mg, 1.5 mmol, 3 eq) and 3 mL of dimethylacetamide were introduced in a microwaves tube. The reaction mixture was stirred for 5 min under nitrogen and then the tube was subjected to MW at 190 °C for 30 min. The mixture was then washed with water and extracted three times with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a

gradient of dichloromethane/MeOH 10% (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as a brown powder in 55% yield (m = 64 mg).



3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine III.3

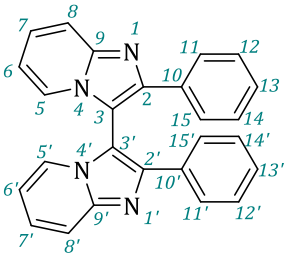
$C_{14}H_{10}N_4$

234.26 g.mol^{-1}

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90 – 7.83 (m, 4H, H_2, $H_{2'}$, H_5, $H_{5'}$), 7.74 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.29 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.85 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 146.85 (s, C_9, $C_{9'}$), 135.35 (s, C_2, $C_{2'}$), 125.50 (s, C_5, $C_{5'}$), 123.90 (s, C_7, $C_{7'}$), 118.51 (s, C_8, $C_{8'}$), 113.32 (s, C_6, $C_{6'}$), 112.85 (s, C_3, $C_{3'}$).



2,2'-diphenyl-3,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine III.6

$C_{14}H_{10}N_4$

234.26 g.mol^{-1}

Ethyl 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate (133 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 3-iodo-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine (240 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq), palladium(II) acetate (11 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq), cesium carbonate (489 mg, 1.5 mmol, 3 eq) and 2.5 mL of dimethylacetamide were introduced in a microwaves tube. The mixture was stirred under nitrogen for 5min at room temperature and then the tube was subjected to MW for 30min at 170 °C The mixture was then washed with water and extracted three times with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with 100% of ethyl acetate to obtain the desired product as a yellow powder in 27% yield (m = 52 mg).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79 – 7.70 (m, 4H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.52 – 7.44 (m, 6H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{13}, $H_{13'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.42 – 7.35 (m, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.31 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.01 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.43 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$).

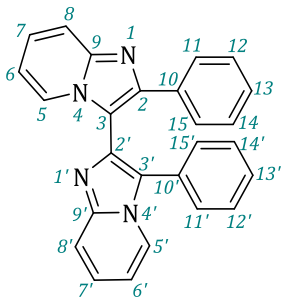
III. Synthèse à partir d'un alcyne

1st procedure for the synthesis of 2',3-diphenyl-2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine

In a microwaves tube, a mixture of 2-phenyl-3-(phenylethynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (100 mg, 0.340 mmol, 1 eq), 2-aminopyridine (64 mg, 0.680 mmol, 2 eq), copper(II) acetate monohydrated (7 mg, 0.034 mmol, 10 mol%) and iodine (86 mg, 0.340 mmol, 1 eq) in 3.4 mL of 1,2-dichlorobenzene were stirred under air conditions at 125 °C for 48h. After completion of the reaction the mixture was diluted with dichloromethane and the solvent were removed under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of dichloromethane/MeOH 10% (100/0 to 95/5) to obtain the desired product as a brown powder in 78% yield (m = 102 mg).

2nd procedure for the synthesis of 2',3-diphenyl-2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine

A mixture of 2-phenyl-3-(phenylethynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (100 mg, 0.340 mmol, 1 eq), 2-aminopyridine (64 mg, 0.680 mmol, 2 eq), copper(II) acetate monohydrated (7 mg, 0.034 mmol, 10 mol%), iodine (86 mg, 0.340 mmol, 1 eq) and 3.4 mL of toluene were introduced in a microwaves tube. The tube was subjected to MW at 150 °C for 1h. The mixture was then diluted with dichloromethane and the solvent were removed under vacuum. The crude product was purified by CombiFlash column chromatography eluted with a gradient of dichloromethane/MeOH 10% (100/0 to 95/5) to obtain the desired product as a brown powder in 52% yield (m = 68 mg).



2',3-diphenyl-2,3'-biimidazo[1,2-*a*]pyridine III.22

$C_{26}H_{18}N_4$

386.46 g.mol^{-1}

---

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H_5), 8.15 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.77 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_7), 7.60 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, $H_{7'}$), 7.40 – 7.33 (m, 2H, $H_{11'}$, $H_{15'}$), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H_8), 7.20 – 7.14 (m, 1H, $H_{8'}$), 7.14 – 7.03 (m, 6H, H_{11}, $H_{12'}$, H_{13}, $H_{13'}$, $H_{14'}$, H_{15}), 6.92 – 6.86 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 6.81 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_6), 6.73 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, $H_{6'}$).

CHAPITRE 4

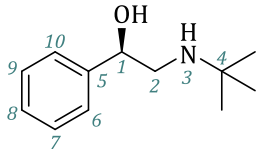
SYNTHÈSES ÉNANTIOSÉLECTIVES

I. Synthèses à partir de *tert*-butyle isonitrile, variation des aldéhydes

I.1. Procédure générale

Aldehyde (1.0 mmol, 1.0 equiv.) and Denmark chiral bis-phosphoramide (25 mg, 0.03 mmol, 3 mol%) were weighed in a microwaves tube then 0.5 mL of dry dichloromethane was added. After three vacuum/nitrogen cycles, the solution was cooled to -78 °C and diisopropylethylamine (40 µL, 0.23mmol, 0.23 equiv.) and $SiCl_4$ (1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv., 1M solution in DCM) were added. Then, a solution of isocyanide (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in 1.0 mL of dry dichloromethane was added dropwise via syringe pump over 4h. The mixture was stirred 2h at this temperature. After this time, technical grade $BH_3.NH_3$ (46.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 3h at room temperature. The resulting mixture was transferred in a 50 mL erlenmeyer flask and diluted with 10 mL of dichloromethane. Then, cautiously, 20 mL of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10% wt) was added. The mixture was stirred 30 min at room temperature. The solution was filtered and the filter cake was washed with 20 mL of dichloromethane. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with 20 mL of dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was isolated after column chromatography on silica gel deactivated with 5% of Et_3N using ethyl acetate/acetone as eluent (gradient 10 to 50% acetone).

I.2. Description des produits IV.61a à IV.61q



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-phenylethan-1-ol IV.61a

$C_{12}H_{19}NO$

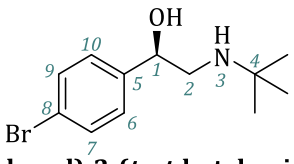
193.29 g.mol^{-1}

Yield = 77%

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41 – 7.32 (m, 4H, H_6, H_7, H_9, H_{10}), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H_8), 4.61 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.90 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.11 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.95 (s, C_5), 128.49 (s, C_7, C_9), 127.56 (s, C_8), 125.93 (s, C_6, C_{10}), 72.33 (s, C_1), 50.69 (s, C_4), 50.39 (s, C_2), 29.25 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 215 nm, t_1 = 9.180 min (major), t_2 = 12.359 min (minor), *er* = 96:4.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 71.1 (c 1.0, $CHCl_3$), [lit. $[\alpha]_D^{25}$ – 79.8 (c 1.0, $CHCl_3$) for 99% ee (*R*)].



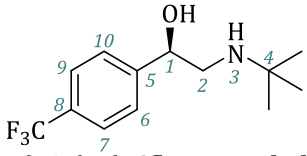
(*R*)-1-(4-bromophenyl)-2-(*tert*-butylamino)ethan-1-ol IV.61b

$C_{12}H_{18}BrNO$

272.19 g.mol^{-1}

Yield = 76%

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48 – 7.44 (m, 2H, H_7, H_9), 7.27 – 7.23 (m, 2H, H_6, H_{10}), 4.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.87 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.52 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.09 (s, 9H, -C-($C\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.10 (s, C_8), 131.54 (s, C_7, C_9), 127.66 (s, C_6, C_{10}), 121.23 (s, C_5), 71.71 (s, C_1), 50.51 (s, C_4), 50.23 (s, C_2), 29.35 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).
HPLC analysis: Chiralpak OD-H column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 0.5mL/min, λ = 230 nm, t_1 = 19.918 min (minor), t_2 = 23.759 min (major), *er* = 6.5:93.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 51.5 (c 2.0, $CHCl_3$), [lit. $[\alpha]_D^{25}$ +65.9 (c 2.05, $CHCl_3$) for 99% ee (*S*)].



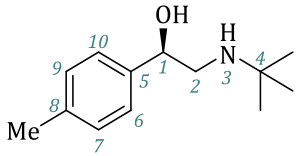
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol IV.61c

$C_{13}H_{18}F_3NO$

261.29 g.mol^{-1}

Yield = 73%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.60 (d, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 2H, H_7, H_9), 7.49 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H, H_6, H_{10}), 4.66 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, H_1), 2.94 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.56 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.12 (s, 9H, -C-($C\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.08 (s, C_5), 126.17 (s, C_6, C_{10}), 125.42 (q, $^3J_{CF}$ = 3.8 Hz, C_7, C_9), 71.59 (s, C_1), 50.80 (s, C_4), 50.20 (s, C_2), 29.23 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: 62.52 (s).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 4.854 min (major), t_2 = 5.457 min (minor), *er* = 96.5:3.5 .
$[\alpha]_D^{25}$ = – 66.4 (c 1.0, $CHCl_3$).



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(*p*-tolyl)ethan-1-ol IV.61d

$C_{13}H_{21}NO$

207.32 g.mol^{-1}

Yield = 75%

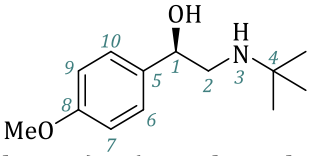
Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30 – 7.24 (m, 2H, H_6, H_{10}), 7.19 – 7.13 (m, 2H, H_7, H_9), 4.59 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.87 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 2.35 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.10 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 140.09 (s, C_8), 137.13 (s, C_5), 129.14 (s, C_7, C_9), 125.87 (s, C_6, C_{10}), 72.28 (s, C_1), 50.50 (s, C_4), 50.45 (s, C_2), 29.27 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$), 21.25 (s, $\underline{C}H_3$).

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 12.197 min (major), t_2 = 20.444 min(minor), *er* = 98.5:1.5.

$[\alpha]_D^{25}$ = – 71.3 (c 2.0, $CHCl_3$).



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol IV.61e

$C_{13}H_{21}NO_2$

223.32 g.mol^{-1}

Yield = 74%

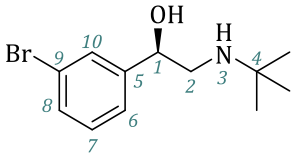
Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32 – 7.27 (m, 2H, H_6, H_{10}), 6.91 – 6.86 (m, 2H, H_7, H_9), 4.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$), 2.85 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.58 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.10 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.13 (s, C_8), 135.15 (s, C_5), 127.15 (s, C_6, C_{10}), 113.90 (s, C_7, C_9), 72.15 (s, C_1), 55.41 (s, -O-$\underline{C}H_3$), 50.47 (s, C_4), 50.45 (s, C_2), 29.32 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 24.322 min (major), t_2 = 32.055 min (minor), *er* = 91:9.

$[\alpha]_D^{25}$ = – 48.5 (c 1.0, $CHCl_3$), [lit. $[\alpha]_{25}^D$ – 55 (c 1.0, $CHCl_3$) for 95% ee (*R*)].



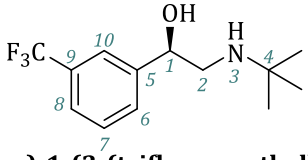
(*R*)-1-(3-bromophenyl)-2-(*tert*-butylamino)ethan-1-ol IV.61f

$C_{12}H_{18}BrNO$

272.19 g.mol^{-1}

Yield = 80%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 – 7.53 (m, 1H, H_8), 7.41 – 7.37 (m, 1H, H_{10}), 7.28 (dddd, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_6), 7.21 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_7), 4.57 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.89 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.10 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.54 (s, C_5), 130.54 (s, C_{10}), 130.04 (s, C_8), 129.03 (s, C_7), 124.54 (s, C_6), 122.70 (s, C_9), 71.64 (s, C_1), 50.54 (s, C_4), 50.24 (s, C_2), 29.36 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{12}H_{19}BrNO$ = 272.0657; found = 272.0645.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 6.711 min (major), t_2 = 9.009 min (minor), *er* = 86:14.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 37.8 (c 1.0, $CHCl_3$).



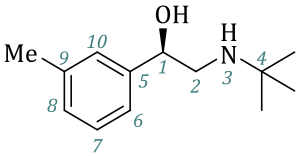
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol IV.61g

$C_{13}H_{18}F_3NO$

261.29 g.mol^{-1}

Yield = 78%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.67 – 7.63 (m, 1H, H_{10}), 7.58 – 7.50 (m, 2H, H_7, H_8), 7.49 – 7.42 (m, 1H, H_6), 4.63 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 2.93 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.54 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.11 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.95 (s, C_5), 129.15 (q, J_{CF} = 1.3 Hz, C_7), 128.76 (s, C_6), 124.22 (q, *J* = 272.3 Hz, $\underline{C}F_3$), 124.20 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 122.61 (q, J_{CF} = 3.9 Hz, CH), 71.59 (s, C_1), 50.57 (s, C_4), 50.15 (s, C_2), 29.14 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: 62.50 (s).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{13}H_{19}F_3NO$ = 262.1432; found = 262.1413.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 1mL/min, λ = 190 nm, t_1 = 6.414 min (major), t_2 = 7.343 min (minor), *er* = 84.5:15.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 51.8 (c 1.0, $CHCl_3$).



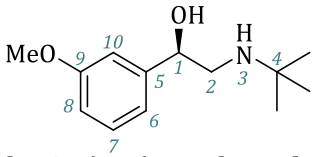
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(*m*-tolyl)ethan-1-ol IV.61h

$C_{13}H_{21}NO$

207.32 g.mol^{-1}

Yield = 73%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.24 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 1H, H_7), 7.20 (tq, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_{10}), 7.16 (dtt, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_6), 7.11 – 7.06 (m, 1H, H_8), 4.57 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.89 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 2.36 (s, 3H, -C$\underline{H}_3$), 1.11 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.96 (s, C_5), 138.12 (s, C_9), 128.37 (s, C_{10}), 128.29 (s, C_7), 126.58 (s, C_8), 123.01 (s, C_6), 72.45 (s, C_1), 50.55 (s, C_4), 50.43 (s, C_2), 29.31 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$), 21.60 (-$\underline{C}H_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{12}H_{22}NO$ = 208.1706; found = 208.1696.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 17.621 min (major), t_2 = 26.032 min (minor), *er* = 93.5:6.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 52.3 (c 1.0, $CHCl_3$).



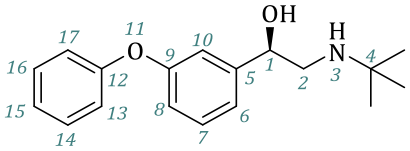
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethan-1-ol IV.61i

$C_{13}H_{21}NO_2$

223.32 g.mol^{-1}

Yield = 74%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 (t, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H, H_7), 6.99 – 6.92 (m, 2H, H_6, H_{10}), 6.81 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 4.59 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1H, H_1), 3.82 (s, 3H, -O-C$\underline{H}_3$), 2.90 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.11 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.89 (s, C_9), 144.83 (s, C_5), 129.48 (s, C_7), 118.23 (s, C_6), 113.05 (s, C_8), 111.39 (s, C_{10}), 72.25 (s, C_1), 55.37 (s, -O-$\underline{C}H_3$), 50.55 (s, C_4), 50.32 (s, C_2), 29.31 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{13}H_{22}NO_2$ = 224.1654; found = 224.1645.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 20.600 min (major), t_2 = 41.366 min (minor), *er* = 93:7.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 61.2 (c 1.0, $CHCl_3$).



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(3-phenoxyphenyl)ethan-1-ol IV.61j

$C_{18}H_{23}NO_2$

285.39 g.mol^{-1}

Yield = 77%

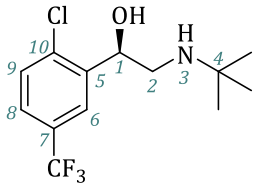
Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.67 – 7.60 (m, 1H, H_7), 7.36 – 7.26 (m, 2H, H_{14}, H_{16}), 7.26 – 7.17 (m, 1H, H_{15}), 7.16 (tdd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.4 Hz, 1H, H_8), 7.12 – 7.03 (m, 1H, H_6), 6.99 – 6.91 (m, 2H, H_{13}, H_{17}), 6.88 – 6.81 (m, 1H, H_{10}), 4.95 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.00 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.58 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.07 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 157.62 (s, C_{12}), 153.66 (s, C_9), 134.31 (s, C_5), 129.89 (s, C_{14}, C_{16}), 128.40 (s, C_7), 127.35 (s, C_{15}), 124.04 (s, C_6), 123.13 (s, C_8), 118.93 (s, C_{10}), 118.29 (s, C_{13}, C_{17}), 67.39 (s, C_1), 50.49 (s, C_4), 48.76 (s, C_2), 29.36 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 98/2, 1mL/min, λ = 210 nm, t_1 = 9.198 min (major), t_2 = 30.792 min (minor), *er* = 96:4.

$[\alpha]_D^{25}$ = – 68.5 (c 1.0, $CHCl_3$).



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol IV.61k

$C_{13}H_{17}ClF_3O$

295.73 g.mol^{-1}

Yield = 70%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.93 (dq, $^4J_{HF}$ = 2.1 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_6), 7.49 – 7.40 (m, 2H, H_8, H_9), 4.96 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, H_1), 3.10 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.41 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.12 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).

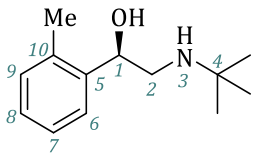
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.72 (s, C_5), 135.50 (s, C_{10}), 129.88 (s, C_9), 125.22 (q, J = 3.7 Hz, C_6), 124.66 (q, J = 3.8 Hz, C_8), 124.01 (d, $^1J_{CF}$ = 272.3 Hz, C_7), 68.81 (s, C_1), 50.81 (s, C_4), 47.84 (s, C_2), 29.36 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: 62.50 (s).

HR-MS (m/z): calculated for $C_{13}H_{18}ClF_3NO$ = 296.1038; found = 296.1024.

HPLC analysis: Chiralpak OJ-H column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 4.719 min (major), t_2 = 5.231 min(minor), *er* = 96:4.

$[\alpha]_D^{25}$ = – 64.2 (c 1.0, $CHCl_3$).



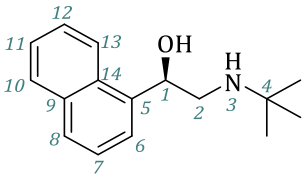
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(*o*-tolyl)ethan-1-ol IV.61l

$C_{13}H_{21}NO$

207.32 g.mol^{-1}

Yield = 71%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_9), 7.26 – 7.21 (m, 1H, H_7), 7.17 (td, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_6), 7.15 – 7.11 (m, 1H, H_8), 4.83 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H_1), 2.87 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H_2), 2.53 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, $H_{2'}$), 2.33 (s, 3H, -C$\underline{H}_3$), 1.12 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 140.96 (s, C_5), 134.60 (s, C_{10}), 130.36 (s, C_8), 127.24 (s, C_9), 126.31 (s, C_7), 125.60 (s, C_6), 69.28 (s, C_1), 50.62 (s, C_4), 48.81 (s, C_2), 29.31 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$), 19.18 (s, -$\underline{C}H_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{13}H_{22}NO$ = 208.1706; found = 208.1696.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 15.404 min (major), t_2 = 18.207 min (minor), *er* = 97.5:2.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 59.9 (c 1.0, $CHCl_3$).



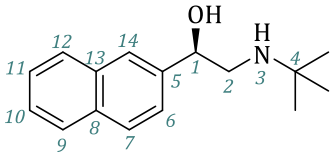
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-ol IV.61m

$C_{16}H_{21}NO$

243.35 g.mol^{-1}

Yield = 76%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.08 – 8.01 (m, 1H, H_8), 7.91 – 7.84 (m, 1H, H_{13}), 7.80 – 7.71 (m, 2H, H_{10}, H_{11}), 7.55 – 7.44 (m, 3H, H_6, H_7, H_{12}), 5.42 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.13 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2), 2.75 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.12 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 138.66 (s, C_5), 133.82 (s, C_9), 130.57 (s, C_{14}), 129.04 (s, C_{10}), 127.84 (s, C_8), 126.03 (s, C_{12}), 125.68 (s, C_{10}), 125.51 (s, C_{11}), 123.11 (s, C_7), 123.02 (s, C_6), 69.23 (s, C_1), 50.55 (s, C_4), 49.17 (s, C_2), 29.37 (s, -C-($\underline{C}H_3$)$_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{16}H_{22}NO$ = 244.1713; found 244.1696.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 254 nm, t_1 = 10.185 min (major), t_2 = 22.749 min (minor), *er* = 96.5:3.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 85.6 (c 1.0, $CHCl_3$).



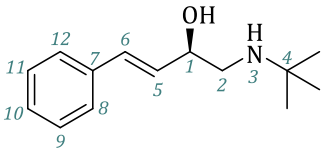
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol IV.61n

$C_{16}H_{21}NO$

243.35 g.mol^{-1}

Yield = 79%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89 – 7.79 (m, 4H, H_7, H_9, H_{12}, H_{14}), 7.51 – 7.42 (m, 3H, H_6, H_{10}, H_{11}), 4.78 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 3.00 (ddd, $^{2}J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1H, H_2), 2.69 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.12 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 140.35 (s, C_8), 133.34 (s, C_{13}), 132.95 (s, C_5), 128.08 (s, C_7), 127.96 (s, C_6), 127.69 (s, C_9), 126.08 (s, C_{12}), 125.71 (s, C_{11}), 124.48 (s, C_{14}), 124.03 (s, C_{10}), 72.26 (s, C_1), 50.45 (s, C_4), 50.11 (s, C_2), 29.23 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 254 nm, t_1 = 6.802 min (major), t_2 = 9.094 min (minor), *er* = 87:13.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 85.6 (c 1.0, $CHCl_3$).



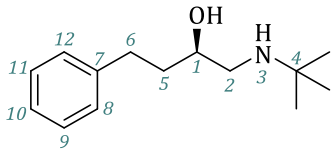
(*R,E*)-1-(*tert*-butylamino)-4-phenylbut-3-en-2-ol IV.61o

$C_{14}H_{21}NO$

219.33 g.mol^{-1}

Yield = 72%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.43 – 7.36 (m, 2H, H_8, H_{12}), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_9, H_{11}), 7.27 – 7.19 (m, 1H, H_{10}), 6.68 (d, $^{3}J_{HH}$ = 15.7 Hz, 1H, H_6), 6.19 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 15.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ =5.9 Hz, 1H, H_5), 4.33 – 4.17 (m, 1H, H_1), 2.85 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1H, H_2), 2.57 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.13 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 136.85 (s, C_7), 130.67 (s, C_6), 130.54 (s, C_5), 128.61 (s, C_9, C_{11}), 127.61 (s, C_{10}), 126.52 (s, C_8, C_{12}), 70.82 (s, C_1), 50.61 (s, C_4), 48.16 (s, C_2), 29.09 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{14}H_{22}NO$ = 220.1709; found = 220.1696.
HPLC analysis: Chiralpak OD-H column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 254 nm, t_1 = 10.040 min (minor), t_2 = 24.637 min (major), *er* = 91:9.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 48.1 (c 1.0, $CHCl_3$).



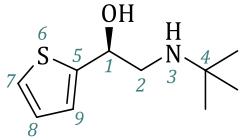
(*R*)-1-(*tert*-butylamino)-4-phenylbutan-2-ol IV.61p

$C_{14}H_{23}NO$

221.34 g.mol^{-1}

Yield = 68%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 – 7.24 (m, 2H, H_8, H_{12}), 7.24 – 7.14 (m, 3H, H_9, H_{10}, H_{11}), 3.48 (dddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 4.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.2 Hz, 1H, H_1), 2.84 (ddd, J = 13.7, 9.7, 5.7 Hz, 1H, H_2), 2.76 – 2.63 (m, 2H, H_6), 2.35 (dd, $^3J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.83 – 1.64 (m, 2H, H_5), 1.08 (s, -C-(CH_3)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.32 (s, C_7), 128.48 (s, C_8, C_{12}), 128.34 (s, C_9, C_{11}), 125.74 (s, C_{10}), 69.39 (s, C_1), 50.27 (s, C_4), 48.19 (s, C_2), 37.00 (s, C_5), 32.12 (s, C_6), 29.14 (s, -C-(CH_3)$_3$).
HPLC analysis: Chiralpak OD-H column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 190 nm, t_1 = 9.954 min (major), t_2 = 13.311 min (minor), *er* = 91.5:8.5.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 67.7 (c 1.0, $CHCl_3$).



(*S*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-ol IV.61q

$C_{10}H_{17}NOS$

199.10 g.mol^{-1}

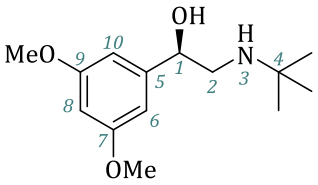
Yield = 72%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 – 7.22 (m, 1H, H_7), 6.99 – 6.97 (m, 2H, H_8, H_9), 4.89 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_1), 2.96 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.9 Hz, 1H, H_2), 2.77 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.11 (s, 9H, -C-(CH_3)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.18 (s, C_5), 126.79 (s, C_7), 124.39 (s, C_8), 123.50 (s, C_9), 68.82 (s, C_1), 50.51 (s, C_4), 50.20 (s, C_2), 29.29 (s, -C-(CH_3)$_3$).
HR-MS (m/z): calculated for $C_{10}H_{18}NOS$ = 200.1118; found = 200.1104.
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 99/1, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 19.170 min (major), t_2 = 24.864 min (minor), *er* = 75:25.
$[\alpha]_D^{25}$ = – 19.2 (c 1.0, $CHCl_3$).

I.3. Description des composés d'intérêts pharmaceutiques

I.2.1. Synthèse du précurseur de la Terbutaline

Le mode opératoire est le même que celui décrit dans la procédure générale.



(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-ol IV.61r

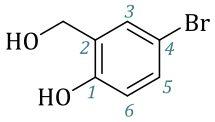
$C_{14}H_{23}NO_3$

253.34 g.mol^{-1}

Yield = 61%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.54 (dd, $^4J_{HH}$ = 2.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 2H, H_6, H_{10}), 6.37 (t, $^4J_{HH}$ = 2.3 Hz, 1H, H8), 4.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 3.79 (s, 6H, (-O-C$\underline{H}_3$) x2), 2.89 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1H, H_2), 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.10 (s, 9H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 160.99 (s, C_7, C_9), 145.73 (s, C_5), 103.79 (s, C_6, C_{10}), 99.52 (s, C_8), 72.26 (s, C_1), 55.48 (s, (-O-CH_3) x2, 50.61 (s, C_4), 50.23 (s, C_2), 29.27 (s, -C-(C$\underline{H}_3$)$_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 80/20, 1mL/min, λ = 220 nm, t_1 = 7.817 min (major), t_2 = 12.138 min (minor), *er* = 63.5:36.5.

I.2.2. Synthèse du Salbutamol



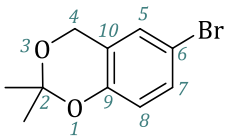
4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenol IV.66

$C_7H_7BrO_2$

201.96 g.mol^{-1}

In a 250mL round-bottom flask, a solution of 5-bromosalicylaldehyde (10.05 g, 50.0 mmol, 1 eq) in 75mL of THF was added dropwise over 40min at room temperature to a suspension of sodium borohydride (1.70 g, 45.0 mmol, 0.9 eq) in 130mL of THF. The reaction was then stirred at reflux. After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature and 200 mL of water was added. The solution was extracted twice with 200 mL of diethyl ether. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column eluted with a gradient of DCM/MeOH 10% (100/0 to 90/10) to obtain the desired product as a white powder in 58% yield (m = 5.85 g).

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H, -C_1-O$\underline{H}$), 7.40 (d, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1H, H_3), 7.19 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1H, H_5), 6.72 (d, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, H_6), 4.45 (s, 2H, -C$\underline{H}_2$-OH).



6-bromo-2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxine IV.67

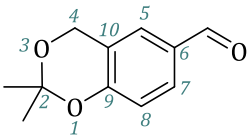
$C_{10}H_{11}BrO_2$

241.99 g.mol^{-1}

A mixture of 4-bromo-2-(hydroxymethyl)phenol (5.85 g, 29.0 mmol, 1 eq), 2,2-dimethoxypropane (17.8 mL, 145 mmol, 5 eq) and pyridinium paratoluenesulfonate (729 mg, 2.9 mmol, 0.1 eq) in 120mL of acetone was stirred at 40 °C for 5h. Then the reaction was cooled to room temperature and the solvent was removed under vacuum. Water was added and the solution was extracted three times with ethyl acetate. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to obtained the desired product as a colourless oil in a quantitative yield (m = 7.67 g)

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.4 Hz, 1H, H_7), 7.12 (dd, $^4J_{HH}$ = 2.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 6.73 (d, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, 1H, H_8), 4.82 (s, 2H, -C$\underline{H}_2$-OH), 1.55 (s, 6H, (C$\underline{H}_3$)$_2$).



2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxine-6-carbaldehyde IV.68

$C_{11}H_{12}O_3$

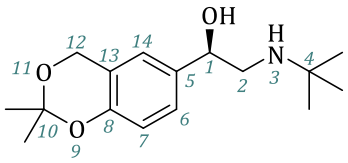
192.08 g.mol^{-1}

In a 250mL three-neck flask under nitrogen, *n*-BuLi (16.3 mL, 26.0 mmol, 2.1 eq) was added dropwise to a cooled (-78 °C) solution of 6-bromo-2,2-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]dioxine (3.00 g, 12.4 mmol, 1 eq) in 75mL of dry THF. The mixture was stirred at this temperature for 30 min then a solution of dimethylformamide (15.1 mL, 186 mmol, 15 eq) in 15 mL of dry THF was added dropwise. The mixture was stirred 15 min at -78 °C and then at room temperature. After completion of the reaction, saturated $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted twice with diethyl ether. Combined organic layer were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography column with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 to 50/50) to obtain the desired product as a light-yellow oil in 56% yield (m = 1.34 g).

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.82 (s, 1H, -C$\underline{H}$O), 7.67 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 1H, H_7), 7.52 (dt, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 6.90 (d, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, H_8), 4.88 (s, 2H, -C$\underline{H}_2$-OH), 1.54 (s, 6H, -C-(C$\underline{H}_3$)$_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 190.83 (-CHO), 156.87 (s, C_9), 130.51 (s, C_7), 129.52 (s, C_6), 127.00 (s, C_5), 119.83 (s, C_{10}), 117.82 (s, C_8), 100.85 (s, C_2), 60.66 (s, C_4), 24.87 (-C-(CH_3)$_2$).



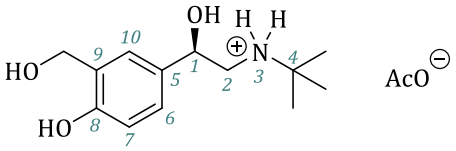
(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-6-yl)ethan-1-ol IV.61s

$C_{16}H_{25}NO_3$

279.38 g.mol^{-1}

Yield = 61% for 0.75 mmol of starting reagent
Yield = % for 5 mmol of starting reagent

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.1 Hz, 1H, H_6), 7.02 – 6.97 (m, 1H, H_{14}), 6.77 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.4 Hz, 1H, H_7), 4.83 (s, 2H, H_{12}), 4.54 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, H_1), 2.83 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, H_2), 2.57 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.53 (s, (-C-CH_3)), 1.52 (s, (-C-CH_3)), 1.10 (s, 9H, -C-(CH_3)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 150.65 (s, C_8), 134.83 (s, C_5), 125.82 (s, C_{12}), 122.20 (s, C_6), 119.37 (s, C_{13}), 117.00 (s, C_7), 99.60 (s, C_{10}), 71.91 (s, C_1), 61.10 (s, C_{12}), 50.74 (s, C_4), 50.38 (s, C_2), 29.12 (s, -C-(CH_3)$_3$), 24.98 (s, CH_3), 24.71 (s, CH_3).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90/10, 1mL/min, λ = 210 nm, t_1 = 9.063 min (minor), t_2 = 10.090 min (major), *er* = 5:95 for 0.75 mmol of starting reagent.



(*R*)-Salbutamol acetate IV.69

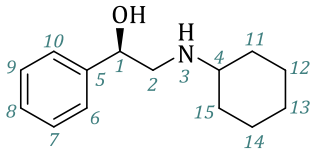
$C_{15}H_{25}NO_5$

299.17 g.mol^{-1}

(*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]-dioxin-6-yl)ethan-1-ol (558 mg, 2.0 mmol) was dissolved in 1:1 mixture of AcOH/H_2O (5 mL) and stirred for 5h at 60°C. The solvents were then removed in vacuum and the resulting powder was triturated with EtOAc (2 x 10 mL) and dried at 120°C overnight to give the dried (*R*)-Salbutamol acetate in 88% yield as a white solid.

Known compound
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: δ=7.36 (d, $^{4}J_{HH}$ = 2.2Hz, 1H, H_{10}), 7.18 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.2 Hz, 1H, H_6), 6.80 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1H, H_7), 4.84(dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H_1), 4.66 (s, 2H, -C-CH_2-OH), 3.08 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, H_2), 3.02 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 12.3 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 1.91 (s, 3H, -CH_3-COO$^-$), 1.37 (s, 9H, -C-(CH_3)$_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 180.0 (-CH_3-COO$^-$), 156.2 (s, C_8), 133.1 (s, C_5), 129.0 (s, C_6), 127.0 (s, C_7), 126.9 (s, C_{10}), 115.9 (s, C_7), 70.7 (s, C_1), 60.7 (s, -C-CH_2-OH), 57.6 (s, C_4), 49.8 (s, C_2), 25.9 (s, -C-(CH_3)$_3$), 24.0 (-CH_3-COO$^-$).
$[\alpha]_D^{25}$ = – 32.8 (c 0.5, MeOH), [lit. $[\alpha]_D^{25}$ = – 37.9 (c= 0.5, MeOH) for 99.5 % ee (*R*)].

II. Synthèses à partir de benzaldéhyde, variation des isonitriles



(*R*)-2-(*cyclohexyl*amino)-1-phenylethan-1-ol IV.63a

$C_{14}H_{21}NO$

219.16 g.mol^{-1}

Yield = 53%

Known compound

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38 – 7.30 (m, 4H, H_6, H_7, H_9, H_{10}), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H_8), 4.66 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_1), 2.92 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 12.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.66 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 12.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 2.42 (tt, $^{3}J_{HH}$ = 10.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1H, H_4), 1.92 – 1.82 (m, 2H, H_{15}), 1.75 – 1.66 (m, 2H, H_{11}), 1.64 – 1.55 (m, 2H, H_{13}), 1.33 – 0.96 (m, 4H, H_{12}, H_{14}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.11 (s, C_5), 128.42 (s, C_7, C_9), 127.48 (s, C_8), 125.92 (s, C_6, C_{10}), 72.09 (s, C_1), 56.66 (s, C_4), 54.37 (s, C_2), 33.84 (s, C_{15}), 33.61 (s, C_{11}), 26.12 (s, C_{13}), 25.12 (s, C_{14}), 25.10 (s, C_{12}).

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 97/3, 1mL/min, λ = 210 nm, t_1 = 12.240 min (major), t_2 = 17.263 min (minor), *er* = 62.5:37.5.

$[\alpha]_D^{25}$ = – 11.9 (c 1.0, $CHCl_3$).

Résumé : Synthèse de ligands phosphorés à chiralité axiale pour des applications en catalyse asymétrique

L'obtention de molécules énantiopures représente un des enjeux déterminant pour la synthèse de composés biologiquement actifs, tout particulièrement pour les industries pharmaceutique et agrochimique. S'il existe plusieurs moyens d'accéder à chacun des énantiomères, la synthèse énantiosélective à partir de catalyseurs chiraux présentent les avantages de réduire les coûts de production, les déchets et pour les meilleures réactions avec une grande économie d'atomes. Tous ces facteurs sont particulièrement déterminants à l'échelle industrielle. De ce fait, les ligands phosphorés ont très vite suscité un vif intérêt en catalyse asymétrique et l'arrivée de nouveaux types de ligands à noyaux hétéroaromatiques, modulant les propriétés électroniques mais aussi certains des paramètres structuraux en font un terrain de jeu particulièrement attrayant pour les chimistes organiciens.
Ces travaux de thèse sont consacrés à la recherche et à la synthèse de nouveaux systèmes phosphorés à chiralité axiale. Une grande partie de ces recherches concerne l'étude et la synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridines, système bihétérocylique à 10 électrons π. La fonctionnalisation de ce motif sur diverses positions et sa réactivité constitue le cœur de ce travail. Dans un second temps, la synthèse énantiosélective de β-aminoalcools à partir d'oxydes de phosphines chiraux a été étudiée.

Mots-clés : imidazo[1,2-*a*]pyridine, chiralité, phosphore, catalyse asymétrique

Abstract: Synthesis of axially chiral phosphorus ligands for asymmetric and catalytic applications

Delivery of enantiopure molecules represents a crucial issue for the synthesis of biologically active compounds, particularly for the pharmaceutical and agrochemical industries. While there are several ways for the access to each enantiomer, enantioselective synthesis from chiral catalysts presents key advantages over the other methodologies: reducing production costs and wastes, and for the best catalyzed reactions having high atom economy. All these parameters are critical for further development at industrial scale. Phosphorus ligands aroused early specific interest in asymmetric catalysis. Recently, the emergence of ligands with unprecedented heteroaromatic cores allowed fine tuning and modulation of both electronic properties and structural parameters, making them particularly attractive for organic chemists.
This work is devoted to the research and synthesis of new phosphorus objects with potential axial chirality. These researches deal with the synthesis of imidazo[1,2-*a*] pyridines, a 10 π-electron biheterocylic system. Easy functionalization of this heterocyclic core at dedicated positions constitutes the main goal of this work. A second objective of our work was dedicated to the enantioselective synthesis of β-aminoalcohols from chiral phosphine oxides.

Keywords: imidazo[1,2-*a*]pyridine, chirality, phosphorus, asymmetric catalysis