



Année Universitaire : 2020-2021



## Master Sciences et Techniques CMBA

### Chimie des Molécules Bio Actives

#### MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

## Synthèse de nouveaux fluorophores à base d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine *via* la nouvelle méthode d'arylation oxydative

Présenté par : SOUSSI Sara

#### Encadré par :

- Pr. S. EL KAZZOULI : Euromed – Fès
- Pr. A. MELIANI : FST – Fès
- Dr. A. EL ABBOUCHI : Euromed – Fès

Soutenu le 14 juillet 2021 devant le jury composé de :

- Pr. A. MELIANI : FST – Fès
- Pr. S. EL KAZZOULI : Euromed – Fès
- Pr. N. EL BRAHMI : Euromed – Fès
- Pr. Lah ELGHADROUI : FST – Fès

Stage effectué à l'Université Euromed de Fès



## Master ST CMBA

**Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques**

**Nom et prénom : SOUSSI Sara**

**Année Universitaire : 2020/2021**

**Titre : synthèse de nouveaux fluorophores à base d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine *via* la nouvelle méthode d'arylation oxydative**

### Résumé

La synthèse de fluorophores présente un axe de recherche très pertinent et d'une valeur immense dans le développement des domaines médicaux et pharmaceutiques.

Notre travail fait l'objet d'une continuité de l'optimisation des conditions de la réaction d'arylation oxydative sur le système imidazo[1,2-*b*]pyridazine dont notre objectif est de réussir à généraliser les conditions optimisées à savoir les limites de cette méthode en abordant d'autres dérivées fluorescents des imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

La première partie concernant l'étude bibliographique porte deux thèmes, d'abord la fluorescence, qui occupe le premier chapitre de cette partie. Un phénomène qui a servi l'humanité à faire beaucoup de progrès dans divers domaines, ensuite une étude sur les méthodes de formation de liaison C-C en appliquant un couplage oxydatif direct sur des systèmes hétérocycliques de types 6-5 chaînons catalysé par le palladium.

La deuxième partie comporte les travaux expérimentaux réalisés par notre équipe, c'est une application de la réaction d'arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine par des hétéro(arènes) en C3, en synthétisant des molécules fluorescentes avec de bon rendement, leurs structures sont déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles.

**Mots clés :** Fluorescence- C-H activation-arylation oxydative-imidazo[1,2-*b*]pyridazine

# ***Dédicaces***

*D'un sentiment plein d'amour, de sincérité et fidélité, je dédie ce travail :*

***A mes chers parents : sidi Mohamed et Lalla Soumeya***

*A qui je dois ce que je suis, pour votre amour, votre compréhensif, votre patience et votre tendresse sont toujours pour moi sans limite, vous m'avez soutenue le long de mes études et vous avez tout sacrifié pour ma réussite, que Dieu vous garde en bonne santé*

***A mes sœurs : Ilham et Meriem***

*Je vous dédie ce travail, et je vous remercie d'être là, et toujours.*

*Vous me suivez et m'encouragez dans mes projets et dans mes rêves les plus fous, vous me faites sentir forte. Des moments précieux qui sont parfois banals, mais qu'ils sont indispensables à mes yeux, je vous aime*

***A mes chers beaux-frères : Tarik et Mehdi***

*Je vous dédie le fruit d'un long parcours, vous êtes gentils et vous m'encouragez toujours, je vous adore.*

***A Amine, Ghali et Ghada***

*Mes petits anges, que j'adore*

***A ma chère unique amie Soukaina***

*L'amitié n'a pas de prix ! elle est précieuse*

*Je te dédie ce travail, pour te dire merci à ton soutien, merci d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter, je te souhaite un meilleur avenir.*

***A mon cher ami Zaid***

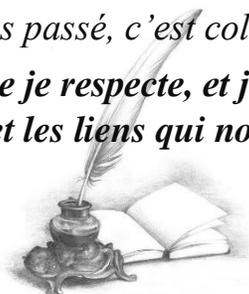
*La passion pour tes études est contagieuse ! c'est avec réel plaisir que j'ai pu aller jusqu'au bout d'un parcours assez compliqué, merci vivement*

***A mes chers doctorants : Amira – Chaimae – Fati – Sara et Nassima***

***A Souad, Wissal et Hafsa***

*Une période d'or que nous avons passé, c'est collé, je vous souhaite bonne chance*

***A tous ceux que j'aime et que je respecte, et j'espère conserver à jamais les souvenirs et les liens qui nous unissent.***



# *Remerciements*

*J'adresse mes vifs remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont aimablement consacré leur temps, dès le premier jour de mon stage jusqu'à la rédaction de mon mémoire.*

*Au terme de ce stage, je tiens à remercier en premier lieu, Monsieur le Professeur F. OUAZZANI CHAHDI responsable du Master Chimie des Molécules Bio Actives et Chef de Département Chimie à la FST-Fès, pour la confiance qu'il m'a accordée de m'avoir recommandée à effectuer mon stage au sein du Laboratoire Euromed-Fès.*

*J'ai l'honneur d'être parmi vos étudiants pendant mon parcours.*

*Je remercie également Monsieur le Professeur S. EL KAZZOULI Directeur du Laboratoire au sein de l'Université Euromed-Fès, d'abord de m'avoir acceptée pour mon projet de fin d'étude et d'être parmi son équipe. Je le remercie vivement pour son suivi hebdomadaire, de sa patience, de son écoute active de tous les efforts qu'il m'a procurés pour que je puisse élaborer ce modeste travail.*

*J'ai la chance d'avoir réalisée ce présent travail au sein de votre laboratoire.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur A. MELIANI, d'avoir accepté d'être mon encadrant et de me soutenir tout au long de mon stage.*

*Vous êtes un professeur qui fait son travail par passion, vous aimez partager et faire passer l'information délicatement. Nous les étudiants, nous étions inspirés par votre patience et votre excellente méthodologie.*

*Si mon travail a pu voir le jour, c'est grâce à la présence de Monsieur Docteur A. EL ABBOUCHI, une personne ambitieuse et sincère, et qui est toujours disponible pour toute l'équipe. Je vous remercie vivement pour votre aide et votre encadrement tout au long de mon stage.*

*Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur le Professeur N. EL IBRAHMI, pour ses conseils et ses encouragements. Vous étiez à l'écoute de toute l'équipe, patient et sage. Merci d'avoir accepté de juger mon travail*

*Je souhaite particulièrement remercier et exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Lahsen EL GHADRAOUI pour l'honneur qu'il me fait en examinant ce travail.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

### A

**Ac** : acétyle  
**Ac<sub>2</sub>O** : anhydride acétique  
**AcOH** : acide acétique  
**AcONa** : acétate de sodium  
**AgOAc** : acétate d'argent  
**Ar** : aryle  
**AMC**: 7-amino-4-méthylcoumarine  
**Ag<sub>2</sub>CO** : carbonate d'argent

### D

**DCM** : dichlorométhane  
**DIEA** : N,N-diisopropyléthylamine  
**DMA** : diméthylacétamide  
**DME** : diméthoxythane  
**DMF** : diméthylfloramide  
**DMSO** : diméthylsulfoxyde

### K

**K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** : carbonate de potassium  
**K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** : phosphate de potassium

### N

**Ni(PPh<sub>3</sub>)(NHC)Cl** :  
dichlorobis(triphénylphosphine)nickel(II)  
**NMP** : N-méthyl-2-pyrrolidone  
**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide  
**Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** : carbonate de sodium

### T

**TA** : température ambiante  
**TBAI** : Iodure de tétrabutylammonium  
**t-BuOH** : tertio-butanol  
**TEA** : triméthylamine  
**THF** : tétrahydrofurane  
**TMS** : triméthylsilyle  
**TMR** : Tétraméthylrhodamine.  
**TBAB** : Tétrabutylammonium bromide

### B

**Bn** : bényzyle  
**n-BuLi** : n-butyllithium

### E

**EtOH** : éthanol  
**Et<sub>3</sub>N** : triéthylamine  
**Equiv** : équivalent  
**EDANS** : Acide 5-((2-Aminoéthyl)amino)naphtalène-1-sulfonique

### L

**LDA** : diisopropylamidure de lithium

### P

**Pd(dba)<sub>3</sub>** :  
tris(dibényldénacétone)di palladium  
**Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>** : 1,1-bis(diphénylphosphino)ferrocène)dichloropalladium  
**Pd(OAc)<sub>2</sub>** : acétate de palladium  
**Pd(OPiv)<sub>2</sub>** : pivalate de palladium  
**Pd(TFA)<sub>2</sub>** : trifluoroacétate de palladium (II)  
**PEM** : para-méthoxybényzyle  
**Pd(Cl)<sub>2</sub>** : dichlorure de palladium  
**Ph** : phényle  
**Piv** : pivalate  
**PivOH** : acide pivalique  
**Ph<sub>3</sub>As** : triphénylarsine  
**Phen** : 1,10-phénantroline

### C

**CsOPiv** : pivalate de césium  
**Cu(OAc)<sub>2</sub>** : acétate de cuivre(II)  
**CsOPiv** : césium pivalate  
**CuBr<sub>2</sub>** : bromure de cuivre (II)  
**CHCl<sub>3</sub>** : chloroforme

### G

**GC-MS** : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse  
**GFP** : protéine fluorescente verte

### M

**Me** : méthyle  
**MeO** : méthoxy  
**MM** : masse moléculaire  
**MO** : micro-onde

### R

**RMN** : résonance magnétique nucléaire  
**Rh** : rhodium  
**Ru** : ruthénium  
**Rac-BINAP** : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle.  
**NIR** : proche-infrarouge  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

### V

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

## TABLE DES SCHEMAS

Schéma 1 : réaction d'arylation oxydative en général .....	1
schéma 2 : arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-b]pyridazine .....	2
Schéma 3 : différents types de luminescence .....	5
schéma 4 : diagramme de Jablonski.....	5
Schéma 5 : formation de liaison C-C par différents types de couplage via C-H activation .....	10
Schéma 6 : homocouplage des dérivés de benzène .....	11
schéma 7 : homocouplage oxydatif régiosélectif d'indolizines catalysé par le palladium.....	13
schéma 8 : arylation d'indolizines et réactions de couplage oxydatif intramoléculaire .....	13
schéma 9 : Couplage oxydatif aérobie catalysé par Pd pour la synthèse de biaryles hétérocycliques ....	14
schéma 10 : Couplage oxydatif catalysé par le Pd d'indoles avec des arènes .....	15
schéma 11 : Couplage croisé oxydatif catalysé par le Pd de dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine avec des arènes simples.....	16
schéma 12 : Arylation oxydative de la caféine avec des arènes catalysée par le Pd .....	17
schéma 13 : Couplage oxydatif de benzoxazoles avec des arènes simples .....	17
schéma 14 : Arylation oxydative du 1-méthyl-7-nitro-1H-indazole avec des arènes.....	18
schéma 15 : Couplage oxydatif d'indoles et de pyrroles avec des hétéroarènes.....	20
schéma 16 : Couplage oxydatif croisé de pyridine N-oxides avec des indoles catalysé par Pd ..	21
schéma 17 : Couplage oxydatif de 2H-indazoles avec des hétéroarènes riches en électrons .....	22
schéma 18 : couplage de Suzuki sur 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine .....	23
schéma 19 : couplage catalysé par le palladium de type Suzuki et Negishi .....	24
schéma 20 : couplage de type Hartwig-Buchwald catalysé par le palladium.....	24
schéma 21 : molécules représentatives l'intérêt de l'attaque en position C3 .....	25
Schéma 22 : réaction d'arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-b]pyridazine .....	28
schéma 23 : synthèse d'imidazo[1,2-b]pyridazine.....	28
schéma 24 : mécanisme réactionnel de la synthèse de 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine .....	29
schéma 25 : mécanisme réactionnel de la synthèse de 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine .....	29
schéma 26 : arylation oxydative sur imidazo[1,2-b]pyridazine.....	32
schéma 27 : réaction de condensation sur 2H-indazole .....	34
schéma 28 : réaction de condensation sur la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine.....	34

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : phénomène absorption/émission de la lumière en fonction de l'énergie .....	4
Figure 2 : paramètres associés à la fluorescence .....	7
Figure 3 : Représentation schématique des familles de fluorophores organiques en fonction du $\lambda_{\text{max}}$ et la brillance.....	8
Figure 4 : Représentation schématique de l'utilisation de fluorophores organiques dans différentes stratégies .....	9
Figure 5 : Mécanisme plausible de l'arylation oxydative de l'indazole .....	19

# TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
<b>Partie bibliographique</b>	
<b>A. Fluorescence .....</b>	<b>4</b>
1. Introduction.....	4
2. fluorescence .....	5
2.1 Définition .....	5
2.2 Principe de la fluorescence.....	6
3. Fluorophores courants .....	6
1.1 Définition .....	6
1.2 Différents types des fluorophores .....	7
4. Domaines d'application.....	9
<b>B. Arylation oxydative .....</b>	<b>10</b>
1. Introduction.....	10
2. Arylation oxydative effectuée sur des systèmes hétérocycliques de type 6-5 chaînons.....	12
3. Intérêt biologique de l'imidazo[1,2-b]pyridazine .....	23
4. Réactivité des imidazo[1,2-b]pyradizaines.....	23
<b>Partie expérimentale</b>	
<b>A. Matériels et méthodes .....</b>	<b>27</b>
<b>B. Résultats et discussions .....</b>	<b>28</b>
1. Objectif .....	28
2. Préparation des produits de départ .....	28
3. Arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-b]pyridazine catalysée par le palladium.....	30
1.2.1 Optimisation des conditions.....	30
4. Généralisation de la réaction d'arylation oxydative pallado-catalysée sur la l'imidazo[1,2-b]pyridazine :.....	32
<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>42</b>

ANNEXES

REFERENCES

---

---

---

---

## Introduction générale

---

Les fluorophores organiques sont d'un grand intérêt dans divers domaines scientifiques en raison de leur grande sensibilité <sup>[1]</sup>, la bonne spécificité <sup>[2]</sup> et de leur stabilité chimique <sup>[3]</sup>, en particulier les fluorophores organiques de faible poids moléculaire qui sont hautement souhaitables pour les études biologiques grâce à leurs avantages, présentant une bonne perméabilité cellulaire et une moindre perturbation des systèmes vivants <sup>[4]</sup>.

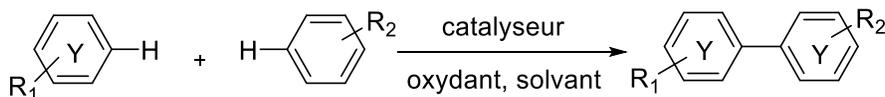
Ces dernières années les fluorophores proches infrarouge (PIR) occupent une place très importante pour la bioanalyse et la bioimagerie *in vivo* en raison de leur photodégradation minimale et la profonde pénétration dans les tissus <sup>[5]</sup>, chose qui nous a poussé de faire la synthèse de nouveaux fluorophores par des méthodes simples et directes tel que, la méthode de C-H activation précisément le couplage oxydatif qui sert à former des liaisons C-C sans passer par des pré-fonctionnalisations, et donc une synthèse économique en terme d'étapes et d'atomes.

Le présent travail est divisé en deux grandes parties distinctes :

La première partie est consacrée au rappel bibliographique portant deux chapitres :

Dans le premier chapitre nous allons présenter un aperçu sur la fluorescence et ses domaines d'application ainsi que les différents types de fluorophores.

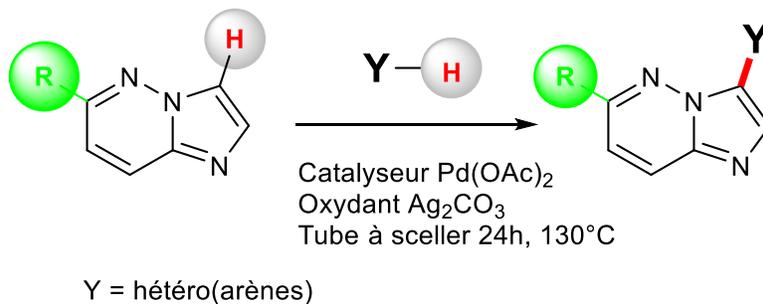
Le deuxième chapitre est consacré à la formation de liaison C-C par une nouvelle méthodologie de synthèse directe qui fait l'objet d'une arylation oxydative (*schéma 1*) réalisée sur des systèmes de type 6-5 chaînons catalysée par le palladium. Une méthode ayant une forte sélectivité et une activité catalytique élevée.



*Schéma 1 : réaction d'arylation oxydative en général*

Au niveau de la deuxième partie, nous allons citer les travaux réalisés au sein du laboratoire et qui constituent une continuité du travail réalisé par S. EL ATRACH (stage – master, 2018-2019),

portant sur l'optimisation des conditions de la réaction d'arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine, et dont notre objectif est focalisé sur la généralisation de ces conditions optimisées afin de synthétiser de nouveaux fluorophores dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine.



*schéma 2 : arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine*

# Partie bibliographique

# A. Fluorescence

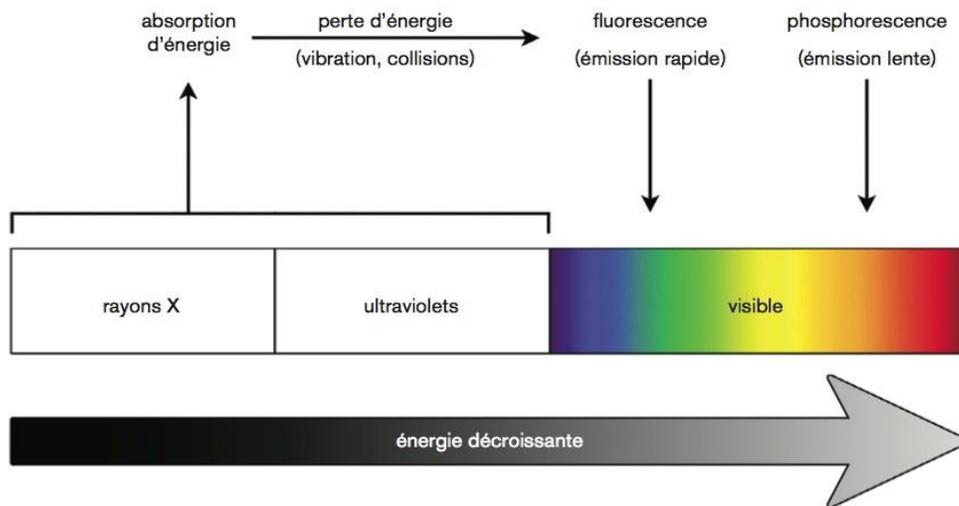
## 1. Introduction

La fluorescence est un type de luminescence causée par l'excitation d'une molécule par des photons, ce qui la porte à un état électronique excité, dans la plupart des cas, la lumière émise a une longueur d'onde plus grande, et donc une énergie plus faible, que le rayonnement absorbé [6].

L'exemple le plus frappant de fluorescence se produit lorsque le rayonnement absorbé se situe dans la région ultraviolette du spectre, et est donc invisible pour l'œil humain, tandis que la lumière émise se situe dans la région visible, ce qui donne à la substance fluorescente une couleur distincte qui ne peut être vue que lorsqu'elle est exposée à la lumière UV.

Cependant, contrairement à la phosphorescence, où la substance continue à briller et à émettre de la lumière pendant un certain temps après l'arrêt de la source du rayonnement, les matériaux fluorescents cessent de briller immédiatement après le retrait de la source d'excitation.

Il ne s'agit donc pas d'un phénomène persistant. (*Figure. 1*)



*Figure 1 : phénomène absorption/émission de la lumière en fonction de l'énergie*

Il existe divers modes de détection de la luminescence et qui peuvent être classés en fonction du processus qui crée ou qui conduit à l'état électronique excité à partir duquel l'émission se produit [7] (*Schéma 3*).

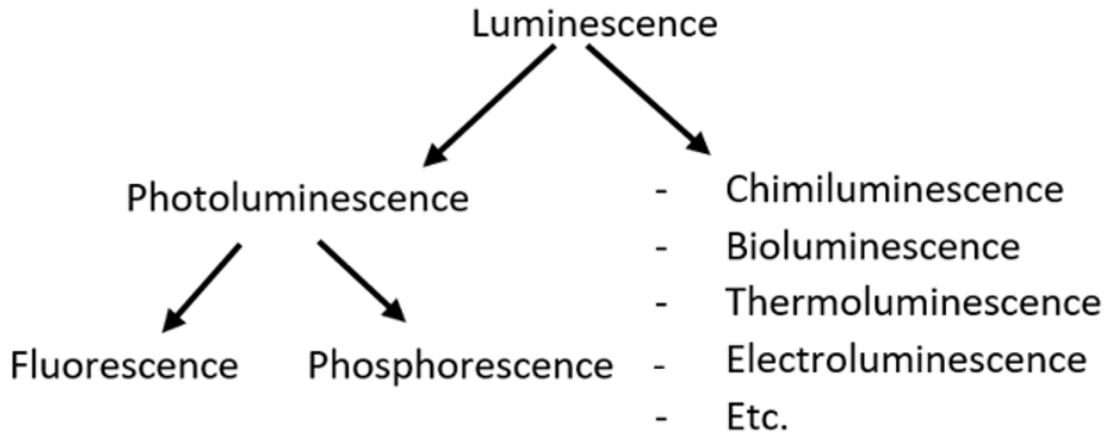


Schéma 3 : différents types de luminescence

## 2. Fluorescence

### 2.1 Définition

La fluorescence implique une transition radiative directe du premier état excité singulet (S1) à l'état électronique fondamental (S0). Ce processus se produit rapidement, la durée de vie de l'état excité est comprise entre  $10^{-10}$  et  $10^{-7}$ s, et la phosphorescence présente une transition lumineuse impliquant une conversion de spin (c'est-à-dire un croisement intersystème) [8].

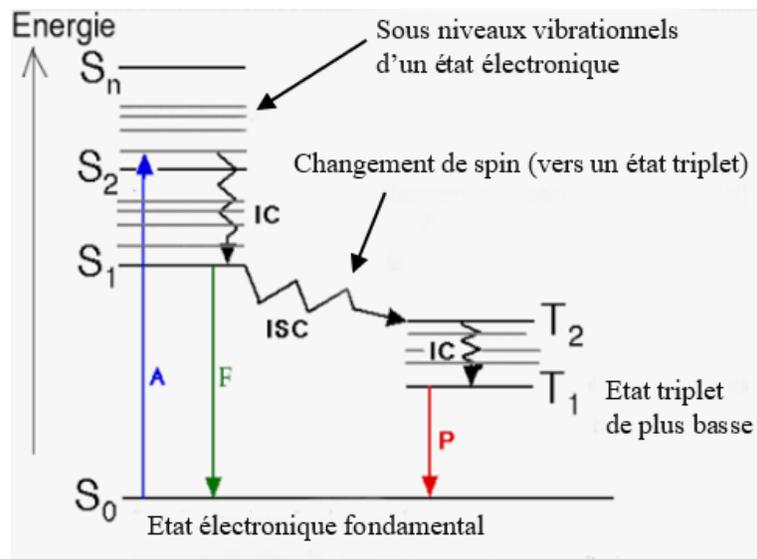


schéma 4 : diagramme de Jablonski

## 2.2 Principe de la fluorescence

A partir du diagramme de Jablonski (*schéma 4*), nous pouvons comprendre le principe de la fluorescence, c'est un diagramme énergétique comparant les phénomènes de retour à l'équilibre par fluorescence et phosphorescence.

Lorsqu'une molécule est dans un état excité après avoir absorbé un photon, elle retourne vers le niveau d'énergie le plus bas de l'état excité par relaxation, la durée de vie de relaxation de ces vibrations non radiatives est de l'ordre nanosecondes.

Les molécules sont ensuite retournées à l'état fondamental soit par des transitions internes ou externes ou par luminescence. Lorsque l'émission se fait par conservation de la multiplication de spin, elle sera nommée « fluorescence », et dans le cas de phosphorescence, le passage à l'état excité se fait par conversion de spin à un état triplet et le retour à l'état fondamental s'effectue en principe plus lentement et qui dure même après un arrêt de lumière incidente.

Récemment, plusieurs recherches sont concentrées sur le développement et les applications pratiques des fluorophores alternatifs.

## 3. Fluorophores courants

### 1.1 Définition

Un fluorophore est une molécule émissive qui peut réémettre de la lumière lorsqu'elle est excitée par la lumière. Plusieurs applications des fluorophores reposent sur leur propriété d'être souvent fortement colorés, cela tient à leur capacité à absorber certaines longueurs d'onde de la lumière mieux que d'autres, la partie de la molécule responsable de l'absorption de la lumière est appelée chromophore.

Les fluorophores présentant de faibles déplacements de Stokes sont susceptibles de se désactiver par eux-mêmes par transfert d'énergie, ce qui limite le nombre de marqueurs pouvant être attachés à une biomolécule <sup>[9]</sup>. La durée de vie de l'état excité ( $\tau$ ) peut varier de 0,1 à 100 ns et constitue un paramètre important pour les mesures résolues dans le temps <sup>[10]</sup>. Une autre propriété critique d'un fluorophore est le rendement quantique ou l'efficacité quantique ( $\Phi$ ), c'est-à-dire le rapport entre les photons fluorescents et les photons absorbés.

En général, Cinq paramètres pour mesurer la fluorescence : la durée de vie, le déplacement de Stokes, le rendement quantique, la brillance et le coefficient d'extinction molaire (*Figure 2*).

$\tau = \frac{1}{(k_r + k_{nr})}$	$\tau$ = durée de vie de l'état excité $k_r$ = constante de vitesse pour la désexcitation radiative $k_{nr}$ = constante radiative pour la désexcitation non radiative $\Phi_f$ = rendement quantique $B_s$ = brillance $\varepsilon$ = coefficient d'extinction molaire
$\Phi_f = \frac{N_{émis}}{N_{absorbés}} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$	
$B_s = \Phi_f \varepsilon$	

*Figure 2 : paramètres associés à la fluorescence*

## 1.2 Différents types des fluorophores

La performance de toute application de fluorescence dépend fortement de la molécule fluorescente utilisée pour émettre de la lumière, en général, il existe trois grandes familles communes de matériaux émissifs :

- **Fluorophores organiques** : sont principalement des molécules aromatiques, possédant un système d'électrons  $\pi$  hautement délocalisé qui leur confère des propriétés de fluorescence dans un domaine visible. Les fluorophores organiques ont des spectres d'absorption et d'émission de larges bandes avec des maxima d'absorption et de faible décalage de Stokes <sup>[11]</sup>.
- **Protéines fluorescentes** : possèdent un coefficient d'extinction de 6 à 90.10<sup>3</sup> L.m<sup>-1</sup> .cm<sup>-1</sup> <sup>[12]</sup> La toute première application de ce type de fluorophores a été le suivi de l'expression de certains gènes *in vivo* <sup>[13]</sup>. Néanmoins, son application la plus répandue à l'heure actuelle commence par la fusion génétique du gène codant pour la GFP et celui de la protéine d'intérêt, puis la réintroduction de ce gène recombiné dans la cellule hôte pour permettre l'expression de la protéine marquée.
- **Les nanocristaux semiconducteurs** : il s'est avéré utile de suivre des biomolécules individuelles par des sondes luminescentes inorganiques <sup>[14]</sup>, en particulier des nanoparticules semi-conductrices.

Au niveau de cette étude, nous nous intéressons spécifiquement aux fluorophores organiques les plus courants, qui constituent de petits fluorophores synthétiques, et qui consistent en une section conjuguée  $\pi$  (c'est-à-dire des liaisons C=C). Il existe plusieurs familles de colorants organiques qui couvrent l'ensemble du spectre visible, du bleu au rouge. Leur omniprésence tient principalement au fait qu'ils ont été très bien étudiés au cours du siècle dernier, avec des applications dans divers domaines tels que la physique des lasers et la fabrication de textiles (d'où le nom de "colorant" qui vient de leur couleur).

Leurs principaux avantages résident dans leur bonne sélection de longueurs d'onde, leur petite taille (1-2nm), leur disponibilité commerciale et leur coût convenable. Leur utilisation est toutefois limitée par le fait qu'il est nécessaire d'utiliser des stratégies parfois complexes pour les "étiqueter" sur la caractéristique à observer, et lorsqu'ils sont insérés dans des échantillons biologiques, peuvent altérer la fonction biologique et compliquer l'analyse des résultats [15].

Plusieurs fluorophores organiques ont été largement étudiés, la figure ci-dessous représente les plus courants en fonction de leur longueur d'onde et leur brillance [16](Figure 3).

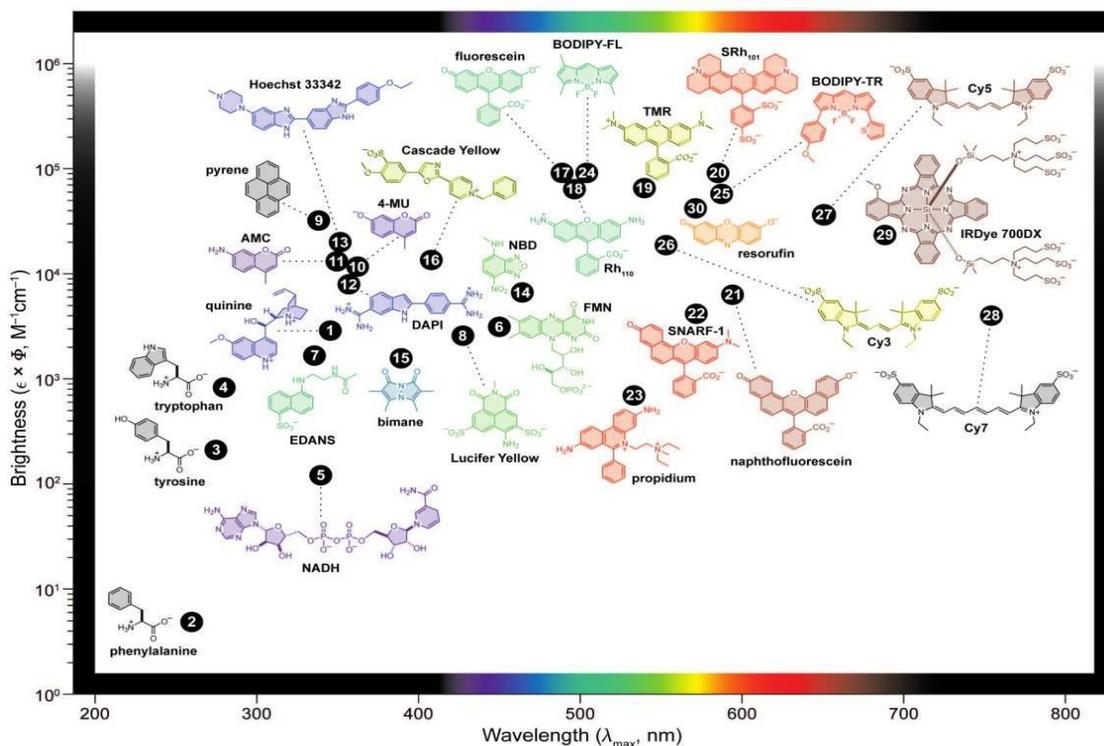
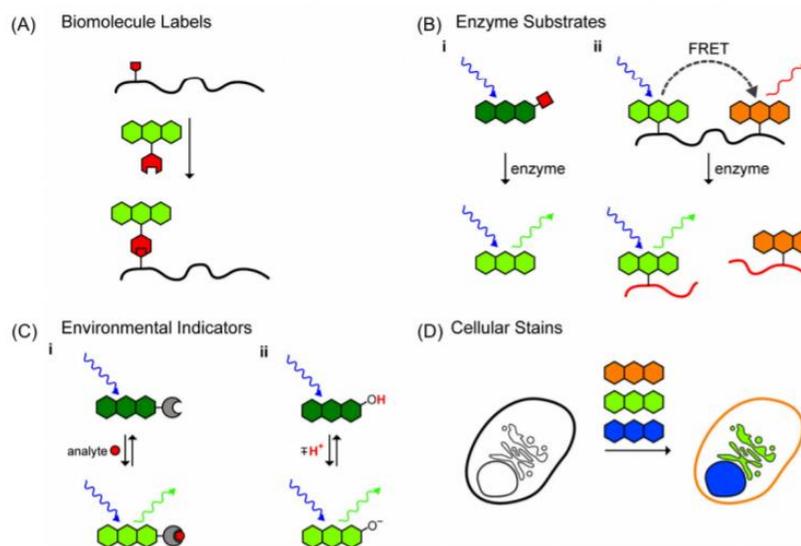


Figure 3 : Représentation schématique des familles de fluorophores organiques en fonction du  $\lambda_{max}$  et la brillance

## 4. Domaines d'application

Depuis que la fluorescence a été observée pour la première fois par John William Herschel au cours des années 1800<sup>[17]</sup>, plusieurs applications ont été trouvées dans divers domaines. Les fluorophores sont utilisés de nombreuses façons, notamment comme marqueurs de biomolécules, substrats d'enzymes, indicateurs environnementaux et colorants cellulaires (*figure 4*), si bien que ces derniers présentent un intérêt pour la science des matériaux, la nanotechnologie et les sciences de la vie, où ils constituent une méthode précieuse pour marquer les molécules intéressantes afin de les suivre et d'analyser leur comportement de manière non invasive. L'utilité d'un fluorophore particulier est dictée par ses propriétés chimiques spécifiques (par exemple, réactivité, lipophilie, pKa, stabilité) et ses propriétés photophysiques.



*Figure 4 : Représentation schématique de l'utilisation de fluorophores organiques dans différentes stratégies*

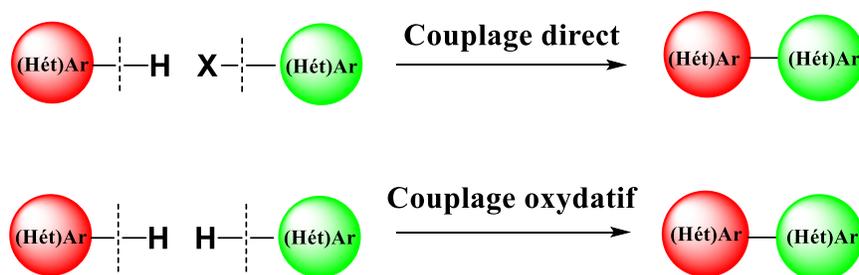
La richesse des données bibliographiques concernant la fluorescence et ses immenses domaines d'application qui constituent une révolution dans la recherche médicale et qui peut un jour remplacer les procédés invasifs existant tel que la biopsie, nous a permis d'élargir les champs de recherches vers la synthèse de nouveaux fluorophores organiques par la méthode de C-H activation spécifiquement le couplage oxydatif pour son économie en termes d'atome et d'étape.

## B. Arylation oxydative

### 1. Introduction

La formation des liaisons carbone-carbone est au cœur de la synthèse organique, elle a été considérablement modifiée au cours des dernières décennies par le développement de procédés catalysés par les métaux de transition. Les méthodes classiques ont souvent une faible économie d'atomes et sont réalisées dans des conditions plutôt difficiles (par exemple, fortement basiques), alors que l'activation C-H permet l'utilisation de substrats peu ou pas fonctionnalisés (économie d'étapes) et la réduction de la quantité de sous-produits formés (économie d'atomes), et donc de nouvelles méthodologies de synthèse pourraient être considérées comme un moyen efficace pour prolonger une chaîne de carbone.

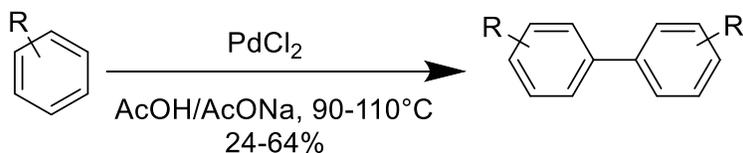
Cette méthode innovatrice porte deux types de couplage, un couplage direct à travers lequel on fait une pré-fonctionnalisation d'une seule liaison C-H et un autre oxydatif réalisé directement entre deux liaisons C-H sans aucune pré-fonctionnalisation (*schéma 5*). Cependant, des protocoles qui peuvent éviter la pré-fonctionnalisation des réactifs de départ sont encore très souhaitables.



*Schéma 5 : formation de liaison C-C par différents types de couplage via C-H activation*

En conséquence, la réaction de couplage oxydant entre deux (hétéro)arènes par une double activation C-H représente l'une des méthodes les plus simples et les plus efficaces pour obtenir des structures bi(hétéro)aryles, en libérant seulement de l'hydrogène comme produit secondaire.

En 1965, l'arylation oxydative a été décrite pour la première fois par Van Helden et Verberg<sup>[18]</sup> entre deux arènes en présence du chlorure de palladium (II) comme un catalyseur avec l'acétate de sodium comme additif et l'acide acétique comme solvant (*schéma 6*).



*Schéma 6 : homocouplage des dérivés de benzène*

Malgré les avantages de cette méthode, les processus d'activation C-H nécessitent souvent des conditions difficiles. En outre, comme les composés aromatiques contiennent généralement de multiples liaisons C-H, il est difficile de réaliser une activation C-H régiosélective.

Les problèmes de sélectivité des sites ont été partiellement résolus grâce aux quatre stratégies<sup>[19]</sup> suivantes :

- Introduction d'un groupe directeur pour contrôler diriger par chélation.
- Utilisation de la nature électronique des substrats.
- Utilisation de l'effet stérique des substrats.
- Sélection du système catalytique "contrôle basé sur le système catalytique".

Les réactions de couplage oxydatif C-H/C-H constituent une technique simple et efficace pour assembler rapidement un ensemble diversifié de structures poly(hétéro)-aromatiques  $\pi$ -conjuguées. Ce type de couplage est non seulement pour synthétiser des biaryles de manière économique, mais aussi d'affiner la technologie de la chimie de synthèse, en plus de cela, ce type de réaction présente également un grand potentiel pour la synthèse de produits naturels et l'exploration de matériaux organiques fonctionnels <sup>[20], [21], [22], [23], [24], [25], [26]</sup>

Les catalyseurs à base de métaux de transition associés à des oxydants sont essentiels pour réaliser la fonctionnalisation C-H directe, et les plus appliqués sont basés sur Pd, Cu, Ru et Rh. Une recherche bibliographique approfondie a révélé que le palladium est un métal précieux, qui a été largement utilisé pour diverses transformations organiques au cours des dernières décennies <sup>[27]</sup>.

Actuellement, l'activation directe des liaisons C-H du cycle aromatique catalysée par le palladium est l'un des domaines de pointe de la chimie organique, et les progrès de la recherche dans ce domaine sont très rapides. Par rapport aux autres métaux de transition, le palladium présente les avantages d'une activité catalytique élevée et d'une forte sélectivité.

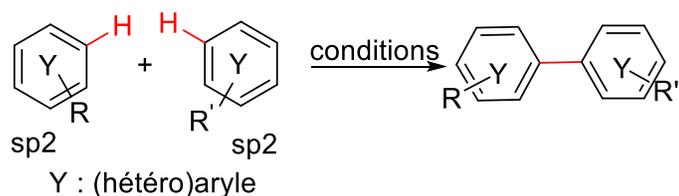
## 2. Arylation oxydative effectuée sur des systèmes hétérocycliques de type 6-5 chaînons

Au cours des dernières années, une grande attention a été accordée au développement de nouvelles méthodes pour le couplage oxydatif entre deux hétéro(arènes).

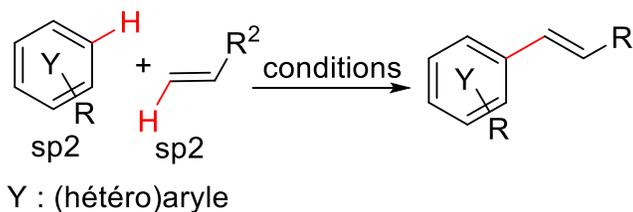
Le couplage oxydatif a attiré une attention considérable en raison de son approche plus économique en termes d'étapes et d'atomes. Cette transformation évite d'utiliser des réactifs pré-fonctionnalisés tels que des réactifs organométalliques et des composés halogénés. Parmi les différents types du couplage, nous citons les suivants :

- Couplage oxydatif entre  $C_{sp^2}-H$  et  $C_{sp^2}-H$  :

- Arylation oxydative : aryle – aryle

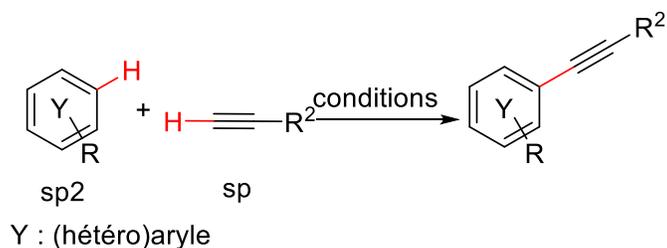


- Alcénylation oxydative : arène – alcène



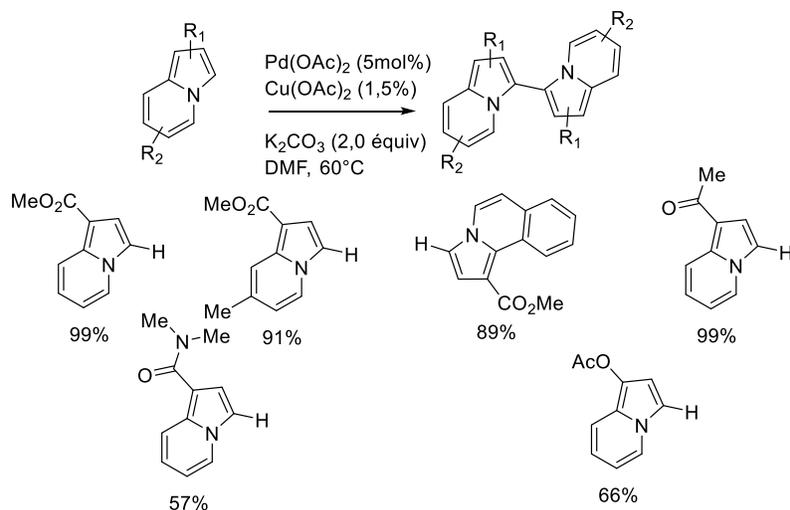
- Couplage oxydatif entre  $C_{sp^2}-H$  et  $C_{sp}-H$  :

- Alcynylation oxydative : arène – alcyne



De nombreux recherches sont actuellement consacrées au développement de nouvelles réactions aryle-aryle par méthode de C-H activation, et qui visent une voie de synthèse dont le but est d'aller tant que possible vers une chimie verte.

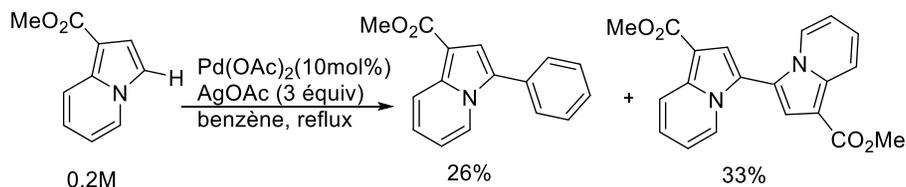
L'homocouplage régiosélectif d'indolizines catalysé par le palladium a également été démontré par You et ses collègues (*schéma 7*) [28]



*schéma 7 : homocouplage oxydatif régiosélectif d'indolizines catalysé par le palladium*

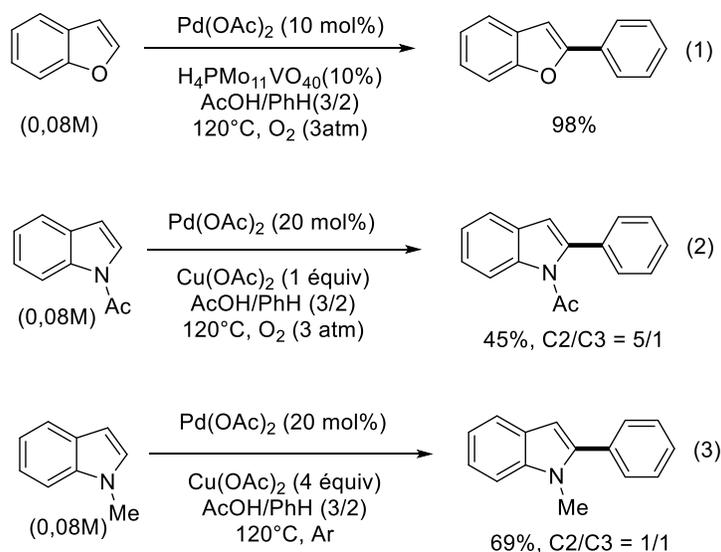
Le traitement d'indolizines en présence de  $\text{Pd(OAc)}_2$  (5 mol %),  $\text{Cu(OAc)}_2$  (1,5 équiv) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 équiv) dans du DMF a permis d'obtenir les biindolizines correspondantes avec de bons à excellents rendements.

De même, l'arylation de l'indolizine 1-carboxylate de méthyle avec le benzène a pu être réalisée en utilisant  $\text{AgOAc}$  comme oxydant, mais avec un faible rendement et aussi la formation d'un produit homocouplé (*schéma 8*).



*schéma 8 : arylation d'indolizines et réactions de couplage oxydatif intramoléculaire*

DeBoef et ses collègues ont rapporté le couplage oxydatif C-H/C-H catalysé par le palladium de benzofuranes et d'indoles avec des arènes (*schéma 9*) [29].

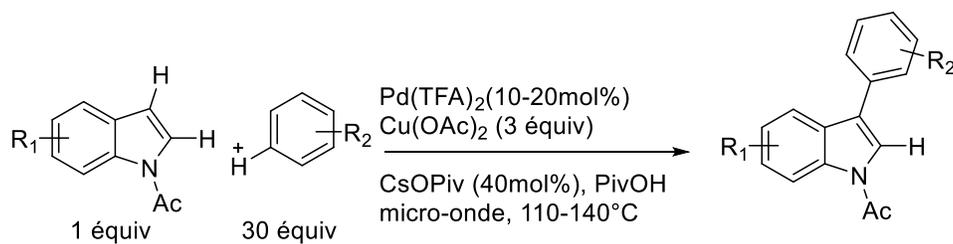


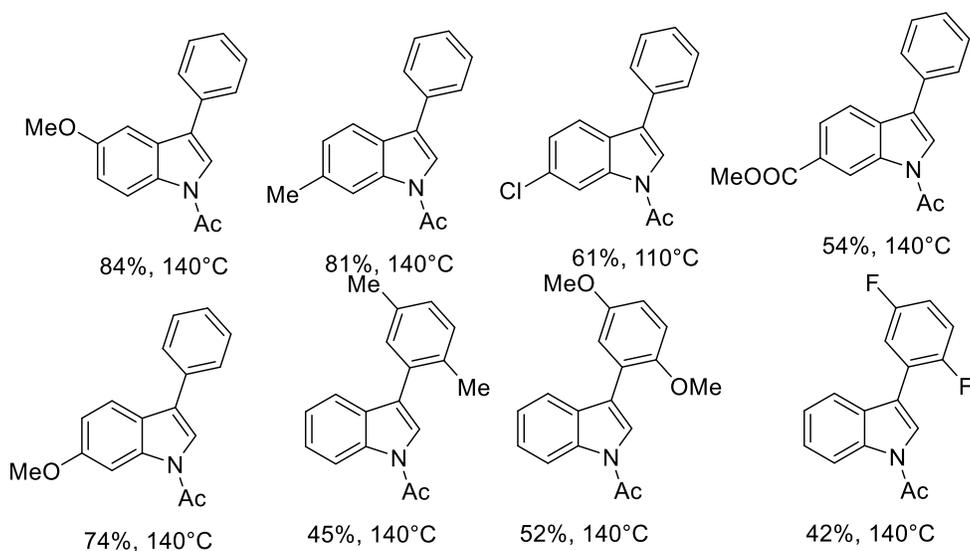
*schéma 9 : Couplage oxydatif aérobie catalysé par Pd pour la synthèse de biaryles hétérocycliques*

La combinaison de  $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$  et de  $\text{O}_2$  a été choisie comme oxydant optimal. Cependant,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  s'est avéré être un meilleur choix dans le cas du *N*-acétylindole et du *N*-méthylindole.

L'indole sans NH a donné un mélange d'isomères. En outre, les arènes déficientes en électrons, comme le nitrobenzène et le *p*-difluorobenzène, n'ont pas fonctionné dans les conditions standards.

En 2007, une percée dans le couplage croisé oxydant catalysé par le palladium d'indoles et d'arènes simples a été rapportée par Fagnou et ses collaborateurs (*Schéma 10*) [30].



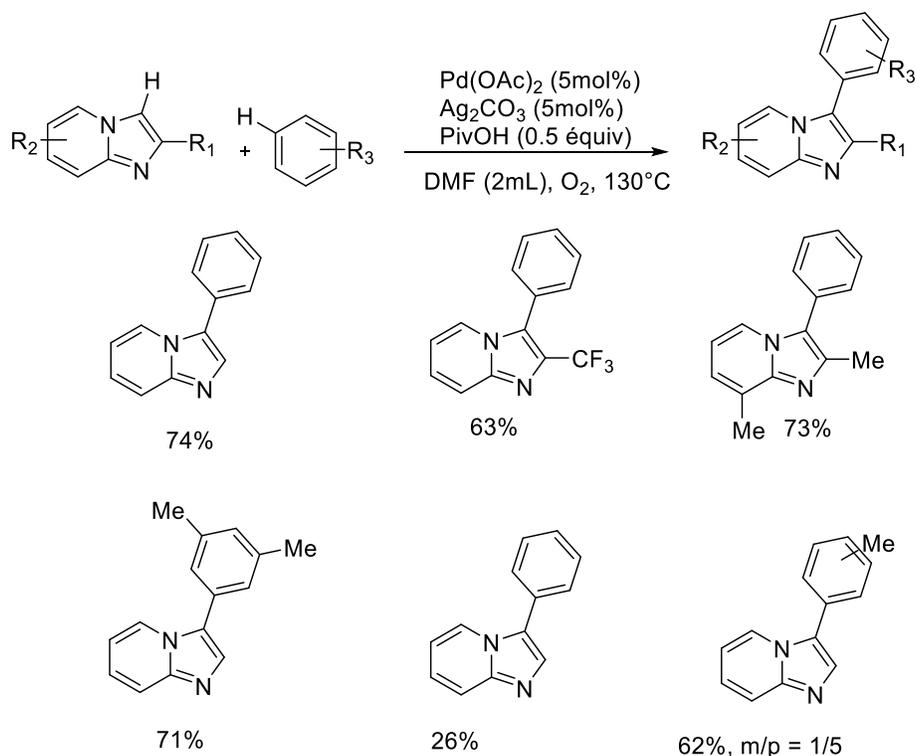


*schéma 10 : Couplage oxydatif catalysé par le Pd d'indoles avec des arènes*

Un processus de palladation aromatique électrophile et un processus de palladation-déprotonation concerté ont été judicieusement associés au sein d'un seul cycle catalytique pour obtenir la chimio-sélectivité du couplage croisé par rapport à l'homocouplage. En présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  comme oxydant, de  $\text{CsOPiv}$ , de  $\text{PivOH}$  et de la 3-nitropyridine, l'arylation s'est produite principalement en position C3 des indoles pour donner des 3-arylindoles. Aucun produit d'homocouplage n'a été détecté par la RMN du  $^1\text{H}$  brute et par l'analyse GC/MS.

En outre le couplage croisé oxydatif entre les arènes simples et les hétéroarènes riches en électrons tels que les indoles, les pyrroles et les furanes, l'arylation des hétéroarènes à cinq chaînons pauvres en électrons a également été réalisée en utilisant un catalyseur le Pd (II) associé à Ag ou Cu comme oxydant et  $\text{PivOH}$  comme additif. Il est à noter que l' $\text{O}_2$  est engagé comme co-oxydant dans la plupart des cas.

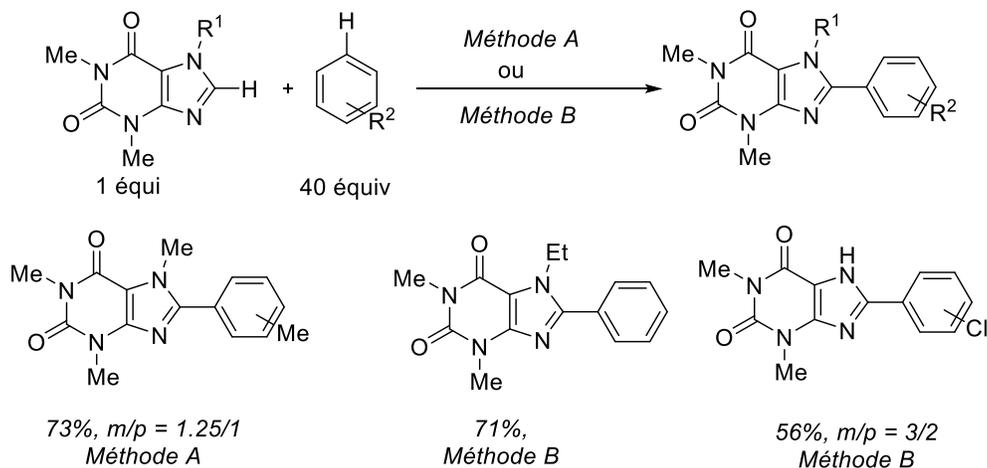
Liu et Zhan ont rapporté le couplage oxydatif de l'imidazo [1,2-*a*] pyridine avec des arènes simples pour la synthèse de dérivés arylés de l'imidazo [1,2-*a*] pyridine, un type d'unité structurale que l'on trouve fréquemment dans les produits pharmaceutiques et les molécules biologiquement actives comme l'alpidem, la zolimidine et le zolpidem (*schéma 11*)<sup>[31]</sup>.



*schéma 11 : Couplage croisé oxydatif catalysé par le Pd de dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine avec des arènes simples*

Une combinaison de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  et de  $\text{O}_2$  a été utilisée comme oxydants optimaux. Le PivOH s'est avéré être un additif efficace. L'arylation s'est produite de manière régiosélective en position C3 du cycle imidazo[1,2-a]pyridine. La régiosélectivité et l'efficacité étaient sensibles à l'encombrement stérique des arènes simples.

De même, en utilisant  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{O}_2$  comme oxydants et PivOH comme additif, Beifuss et ses collègues ont rapporté l'arylation C-H catalysée par le palladium de xanthines, un type d'alcaloïdes biologiquement actifs important <sup>[32]</sup>. Diverses xanthines C8-arylées ont été obtenues avec des rendements modérés à bons (*Schéma 12*) <sup>[33]</sup>. Les arènes monosubstituées ont toujours donné un mélange de produits isomères.

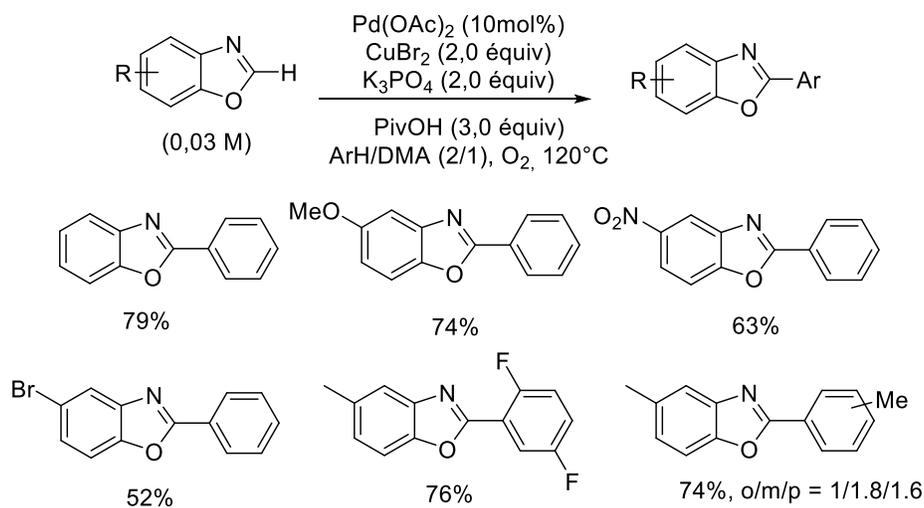


Méthode A : Pd (OAc)<sub>2</sub> (20mol%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 équivalent), PivOH (3.0équivalent), O<sub>2</sub>, 130 °C

Méthode B : PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15mol%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 équivalent), PivOH (3.0 équivalent), O<sub>2</sub>, 130°C

*schéma 12 : Arylation oxydative de la caféine avec des arènes catalysée par le Pd*

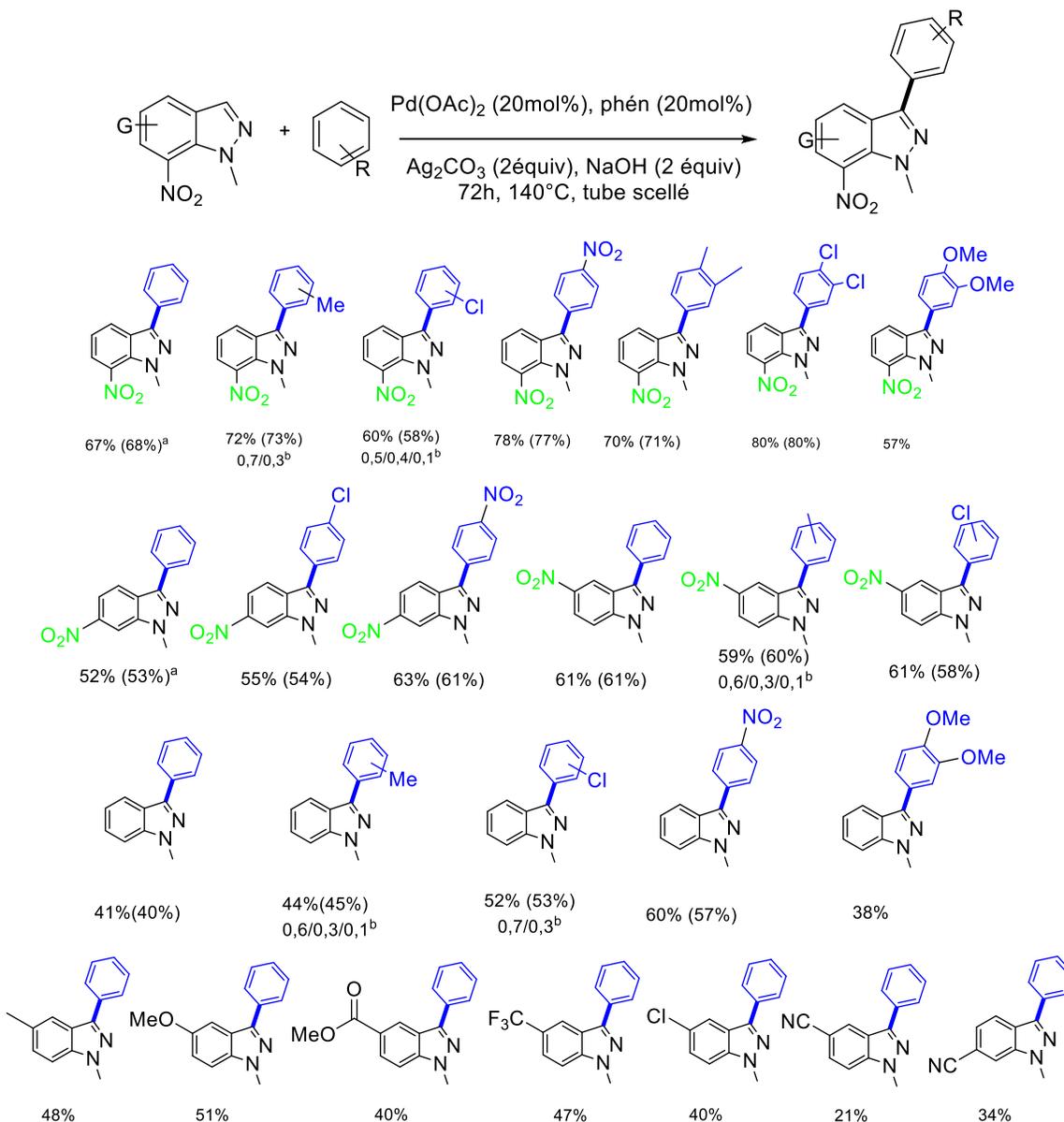
Su et ses collègues ont développé un couplage croisé oxydant de benzoxazoles avec des arènes simples (Schéma 13) [34].



*schéma 13 : Couplage oxydatif de benzoxazoles avec des arènes simples*

Dans ce travail, CuBr<sub>2</sub> a été proposé pour fonctionner non seulement comme un oxydant mais aussi comme un acide de Lewis pour se coordonner au benzoxazole, empêchant ainsi l'empoisonnement du catalyseur causé par la coordination du benzoxazole au centre du palladium. Aucun homocouplage n'a été détecté dans les conditions optimisées.

Plus récent, l'équipe de S. EL KAZZOULI a développé la première arylation oxydante en C3 du *1H*-indazole en utilisant des arènes comme partenaires de couplage (schéma 14) [35].



<sup>a</sup> : les rendements calculés pour les réactions effectuées en utilisant deux cycles sont entre parenthèses.

<sup>b</sup> : mélange d'isomères (p/m/o) : rapport calculé par intégration RMN.

*schéma 14 : Arylation oxydative du 1-méthyl-7-nitro-1H-indazole avec des arènes*

Les conditions réactionnelles optimisées ont montré une bonne compatibilité avec différents dérivés du *1H*-indazole et une tolérance aux arènes portant divers groupes fonctionnels avec des rendements qui varient entre 21 et 80%. A noter que dans certains cas, de bonnes régiosélectivités

ont été observées alors que dans d'autres cas, des mélanges de deux ou trois isomères ont été obtenus.

En se basant sur l'étude des mécanismes précédents <sup>[36],[37],[38]</sup>, un mécanisme plausible est proposé pour cette réaction (*figure 5*)<sup>[39]</sup>.

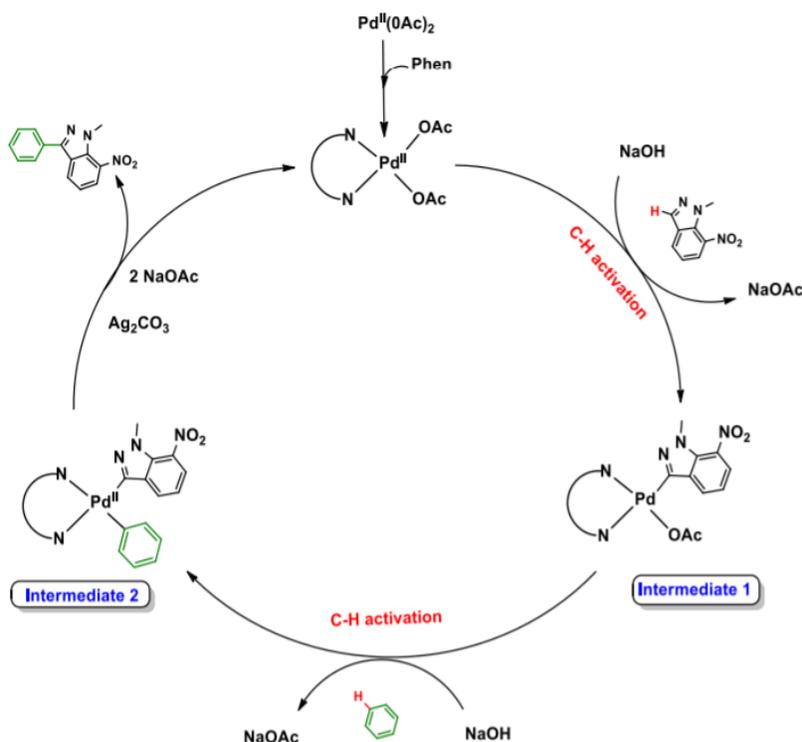
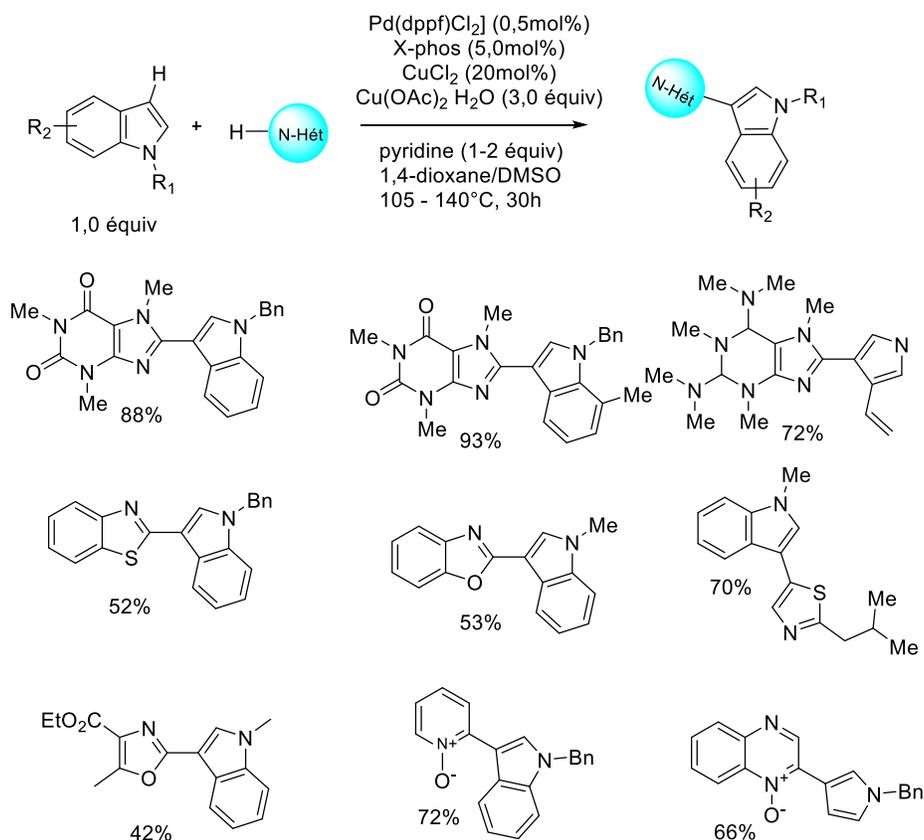


Figure 5 : Mécanisme plausible de l'arylation oxydative de l'indazole

Tout d'abord, le produit de départ 1-méthyl-7-nitro-1H-indazole se coordonne avec le catalyseur, formé *in situ* à partir de Pd (OAc)<sub>2</sub> et de 1,10-phénanthroline, pour assembler l'intermédiaire **1**. Ensuite, l'intermédiaire **1** réagit avec le benzène, conduisant à l'intermédiaire **2** via une activation C-H de la position C3 de l'indazole. Ensuite, l'intermédiaire **2** subit une élimination réductrice pour donner le produit souhaité. Après, le Pd est oxydé par Ag<sup>+</sup> pour régénérer le Pd (OAc)<sub>2</sub>.

You et ses collègues ont réalisé le couplage croisé C-H/C-H oxydatif d'indoles et de pyrroles avec des hétéroarènes (*schéma 15*)<sup>[40]</sup>.

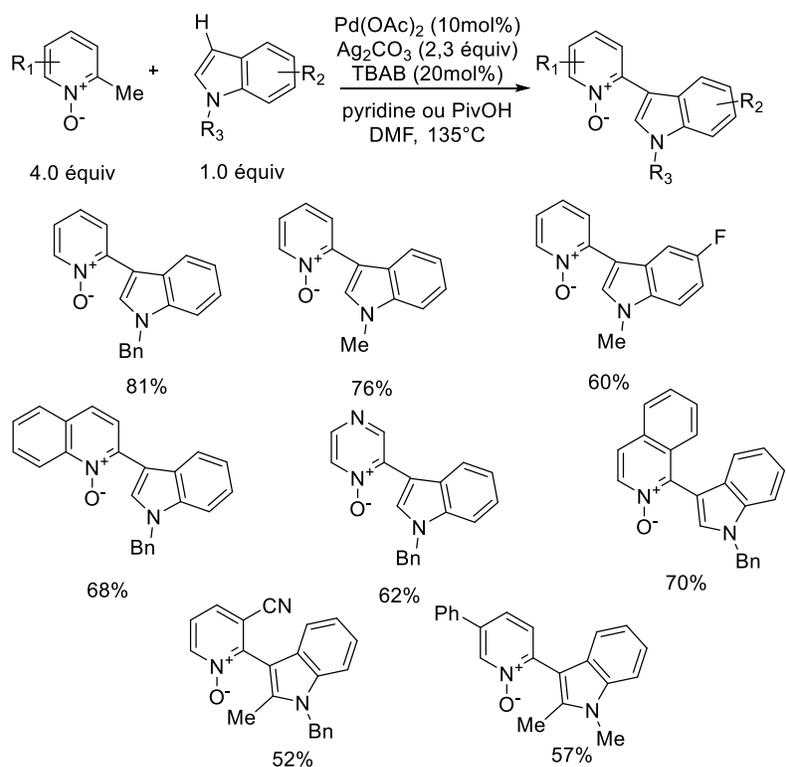


*schéma 15 : Couplage oxydatif d'indoles et de pyrroles avec des hétéroarènes*

[Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>] et Cu(OAc)<sub>2</sub> ont été utilisés comme catalyseur et oxydant, respectivement. CuCl a été ajouté pour améliorer l'efficacité de la réaction et la régiosélectivité C3/C2. Du X-Phos a été ajouté pour empêcher la décomposition des *N*-alkylindoles.

Les *N*-hétéroarènes déficients en électrons, y compris les xanthines, les purines, les benzothiazoles, les benzoxazoles et les *N*-oxydes de *N*-hétéroarène, ont été efficaces pour se coupler avec les indoles ou les pyrroles dans ce système catalytique bimétallique palladium/cuivre.

Le couplage croisé oxydatif catalysé par le palladium entre les *N*-oxydes de pyridine et les indoles *N*-substitués a également été démontré par Zhang et Li (*Schéma 16*)<sup>[41]</sup>.

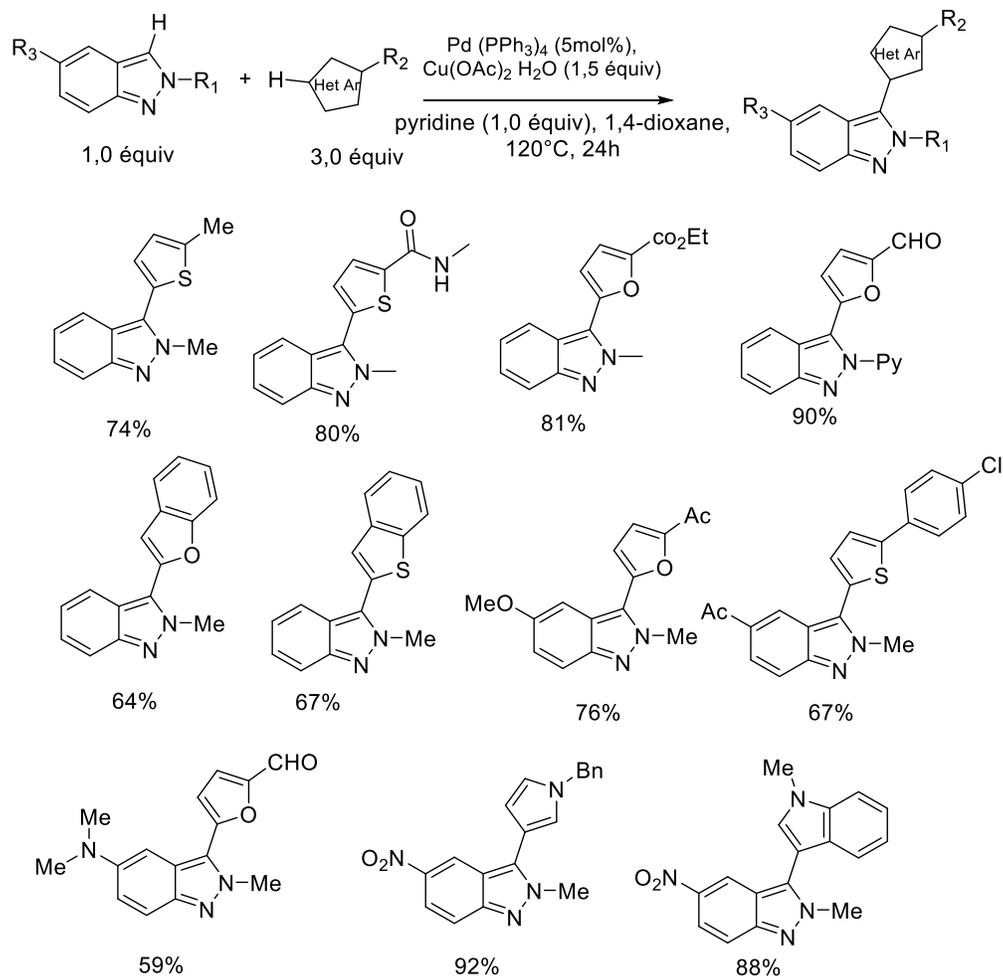


*schéma 16 : Couplage oxydatif croisé de pyridine N-oxides avec des indoles catalysé par Pd*

La réaction s'est produite sélectivement en position C3 de l'indole et en position C2 du N-oxyde. Quatre équivalents de pyridine et 20 % molaires de bromure de tétrabutylammonium (TBAB), qui pourraient faciliter la stabilisation ou la médiation de l'oxydant  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , ont été utilisés comme additif pour améliorer l'efficacité de la réaction.

Dans ces conditions, de nombreux N-oxydes pauvres en électrons pouvaient subir un transfert d'atome d'oxygène vers la pyridine (un additif dans les conditions de réaction) pour former un N-oxyde de pyridine simple. Ainsi, les conditions sans pyridine devraient être utilisées dans le cas de N-oxydes plus pauvres en électrons.

En 2016, Gao et You ont rapporté un couplage croisé C-H/C-H oxydatif catalysé par le palladium de 2H-indazoles déficients en électrons avec des hétéroarènes riches en électrons pour construire une grande chimiothèque de fluorophores bihétéroaryles (Schéma 17) <sup>[42]</sup>.



*sch\u00e9ma 17 : Couplage oxydatif de 2H-indazoles avec des h\u00e9t\u00e9roar\u00e8nes riches en \u00e9lectrons*

Une vari\u00e9t\u00e9 d'h\u00e9t\u00e9roar\u00e8nes tels que les thioph\u00e8nes, les furanes, les indoles et les pyrroles \u00e9taient des substrats efficaces. Un large \u00e9ventail de groupes fonctionnels, dont l'ald\u00e9hyde, l'acyle, l'ester, l'amide, le nitro, le dim\u00e9thylamino et l'hydroxyle, ont pu \u00eatre bien tol\u00e9r\u00e9s dans les conditions standards, ce qui a facilit\u00e9 l'\u00e9tude approfondie de la relation entre la structure et les propri\u00e9t\u00e9s photophysiques.

Plusieurs travaux ont \u00e9t\u00e9 men\u00e9s dans ce sens, notamment notre \u00e9tude a pour valeur, l'application de cette m\u00e9thodologie d\u00e9crite sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine, technique nouvellement r\u00e9alis\u00e9e sur ce syst\u00e8me.

En général, la chimie des pyridazines et de leurs dérivés hétérocycliques fusionnés a attiré une attention considérable en raison de leur importance biologique synthétique et opérationnelle, se sont avérées prometteurs pour un large domaine d'application biologique et thérapeutique.

Dans notre étude, nous nous intéressons spécifiquement aux hétéroaryles fusionnés de type imidazo pyridazine, qui jouent un rôle crucial en chimie médicinale et qui sont largement utilisés.

### 3. Intérêt biologique de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine

Plusieurs études ont fait preuve de l'importance de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine dans divers domaines grâce à ses activités biologiques :

- Antitumorale <sup>[43]</sup>, antileucémique <sup>[44]</sup> ;
- Activité contre le virus de l'immunodéficience humaine <sup>[45]</sup>, VIH-1 <sup>[46]</sup>, grippe <sup>[47]</sup> et hépatite C <sup>[48]</sup> ;
- Activité antidiabétique <sup>[49]</sup>
- L'inhibition du système nerveux central, activités antipyrétiques et hypothermiques ; et inhibition de la protéine kinase <sup>[50]</sup>, mTOR <sup>[51]</sup>, IKK $\beta$  <sup>[52]</sup>, VEGFR2 <sup>[53]</sup>, et Syk <sup>[54]</sup>.
- Activité anticonvulsivante, analgésique et antispasmodique <sup>[55]</sup>...

### 4. Réactivité des imidazo[1,2-*b*]pyridazines

Bien que les dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques aient des propriétés pharmacologiques intéressantes, leurs réactivités restent limitées et sont peu discutées.

Gueiffier et coll <sup>[56]</sup> ont rapporté la synthèse de différentes 6-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine via un couplage de Suzuki. (Schéma 19).

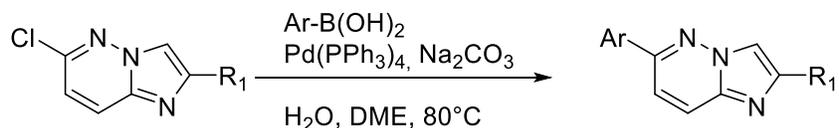
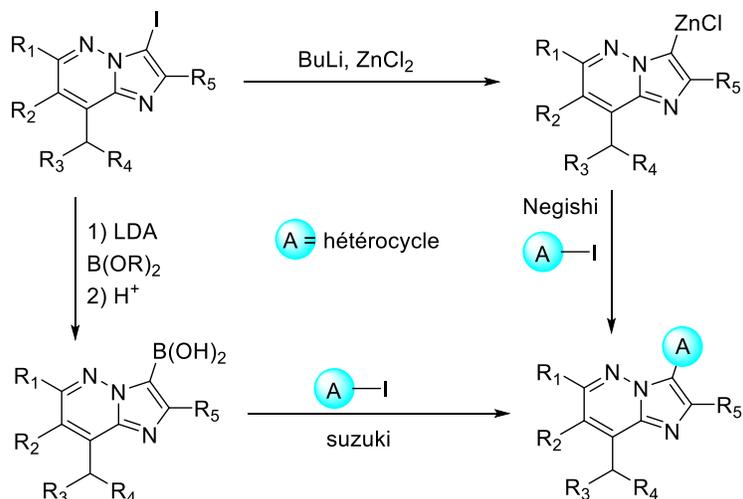


schéma 18 : couplage de Suzuki sur 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

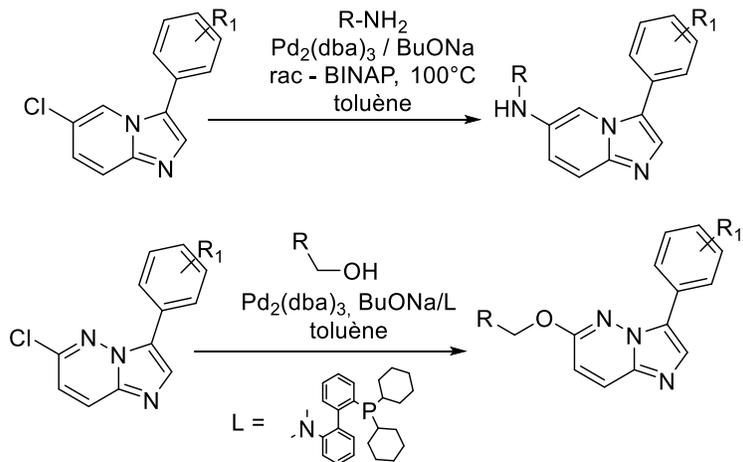
En effet, cette méthodologie a été utilisée pour prévoir les différentes imidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées en position 3 et/ou 6 par des motifs aryles ou hétéroaryles<sup>[57],[58]</sup>.

Un autre exemple, rapporté par Thompson et ses collègues, montre une stratégie d'accès à diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines polyfonctionnalisées, en utilisant des couplages catalysés par le palladium de type Suzuki et Negishi (*Schéma 20*).



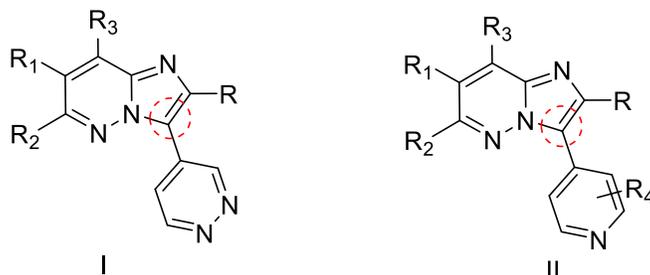
*schéma 19 : couplage catalysé par le palladium de type Suzuki et Negishi*

L'équipe de Xu<sup>[59]</sup> a travaillé sur l'application du couplage de type Hartwig-Buchwald catalysé par le palladium, pour introduire des amines et des alcools en position 6 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines. (*Schéma 21*).



*schéma 20 : couplage de type Hartwig-Buchwald catalysé par le palladium*

Une étude en 2009 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines comportant un hétérocycle en position 3 se sont avérés efficaces dans les traitements contre des maladies neurologiques, cardio-pulmonaires, et certains symptômes de la somatisation. *Molécules* (I<sup>[60]</sup> et II<sup>[61]</sup>).



*schéma 21 : molécules représentatives l'intérêt de l'attaque en position C3*

## Conclusion

Après avoir donné un aperçu sur le phénomène de la fluorescence et son utilisation intéressante dans divers domaines, notamment en médecine, nous avons opté pour la synthèse de nouveaux fluorophores imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques par de nouvelles méthodes simples et directes à fin de faciliter l'accès à ces derniers.

La notion de synthèse économique en termes d'étapes et d'atomes mentionnée dans le 2<sup>ème</sup> chapitre, de manière à réaliser directement les formations de liaisons carbone-carbone à partir du précurseur C-H à donner naissance à de nouvelles stratégies qui rentre dans les principes de la chimie verte, et donc ces méthodes novatrices présentent un domaine d'intérêt intense.

Par la suite, nous avons présenté ce que l'équipe de notre laboratoire a fait récemment sur ce thème riche et intéressant, en raison de continuer à généraliser l'optimisation des conditions pour étudier leurs limites sur les dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine fonctionnalisées par arylation oxydative en C3.

# Partie expérimentale

## **A. Matériels et méthodes**

- **Méthodes de caractérisations**

Les techniques de caractérisations sont la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ), la spectroscopie infrarouge (IR) et la chromatographie liquide de haute performance (HPLC).

- **Solvants et produits commerciaux**

Tous les produits commerciaux ont été achetés de Sigma Aldrich, Solvachim, Scharlab, Alfa, Alfa Aesar, Carlo ERBA, et ont été utilisés sans aucune purification.

- **Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire**

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300MHZ.

Tous les spectres ont été pris à température ambiante, soit entre 20 et 50°C. les solvants utilisés sont le chloroforme-d et le diméthylsulfoxyde- $d_6$ . Les signaux sont rapportés comme m (multiplet), s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), et q (quadruplet). Les principaux signaux sont donnés en ppm. Les constantes de couplage (J) sont rapportées en hertz (Hz).

- **Spectroscopie infrarouge**

Tous les spectres infrarouges ont été enregistré sur un appareil thermo scientifique, Nicolet IS50 FT-IR.

Tous les spectres ont été enregistrés à température ambiante.

- **Chromatographie**

Les colonnes chromatographiques ont été effectués sur du gel de silice 60, 0, 036-0.071 mm (215-400 Mesh).

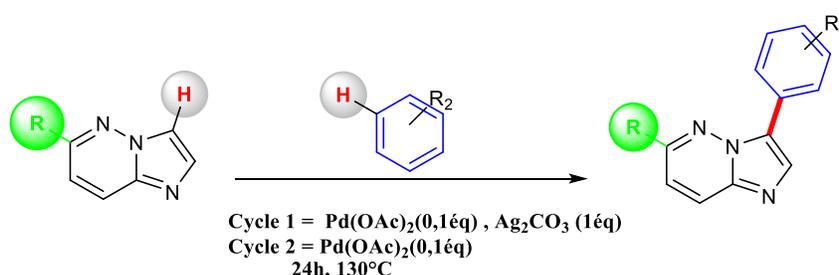
Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques SIGMA-ALDRICG en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0.2mm) et révélées par une lampe UV réglés sur 254nm.

## B. Résultats et discussions

### 1. Objectif

L'étude que nous allons réaliser fera l'objet de la réaction d'arylation oxydative sur le système imidazo[1,2-*b*]pyridazine en C3 par des hétéro(arènes) dans le but de synthétiser de nouveaux fluorophores à base du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

Pour ce faire, nous allons généraliser les conditions déjà optimisées (*schéma 18*) afin d'étudier leurs limites sur les dérivés du système choisi.

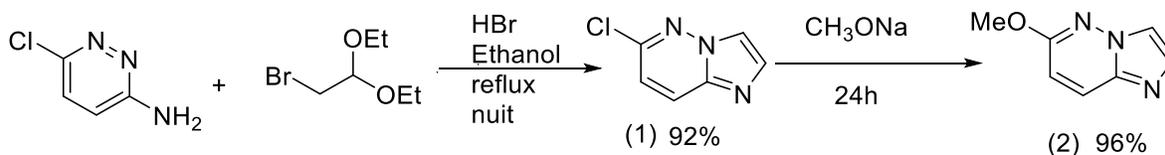


*Schéma 22 : réaction d'arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine*

Nous sommes arrivés à utiliser un seul cycle catalytique, au lieu de deux cycles. A cette fin, nous devons tout d'abord synthétiser les produits de départ.

### 2. Préparation des produits de départ

Le schéma 23 <sup>[62]</sup> montre que le composé 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **1** a été obtenu par la cyclisation du 3-amino-6-chloropyridazine et du bromoacétaldéhyde au reflux dans l'éthanol pendant 24 heures. Ensuite, la substitution nucléophile, nous a permis d'obtenir le composé 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine **2** au bout de 24 heures.



*schéma 23 : synthèse d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine*

L'obtention du premier produit de départ 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine était avec un très bon rendement, aussi la substitution nucléophile a été réussite avec un rendement de 96%.

- **Mécanisme réactionnel (1)**

L'amine libre se condense avec la fonction carbonyle de l'aldéhyde et génère l'entité imine (1), l'attaque du doublet de l'azote sur le carbone portant le Cl suivie de l'aromatization du complexe (2) formé conduit au composé souhaité. (Schéma 24)

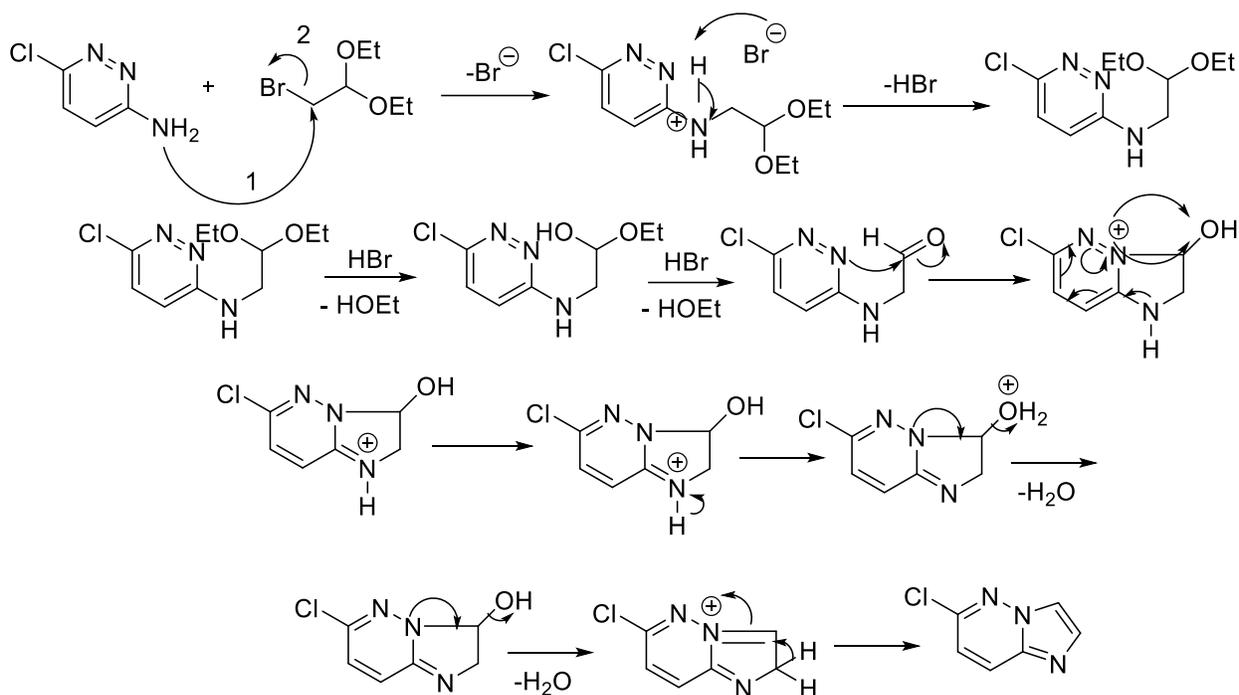


schéma 24 : mécanisme réactionnel de la synthèse de 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

- **Mécanisme réactionnel (2)**

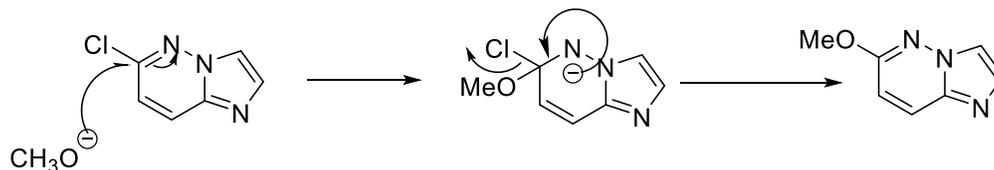


schéma 25 : mécanisme réactionnel de la synthèse de 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

Les deux produits obtenus (1) et (2) sont engagés par la suite dans des réactions d'arylation oxydative catalysées par le palladium.

### **3. Arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine catalysée par le palladium**

#### **1.2.1 Optimisation des conditions**

Le tableau ci-dessous (*tableau 1*) présente l'optimisation des conditions réactionnelles, que nous souhaitons modifiées.

Tableau 1 : optimisation des conditions pour la synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-b]pyridazine par le couplage oxydatif

Essais	Catalyseur (0.1éq)	Oxydant/base (0.5éq)	Additif/ligands (1.15éq)	Rendement
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HOAc	41%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TFA	Traces
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HOAc	32%
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HOAc	20%
5 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HOAc	29%
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HOAc	19%
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	51%
8 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	Traces
9	PdCl <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	0%
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	Traces
11	Pd(dppp) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	Traces
12	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	0%
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	65%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
14 <sup>d</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	59%
15	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	66%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>			
16	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	54%
		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
17	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	61%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
18 <sup>f</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	63%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
19 <sup>g</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	0%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
20 <sup>h</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----	68%
	Pd(OAc) <sub>2</sub>			

<sup>(a)</sup> O<sub>2</sub> <sup>(b)</sup> Sous l'argon, <sup>(c)</sup> Phen (0,1éq)/NaOH (2éq) <sup>(d)</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2éq)/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1éq), <sup>(e)</sup> 2ème cycle Pd(OAc)<sub>2</sub>(0,05éq), <sup>(f)</sup> 100°C <sup>(g)</sup> Reflux <sup>(h)</sup> Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1éq).

Afin d'arriver à l'entrée 20, l'équipe a utilisé des catalyseurs tels que, le Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> et le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en changeant parfois l'oxydant, en utilisant le Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou bien le AgNO<sub>3</sub>, ou aussi le AgAcO, le rendement de ces réactions vari de quelque traces à 68%. Ainsi, les conditions ont été choisies selon le dernier essai 20 (tableau 1)

Cette optimisation encourageante, nous a poussé de penser à apporter des modifications au niveau des conditions réactionnelles, nous avons refait la réaction sur la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine avec un hétéroarène (2-méthylethiophène), tout en utilisant un seul cycle catalytique avec 0.15éq de Pd (OAc)<sub>2</sub> et 1éq de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (tableau 2) ce qui a conduit au composé souhaité (schéma 26) avec un rendement de 76%.

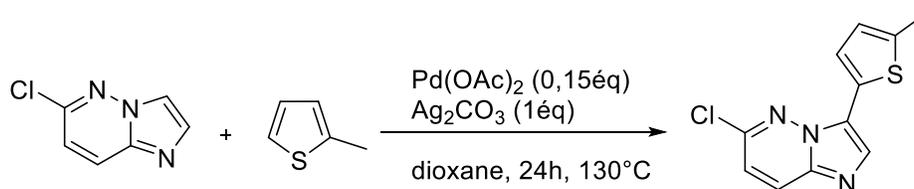


schéma 26 : arylation oxydative sur imidazo[1,2-*b*]pyridazine

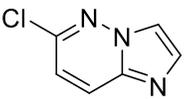
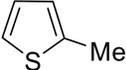
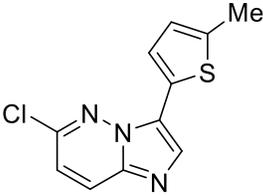
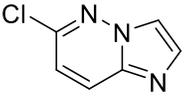
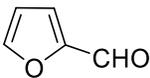
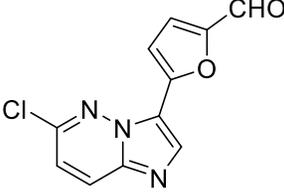
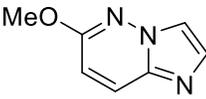
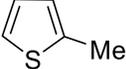
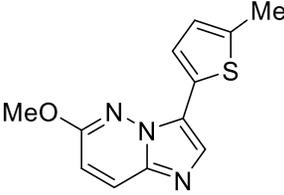
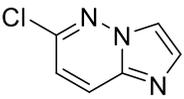
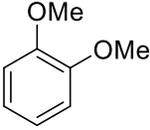
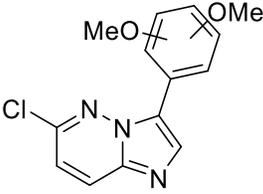
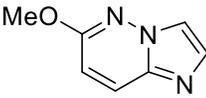
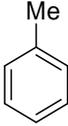
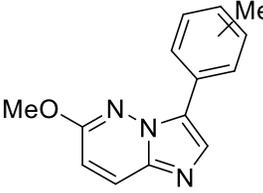
Tableau 2 : conditions de la réaction d'arylation oxydative sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine

<i>Essai</i>	<i>Catalyseur (0.15éq)</i>	<i>Oxydant/base (1éq)</i>	<i>Solvant</i>	<i>Rendement %</i>
<b>1</b>	Pd (OAc) <sub>2</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxane	<b>76%</b>

#### 4. Généralisation de la réaction d'arylation oxydative pallado-catalysée sur la l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine :

Après l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons souhaité les généraliser avec d'autres hétéro (arènes) dont l'objectif est d'accéder à d'autre dérivés de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine monosubstitués en position C3 et étudier les limites de ces conditions, les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant. (Tableau 3)

Tableau 3 : généralisation des conditions optimisées

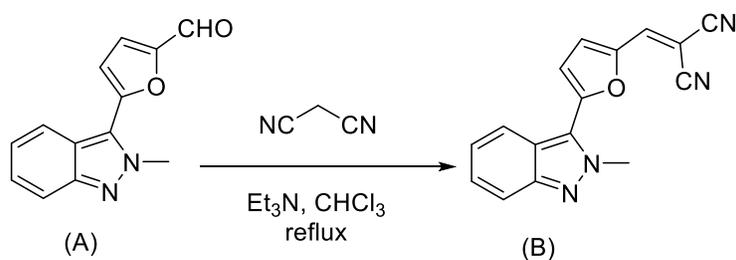
Essais	Substrats	Aryles	Imidazo[1,2- <i>b</i> ]pyridazine	Rendement %
1				76%
2				66%
3				62%
4				36%
5				Traces

L'arylation oxydative du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridazine en C3 a été bien réalisée en remarquant un rendement de 62% à 76% lorsqu'elle est faite par des hétéroarènes, et de quelques traces à 30% en cas des arènes,

Nous pouvons conclure que l'arylation oxydative par des hétéroarènes a été réussite par rapport aux arènes.

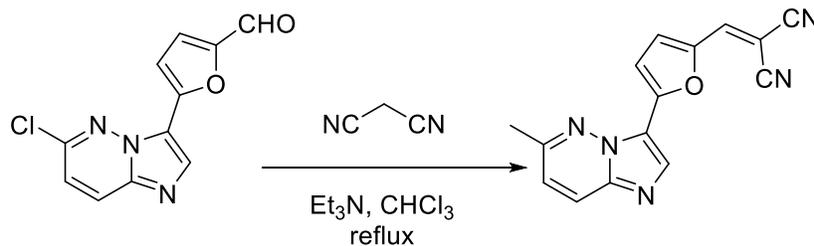
Les molécules obtenues sont fluorescentes lorsqu'elles sont exposées à la lumière UV, et donc nous pouvons confirmer qu'il s'agit de nouveaux fluorophores organiques de petits poids moléculaires.

La même chose a été réalisé en 2016 par l'équipe de Gao <sup>[63]</sup>, un couplage oxydatif avec des hétéroarènes riches en électrons pour synthétiser des fluorophores bihétéroarylés. Ils ont obtenu indazo-Fluor (B) (FW = 274 ;  $\lambda_{em} = 725$  nm), comme fluorophore en plus proche infrarouge (NIR) et de poids moléculaire le plus faible avec une longueur d'onde d'émission supérieure à 720 nm à l'état solide.



*schéma 27 : réaction de condensation sur 2H-indazole*

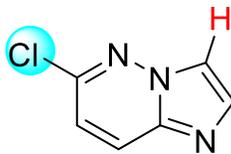
Nous nous sommes inspirés par l'idée, nous avons appliqué les mêmes conditions sur la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine (schéma 28), nous avons remarqué un changement de l'état initial. Malheureusement, nous n'avons pas pu finir le travail, nous étions limités par le temps, et donc la suite va être recommandée en perspectives.



*schéma 28 : réaction de condensation sur la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine*

## Protocole expérimental pour préparer les produits de départ :

### 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine



#### *Produit départ 1 : 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine*

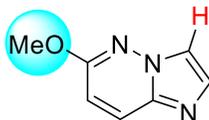
Le composé est préparé à partir de 4,90 mL (62,24mmol) d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde (50%) et 1,42g (16,98mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 2g (15,43mmol) de 3-amino-6-chloropyridazine dans 30mL d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis séparée par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/hexane) (1,1) pour conduire à la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine sous la forme d'un solide marron (1,70g, 92%).

F = 104°C

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 7.90 (d, 1H, J = 1.0HZ), 7.88 (d, 1H, J = 9.4HZ), 7.76 (d, 1H, J = 1.0HZ), 7.02 (d, 1H, J = 9.4HZ).
- RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 70MHz) δ : 146.8, 137.5, 134.5, 127.8, 118.8, 117.2
- IR : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3022, 1673, 1511, 1481, 1100, 685.

## Protocole expérimental pour préparer les produits de départ :

### 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine



#### *Produit départ 2 : 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine*

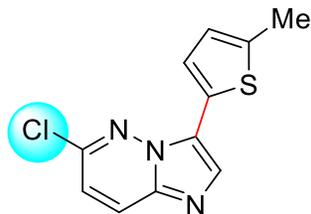
0,10g (0,43 mmol) de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine sont dissoutes dans 2mL du méthanol.

Une solution de 29,9mg (1.31mmol) de sodium dans un minimum de méthanol est ajoutée au mélange réactionnel. Le mélange est chauffé à reflux pendant 48 heures puis évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées sous vide conduisant ainsi au composé souhaité d'une masse de 94mg sous la forme d'un solide marron avec un rendement de 96%

F = 109 – 110 °C

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 7.80 – 7.75 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, J = 9.4HZ), 7.76 (d, 1H, J = 9.6HZ), 3.98 (s, 3H)
- RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 70MHz) δ : 160.04, 137.25, 132.22, 127.30, 116.88, 111.90, 54.57
- IR : ν (cm<sup>-1</sup>) = 3130, 1620, 1550, 1500.

## Arylation oxydative catalysée par le palladium



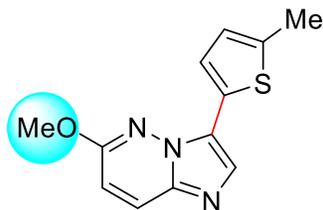
### *Produit d'arrivé 1 : 6-chloro-3-(5-méthylthiophen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine*

Dans un tube scellé, on a ajouté une quantité de 100mg de 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine, 3éq du 2-méthylthiphène, 0.15éq de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 1éq de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le dioxane 3mL à température ambiante et en suite le mélange a été remué à 130°C pendant 24h.

Le mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant, DCM/hexane, 8/2), conduisant au composé souhaité sous forme d'un solide marron avec un rendement de 76%

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, *J* = 6.0HZ), 7.64 (d, 1H, *J* = 3.0HZ), 7.07(d, 1H, *J* = 6.0HZ), 6.84 (d, 1H, *J* = 3.0HZ), 2.6 (s, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 70MHz) δ : 147.08, 140.51, 137.82, 131.94, 126.93, 126.17, 125.47, 125.07, 117.70, 15.25.

## Arylation oxydative catalysée par le palladium



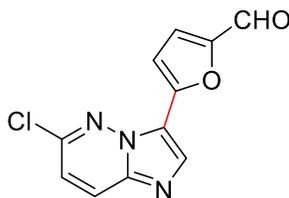
### *Produit d'arrivé 2 : 6-methoxy-3-(5-methylthiophen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine*

Dans un tube scellé, on a ajouté une quantité de 100mg de 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine, 3éq du 2-méthylthiphène, 0,15éq de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 1éq de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le dioxane 3mL à température ambiante et en suite le mélange a été remué à 130°C pendant 24 heures.

Le mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant, DCM/hexane, 8/2), conduisant au composé souhaité sous forme d'un solide marron avec un rendement de 62%

■ RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C = en cours

## Arylation oxydative catalysée par le palladium



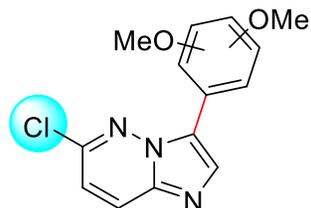
*Produit d'arrivé 3 : 5-(6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)furan-2-carbaldéhyde*

Dans un tube scellé, on a ajouté une quantité de 100mg de 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine, 3éq du 2-méthylfurfural, 0,15éq de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 1éq de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le dioxane 3mL à température ambiante et en suite le mélange a été remué à 130°C pendant 24 heures.

Le mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant, DCM/acétate d'éthyle, 8/2), conduisant au composé souhaité sous forme d'un solide marron avec un rendement de 65,92%

■ RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C = en cours

## Arylation oxydative catalysée par le palladium



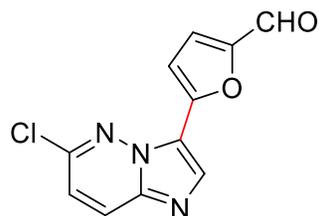
### *Produit d'arrivé 4 : 6-chloro-3-(diméthoxyphényl)imidazo[1,2-b]pyridazine*

Dans un tube scellé, on a ajouté une quantité de 100mg de 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine, 0,15éq de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 1éq de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le vétratrole à température ambiante et en suite le mélange a été remué à 130°C pendant 24 heures.

Le mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant, hexane/acétate d'éthyle, 8/2), conduisant au composé souhaité sous forme d'un solide marron avec un rendement de 36%

- RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C = en cours

## Réaction de condensation



5-(6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)furan-2-carbaldehyde

*Produit d'arrivé 5 : 2-((5-(6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)furan-2-yl)méthylène)malononitrile*

Le composé a été préparé à partir de 1,2éq de malonitrile, 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine et nous avons ajouté 15 gouttes de Et<sub>3</sub>N dans un ballon, puis on a additionné le dichlorométhane comme solvant, la solution a été sous agitation pendant 24 heures sous température ambiante à l'aide du montage à reflux. Le produit obtenu avait perdu sa fluorescence.

■ RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C = en cours

---

## Conclusion générale et perspectives

---

Au cours des dernières années, les réactions de couplage oxydatif C-H/C-H entre deux hétéro(arènes), promues par les métaux de transition ont fait des progrès significatifs.

Bien que les fluorophores organiques soient largement décrits pour leurs intérêts immenses dans divers domaines pharmaceutiques, une recherche menée au sein du laboratoire s'est avérée pertinente pour un projet de fin d'étude.

Notre travail est débuté par un rappel bibliographique concernant le phénomène de fluorescence et son application intéressante en plusieurs domaines, ainsi un aperçu sur une nouvelle méthode de formation de liaison C-C. A citer le couplage oxydatif sur des systèmes hétérocycliques de type 6-5 chaînons, une technique de couplage qui a apporté une innovation appropriée à la synthèse organique avec une économie d'atomes et d'étapes.

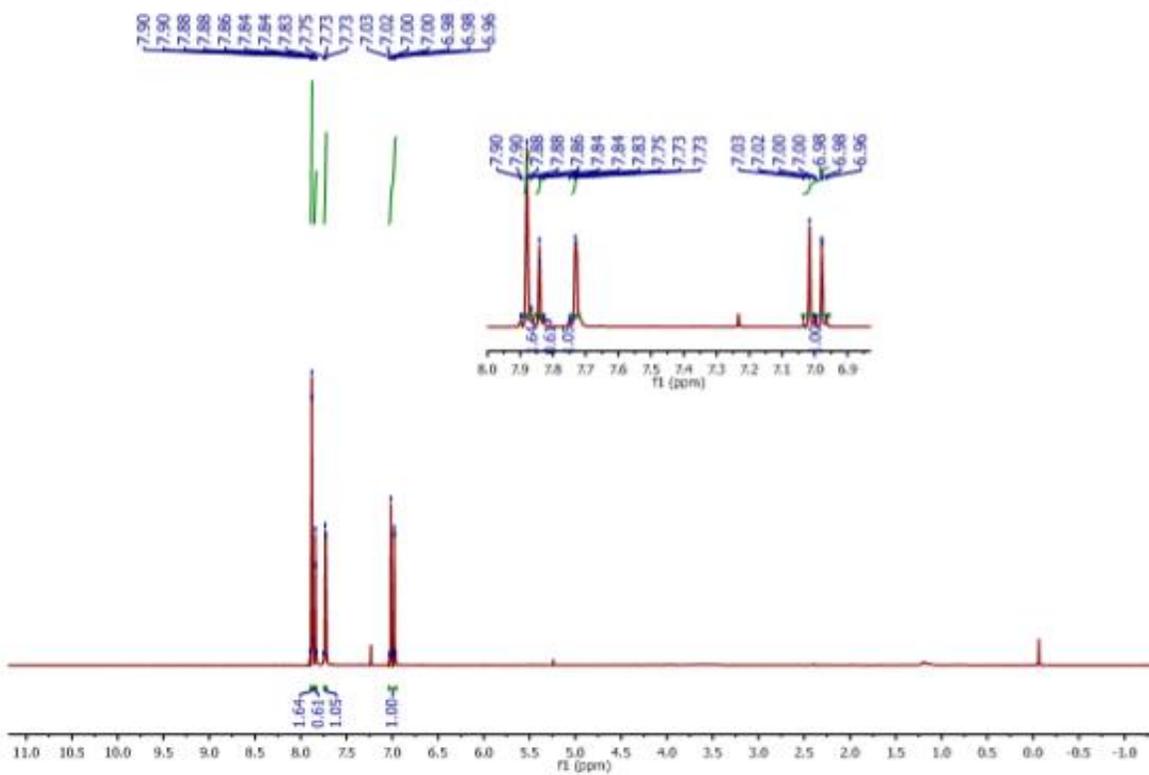
En se basant sur l'étude bibliographique, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse des dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridazine monosubstitués en C6 (OMe, Cl), portant des hétéro(arènes) (2-méthylthiophène, furan-2-carbaldéhyde, diméthoxybenzène, toluène) en C3, à l'aide d'une optimisation déjà réalisée par l'équipe au sein du laboratoire alors que notre objectif était de généraliser ces conditions optimisées afin de synthétiser de nouveaux fluorophores de petits poids moléculaires.

Concernant nos perspectives, nous allons calculer les paramètres physicochimiques des fluorophores obtenus, et aussi de continuer à étudier les limites des conditions optimisées avec d'autres hétéro(aryles) comme le chlorobenzène, le nitrobenzène, le benzofurane ..., dans l'intention de voir une variété de choix des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines synthétisés directement par l'arylation oxydative.

# Annexes

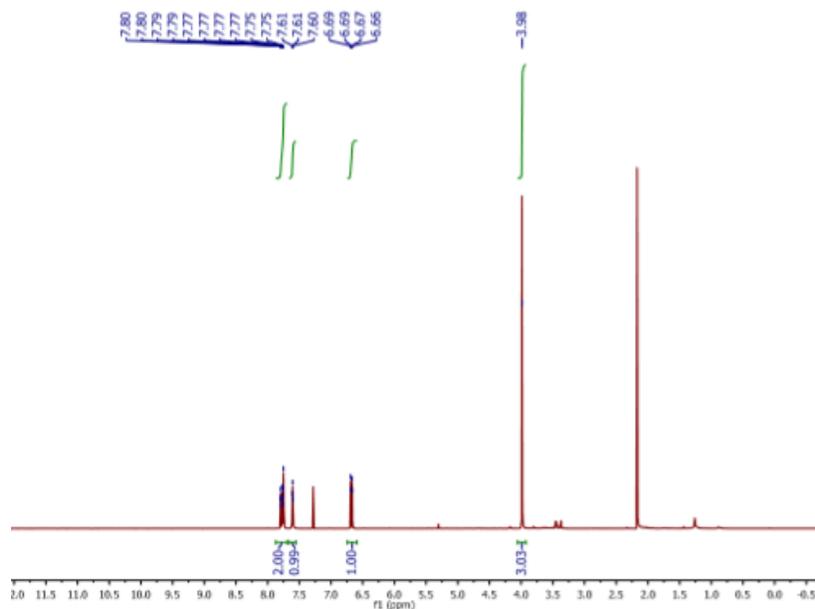


RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

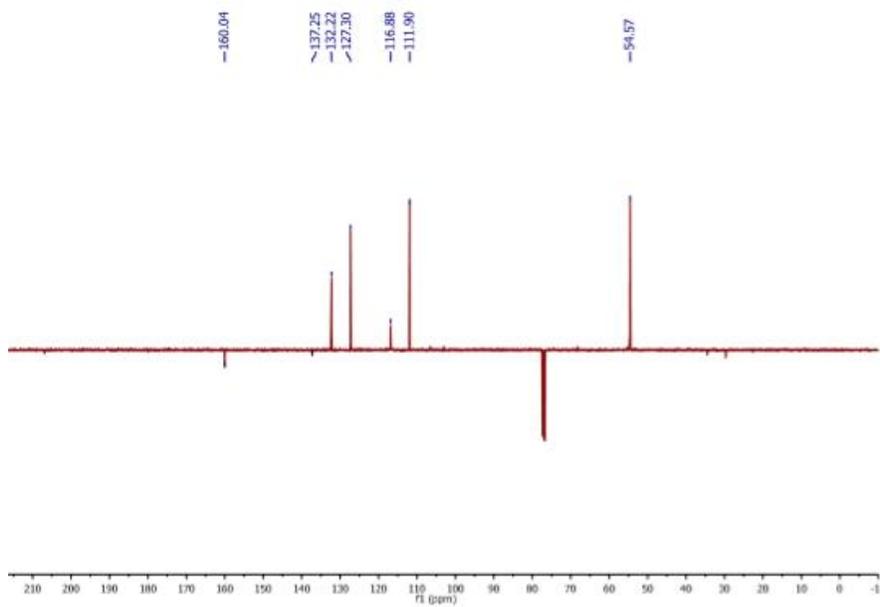


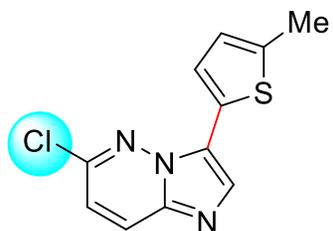


RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine

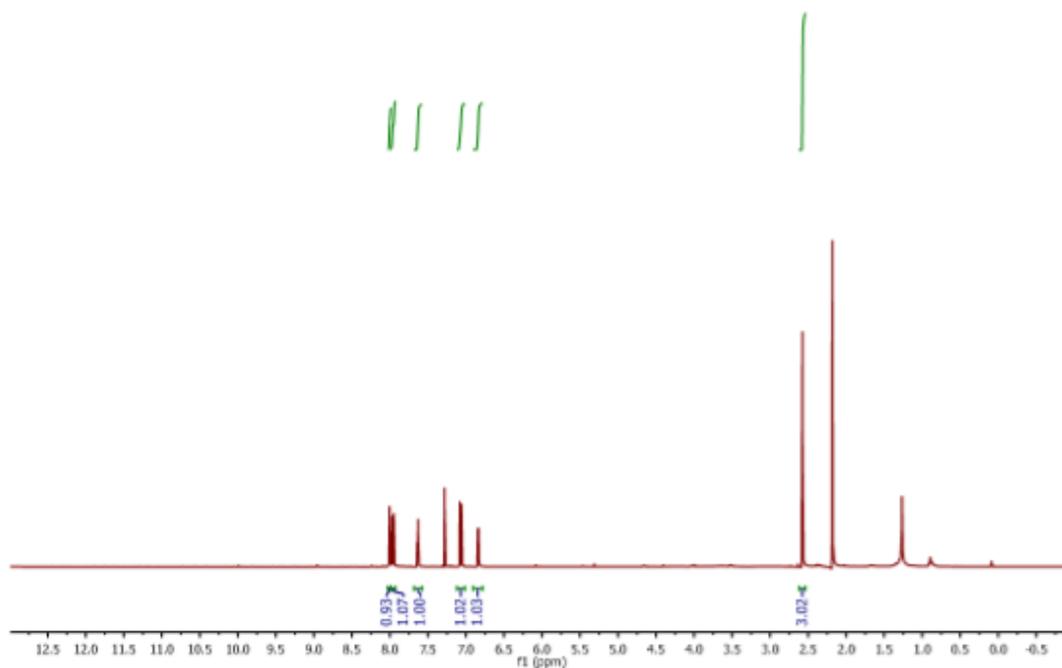


RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6-méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazine

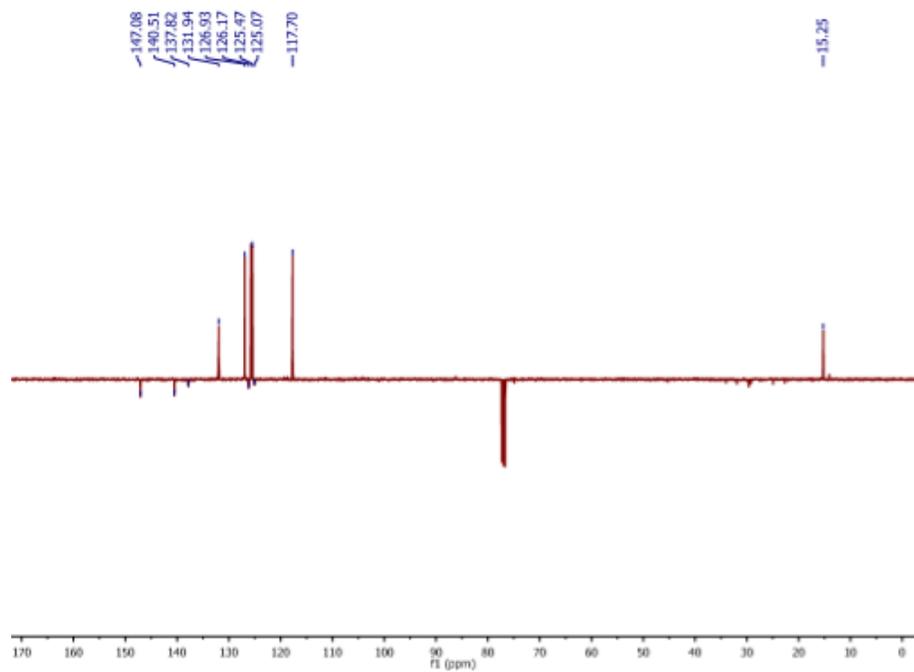




RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6-chloro-3-(5-méthylthiophen-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6-chloro-3-(5-méthylthiophen-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine



# REFERENCES

---

- [1] Goncalves, M. S. T., *Chem. Rev.* (2009), 109, 190
- [2] J. Zhang et al., *R. Y. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2002), 3, 906.
- [3] G. Guilbault, *Practical fluorescence, 2nd ed.*, (1999).
- [4] (a) J. Chan et al, *Chang, C. J. Nat. Chem.* (2012), 4, 973.  
(b) M. Vendrell et al., *Chem. Rev.* (2012), 112, 4391.
- [5] (a) R. Weissleder et al., *Nat. Biotechnol.* (2001), 19, 316.  
(b) Frangioni, J. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* (2003), 7, 626.  
(c) Guo, Z. et al., *Chem. Soc. Rev.* (2014), 43, 16.
- [6] D. Coling et al, *Current Protocols in Molecular Biology*, (2001), 14.10.1
- [7] N.W. Barnett and P.S. Francis, *Encyclopedia of Analytical Science*, 2nd ed, Elsevier, Oxford, (2005), pp. 305–314.
- [8] P. S. Francis and al. *Comprehensive Analytical Chemistry*, (2008), pp 343–373.
- [9] I. A. Hemmilä, *Wiley, New York.* (1991)
- [10] F. V. Bright and al., *Anal. Chim. Acta*, (2003) 500, 71–104.
- [11] D. Casanova, *thèse*, Nanoparticules d'oxyde : développements et applications comme sondes biologiques, (2008), 10-11
- [12] R. Y. Tsien, *Annu. Rev. Biochem.*, (1998), 67
- [13] M. Chalfie et al. *Science*, (1994), 263
- [14] C. B. Murray et al. *J. Am. Chem. Soc.*, (1993), 115.
- [15] T. Cordes, Lecture notes on Modern Laser Microscopy. *Rijkuniversiteit Groningen*, (2013).
- [16] G. G. Stokes, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, (1852), 142(0), 463–562.
- [17] L. ed. Bergman and J. L. Mchale, *Handbook of luminescent semiconductor materials* (2012)
- [18] R. Van Helden et al., *Recl. Trav. Chim.*, (1965), 84, 1263–1273.
- [19] Yudong Yang and al. *Chem. Rev.* (2017), 117, 13, 8787–8863
- [20] Alberico, D. *Chem. Rev.* (2007), 107, 1, 174–238
- [21] L. Ackermann and al. *Angew. Chem., Int. Ed.* (2009), 48, 9792–9826.
- [22] Yeung, C. S., *Chem. Rev.* (2011), 111, 3, 1215–1292
- [23] Liu, C., *Chem. Rev.* (2011), 111, 3, 1780–1824

- 
- [24] Liu and al. *Chem. Rev.* (2015), 115, 22, 12138–12204
- [25] O. Daugulis and al. *Acc. Chem. Res.* (2009), 42, 8, 1074–1086
- [26] Segawa, Y. and al., *Angew. Chem., Int. Ed.* (2015), 54, 66– 81
- [27] C. Liu et al. *Chemical Reviews*, (2015). 115(22), 12138–12204.
- [28] Xia and al. *J. Org. Chem.* (2009), 74, 1, 456–458
- [29] Dwight and al. *Org. Lett.* (2007), 9, 16, 3137–3139
- [30] D. R. Stuart and K. Fagnou. *Science* 316, (2007), 1172
- [31] Wang S. and al. *ChemInform*, (2014). 45(31)
- [32] Kalla, R. V. and al. *J. Med. Chem.* (2006), 49, 12, 3682–3692
- [33] Malakar, C. C. and al. *Org. Lett.* (2011), 13, 6, 1378–1381
- [34] Wu, G. and al. *Chem. Commun.* (2012). 48, 8964–8966.
- [35] K. Gambouz and al. *Eur. J. Org. Chem.* (2020)
- [36] S. El Kazzouli, G. Guillaumet, *Tetrahedron*, (2016), 72, 6711.
- [37] T. Guo et al, *Org. Biomol. Chem.* (2018),16, 6039.
- [38] J. B. Schulz et al . *Biochem.* (1997), 174, 193.
- [39] K. Gambouz and al. *Eur. J. of Org. Chem.* (2020)
- [40] Wang, Z. and al. *Angew. Chem., Int. Ed.* (2011), 50, 5365–5369.
- [41] Gong, X. and al. *Org. Lett.* (2011), 13, 7, 1766–1769
- [42] Cheng, Y. and al. *J. Am. Chem. Soc.* (2016), 138, 14, 4730–4738
- [43] K. Kusakabe, and al., *J. Med. Chem.* (2015), 58, 4, 1760–1775
- [44] V. Pogacic and al. *Cancer Res.* (2007), 67
- [45] J. Singh, and al. *Chem. Biol. Lett.* (2013), 1, 14
- [46] D. H. Livermore and al. *J. Med. Chem.* (1993), 36, 24, 3784–3794
- [47] Knight, D. J., *U.S. Patent 4,690,917*, (1987).
- [48] Britt, S. and al. *U.S. Pat. Appl. 2010/0240638 A1*, (2010)
- [49] Kota, T. V. R and al. *J. of the Chinese Chem Society*, (2019)
- [50] L. Z. Bendjeddou, and al. *Eur. J. Med. Chem.* (2016), 125, 696.
- [51] B. Mao and al. *Eur. J. Med. Chem.* (2017), 129, 135.
- [52] H. Shimizu, and al. *Med. Chem. Lett.* (2011), 21, 4550.
- [53] S. Matsumoto, *Med. Chem.* (2013), 21, 7686.
- [54] M. C. Lucas and al. *Med. Chem.* (2012) 55, 10414.

- 
- [55] Kota, T. V. R and al. *J. of the Chinese Chem Society*, (2019)
- [56] C. Enguehard et al., *A. Synthesis* (2001), 595.
- [57] D-J Bearss et al., *Chem. Abstr.* (2008), 148, 56193.
- [58] S. Mavel, *Med. Chem.* (2002), 335, 7
- [59] Bearss, D-J et al., *Chem. Abstr.* (2008), 148, 561931.
- [60] Burnier, P. et al. *Chem. Abstr.* (2009), 150
- [61] A. Garcia, *Chem. Abstr.* (2009), 150
- [62] Fan, L. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2020), 127139
- [63] C. Yangyang et al., *J. Am. Chem. Soc.* (2016), 138, 14, 4730–4738