

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FRERES MENTOURI CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES.
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

THÈSE

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle

Spécialité:

Chimie Organique

Option:

Synthèse Organique

**Synthèse de composés polyhétérocycliques par une
réaction de couplage pallado-catalysée et de
composés polycycliques à système rigide via la
réaction d'addition-cyclisation**

Par:

SAOUDI Besma épouse DJEMA

Devant le Jury:

Pr. A. BELFAITAH	Président	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. A. DEBACHE	Rapporteur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. N. AOUF	Examineur	Université Badji Mokhtar Annaba
Pr. N. BEGHIDJA	Examineur	Université Frères Mentouri Constantine

11/02/2016

A mes parents

Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs jours d'apprentissage ; votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et prospérer dans la vie, chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A mon époux

A mes chers frères
Djellel, Ayoub, Merwen et Wassim

A mon amie et sœur Samia

A mon beau père

A tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en tout premier lieu Monsieur le professeur Abderrahmane Teniou directeur du laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique (PHYSYNOR) à l'époque où j'ai commencé ce travail, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je lui suis reconnaissante de s'être montré très disponible lorsque j'avais besoin de lui, je le remercie pour son soutien et les quatre agréables années passées à ses côtés, sans oublier l'ensemble du personnel du laboratoire.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur Salah Akkal Professeur a l'université des Frères Mentouri Constantine pour sa générosité, son aide, et tous ses conseils scientifiques.

Avant-propos

Ce travail a été effectué en collaboration entre le laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques (SYMOBIO) de l'université de Constantine, et l'unité de recherche UMR CNRS 6226 Sciences Chimiques de Rennes Equipe Catalyse et Organométalliques.

Mes remerciements vont tout d'abord à Monsieur Abdelmadjid DEBACHE Directeur de recherche à l'université Frères Mentouri Constantine, qui a bien voulu m'accueillir au sein de son laboratoire. Je le remercie pour sa grande disponibilité, sa bonne humeur constante, sa façon bien à lui de faire avancer les choses en douceur et sa très grande pédagogie qui m'ont permis de prendre confiance en moi .

Je tiens à remercier Monsieur Ali BELFAITAH Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine, à qui j'exprime toute ma reconnaissance pour son aide scientifique et pour ses conseils qui ont toujours été très précieux, pour sa générosité, Je le remercie également de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Noureddine AOUF, Professeur à l'université Badji Mokhtar de Annaba, Monsieur Noureddine BEGHIDJA, Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine de me faire l'honneur de juger ce travail en tant que examinateurs. Je leur en suis reconnaissante.

Je souhaite remercier le groupe Catalyse et Organométalliques de l'unité de recherche UMR CNRS 6226 de l'Université de Rennes 1.

Je tiens à remercier Monsieur Henri Doucet Docteur CNRS à l'Université Rennes1 de m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je le remercie pour sa patience, sa compréhension, sa grande disponibilité.

Je remercie chaleureusement Monsieur Jean-François Soulé Docteur CNRS à l'Université Rennes1, pour son aide, sa gentillesse, ses conseils, je souhaite vraiment lui exprimer ma profonde gratitude.

Je voudrais remercier le Professeur Pierre Dixneuf, le Docteur Christian Bruneau, le Professeur Christophe Darcel, le Docteur Jean-Baptiste Sortais, le Docteur Cédric Fishmeister, le Docteur Mathieu Achard et le Docteur Sylvie Derrien pour l'aide et le savoir qu'ils m'ont apportés durant mon stage .

Je voudrais remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques, et tout particulièrement monsieur Raouf BOULCINA pour son aide et ses conseils scientifiques.

Je remercie mes amies Sara, Amina, khayzorane, Imene Sahout, Ferial, Imene Amine Koudja, chayma, et Roukia. A celles et ceux que j'ai côtoyés à la paillasse, sans oublier le personnel administratif et technique pour leur disponibilité.

Abréviations utilisées

Chromatographie et spectroscopie:

ccm	Chromatographie sur Couche Mince
d	(RMN) doublet
J	(RMN) constante de couplage
m	(RMN) multiplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
s	(RMN) singulet
t	(RMN) triplet
ppm	Partie par million
δ	(RMN) déplacement chimique

Unités et constantes physiques:

°C:	Degré Celsius
Eq	Equivalent
h	Heure
mbar	Millibar
mol%	Pourcentage molaire
Rdt	Rendement
T°	Température
T.amb	Température ambiante
T.fus	Température de fusion
Δ	Chauffage

Autres abréviations:

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
bipy	2,2'-Bipyridine (C ₁₀ H ₈ N ₂)
Bu	Butyle
Cat	Catalyseur
coe	Cyclooctène

Abréviations utilisées

diglyme	1-méthoxy-2-(2-méthoxyéthoxy)éthane
dcpe	Bis(dicyclohexylphosphino)éthane
DMA	N,N-Diméthylacetamide
DME	1,2-diméthoxyéthane (glyme)
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butane
dppe	Bis(diphenylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocène
Et	Ethyle
EtOH	Ethanol
Me	Méthyle
NMP	N-méthylpyrrolidone
P(Cy)₃	Tricyclohexylphosphine (C ₁₈ H ₃₃ P)
Pd(TFA)₂	Palladium(II) trifluoroacetate
Ph	Phényle
PivOH	Acide diméthylpropanoïque
PPh₃	Triphénylphosphine
R	Radical
SDS	Laurylsulfate de sodium (C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S)
TBAB	Tetra-N-butylammonium bromide (C ₁₆ H ₃₆ BrN)
tBu-XPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane (Me ₄ Si)
Ts-Cl	Chlorure de Tosyle
[Ir(cod)(PCy₃)(py)]PF₆	(1,5-Cyclooctadiène)(pyridine)(tricyclohexylphosphine)- iridium(I) hexafluorophosphate

Notes techniques

Techniques et appareillages utilisés :

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire: RMN:

Les spectres ont été effectuées à 20°C et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée: s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), et m (multiplet). La référence interne prise pour le CDCl₃ est de 7.26 ppm pour le ¹H et 77.20 ppm pour le ¹³C.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type:

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

Chromatographies:

Les réactions sont suivies par les chromatographies sur couches minces (CCM) où elles sont effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et sont révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014: colonne Supelco EquityTM -5 Fused Silica colonne capillaire 30M × 0.25 mM épaisseur du film: 0.25µM.

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMA et le dioxane sont de qualité analytique, et les différents hétéroaromatiques employés n'ont pas été distillés avant utilisation.

Point de fusion:

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary ».

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université des Frères Mentouri Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm⁻¹.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	01
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	04

CHAPITRE I:

Synthèse de dérivés poly-hétérocycliques via une réaction de couplage pallado-catalysée d'hétéroarènes avec des dérivés de chlorure d'hétéroarylsulfonyle

I.1	Introduction	07
I.2	Intérêts biologiques de quelques hétéroarènes	07
I.3	Le couplage oxydant entre des arènes simples et des hétéroaromatiques	09
I.4	Le couplage par clivage de liaison C-C (décarboxylation)	10
I.5.	Les différents métaux utilisés dans la réaction d'arylation directe	13
I.5.1	Le Ruthénium	13
I.5.2	Le Rhodium	14
I.5.3	Le Nickel	15
I.5.4	L'Iridium	15
I.5.5	Le Cuivre	16
I.6.	Aperçu général sur les réactions de couplage organo-catalysées	16
I.6.1.	Les couplages pallado-catalysés	17
I.6.1.1	Couplages de Sonogashira	17
I.6.1.2	Couplage de Negishi	18
I.6.1.3	Couplage de Stille	18
I.6.1.4	Couplages de Heck	18
I.6.1.5	Couplage croisé de Suzuki	19
I.7.	Réactions de C-H activation via réaction de désulfonation	20
I.7.1.	Réaction de désulfonation directe des cycles à six chaînons	20
I.7.1.1	Couplage directe de désulfonation des arènes	20
I.7.1.2	Fonctionnalisation de désulfonation directe des arènes	21
I.7.2.	Réaction de désulfonation directe mettant en jeu des hétérocycles à cinq chaînons	22
I.7.2.1	Dérivés du pyrrole (indole) N-protégé	22
I.7.2.2	Thiophènes et benzothiophènes	24

I.7.2.3	Furanes et les benzofuranes	24
I.7.3.	Réaction de désulfonation directe d'hétérocycles à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes	26
I.7.3.1	Utilisation du chlorure d'arylsulfonyle comme agent de couplage	26
I.7.3.2	Utilisation des Arènes sulfinates comme agents de couplage	27
I.7.3.3	Utilisation des arylsulfonylhydrazines comme agent de couplage	28
I.8.	RESULTATS ET DISCUSSION	30
I.8.1.	Etude de la réactivité des chlorures de thiophène-3-sulfonyles vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées	31
I.8.1.1	Etude de la réactivité du chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle	32
I.8.1.2	Etude de la réactivité du chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle	34
I.8.1.3	Etude de la réactivité du chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyle	36
I.8.1.4	Etude de la réactivité du 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle	37
I.8.2	Etude de la réactivité de chlorure des thiophène-2-sulfonyles vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées	39
I.8.3.	Etude de la réactivité des dérivés azotés possédant une fonction chlorosulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées	42
I.8.3.1	Synthèse du chlorure de 4-(3-méthyl- <i>1H</i> -pyrazol-1-yl)benzene-1-sulfonyle	44
I.8.3.2	Utilisation du chlorure de 4-(3-méthyl- <i>1H</i> -pyrazol-1-yl)benzène-1-sulfonyle dans les réactions de couplage	44
I.8.4	Arylation directe sur le groupement C-Br des produits diaryles	46
I.8.5	Mécanisme proposé pour les réactions d'hétéroarylation pallado-catalysées à partir de chlorures d'hétéroarènesulfonyles	48
I.9	Conclusion	49
-	Partie expérimentale	50
-	Références bibliographiques	78

CHAPITRE II

Synthèse des 2,3-disubstitués-thièno[2,3-*b*]quinoxalines via une réaction d'addition-cyclisation des dérivés du benzaldéhyde à la 3-méthylquinoxaline-2-thione en milieu acide

II.1	Introduction	84
II.2.	Quelques méthodes de synthèse des quinoxalines	87
II.2.1	Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine avec acides α -cétocarboxyliques et cétoesters	87
II.2.2	Cyclisation intramoléculaire des dérivés de l'aniline	89
II.2.3	L'extension de cycle	90
II.3.	Réactivité de la quinoxalin-2-one	90
II.3.1	N-alkylation et O-alkylation	90
II.3.2	La substitution en position 2 et/ou 3	91
II.3.3	Réactivité du groupement alkyle en position 3	92
II.3.4	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant des dérivés de la quinoxaline	93
II.3.5	Réactions de cyclisation impliquant les positions 2 et 3 de la quinoxaline	95
II.4.	Résultats et discussion	102
II.4.1	Préparation de la 3-méthylquinoxalin-2-one	103
II.4.2.	Thionation da la quinoxalin-2-one	105
II.4.3	Préparation des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thièno[2,3-b]quinoxalines	107
II.4.4	Mécanisme réactionnel proposé	113
II.5	Conclusion	116
-	Partie expérimentale	117
-	Références bibliographiques	130
-	CONCLUSION GENERALE	135
-	ANNEXES	-

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE :

La chimie hétérocyclique n'a cessé de se développer ces dernières décennies, vu le nombre impressionnant de produits identifiés et les diverses applications engendrées aussi bien dans les domaines biologique, médicinal et pharmaceutique que dans les secteurs industriel et technologique.^[1] Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. On soulignera que sur les 20 millions de composés chimiques actuellement connus, extraits de produits naturels ou obtenus par voie de synthèse, plus de la moitié contiennent un système hétérocyclique.^[2]

Notre laboratoire, a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme structure de base un noyau hétérocyclique (quinoléine, imidazole, benzimidazole...),^[3] et dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne remarquable.^[4]

Dans la continuité de ces travaux, l'étude que nous voulons entreprendre dans le cadre de cette thèse, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale d'une nouvelle gamme de molécules poly-hétérocycliques de structures diversifiées possédant comme structure de base un hétérocycle (thiophène, indole, furane, quinoxaline et autres composés apparentés).

Des composés tricycliques tels que les dérivés de 2,5-(dithiophèn-2-yl)furane sont décrits comme des anticancéreux à cible multi-centrique puissants.^[5] Des dérivés poly-hétérocycliques de structures hybrides présentant des enchaînements divers, tels que thiophène-furane-thiophène, pyrazole-pyrrole-pyrrole ou benzofurane-pyrrole-aryle, ... ont montré des activités biologiques intéressantes. La prodigiosine par exemple, un composé tricyclique (trois noyaux pyrroles reliés entre eux), extraite de *Serratamarcescens*, présente toute une variété d'activités biologiques (antibactérienne, anti-malaria, antifongique...)^[6] De même, un bon nombre d'hétéroarènes (bi-pyridines, poly-thiophènes, ...) sont utilisés comme ligands en chimie des organométalliques et/ou dans le domaine de l'électronique.^[7]

D'autre part, la structure quinoxaline se retrouve dans le squelette de nombreux produits à utilité démontrée^[8] aussi bien dans les domaines biologique et thérapeutique (echinomycine, triostin ...),^[9] en agrochimie (insecticides, herbicides,...)^[10] ou dans le domaine de la fluorescence (phosphorescence).^[11]

Le travail réalisé s'articule autour de deux thèmes principaux : la préparation pallado-catalysée d'hétéro-arènes bi et tricycliques originaux par arylation directe d'hétérocycles

aromatiques (C-H activation), et la synthèse de composés polycycliques condensés nouveaux contenant dans leur structure le motif quinoxaline.

La première partie de ce travail est consacrée principalement à la préparation pallado-catalysée ($\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$) de dérivés poly-hétérocycliques par couplage (arylation directe) d'hétéro-arènes (dérivés du thiophène, de *N*-alkylpyrrole, du furane et autres composés apparentés) avec des chlorures d'hétéroarylsulfonyle en présence de carbonate de lithium (Li_2CO_3) au reflux du 1,4-dioxane. La préparation de composés poly-hétérocycliques par couplage d'hétéro-arènes porteur d'un atome de brome et des dérivés de thiazole catalysée par un complexe au palladium ($\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$) en présence d'acétate de potassium dans le DMA (reflux) est également explorée.

La deuxième partie est réservée à la préparation de composés poly-hétérocycliques à système rigide (condensés), les dérivés de 2,3-disubstituée-thièno[2,3-*b*]quinoxaline, à partir d'un seul et unique précurseur la 3-méthylquinoxalin-2-thione. La stratégie globale est basée sur la mise au point d'une méthodologie de synthèse de mise en œuvre facile, qui utilise des procédures simples et efficaces pour la préparation de composés poly-hétérocycliques condensés contenant le système quinoxaline-thiazole.

Chacun des deux thèmes explorés au cours de cette thèse contient, outre les données bibliographiques les plus intéressantes sur le plan biologique, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, aussi bien sur le plan synthétique que dans la caractérisation des produits préparés sont exposés et commentés.

Enfin, cette thèse sera clôturée par une conclusion et les perspectives envisagées. Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de deux publications parues : *Royal Society of Chemistry Advances* et *Comptes Rendus Chimie* dont les copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] (a) A. G. Montalban, « Heterocycles in Natural Product Synthesis ». Eds. Wiley-VCH: New York, **2011**, p. 299.
- (b) D. Lednicer, « The Organic Chemistry of Drug Synthesis ». Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. 7, p. 84.
- [2] T. Eicher, S. Hauptmann, in « The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications ». 2nd ed. Eds. Wiley-VCH, Germany, **2003**.
- [3](a) H. Boulebd, S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, *Tetrahedron. Lett.* **2014**, *55*, 40701.
- (b) S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54*, 5605.
- (c) S. Ladraa, F. Berrée, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, B. Carboni, A. Belfaitah, *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54*, 749.
- (d) H. Hayour, A. Bouraiou, S. Bouacida, F. Berrée, B. Carboni, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 4868.
- (e) A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *J. Heterocyclic. Chem.* **2008**, *45*, 329.
- (f) H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779.
- [4] (a) M. Bahnous, A. Bouraiou, M. Chelghoum, S. Bouacida, T. Roisnel, F. Smati, C. Bentchouala, C. P. Gros, A. Belfaitah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274.
- (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, C. Bentchouala, F. Smati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 94.
- [5] Espinosa-Fonseca, L. M. *Theor. Biol. Med. Modell.* **2005**, *2*, 38.
- [6] (a) K. Kikuchi, S. Hibi, H. Yoshimura, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara, T. Yamauchi, M. Nagai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 619.

(b) H. Yoshimura, K. Kikuchi, S. Hibi, K. Tagami, T. Satoh, T. Yamauchi, A. Ishibahi, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara, M. Nagai, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2929.

[7] (a) Y. Yang, A. B. Hoernfeldt, S. Gronowitz, *Synthesis*. **1989**, 130.

(b) K. Yui, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1539.

(c) R. Rossi, A. Carpita, M. Ciofalo, V. Lippolis, *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 8443.

(d) F. Odobel, S. Suresh, E. Blart, Y. Nicolas, J. P. Quintard, P. Janvier, J. Y. L. Questel, B. Illien, D. Rondeau, P. Richomme, T. Haupl, S. Wallin, L. Hammarstrom, *J. Eur. Chem.* **2002**, *8*, 3027.

[8] D. J. Brown, E. C. Taylor, «*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II*: 1e ed. Eds. John Wiley & Sons, New York, **2004**.

[9] (a) M. Sato, T. Nakazawa, Y. Tsunematsu, K. Hotta, Watanabe, K. *Current Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 537.

(b) E. F. Sachs, A. Nadler, U. Diederichsen, *Amino. Acids*. **2011**, *41*, 449.

(c) B. Dietrich, U. Diederichsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 147.

(d) A. A. Geies, Y. A. E. Ossaily, O. S. Moustafa, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 526.

[10] (a) G. Carrera, S. Mitjavia, C. Lacombe, R. Derache, *Toxicology*. **1976**, *6*, 161.

(b) S. A. Aziz, C. O. Knowles, *J. EconEntomol.* **1973**, *66*, 1041.

(c) Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 6th ed. Vol 1: Federal Republic of Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. **2003**, p. V1 104

[11] (a) X. Wu, Gorden, A. E. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8691.

(b) H. Benzaid, E. Mothes, E. M. Essassi, P. Faller, G. Pratviel, *C. R. Chimie.* **2012**, *15*, 79.

(c) I. Baranowska, *Monatsh. Chem.* **1987**, *118*, 659.

CHAPITRE I

Synthèse de dérivés poly-hétérocycliques via
une réaction de couplage pallado-catalysée
d'hétéroarènes avec des dérivés de chlorure
d'hétéroarylsulfonyle

I.1 INTRODUCTION :

Depuis plus d'un siècle, la chimie organique a connu une grande évolution grâce entre autre à la découverte de dérivés organométalliques, qui ont accentué l'évolution de nouvelles méthodes qui utilisent les métaux tel le Pd, Ru, Pt, et Rh. Ces méthodologies ont permis de diminuer les coûts de production, ce qui a permis de procéder à un nombre important de nouvelles réactions.

De nombreuses méthodes de couplage telles que les réactions de Suzuki,^[1] Kumada,^[2] Sonogashira,^[3] Stille,^[4] Hiyama,^[5] ou Negishi ^[6] ont contribué, de manière efficace, à la préparation de nouveaux squelettes carbonés de structures particulièrement complexes. Dans la majorité des cas, la réaction met en jeu un réactif organométallique et un halogénure ou un pseudohalogénure d'aryle. Cependant, il est à noter que dans l'utilisation des dérivés organométalliques particulièrement ceux à base de bore, étain, zinc, silicium ou de magnésium, il existe des inconvénients liés à la quantité de catalyseur (stœchiométrique) qui doit être éliminée, donc qui constitue un facteur économique défavorable non négligeable, et la mise au point des conditions réactionnelles qui restent fastidieuses.

Néanmoins l'utilisation de catalyseur organométallique reste une approche très compétitive et très fructueuse dans le domaine de la synthèse organique.

Parmi les différents méthodes de synthèse aux organométalliques les réactions de C-H activation représentent un moyen efficace et économique dans la préparation de nouveaux composés polyhétérocycliques en une seule étape avec des rendements élevés et une excellente sélectivité.

I.2. Intérêts biologiques de quelques hétéroarènes :

L'utilité des réactions de C-H activation est importante car elles donnent accès à des systèmes polyhétéroaromatiques qui constituent une structure de base pour un grand nombres de médicaments, citant par exemple :

Le composé NSC 652287 (RITA) est un dihéteroaryle composé par un furane disubstitué par deux thiophènes, utilisé dans le traitement du cancer ^[7] (**Figure: I.1**).

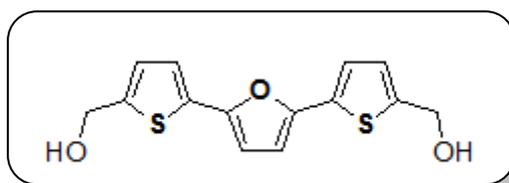


Figure: I.1

Le composé ER-38930 qui comporte dans sa structure un noyau pyrazole, est utilisé dans la transactivation des récepteurs de type RARR ^[8] (**Figure: I.2**).

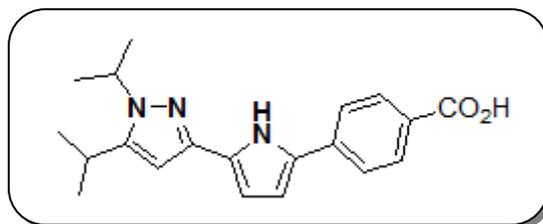


Figure: I.2

Le Prodigiosine un pigment de couleur rouge vif composé de trois cycle pyrroles isolé de la *Serratia marcescens*, présente toute une variété d'activités biologiques démontrées telles antifongique, antimalarique, et anticoccidienne ^[9] (**Figure: I.3**).

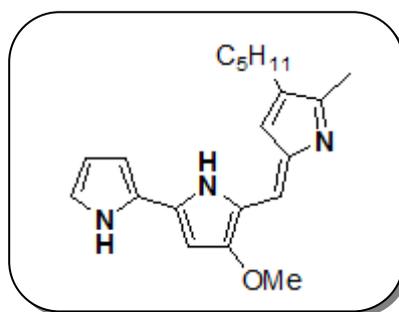


Figure: I.3

L'acide 4-(5-(7-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzofuran-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl)benzoïque, présente dans sa structure un motif benzofuranyl-pyrrole, est utilisé comme un antagoniste des récepteurs adrénergiques de type *alpha* ^[10] (**Figure: I.4**).

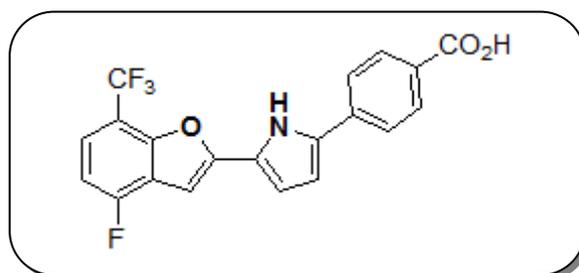


Figure: I.4

I.3 Le couplage oxydant entre des arènes simples et des hétéroaromatiques :

Une des voies de synthèse d'aryles substitués rapportée par la littérature est le couplage oxydant d'arènes avec des hétérocycles aromatiques. Cette approche a été décrite pour la première fois par Itahara et *coll.* qui ont préparé des composés aromatiques polycycliques par addition des dérivés du thiophène (furane) au benzène en présence d'une quantité importante d'acétate de palladium dans un milieu acide ^[11] (**Schéma: I.1**).

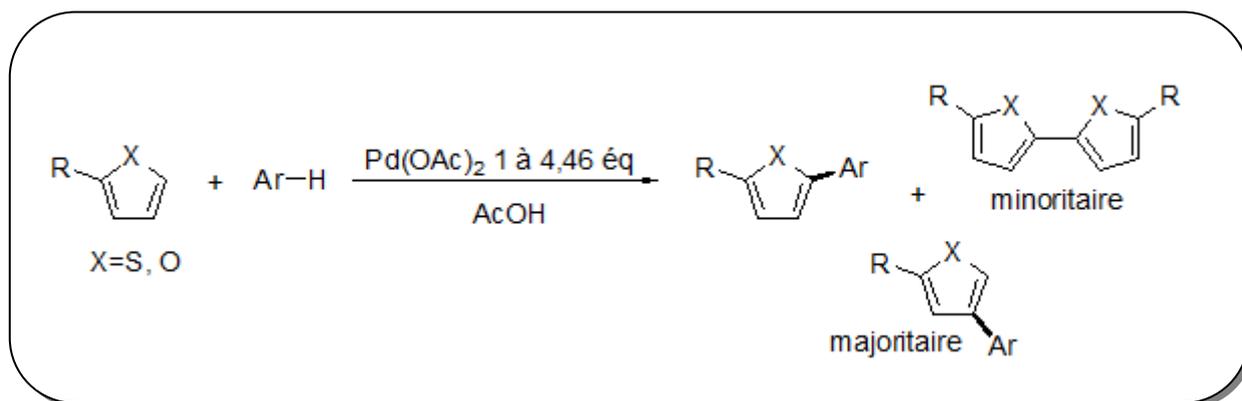


Schéma: I.1

Cependant, cette approche présente des inconvénients car elle nécessite l'utilisation de grandes quantités de catalyseur et l'emploi de large excès d'arène et la non régiosélectivité de cette réaction qui fournit en grande quantité une arylation en position C-5, ainsi qu'un homocouplage de l'hétéroarome.

De même, ces auteurs ^[11] ont montré que l'arylation de 3-alkyl-1-acétylindole se fait sélectivement sur le carbone C-2 de l'hétérocycle. Cependant, cette réaction fournit également le dihéteroarome par l'homocouplage (**Schéma: I.2**).

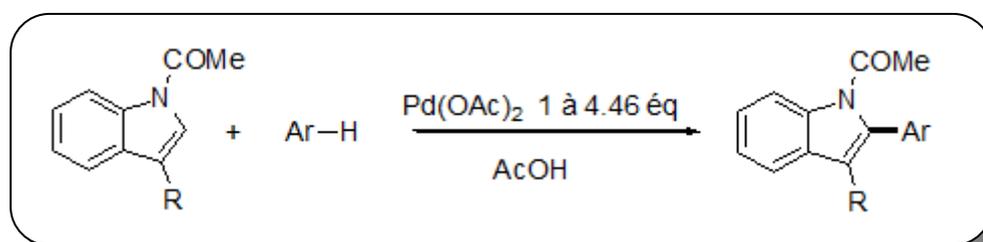


Schéma: I.2

Plusieurs travaux rapportés par la littérature concernent la mise au point de la quantité efficace de catalyseur et son influence sur la sélectivité de la réaction.

Fagnou et *coll.* utilisent dans la réaction d'arylation oxydante sélective du benzène par des dérivés de l'indole ou du pyrrole N-protégés, le Pd(TFA)₂ en quantité catalytique (5-10 mol%) en présence d'un excès d'AgOAc en milieu acide (acide pivalique)^[12] (**Schéma: I.3**).

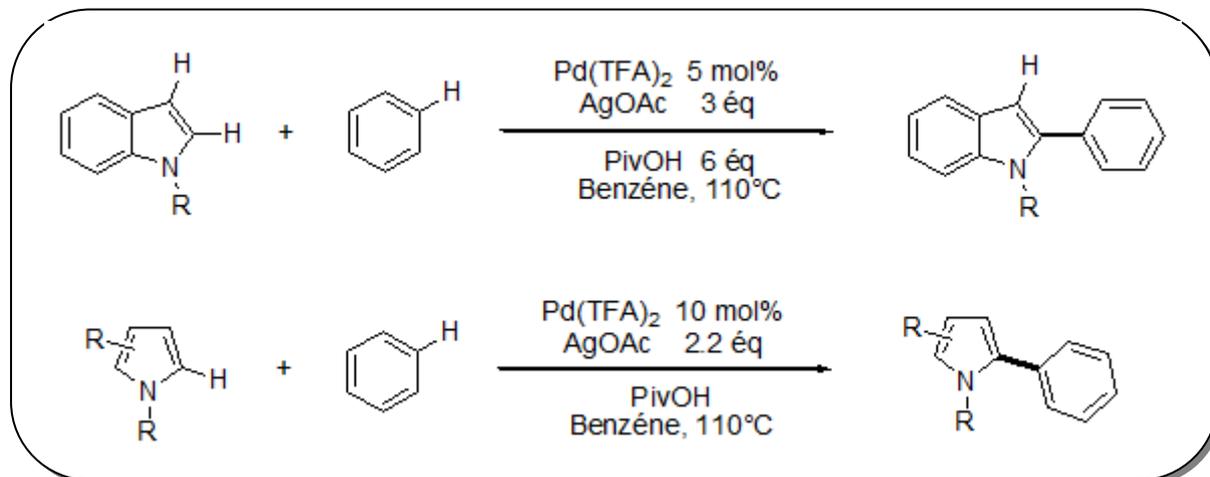


Schéma: I.3

Un autre exemple a été rapporté par Hu et You qui ont réalisé l'arylation oxydante sélective des dérivés du thiophène et du furane par action des imidazoles, oxazoles et pyridines N-oxyde. Cette réaction nécessite la présence d'un système catalytique composé de Pd(OAc)₂ et Cu(OAc)₂.H₂O dans le 1,4-dioxane^[13] (**Schéma: I.4**).

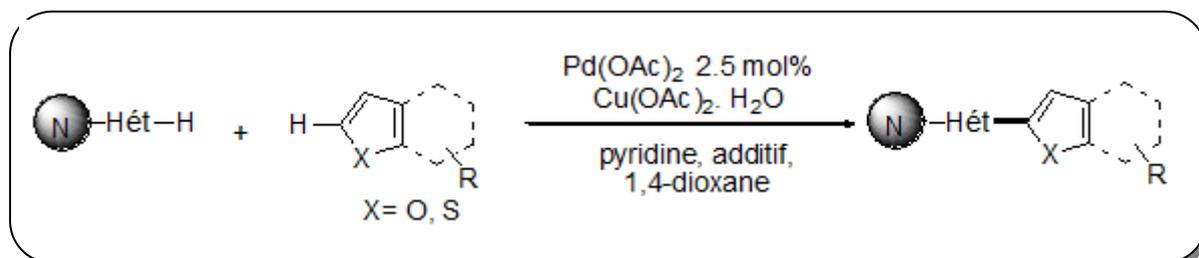


Schéma: I.4

I.4 Le couplage par clivage de liaison C-C (décarboxylation) :

Une des réactions de couplage décrite est le couplage organométallique par décarboxylation thermique des dérivés d'acide benzoïque par action d'halogène.

En 2008 Crabtree et son équipe ont rapporté le couplage par décarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque par action d'arènes halogénés déficitaires en électrons en présence d'un système catalytique composé de Pd(OAc)₂ et de tBu-XPhos en milieu

parfaitement anhydre ^[14]. Les rendements obtenus vont de l'acceptable à l'élevé selon la nature des dérivés d'acide carboxylique (**Schéma: I.5**).

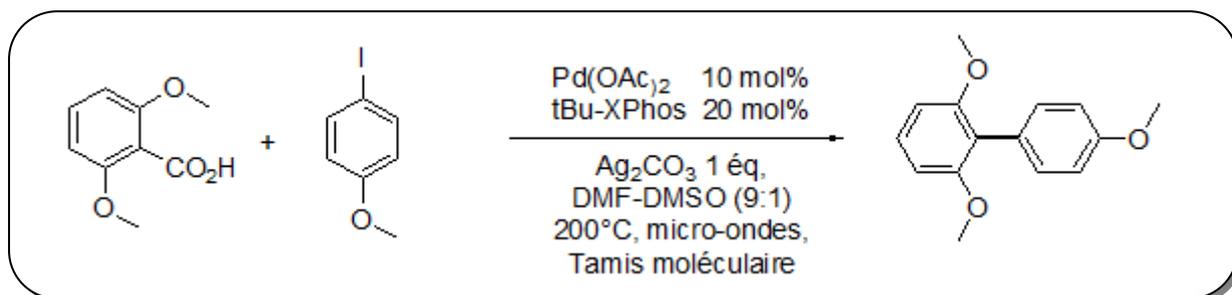


Schéma: I.5

Crabtree et ses collaborateurs ^[14] décrivent également, dans les mêmes conditions l'arylation par décarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque avec l'anisole. Toutefois, cette méthode présente le désavantage lié à la sélectivité car elle conduit à l'obtention de deux régioisomères. La présence de l'halogène n'est pas déterminante, et l'utilisation de groupement directionnel tels que des amides, la pyridine, ou un acétyle suffit et permet d'orienter la réaction d'arylation en réaction plus sélective (**Schéma: I.6**).

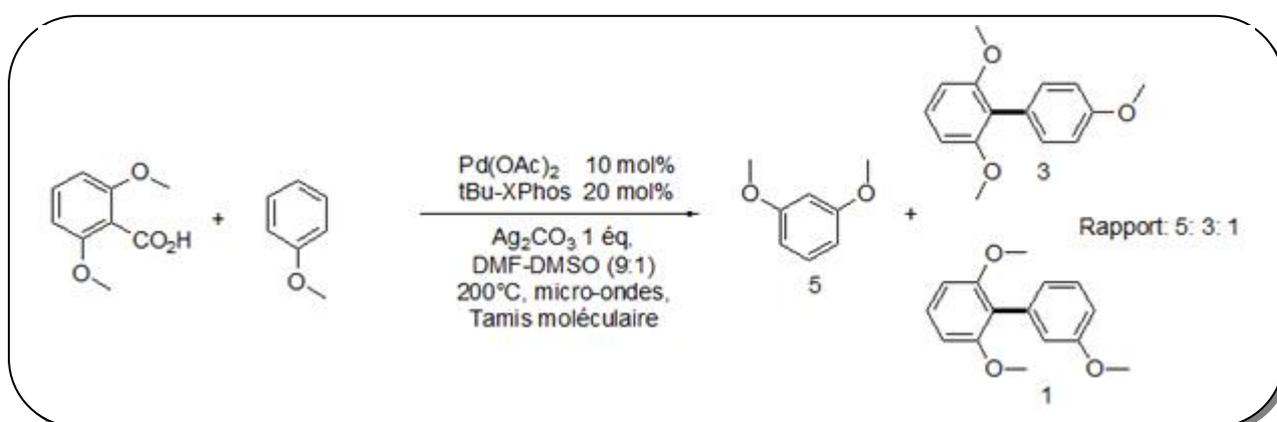


Schéma: I.6

Il est aussi important de signaler des réactions d'arylation intramoléculaires. Crabtree et son équipe ^[14] ont rapporté un exemple d'arylation intramoléculaire avec un rendement moyen de 44%. Il est à noter que dans cette réaction la formation concomitante du produit issu de décarboxylation est de 52% (**Schéma: I.7**).

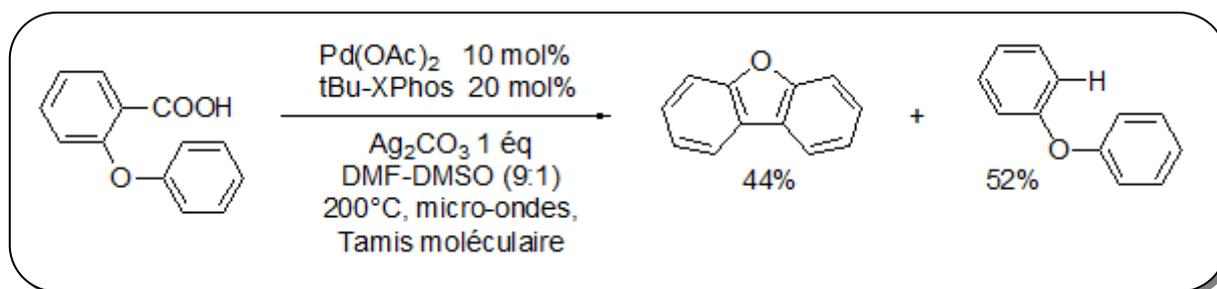


Schéma: I.7

Un autre exemple de couplage issu de la réaction de couplage intramoléculaire par décarboxylation des dérivés de l'acide 2-phénoxybenzoïque a été rapporté par Glorius et *coll.* Cette réaction est réalisée en présence de 15 mol% de Pd(TFA)_2 dans un mélange de 1,4-dioxane et de DMSO à 150°C^[15] (**Schéma: I.8**).

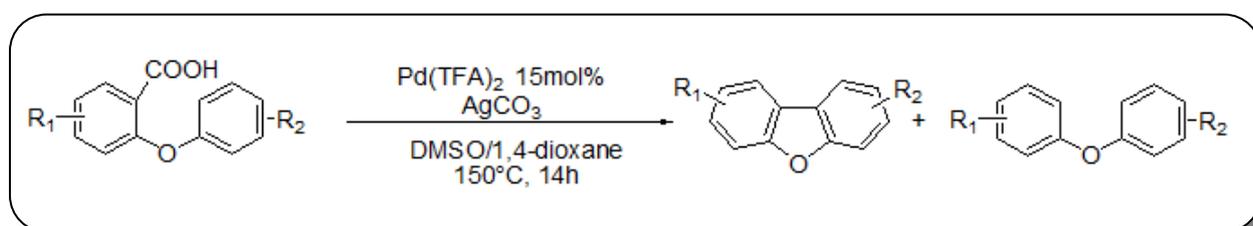


Schéma: I.8

En 2009, Larossa et ses collaborateurs décrivent un exemple de réaction d'arylation en position C-3 d'indole par action des acides benzoïques possédant des groupements électro-attracteurs. Cette réaction est réalisée en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd(MeCN)}_2\text{Cl}_2$ (20 mol%) et 3 équivalents de bicarbonate d'argent dans un mélange DMF/DMSO^[16] (**Schéma: I.9**).

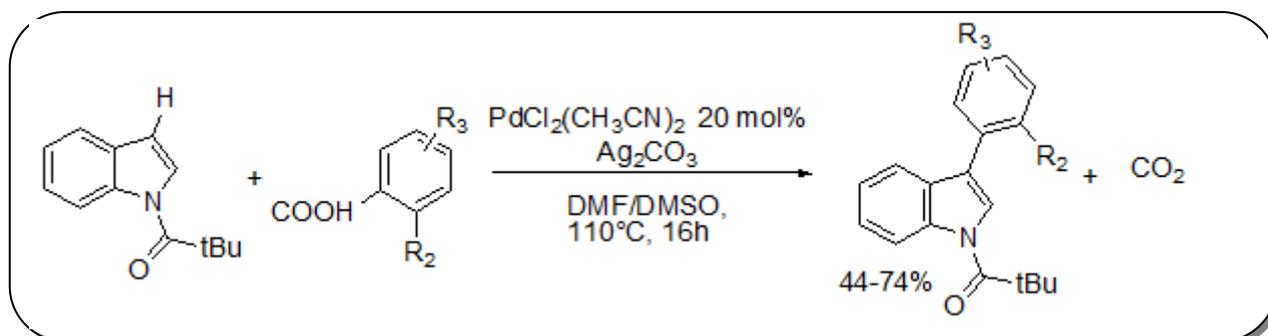


Schéma: I.9

Greaney et *coll.* ont également décrit l'arylation par décarboxylation d'azoles par action des dérivés de thiazoles ou d'oxazoles porteurs d'une fonction acide. Cette méthode nécessite l'utilisation de 10 mol% de Pd(OAc)₂ et 5 mol% du ligand bidentate bis(dicyclohexylphosphino)éthane et 3 équivalents du bicarbonate de cuivre. Des rendements compris entre 45-82% du produit désiré sont obtenus lors de cette réaction ^[17] (**Schéma: I.10**).

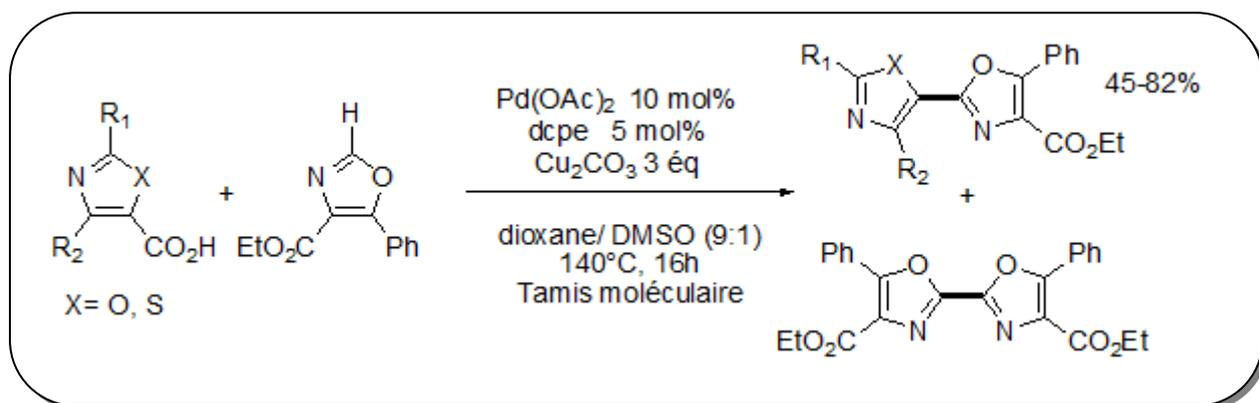


Schéma: I.10

I.5. Les différents métaux utilisés dans la réaction d'arylation directe :

Au cours des dernières années, de nombreux travaux concernant le couplage d'aryles et d'hétéroaryles, ont été rapportés. Plusieurs voies de synthèse ont été proposées, et celle qui implique des halogénures ou pseudohalogénures semble être la plus prometteuse.

En effet plusieurs métaux ont été le sujet de ces études, le palladium étant le catalyseur le plus utilisé n'a pas empêché les chercheurs d'étudier d'autres métaux qui peuvent s'adapter à cette réaction, tels que le rhodium, le ruthénium, le nickel, l'iridium ou le cuivre.

I.5.1 Le Ruthénium:

En 2001, Oi et *coll.* ont étudié le pouvoir catalytique du ruthénium dans la réaction d'arylation en position ortho de l'aryle sur le dérivé de 2-arylpyridine ^[18]. Les auteurs ont utilisé la N-méthylpyrrolidone (NMP) comme solvant, le carbonate de potassium (K₂CO₃) comme base avec une quantité catalytique de 2,5 mol% du ruthénium, et 10 mol% de la triphénylphosphine (PPh₃) comme ligand (**Schéma: I.11**).

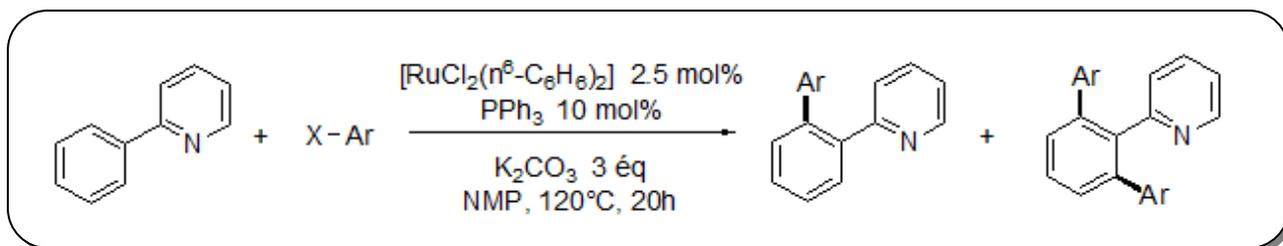


Schéma: I.11

Des arylations en position ortho de l'aryle tels que 2-aryloxazolines, imidazolines, pyrazoles, triazoles, et imines ont été aussi rapportées par la littérature ^[19]. Il est à noter que cette réaction n'est pas forcément limitée sur l'utilisation des bromures d'aryle, on peut impliquer des chlorures d'aryles ou des tosylates.

I.5.2 Le Rhodium :

Le rhodium a été étudié par de nombreux chercheurs, dont Bergman et Ellman, qui ont prouvé qu'il était possible d'utiliser ce métal dans les réactions de couplage hétéroaromatiques ^[20]. Ces auteurs ont montré également que l'utilisation d'une quantité de 5 mol% de catalyseur, 40 mol% de ligand phosphine et 4 équivalents de triéthylamine dans le THF est nécessaire, sachant que plusieurs hétérocycles ont été arylés par l'iodobenzène.

En 2008, il a été démontré qu'il était possible d'utiliser des bromures d'aryle dans les mêmes conditions, avec 10 mol% du catalyseur mais sous irradiation micro-ondes ^[21] (**Schéma: I.12**).

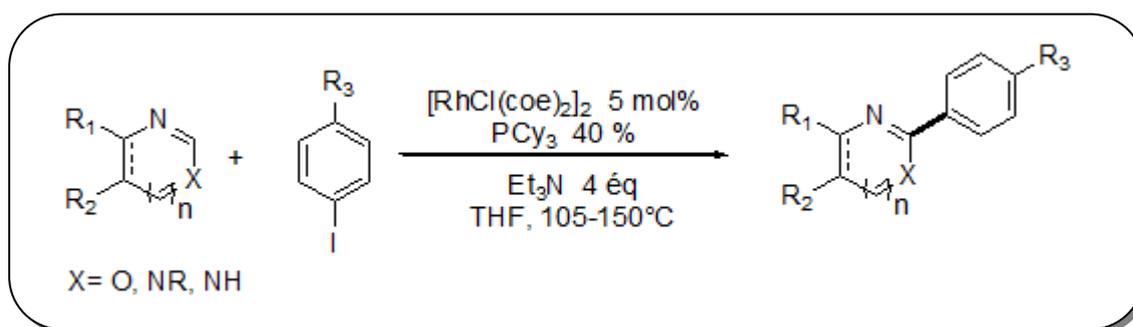


Schéma I.12

Itami et *coll.* ont étendu l'utilisation du rhodium à d'autres dérivés tels que ceux du thiophène, du furane et du pyrrole qui ont été arylés par des iodures d'aryle substitués, ^[22] mais pour réaliser ce couplage, ils ont trouvé qu'une quantité importante de catalyseur à base de rhodium, Ag₂CO₃, 1,2-diméthoxyéthane (DME) et du xylène était nécessaire (**Schéma: I.13**).

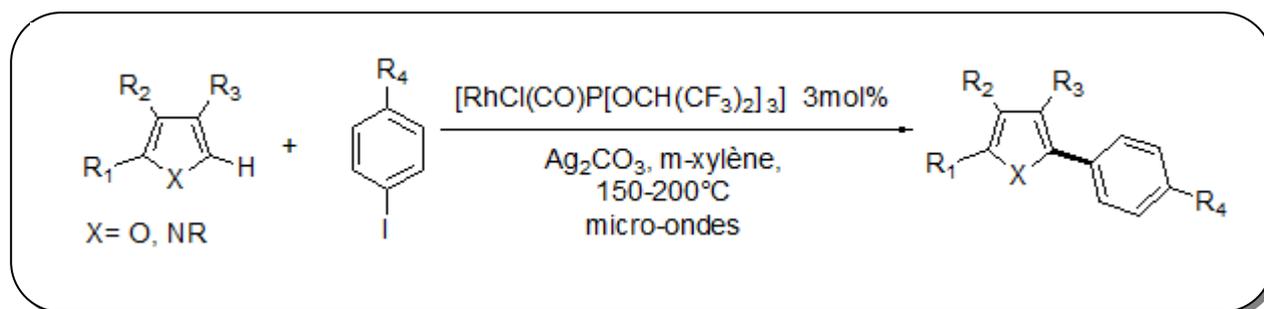


Schéma: I.13

I.5.3 Le Nickel :

En 2009, Itami et son équipe ont utilisé des complexes à base de nickel pour réaliser l'arylation hétéroaromatique à partir des iodures, chlorures, bromures et des triflates d'aryle substitués avec des groupements riches ou pauvres en électrons. Dans ces réactions les chercheurs ont remarqué qu'une quantité catalytique de 10 mol% d'acétate de nickel était nécessaire ^[23] (**Schéma: I.14**).

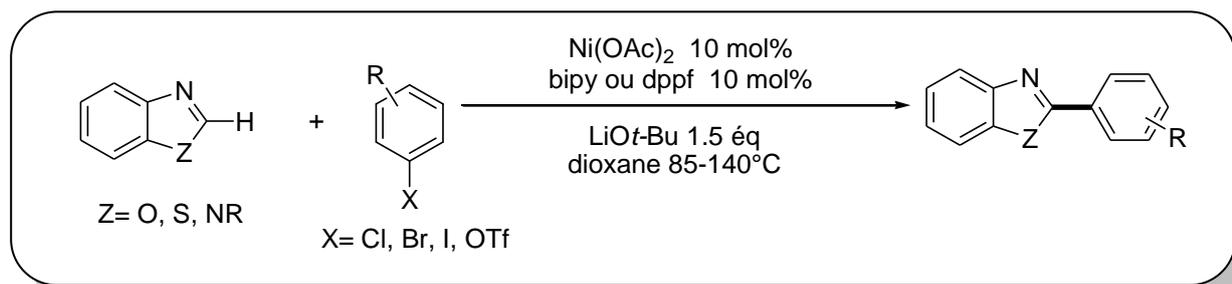


Schéma: I.14

I.5.4 L'Iridium :

En 2004, l'iridium a été utilisé pour la première fois dans les réactions de C-H activation par les chercheurs Fujita et Yamaguchi.^[24] Leur objectif était de former des biaryles à partir des iodures d'aryles et pour cela il ont utilisé le complexe $[\text{Cp}^*\text{IrHCl}]_2$ pour aryle le benzène, mais il s'est avéré que ce complexe n'a pas permis la fonctionnalisation des hétéroarènes. C'est ce qui a poussé Itami et coll. à opter pour l'utilisation d'un nouveau système catalytique $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Py})\text{PCy}_3] \text{PF}_6$ ^[25] (**Schéma: I.15**).

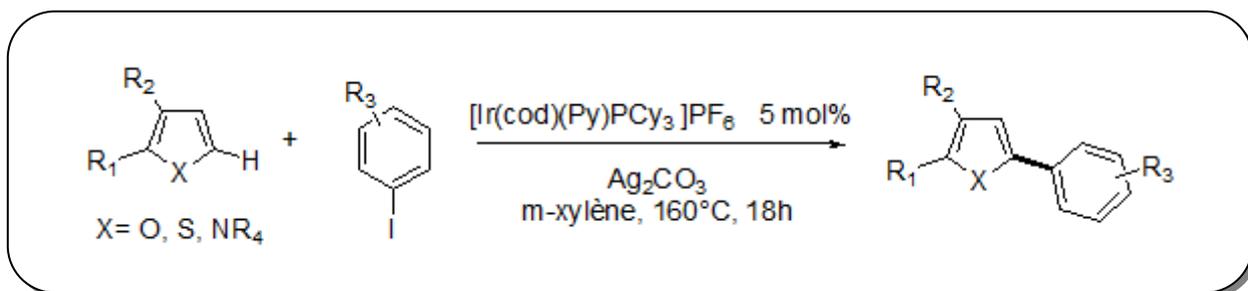


Schéma: I.15

I.5.5 Le Cuivre :

Le cuivre, étant un métal largement utilisé et bon marché, il est généralement associé au palladium, comme co-catalyseur. ^[26] Cela a encouragé beaucoup de chercheurs à étudier son pouvoir catalytique vis-à-vis des réactions de C-H activation. En 2009, You et son équipe ont utilisé des complexes à base de cuivre comme l'iodure de cuivre qui s'est avéré utile pour l'arylation sélective des hétéroaromatiques tels que les oxazoles, thiazoles, et imidazoles ^[27] (Schéma: I.16).

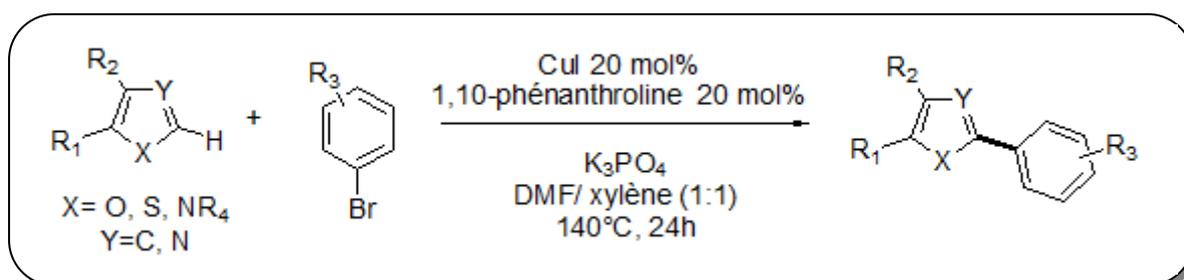


Schéma I.16

I.6. Aperçu général sur les réactions de couplages organo-catalysées:

Les réactions de couplage ont connu une grande avancée au cours des années. L'histoire a commencé en 1972, quand les équipes de Kumada ^[28] et de Masse ^[29] ont montré séparément que l'utilisation de complexes de nickel conduisent à des résultats très prometteurs dans les réactions de couplage des organomagnésiens avec un halogénure d'aryle ou de vinyle (Schéma: I.17).

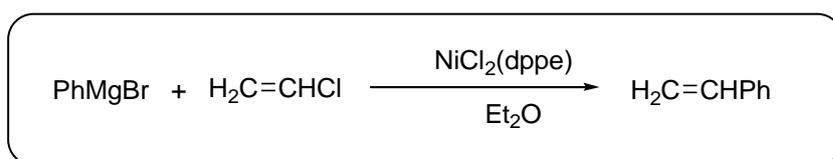


Schéma: I.17

En 1975, Murahashi et son équipe ont décrit la possibilité de réaliser la réaction de couplage de Kumada-Corriu en substituant le nickel par le palladium. ^[30]

I.6.1. Les couplages pallado-catalysés :

L'apparition des complexes organométalliques, au début du siècle, et le développement de nouveaux complexes à base de métaux comme le Pd, Pt, Ru, et le Rh, ont permis à la chimie en général et la chimie organique particulièrement de connaître un grand essor.

En effet, les complexes au palladium ont été les plus employés, car ils présentaient un intérêt remarquable à cause de leurs propriétés. En effet ces catalyseurs s'adaptent à un grand nombre de substrat (alcane, alcènes, alcynes...), et sont compatibles avec la présence de fonctionnalités diverses (alcools, cétones, aldéhydes, composés soufrés...). Ils sont également peu toxiques et facilement éliminés. Plusieurs réactions de couplage, impliquant ces complexes, ont été étudiées au cours des dernières années tels que le couplage de Heck, Stille, Kumada, Hiyama, Negishi, Suzuki-Miyaura, et celui de Sonogashira.

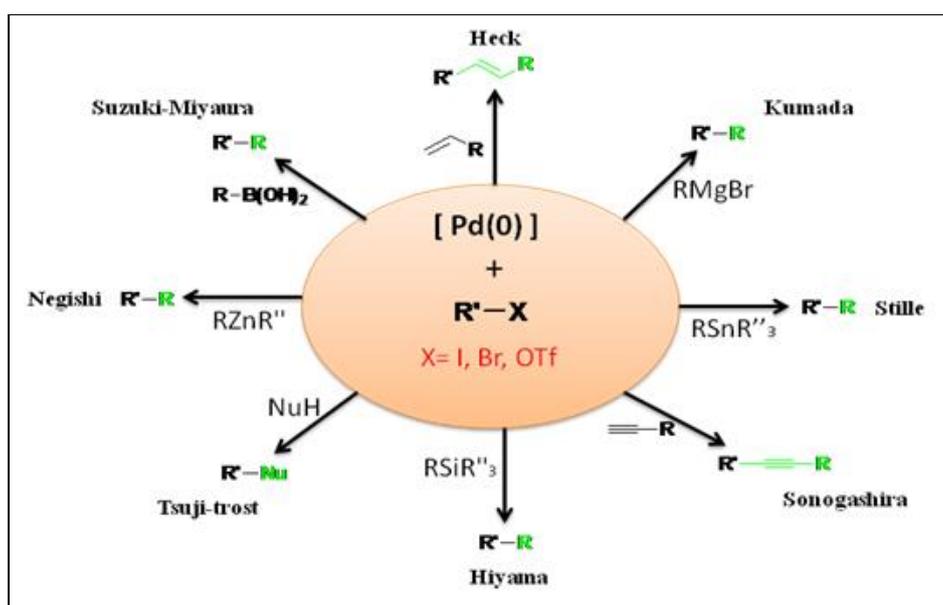


Schéma: I.18

I.6.1.1 Couplages de Sonogashira :

La réaction de couplage de Sonogashira ^[31] a lieu entre des halogénures d'aryle (ou de vinylyle) avec des alcynes vrais. Ce couplage est réalisé dans des solvants aminés en présence d'un co-catalyseur tel que les sels de cuivre (CuI, CuBr ou CuOTf). Ces réactions sont très employées dans la synthèse des systèmes conjugués aryl-alcynes ^[32] (**Schéma: I.19**).

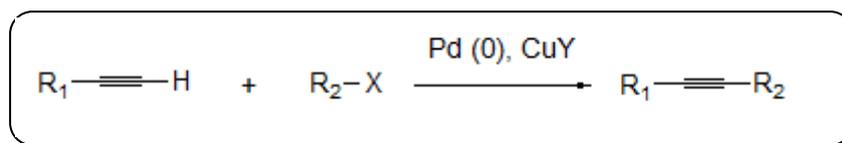


Schéma: I.19

I.6.1.2 Couplage de Negishi :

En 1977, Negishi et *coll.* ^[33] ont développé une nouvelle réaction de couplage pallado-catalysée. Ces travaux se sont basés sur l'étude des complexes organozinciques, zirconium ^[34] et aluminium ^[35] dans la réaction de couplage (**Schéma: I.20**).

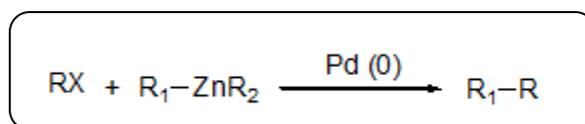


Schéma: I.20

I.6.1.3 Couplage de Stille :

En 1978, Milstein et Stille ont développé une nouvelle voie de synthèse pallado-catalysée qui implique des dérivés stannylés et des halogénures (ou triflate) ^[36] (**Schéma: I.21**).

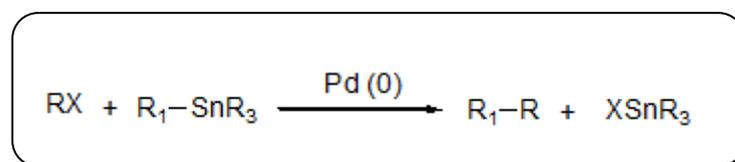


Schéma: I.21

L'avantage de cette réaction est sa compatibilité avec divers groupes fonctionnels, l'accès facile aux organostanneux et leur stabilité. L'inconvénient majeur de la méthode est la toxicité des sels d'étain et l'élimination des résidus organostannylés. ^[37] L'utilisation de dérivés tels les tributyls d'étain, ou les trihalogénurs d'étain ou des sels d'étain en quantités catalytiques ont permis une réduction notable de la toxicité. ^[38]

I.6.1.4 Couplages de Heck :

En 1982 Heck, ^[39] a élaboré une nouvelle méthode de couplage des halogénures d'aryles avec des oléfines, catalysée par des complexes de palladium qui comportent des ligands phosphines. Les produits obtenus par cette réaction de couplage sont utilisés dans la

chimie fine et la chimie des polymères. Ils peuvent être aussi utilisés en tant qu'intermédiaires pharmaceutiques ^[40] (**Schéma: I.22**).

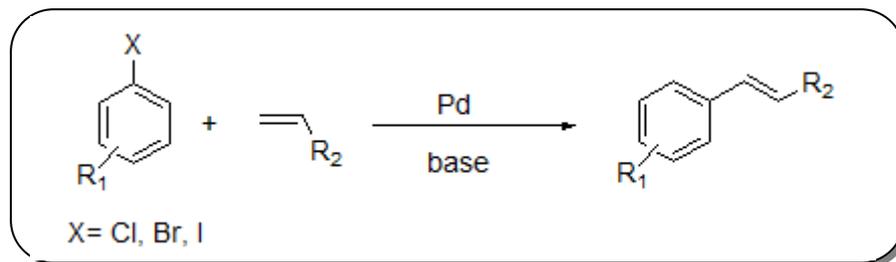


Schéma: I.22

I.6.1.5 Couplage croisé de Suzuki :

La réaction de couplage croisé de Miyaura-Suzuki développée en 1982, ^[41] et depuis a connu un large succès en synthèse organique. Cette réaction a lieu entre un dérivé halogéné (ou un triflate) en présence d'un catalyseur au palladium avec un ligand phosphine, et une base. La présence d'une fonction organique est tolérée, et la réaction ne génère pas de sous-produits toxiques.

Le couplage de Suzuki utilise traditionnellement du palladium (0) et une source de phosphine, et c'est en 1994 que l'on note l'utilisation de complexes au Palladium sans ligand phosphine, le Palladium II (PdCl₂, Pd(OAc)₂).^[42] Ce travail a permis de synthétiser toute une variété de composés d'intérêt avéré dans des domaines divers tels que les polymères, ^[43] molécules d'intérêt médicinal,^[44] et agrochimique ^[45] (**Schéma: I.23**).

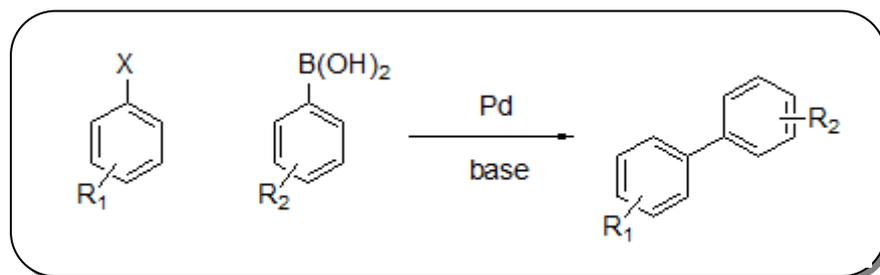


Schéma: I.23

I.7. Réactions de C-H activation via réaction de désulfonation :

I.7.1. Réaction de désulfonation directe des cycles à six chaînons :

I.7.1.1 Couplage directe de désulfonation des arènes :

Pendant cette dernière décennie, les réactions de trifluorométhylation ont attiré beaucoup l'attention, en raison de l'activité biologique intéressante (pharmaceutiques, colorants, et polymères), ^[46] que présentent les produits procédant un groupement trifluorométhyle.

Kamigata et *coll.* ont rapporté un protocole de couplage direct pour des arènes simples qui consiste en une condensation entre des arènes substitués et des chlorures de perfluoroalkyl sulfonyles ^[47] (Schéma: I.24).

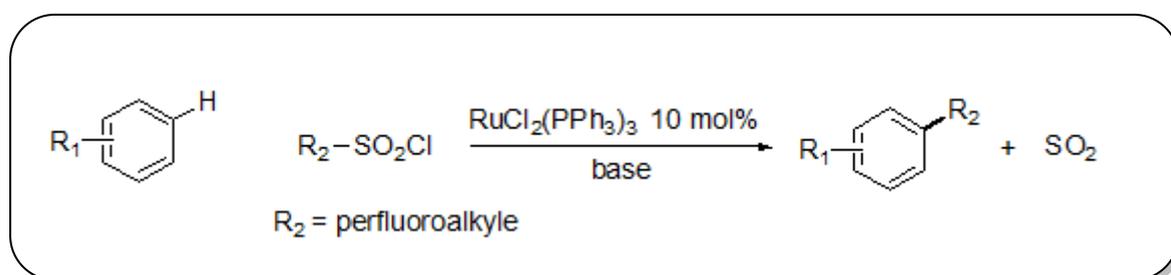


Schéma: I.24

La même équipe a procédé à un élargissement du champ d'utilisation des chlorures de pentafluorobenzènesulfonyles comme source d'aryle, dans la réaction de couplage direct avec des composés aromatiques. La réaction se déroule sans solvant mais nécessite des températures élevées qui peuvent atteindre 240°C ^[48] (Schéma: I.25).

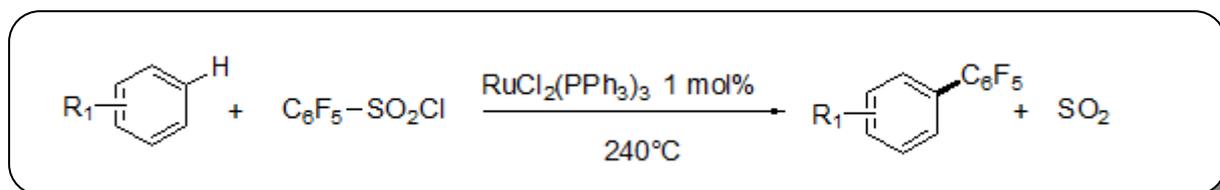


Schéma: I.25

Langlois et *coll.* ont montré que le trifluorométhanesulfonate de Sodium peut être utilisé dans les réactions de trifluorométhylation, les composés issus de cette C-H activation sont obtenus avec des rendements modérés ^[49] (Schéma: I.26).

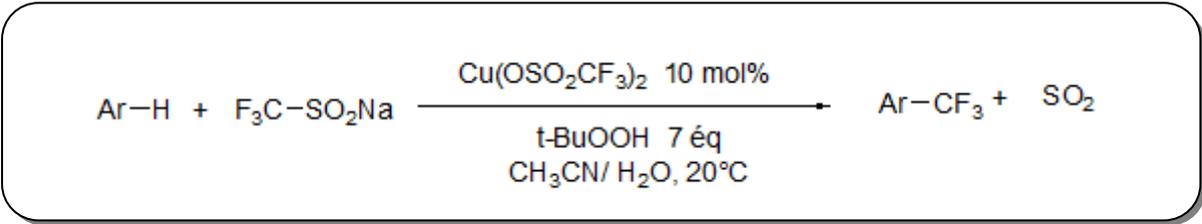


Schéma: I.26

I.7.1.2 Fonctionnalisation de désulfonation directe des arènes:

Dong et *coll.* ont rapporté l'arylation directe pallado-catalysée de benzoquinolines, par couplage des chlorures de Tosyle. Ces auteurs ont constaté que cette arylation conduit à l'obtention d'un seul produit avec un rendement de 67% ^[50] (Schéma: I.27).

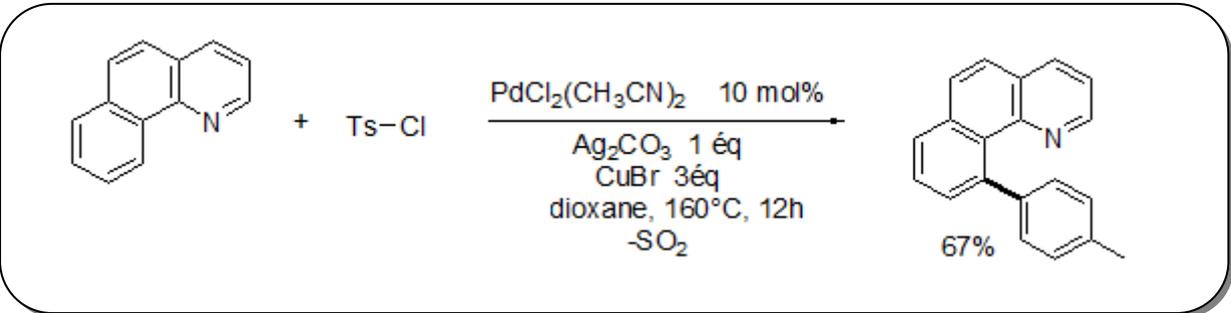


Schéma: I.27

L'utilisation de bromures d'aryles dans les réactions d'arylation de coumarines conduit généralement à une β -arylation. En 2013, Jafarpour et *coll.* ^[51] ont développé pour la première fois un nouveau protocole synthétique permettant un accès direct à une α -arylation de coumarines, et ce par l'emploi du chlorure d'arylsulfonyle en présence de quantité catalytique de PdCl₂ (10 mol%), et de Cu(OAc)₂ (1éq), un excès de coumarines est nécessaire (3éq). La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma: I.28).

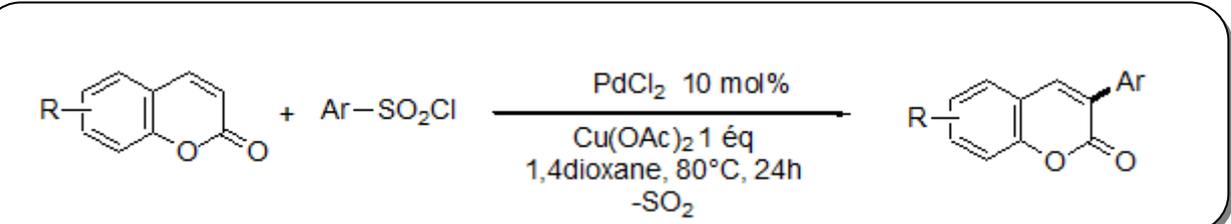


Schéma: I.28

Le remplacement des chlorures d'arylsulfonyles par les sels de sodium correspondants conduit au même résultat, une α -arylation, mais avec un rendement inférieur ^[51] (Schéma: I.29).

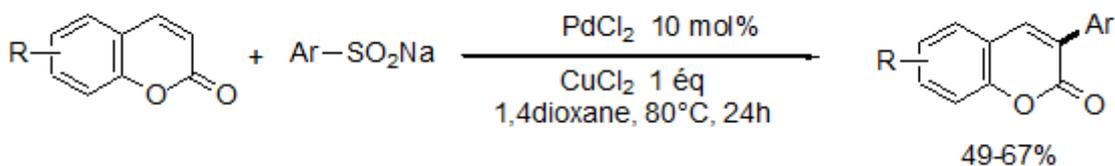


Schéma: I.29

I.7.2. Réaction de désulfonation directe mettant en jeu des hétérocycles à cinq chaînons :

I.7.2.1 Dérivés du pyrrole (indole) N-protégé :

La réaction de perfluoroalkylation de dérivés du pyrrole N-protégé a été rapportée pour la première fois en 1994, par l'équipe de Kamigata. Au cours de cette étude, il s'est avéré que la position C-2 est la plus réactive dans la majorité des cas étudiés ^[52] (**Schéma: I.30**).

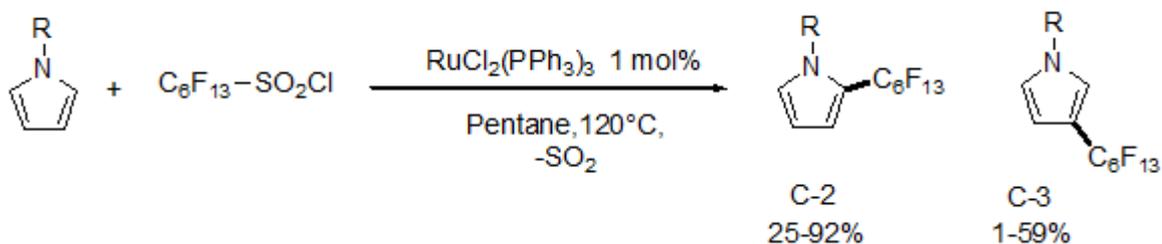


Schéma: I.30

L'arylation directe et régiosélective (en α de l'azote) est également observée par Deng et *coll.* ^[53] lors du couplage de dérivés de l'indole N-méthylés (**Schéma: I.31**).

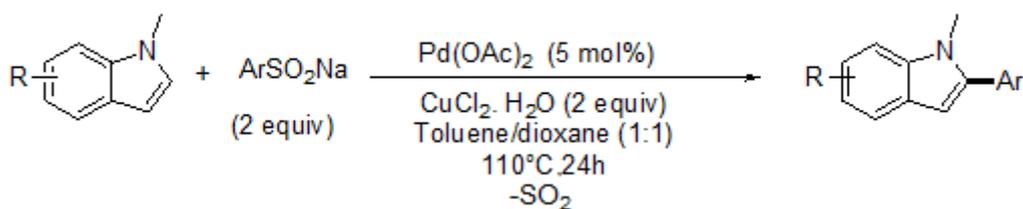


Schéma: I.31

Le même constat est observé par Jafarpour et *coll.* avec une α -arylation de la N-méthylpyrrole mais avec des rendements moyens ^[54] (**Schéma I.32**).

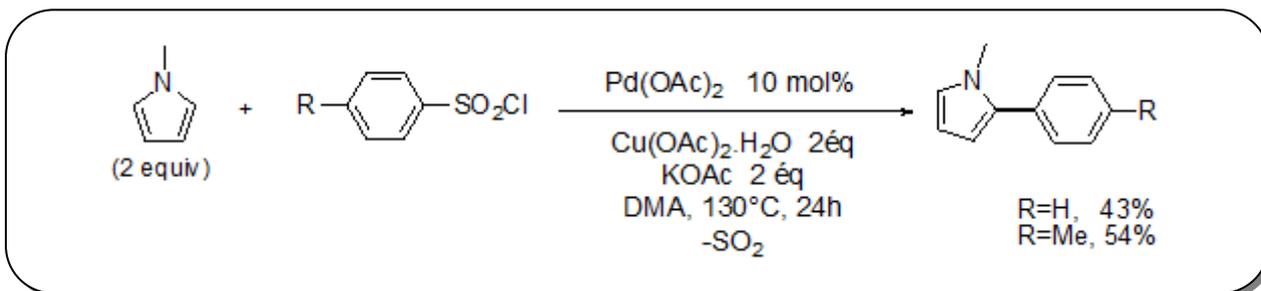


Schéma: I.32

En 2014, Doucet et *coll.* s'inspirant des travaux de Dong ^[50] ont préparé avec succès les 2-arylpyrroles N-protégés avec de très bons rendements par α -arylation pallado-catalysée de dérivés pyrroliques, et de chlorures d'arylsulfonyle. La réaction est conduite dans le 1,4-dioxane en présence d'un excès de Li₂CO₃ et de PdCl₂(CH₃CN)₂ (5 mol%) ^[54] (**Schéma : I.33**).

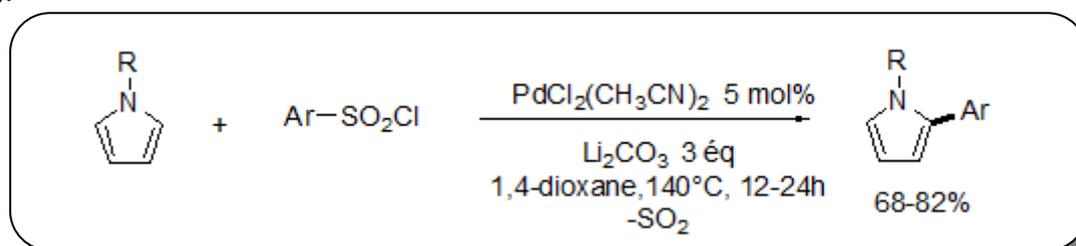


Schéma: I.33

La même équipe a utilisé des conditions opératoires identiques, mais sur l'indole N-protégé, pour montrer que la sélectivité de la réaction de couplage (α -arylation) est également liée à la nature du groupement aryle utilisé. On observe un mélange de produits (α et β -arylation) lors de l'utilisation du 4-bromobenzène dans des proportions similaires alors que l'utilisation du chlorure de 1-mésitylsulfonyle favorise l'arylation en position C-3 ^[54] (**Schéma: I.34**).

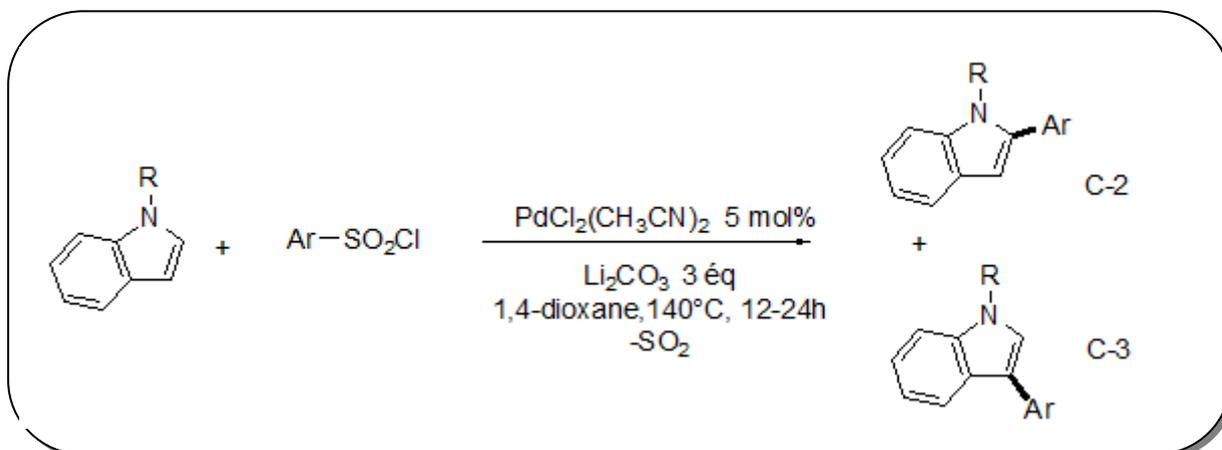


Schéma: I.34

I.7.2.2 Thiophènes et benzothiophènes :

Kamigata et *coll.* ont utilisé pour la première fois le ruthénium dans l'arylation directe des thiophènes et benzothiophènes. Un traitement avec le chlorure de benzènesulfonyle à une température élevée, conduit à un mélange de produits arylés en position **C-2**, **C-3** et **C-4** avec des rendements modérés ^[55] (**Schéma: I.35**).

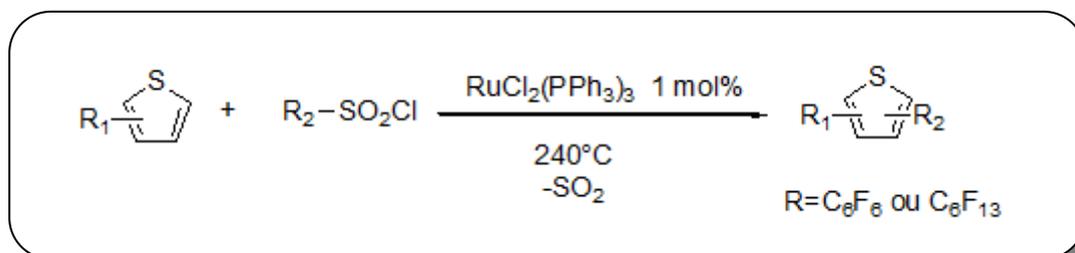


Schéma: I.35

Très récemment, Doucet et son équipe ont testé avec succès l'arylation directe de dérivés du thiophène 2,3-disubstitués en le soumettant aux mêmes conditions réactionnelles utilisées dans l'arylation du pyrrole et de l'indole (ArSO_2Cl , $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, Li_2CO_3 dans le dioxane). Ils ont remarqué que l'arylation se faisait en **C-3** (β -arylation) avec de bons rendements. ^[56] Cette anomalie (β -arylation) semble être liée à des contraintes stériques (encombrement). La substitution en α du soufre semble favoriser la β -arylation (**Schéma: I.36**).

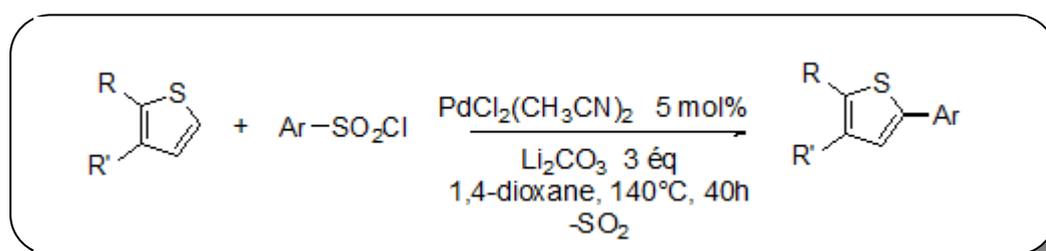


Schéma: I.36

I.7.2.3 Furanes et les benzofuranes :

Un complexe au ruthénium a été utilisé par Kamigata et *coll.* ^[57] dans la réaction de couplage du furane avec le chlorure de perfluorohexanesulfonyle. Un rendement modéré a été obtenu (**Schéma: I.37**).

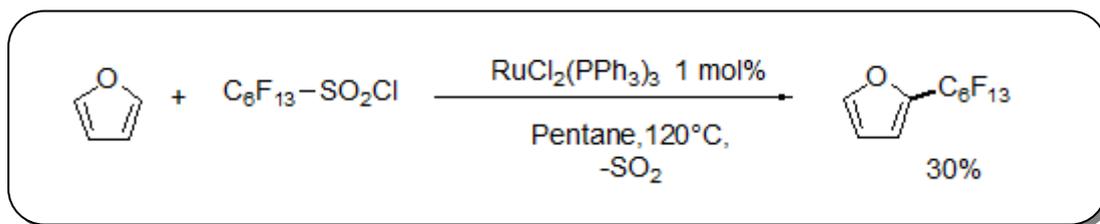


Schéma: I.37

En continuation de l'étude de l'efficacité et de la généralisation de la même procédure dans la réaction d'arylation directe d'hétéroarènes, Doucet et *coll.* ont appliqué la même méthode aux dérivés du furane et du menthofurane substitués respectivement en positions **C-2**, **C-3** et **C-4**. Contrairement au résultat attendu (β -arylation) du moins en ce qui concerne le 2-butylfurane, la réaction conduit sélectivement à une arylation en α de l'oxygène (α -arylation) ^[58] (**Schéma: I.38**).

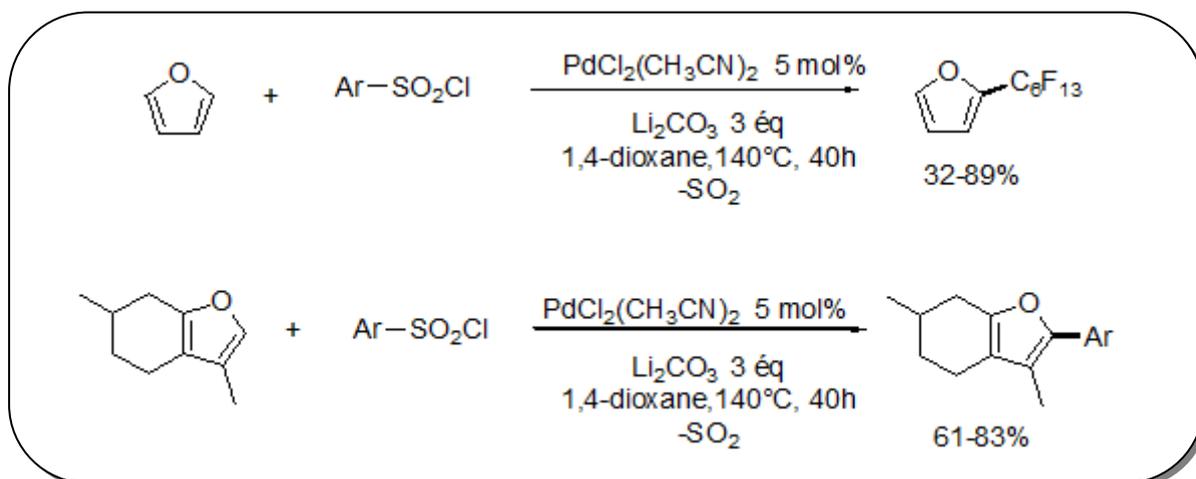


Schéma: I.38

La même réaction appliquée au benzofurane conduit au même résultat, une arylation sélective en position α (α -arylation) ^[59] (**Schéma: I.39**).

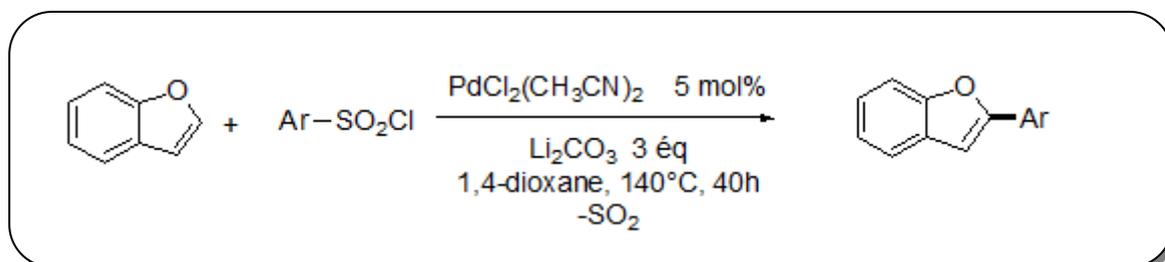


Schéma: I.39

Pour confirmer le résultat obtenu (α -arylation), Doucet et *coll.* ont soumis un mélange équimolaire de 2-butylfurane et de 2-cyanofurane à l'action du chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle dans les mêmes conditions précédentes. Cette réaction a produit un seul composé issu d'une α -arylation du 2-butylfurane. Il est à noter que la substitution de la base Li_2CO_3 par KOAc et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ par le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans le DMA donne un mélange de produits α -arylés. La présence de groupement donneur en position C-2 favorise l' α -arylation ^[58] (Schéma: I.40).

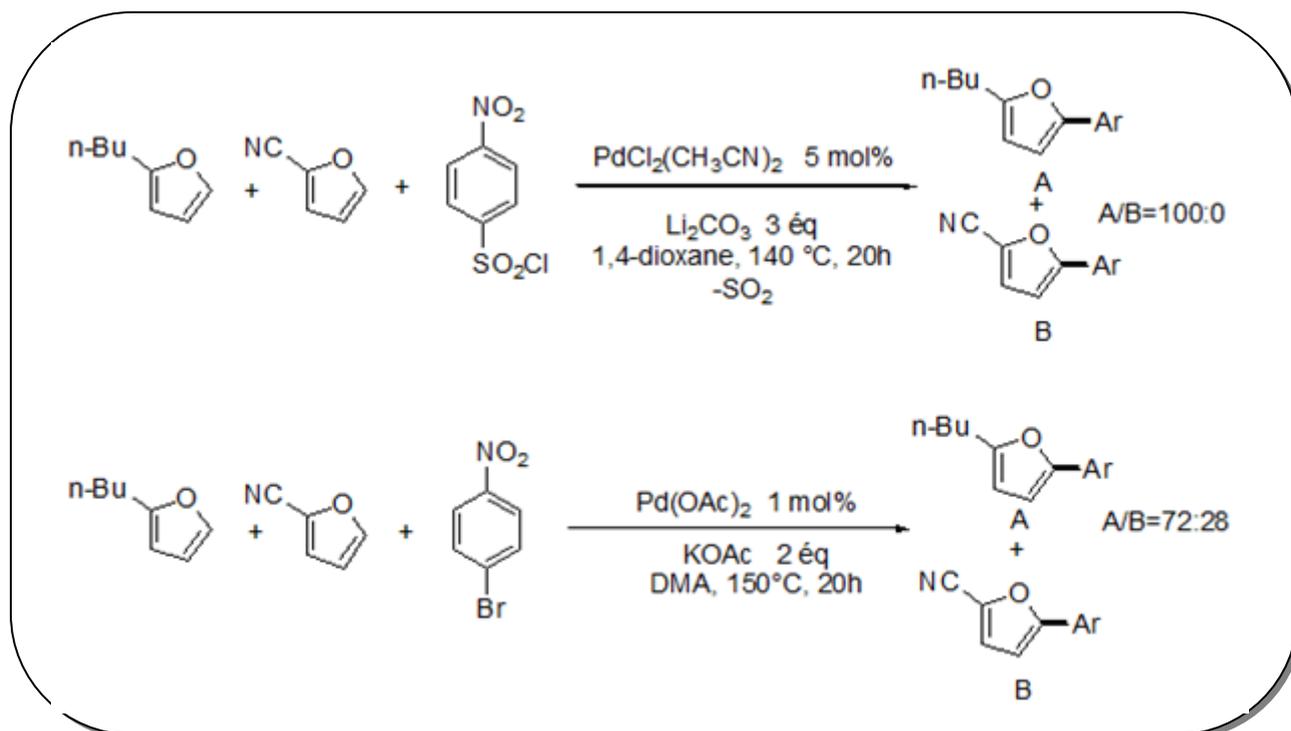


Schéma: I.40

I.7.3. Réaction de désulfonation directe d'hétérocycles à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes :

I.7.3.1 Utilisation du chlorure d'arylsulfonyle comme agent de couplage :

En 2011, Cheng et *coll.* ont procédé à une arylation directe de dérivés de benzoxazole et de benzothiazole avec des rendements variables (35-70%). L'amination directe de la benzoxazole par le chlorure de diméthylsulfonyle dans les mêmes conditions conduit au 2-N,N-diméthylbenzoxazole avec un rendement médiocre (35%) ^[60] (Schéma : I.41).

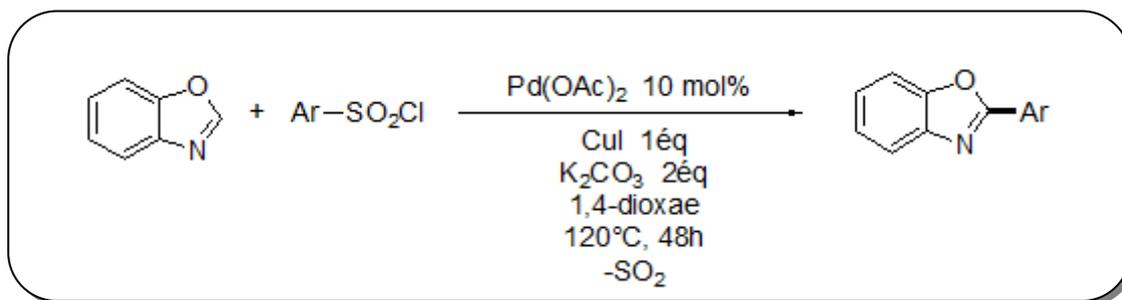


Schéma: I.41

I.7.3.2 Utilisation des Arènes sulfinates comme agents de couplage :

Deng et *coll.* ont montré que l'arylation directe de dérivés de benzothiazole, benzoxazole, thiazole et autres caféines se déroule correctement et donne de très bons rendements pour la plupart lors de l'utilisation des sels d'arènesulfinates comme agents d'arylation ^[61] (Schéma: I.42).

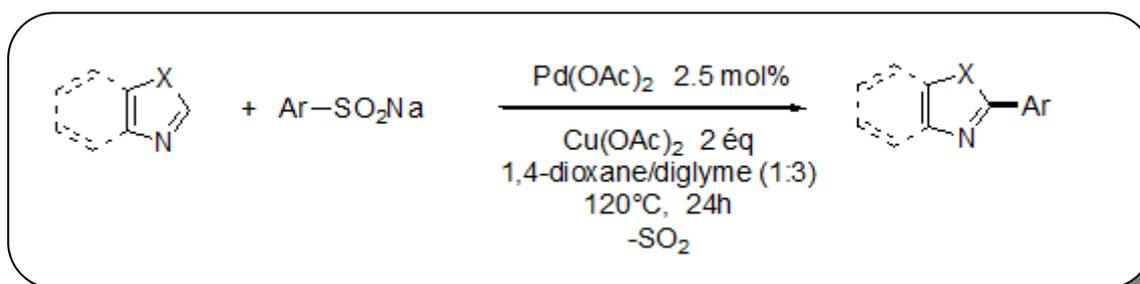


Schéma: I.42

S'inspirant des travaux de Dong. ^[50] You et son groupe ont utilisé le sodium aryle sulfinate dans les réactions d'arylation directe d'hétéroarènes. Ces chercheurs ont utilisé des conditions similaires à celles rapportées, à l'exception de l'utilisation du DMSO comme co-solvant ^[62] (Schéma: I.43).

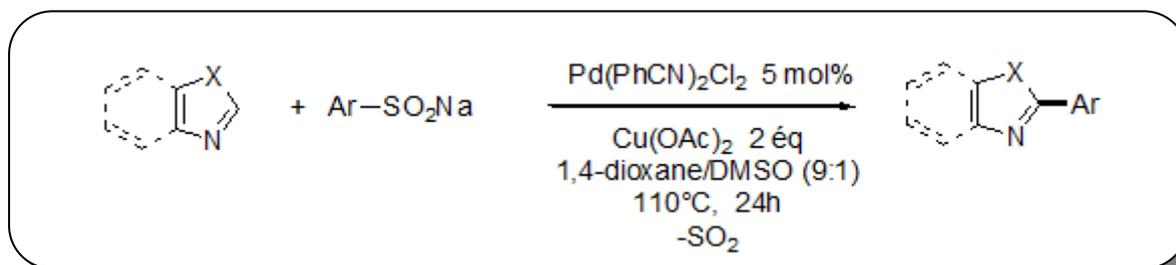


Schéma: I.43

La même approche a été utilisée par Wang et *coll.* dans la réaction d'arylation d'azoles par couplage avec des arylsulfonates de sodium dans le diglyme (diméthylglycol). Les produits issus de cette arylation sont obtenus avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit ^[63] (**Schéma: I.44**):

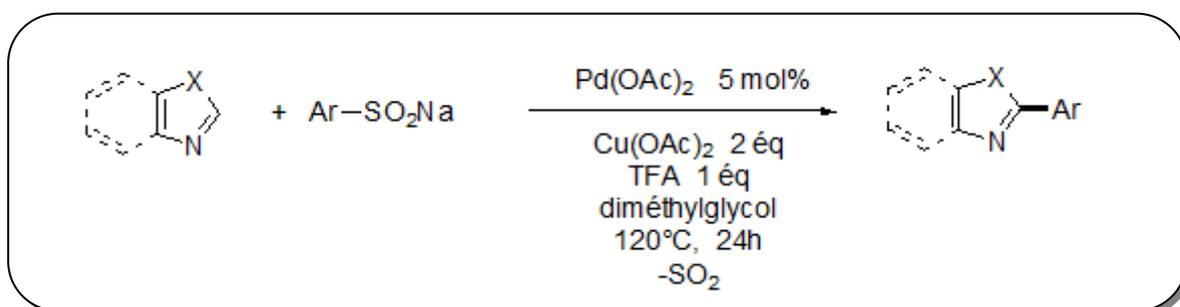


Schéma: I.44

La même méthode a été utilisée par Liu et *coll.* pour la préparation de thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles arylés en α de l'atome de soufre mais dans un mélange 1,4-dioxane/diglyme. Les rendements obtenus sont bons ^[64] (**Schéma: I.45**).

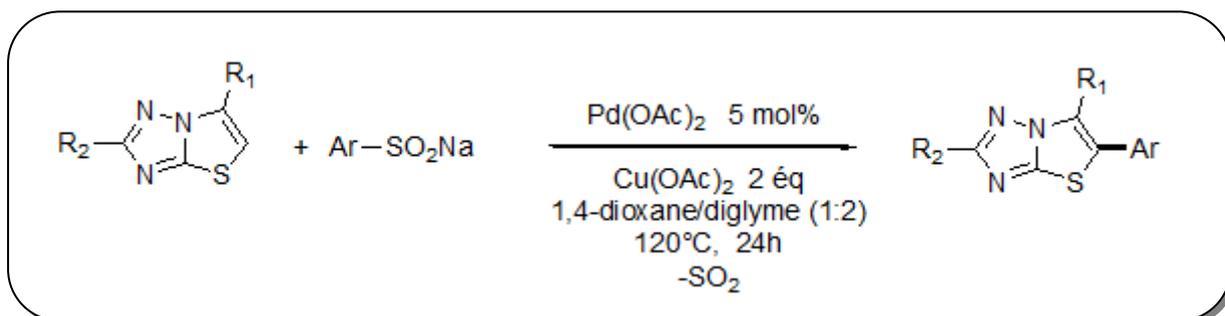


Schéma: I.45

I.7.3.3 Utilisation des arylsulfonylhydrazines comme agents de couplage :

Wan et *coll.* ont découvert au cours de leur étude que les arylsulfonylhydrazines peuvent être utilisés en tant que source d'aryle dans les réactions d'arylation pallado-catalysées d'azoles. Cette réaction a été réalisée en présence du $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ associé avec la 1,10-phenantroline et le bromure de tétra-n-butylammonium dans un mélange de dioxane / DMSO (9:1) ^[65] (**Schéma: I.46**).

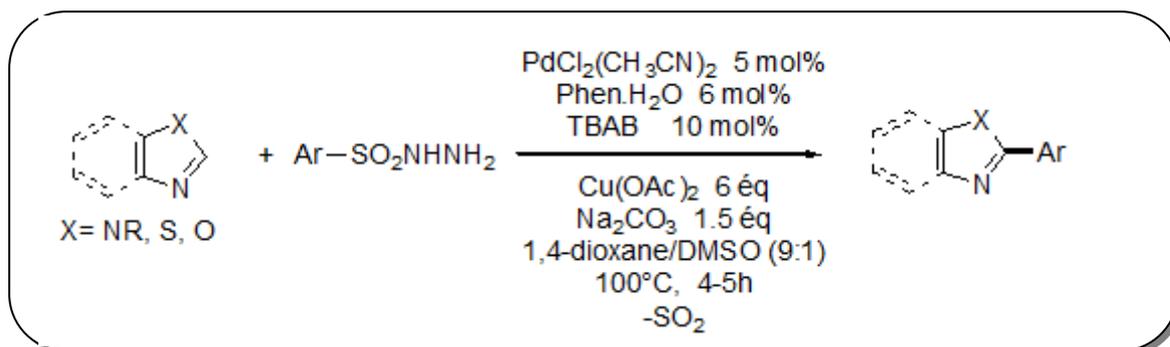


Schéma: I.46

La même réaction d'arylation a été rapportée par Kwong et *coll.* mais qui utilisent des arylsulfonylhydrazines et comme catalyseur le Pd(OAc)₂ et la triphénylphosphine en quantités catalytiques, Cu(OAc)₂ dans le 1,4-dioxane. Les rendements sont inférieurs à ceux obtenus par Kwong ^[66] (**Schéma: I.47**).

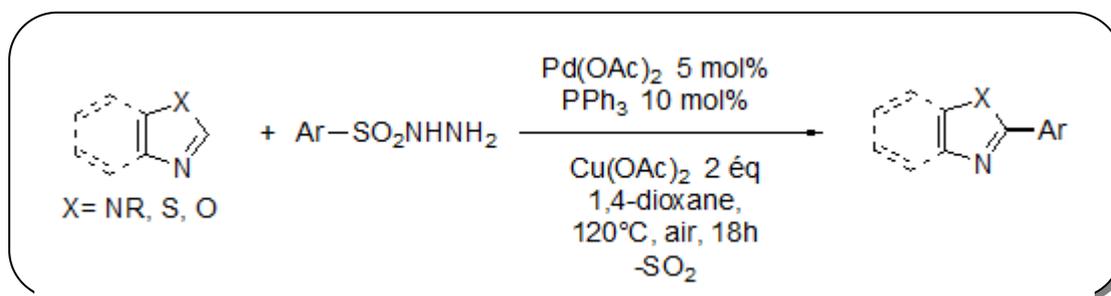


Schéma: I.47

Enfin, on terminera cet aperçu sur les réactions d'arylation directe pallado-catalysées d'hétéroarènes par les travaux rapportés par You et *coll.* qui utilisent comme agent d'arylation d'hétéroarènes, l'arylsulfonylhydrazide pour la préparation de nouveaux composés hétérocycliques ^[67] (**Schéma: I.48**).

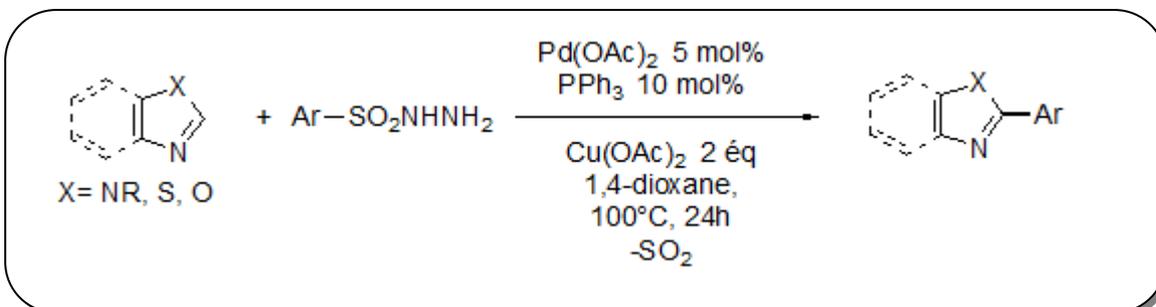


Schéma: I.48

RESULTATS ET DISCUSSION

I.8 RESULTATS ET DISCUSSION :

La réaction d'arylation directe de différents hétéroaromatiques tels le furane, pyrrole, et thiophène par l'emploi des systèmes catalytiques à base de palladium, est importante pour la chimie verte, pharmacie ainsi que l'industrie. L'utilisation de dérivés du furane fut l'exemple le plus étudié car il concerne l'utilisation (recyclage) des dérivés issus de déchets agricoles tels que l'alcool furfurylique et l'acétylfurane.

Dans toutes les réactions d'arylation d'hétéroaromatiques réalisées, nous avons utilisé les conditions décrites par Doucet et son équipe. qui consiste à l'emploi d'une quantité catalytique de 5 mol% du $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ en présence de 3 équivalents de carbonate de lithium (Li_2CO_3) au reflux du dioxane. La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous (**Schéma: I.49**):

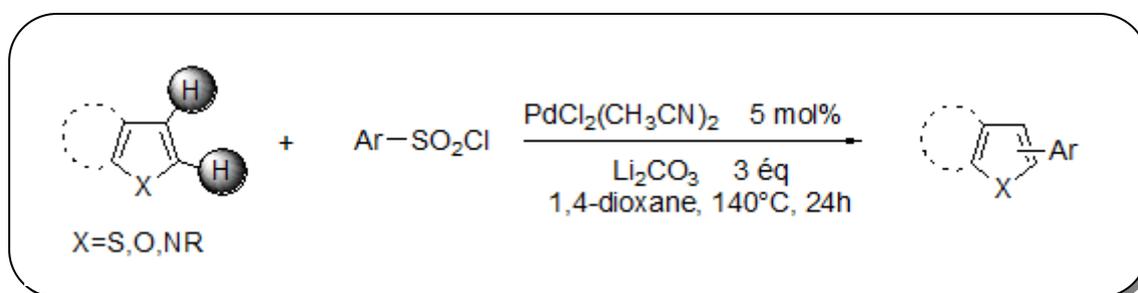


Schéma: I.49

I.8.1. Etude de la réactivité des chlorures de thiophène-3-sulfonyles vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées:

Dans le but de développer de nouveaux systèmes bis hétérocycliques, nous avons réalisé une réaction de couplage direct par action de quelques dérivés de chlorosulfonylaryles sur des hétéroarènes différemment substitués, sous les mêmes conditions rapportées par l'équipe de Doucet, ce qui nous a permis d'obtenir une arylation sélective en position α ou β de l'atome de soufre (**Schéma: I.50**).

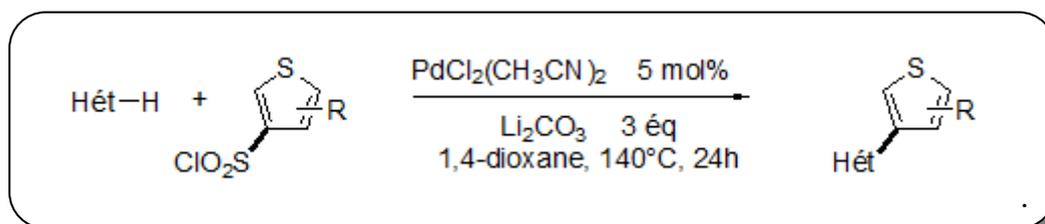


Schéma: I.50

I.8.1.1 Etude de la réactivité du chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle:

Le premier dérivé étudié dans la réaction de couplage direct est le chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle, il a été couplé à un ensemble d'hétéroaromatiques tels que le méthylpyrrole, le benzothiophène, ainsi que quelques dérivés du furane. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma: I.51**):

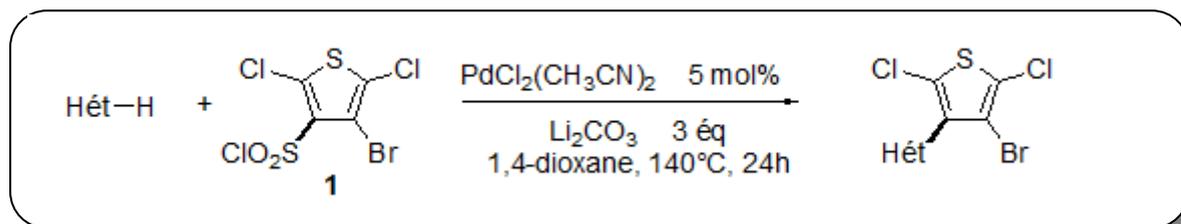


Schéma: I.51

Dans un premier lieu, nous avons étudié la réactivité du chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle avec les dérivés du pyrrole. Cet agent de couplage a montré une bonne réactivité avec le N-méthylpyrrole. Le produit de couplage **1a** arylé régiosélectivement en position α a été obtenu avec un rendement de 81%.

Ensuite, nous avons examiné la réactivité du substrat **1** avec les dérivés du furane tels que le 2-butylfurane, le 3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurane, et le 1-(furan-2-yl)propan-2-one qui ont donné les produits **2a**, **3a**, **4a** arylés également régiosélectivement en position α de l'hétéroarène avec des rendements compris entre 64-70%.

Puis la réactivité du substrat **1** a été testée avec le benzothiophène. Le produit **5a** issu d'une arylation en position β de l'atome du soufre a été obtenu avec un rendement correct de 47%, et un sous-produit issu très probablement d'une réaction d'homocouplage a été observé avec un rendement de 28%.

Il est à noter que lors de ces réactions des produits secondaires issus d'une réaction d'homocouplage ont été détectés par analyse GC, Masse et RMN ¹H avant purification avec des rendements compris entre (4% et 28%) pour cette série de réaction. Les résultats sont réunis dans le (**Tableau: I.1**).

Tableau: I.1: Produits et rendements obtenus par arylation directe du chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyl:

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt%
1				1a 81
2				2a 64
3				3a 70
4				4a 65
5				5a 47

❖ Rendement en produit pur

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) des composés obtenus sont en bon accord avec les structures proposées.

Le composé **1a** est caractérisé en RMN ¹H par la présence des signaux suivants:

- Les hydrogènes du noyau pyrrole apparaissent sous forme de deux triplets d'intégration 1H à 6.26 et 6.78 ppm avec des constantes de couplage de l'ordre de 2.3 et de 3.1 Hz. et de doublet de doublet d'intégration 1H à 6.22 ppm avec une constante de couplage $J=1.9$ et 3.6 Hz. Les protons du groupement CH₃ liés au noyau pyrrole apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.50 ppm.

Les composés **2a** et **4a** sont caractérisés en RMN ^1H par la présence des signaux suivants :

- Les deux protons du noyau furane apparaissent sous forme de doublets d'intégration 1H avec une constante de couplage $J= 3.3$ Hz entre 6.12 et 6.75 ppm.

Le composé **3a** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants:

- Les protons du noyau cyclohexane apparaissent sous forme de multiplets d'intégrations diverses dans une zone comprise entre 1.35 et 2.71 ppm. Les protons du méthyle aromatique, résonnent à 1.90 ppm sous forme de singulet d'intégration 3H, ceux du méthyle porté par le cyclohexyle apparaissent sous forme de doublet d'intégration 3H à 1.1 ppm avec une constante de couplage de $J=6,7$ Hz.

Le composé **5a** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants :

- Le proton du noyau thiophène apparait sous forme de singulet d'intégration 1H à 7.49 ppm. Les protons aromatiques apparaissent sous forme de multiplet d'intégration 1H dans une zone comprise entre 7.51 et 7.94 ppm, et de quintuplet d'intégration 2H à 7.61 ppm avec des constantes de couplage de $J= 5.3\text{Hz}$.

Les composés **1a**, **2a**, **3a**, **4a**, et **5a** sont caractérisés en RMN ^{13}C par la présence des signaux suivants :

- Les carbones tertiaires et quaternaires hybridés sp^2 et sp des noyaux aromatiques apparaissent dans la zone attendue entre 99.3 et 153.8 ppm. Le carbone du carbonyle résonne à 203.6 ppm, alors que les carbones hybridés sp^3 des groupements méthyles et méthylènes sont détectés à champ fort entre et 6.8 et 43.4 ppm.

I.8.1.2 Etude de la réactivité du chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle:

Ensuite nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité du substrat chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle avec des hétéroarènes tels que les furanes et les pyrroles. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma: I.52**):

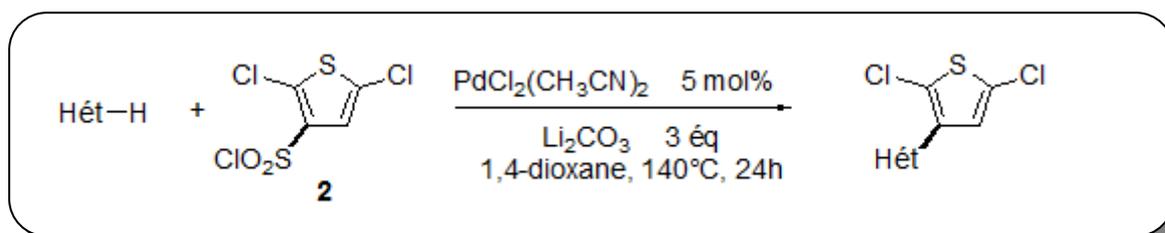


Schéma: I.52

Dans un premier temps nous avons testé la réactivité du substrat **2** le chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle avec le N-méthylpyrrole. Le produit **6a** issu d'une arylation en position α a été obtenu avec un rendement de 51%.

Après nous avons étudié la réactivité du substrat **2** avec des dérivés du furane comme le benzofurane qui donne le produit **8a** arylé en position α avec un rendement de 42%.

Nous avons constaté que les chlorures de dichlorothiophène-3-sulfonyles substitués seulement en positions **C-2** et **C-5** ont démontré une faible réactivité car ils n'ont pu être couplés qu'avec le N-méthylpyrrole et le benzofurane. Les autres hétéroarènes testés avec le substrat **2** se sont révélés complètement inactifs.

Il est à noter que lors de ces réactions des produits secondaires issus d'une réaction d'homocouplage ont été détectés par analyse GC, Masse et RMN ^1H avant purification avec des rendements compris entre (2% et 14%) pour cette série de réaction. Les résultats sont réunis dans le (**Tableau: 1.2**):

Tableau I.2: Produits et rendements obtenus par arylation directe du chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt%
1				51
2				traces
3				42

❖ Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées.

Le composé **6a** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants:

- Le proton du noyau thiophène apparait sous forme de singulet d'intégration 1H à 6.79.

Alors que les protons du noyau pyrrole apparaissent sous forme de doublets de doublets

d'intégration 1H à 6.27 et 6.73 ppm avec des constantes de couplage de l'ordre de 1.8 et 3.1 Hz, et un triplet d'intégration 1H à 6.22 ppm. Les protons groupement CH₃ lié au noyau pyrrole résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.59 ppm.

Le composé **8a** est caractérisé en RMN ¹H par la présence des signaux suivants :

- Le proton du noyau thiophène apparaît sous forme de doublet avec une constante de couplage de $J = 7.7$ Hz. Le proton du noyau furane apparaît sous forme de doublet d'intégration 1H avec une constante de couplage de $J = 7.7$ Hz dans une zone comprise entre 7.61 et 7.5 ppm. Les protons aromatiques apparaissent sous forme de deux multiplets d'intégration 2H dans une zone comprise entre 7.35 et 7.23 ppm.

Les composés **6a** et **8a** sont caractérisés en RMN ¹³C par la présence des signaux suivants :

- Les carbones hybridés sp² et sp apparaissent dans la zone comprise entre 104.8 et 153.8 ppm. Alors que le carbone du méthyle porté par l'azote résonne à 26.8 ppm.

I.8.1.3 Etude de la réactivité du chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyle:

En continuation de nos travaux nous avons étudié la réactivité du substrat chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyle avec des hétéroarènes, dans les mêmes conditions utilisées précédemment. La réaction est illustrée dans le (**Schéma: I.53**):

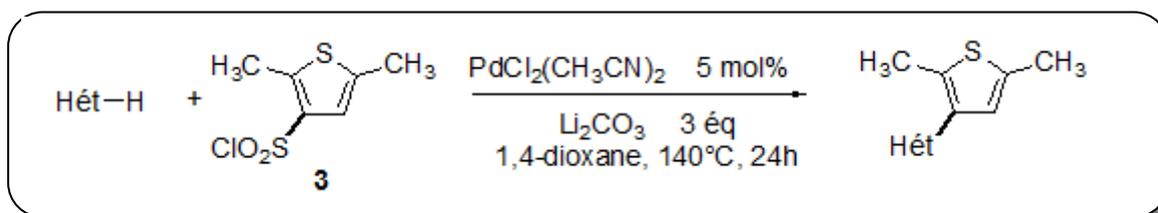


Schéma: I.53

Les résultats du couplage du substrat **3** ont montré une faible réactivité. En effet le chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyle n'a pu être couplé qu'avec le N-méthylpyrrole pour donner un rendement de 36% seulement en produit **9a** arylé en position α .

Il est à noter que lors de cette réaction un produit secondaire a été détecté par analyse GC, Masse et RMN ¹H avant purification. Les résultats sont réunis dans le (**Tableau: I.3**).

Tableau I.3: Produit et rendement obtenu par arylation directe du chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyl

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produit	Rdt%
1				36

❖ Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques du composé préparé est en bon accord avec la structure proposée.

Le produit **9a** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants:

- Le proton du noyau thiophène apparait sous forme d'un singulet d'intégration 1H à 6.58 ppm. Les protons du noyau pyrrole apparaissent sous forme de deux triplets d'intégration 1H à 6.68 et 6.19 ppm avec des constantes de couplage de $J = 2.3$ et 3.1 Hz respectivement et de doublet de doublet d'intégration 1H à 6.07 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 1.7 et 3.5 Hz. Les protons du groupement CH_3 liés au noyau pyrrole apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 5.52 ppm, tandis que ceux liés au noyau thiophène résonnent sous forme de deux singulets d'intégration 3H à 2.44 et 2.33 ppm respectivement.

Le composé **9a** est caractérisé en RMN ^{13}C par la présence des signaux suivants :

- Les carbones hybridés sp^2 et sp apparaissent dans la zone attendue entre 107.3 et 135.2 ppm.

I.8.1.4 Etude de la réactivité du 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle de méthyle:

Un bon nombre de produits arylés issus d'un couplage direct entre le 3-(chlorosulfonyl) thiophène-2-carboxylate de méthyle et des hétéroarènes tels que le pyrrole et des dérivés du furane ont été synthétisés pour la première fois. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma: I.54**):

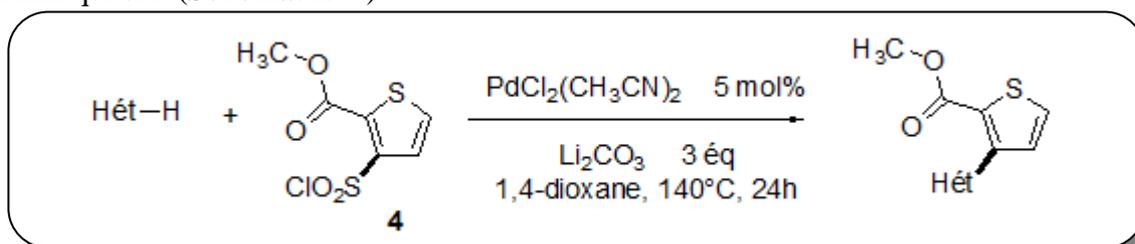


Schéma: I.54

Le 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle s'est révélé être un excellent partenaire de couplage. En effet dans des conditions standard le couplage du substrat **4** avec le N-méthylpyrrole s'effectue avec un rendement de 79% du produit **10a** arylé régiosélectivement en position α , avec les furanes diversément substitués le substrat **4** s'est révélé très réactif. Les produits arylés **11a**, **12a**, **13a**, et **14a** ont été obtenus avec des rendements compris entre 53 et 66%.

Il est à noter que lors de ces réactions des produits secondaires issus d'une réaction de homocouplage ont été détectés par analyse GC, Masse et RMN ^1H avec des rendements compris entre 5 et 23% avant purification. Les résultats sont réunis dans le (Tableau: I.4).

Tableau I.4: Produits et rendements obtenus par arylation directe du 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt%
1				10a 79
2				11a 66
3				12a 53
4				13a 65
5				14a 62

❖ Rendement en produit pur

Les spectres de la RMN ^1H des produits **10a**, **11a**, **12a**, **13a** et **14a** montrent des signaux similaires à ceux observés pour les composés qui portent les mêmes substituants (pyrroles et dérivés), la différence se situe au niveau du noyau thiophène.

Les protons du noyau thiophène résonnent sous forme de doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 5.1-5.4 Hz dans l'intervalle [7.74-7.46] ppm pour celui en α de l'atome de soufre, et entre 7.17 et 7.53 ppm pour le second, à l'exception du composé **12a** où ces deux protons résonnent sous forme de multiplet.

Pour tous les composés on observe un signal singulet d'intégration 3H attribué aux protons du méthyle du groupement ester entre 3.81 et 3.93 ppm.

En RMN du ^{13}C tous les signaux des C et CH aromatiques sont présents dans l'intervalle [107.3-156.8] ppm. Le carbone du carbonyle de la fonction ester apparaît vers 162 ppm, alors que celui de la fonction cétone résonne 203 ppm. Les autres signaux attribués au carbone hybridé sp^3 apparaissent à champ fort entre le 3.4 et 9.8 ppm, tandis que celui lié à l'oxygène du groupement ester, il résonne vers 52 ppm.

I.8.2 Etude de la réactivité de chlorure des thiophène-2-sulfonyles vis-à-vis des réactions de couplages pallado-catalysées:

Nous avons porté notre attention sur l'étude de la réactivité de chlorures des thiophène-2-sulfonyles avec quelques dérivés hétéroarènes tels les pyrroles et les furanes. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma: I.55**):

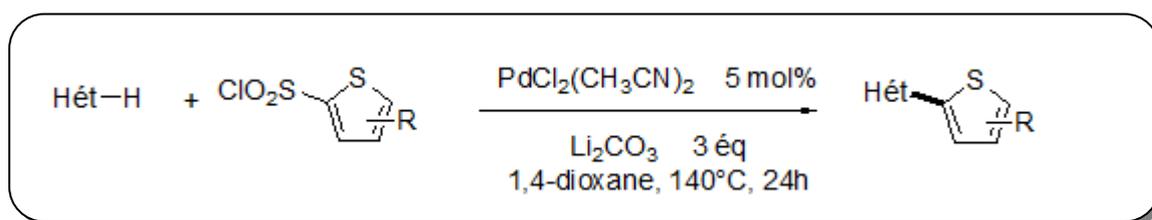


Schéma: I.55

Les substrats chlorures de thiophène-2-sulfonyle sont nettement moins réactifs que leurs précédents analogues. On peut noter une grande influence du groupement en position C-2 avec un ordre de réactivité suivant: H < Me < Br < Cl.

En effet le couplage entre le chlorure de 5-chlorothiophène-2-sulfonyl-1-benzyl-1H-pyrrole a permis de synthétiser un composé **19a** arylé en position α avec un rendement de 62%.

Il est à noter que lors de ces réactions des produits secondaires ont été détectés par analyse GC et RMN avant purification. Les résultats sont réunis dans le (**Tableau: I.5**):

Tableau I.5: Produits et rendements obtenus par arylation directe des substrats 5, 6, 7, et 8.

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt%
1				15a 42
2				16a 46
3				17a 55
4				18a 48
5				19a 62
6				20a traces
7				21a 37

❖ Rendement en produit pur

L'analyse des spectres RMN ¹H confirment les structures proposées.

Les signaux attribués aux protons portés par l'hétérocycle en position α du thiophène résonnent dans l'intervalle attendu et sont similaires à ceux observés précédemment, excepté pour le composé **19a** où on relève des signaux supplémentaires attribués aux protons du groupement phényle (Benzyle porté par l'azote).

Le spectre du composé **15a** présente les trois signaux attendus:

Un doublet d'intégration 1H à 7.25 ppm attribué au proton en position α du soufre avec une constante de couplage de 5.1 Hz, le proton en β sort sous forme d'un doublet dédoublé à 7.06 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 3.8 et 5.1 Hz, alors que en position C-**3** est le moins déblindé, il sort à 7.02 ppm d'intégration 1H et une constante de couplage de l'ordre de 3.8 Hz.

Pour le composé **16a** on observe également les signaux attendus avec l'apparition d'un signal sous forme de singulet celui des protons du méthyle en α du soufre d'intégration 3H à 2.43 ppm.

Les spectres des composés **17a**, **18a**, et **19a** porteurs d'un halogène en α du soufre sont similaires et présentent un signal d'intégration 1H attribué au proton vicinal de l'halogène qui résonne sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 4 Hz dans l'intervalles [7.39-7.45] ppm, alors que le second est plus déblindé et apparait entre 6.14 et 7.04 ppm avec une constante de couplage de couplage similaire.

Enfin le composé **21a** montre tous les signaux attendus. Ceux du thiophène résonnent sous forme de multiplets entre 7.18 et 7.35 ppm, les protons du noyau benzénique entre 7.09 et 7.80 ppm avec les multiplicités attendues, alors que les protons des méthyles sortent sous forme d'intégration 3H à 2.56 ppm pour le second.

Les spectres RMN ^{13}C des composés **17a**, **18a**, et **19a** montrent la présence de tous les pics attendus. On observe en particulier un déblindage important du carbone hybridé sp^3 lié à l'atome d'azote qui sort à 50.3 ppm, pour le composé **19a**.

Cette différence observée au signal du carbone du méthyle lié à l'azote est due très probablement à la présence du groupement phényle.

I.8.3. Etude de la réactivité des dérivés azotés possédant une fonction chlorosulfonyle vis-à-vis des réactions de couplages pallado-catalysées :

Nous avons examiné dans des conditions standard, la réactivité des dérivés azotés qui possèdent une fonction chlorosulfonyle comme partenaire de couplage dans les réactions d'hétéroarylation. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma: I.56**):

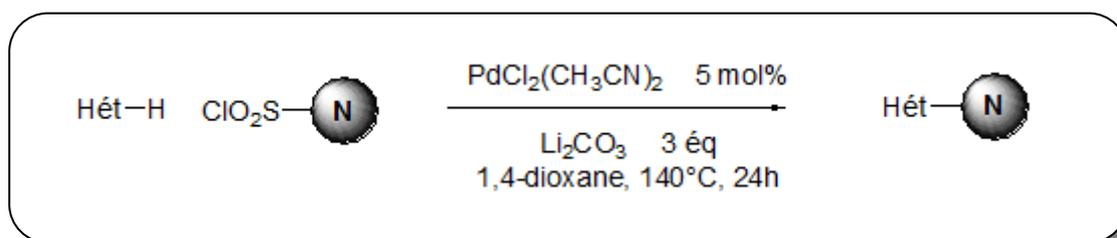


Schéma: I.56

En premier lieu le N-méthylpyrrole a été couplé avec le -5-(chlorosulfonyle)-1-méthylpyrrol-2-carboxylate de méthyle pour donner le composé bicyclique le dipyrrole **22a** arylé régiosélectivement en position α avec un rendement de 69%.

Ensuite, nous avons étendu nos investigations à l'utilisation du 3-(chlorosulfonyle)-pyridine comme partenaire de couplage. Le produit de couplage est obtenu avec un rendement moindre (31%) que le précédent.

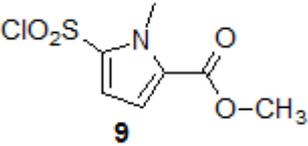
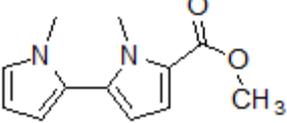
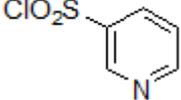
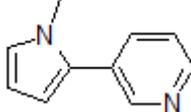
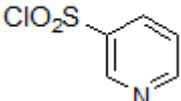
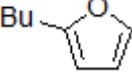
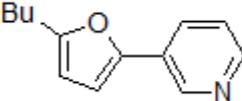
Le même composé a été utilisé en substituant le N-méthylpyrrole par le 2-butylfurane comme partenaire de couplage. Pour cette réaction on observe une chute dramatique du rendement, le composé bicyclique **24a** est obtenu avec un rendement de 12% seulement.

Cette diminution spectaculaire du rendement lors de l'utilisation de la 3-(chlorosulfonyle)-pyridine est très probablement liée à la nature du composé (absence du groupement activant ester) et la position du groupement sulfonyle qui est méta qui le rend moins réactif.

La présence de groupement butyle en position α du furane semble également avoir un effet "désactivant" sur la position α .

Il est à noter que lors de ces réactions des produits secondaires ont été détectés par analyse GC, Masse et RMN ¹H avant purification. Les résultats sont réunis dans le **Tableau: I.6**

Tableau: I.6 Produits et rendements obtenus par arylation directe des substrats 9 et 10.

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt%
1	 9		 22a	69
2	 10		 23a	31
3	 10	 Bu	 24a	12

❖ Rendement en produit pur

Les structures préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont RMN ¹H, RMN ¹³C, et sont en accord avec les structures proposées.

Le spectre de la RMN¹H du composé **22a** montre la présence des signaux suivants:

- Les protons aromatiques des deux noyaux pyrrole sont différenciables. Celui porteur du groupement ester montre deux signaux à 6.90 ppm pour le proton en α , le second apparaît à 6.85 ppm.
- Les signaux des protons du second cycle apparaissent à un champ moindre à 6.64 ppm sous forme de triplet d'intégration 1H avec une constante de couplage de l'ordre de 2.01 Hz et de doublet d'intégration 2H avec une constante de couplage de l'ordre de 2.2 Hz.

L'analyse spectrale du composé **22a** en RMN ¹³C montre l'existence des signaux suivants:

- Les carbones hybridés sp^2 , apparaissent dans la zone de 107.2, et 127.2 ppm, alors que les carbones quaternaires résonnent dans l'intervalle de [115.9-130.1] ppm. Les signaux assignés au carbone des groupements CH₃ résonnent à champ fort dans l'intervalle [35.0-51.1] ppm.

Les produits **23a** et **24a** sont caractérisés en RMN¹H par la présence des signaux suivants :

- Les protons du noyau pyridine des deux produits apparaissent sous forme de multiplet d'intégration 1H pour la plus part dans une zone comprise entre 8.88 et 7.25 ppm. Les deux protons du noyau furane présents dans le produit **24a** résonnent sous forme de doublets d'intégration 1H avec une constante de couplage $J= 3.2$ Hz à 6.62 et 6.07 ppm

respectivement. Les trois protons du noyau pyrrole du composé **23a** apparaissent sous forme de trois multiplets d'intégration 1H entre 6.08 et 6.91 ppm.

I.8.3.1 Synthèse du chlorure de 4-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzène-1-sulfonyle:

Afin de diversifier la réaction d'hétéroarylation directe, nous avons procédé à la synthèse d'une unité de pyrazole qui possède une fonction chlorosulfonyle, à partir de 3-méthyl-1-phénylpyrazole. L'utilisation de l'acide chlorosulfonique fournit le composé **25a** avec un rendement de 89%, dans lequel la fonction de chlorosulfonyle est présente d'une manière sélective en position *para*. La réaction est illustrée dans le (Schéma: I.57).

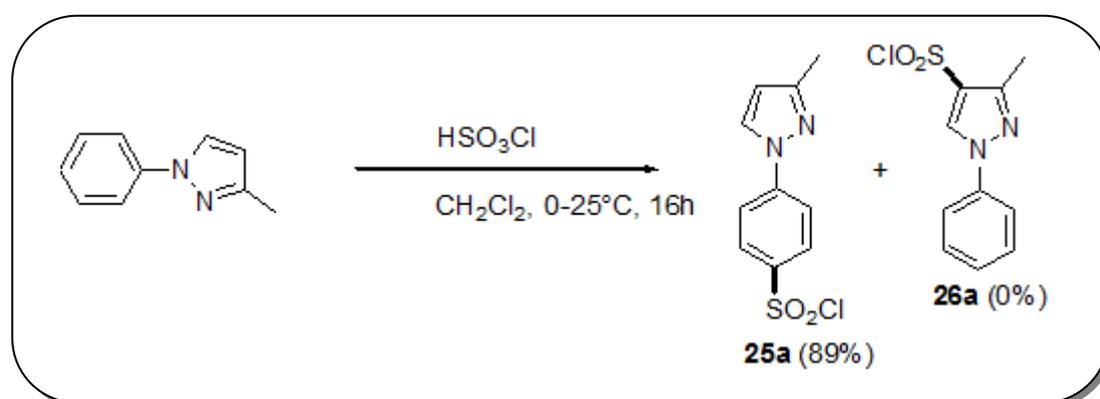


Schéma: I.57

La structure du chlorure de 4-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzène-1-sulfonyle a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (voir partie expérimentale) et sont conformes à celles attendues.

I.8.2.2 Utilisation du chlorure de 4-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzène-1-sulfonyle dans les réactions de couplage:

La synthèse du substrat chlorure de 4-(3-méthyl-pyrazol-1-yl)benzène-1-sulfonyle **25a** obtenu dans la réaction précédente nous a permis de développer une nouvelle voie synthétique qui pourrait fournir de nouveaux analogues triaryles. Il est important de noter qu'une telle structure de triaryle est analogue à celle de la N6022, qui est un inhibiteur efficace de la réductase de *S*-nitrosoglutathione^[68] (Figure: I.5). La réaction est illustrée dans le (Schéma: I.58).

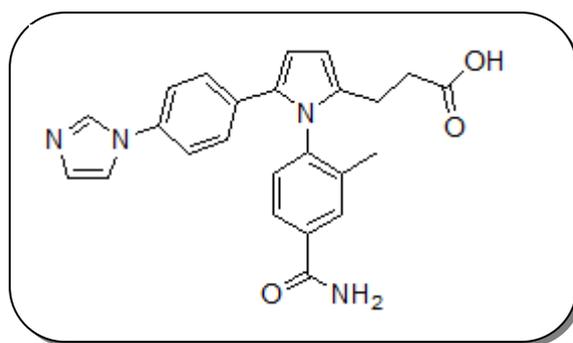


Figure: I.5

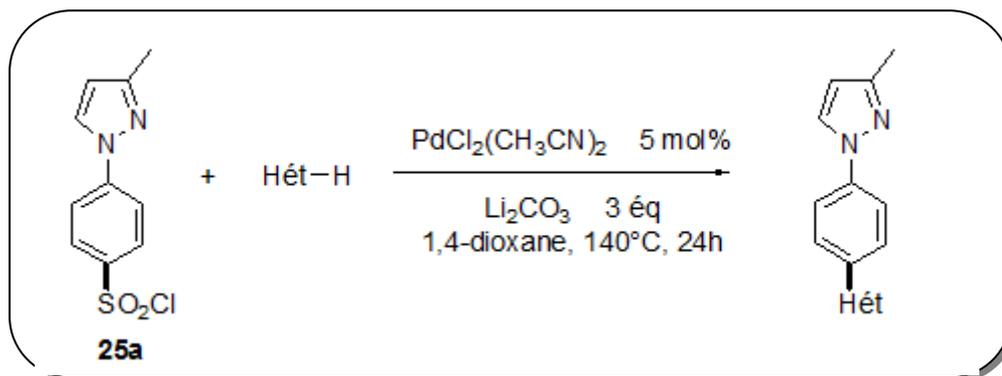
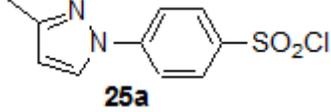
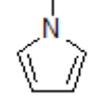
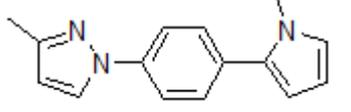
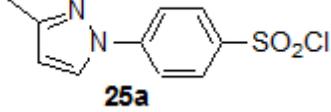
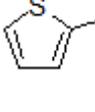
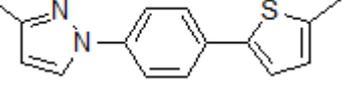


Schéma: I.58

Un ensemble d'hétéroarènes différemment substitués ont subi un couplage direct par le substrat **25a** dans les conditions standard. Le premier exemple est l'arylation du 1-méthylpyrrole qui a eu lieu en position **C-2**, permettant la formation d'un composé triaryle **27a** avec un rendement de 72%. Le second est l'arylation du méthylthiophène qui s'est produite en position **C-5** pour donner le produit désiré **28a** avec un rendement de 63%. Les résultats sont réunis dans le **Tableau: I.7**.

Tableau: I.7 Produits et rendements obtenus par arylation directe du substrat **25a**

Entrée	Agent de couplage	Hét	Produits	Rdt %
1				72
2				63

❖ Rendement en produit pur

Les données de la RMN du proton des produits **27a** et **28a** sont en bon accord avec les structures proposées.

Les deux produits **27a** et **28a** sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

- Les protons caractéristiques du noyau pyrazole apparaissent sous forme de deux doublets d'intégration 1H à environ 7.82 ppm pour celui en α de l'azote et dans l'intervalle [6.26-6.74] ppm pour le second proton avec une constante de couplage de l'ordre de 2.5 Hz.
- Les quatre protons aromatiques du noyau benzénique apparaissent sous forme de deux doublets d'intégration 2H entre 7.47 et 7.69 ppm.
- Les protons des méthyles apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H entre 2.39 et 2.54 ppm, alors que celui porté par l'azote résonne sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.68 ppm.
- En effet les trois protons du noyau pyrrole présents dans la structure du produit **27a** apparaissent sous forme d'un triplet à 6.23 ppm d'intégration 1H avec une constante de couplage de $J = 3.0$ Hz et un multiplet d'intégration 2H entre 6.28 et 6.26 ppm.
- Les protons du noyau thiophène (produit **28a**) apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 1H à 7.07 ppm, suivi d'un doublet d'intégration 1H à 7.21 avec une constante de couplage de 1.5 Hz.

L'analyse spectrale des composés **27a** et **28a** en RMN ^{13}C montre les signaux suivants :

- Les carbones hybridés sp^2 et sp apparaissent à champ magnétique faible dans la zone [107.6-150.6] ppm,
- Les signaux assignés au carbone des groupements CH_3 résonnent à champ fort dans l'intervalle [13.7-35.0] ppm.

I.8.4 Arylation directe sur le groupement C-Br des produits diaryles :

La régiosélectivité de l'hétéroarylation pallado-catalysée à partir de chlorure d'hétéroarènesulfonyles observée montre que pour les composés **17a-20a** le groupement halogène ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) en position α du soufre demeure intacte. Nous avons donc envisagé de procéder à une deuxième arylation pallado-catalysée mais en introduisant quelques modifications. Le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ est remplacé par le $\text{PdCl}_2(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, le Li_2CO_3 est remplacée par une base plus forte le KOAc et le dioxane par le DMA à 150°C . (**Schéma: I.59**).

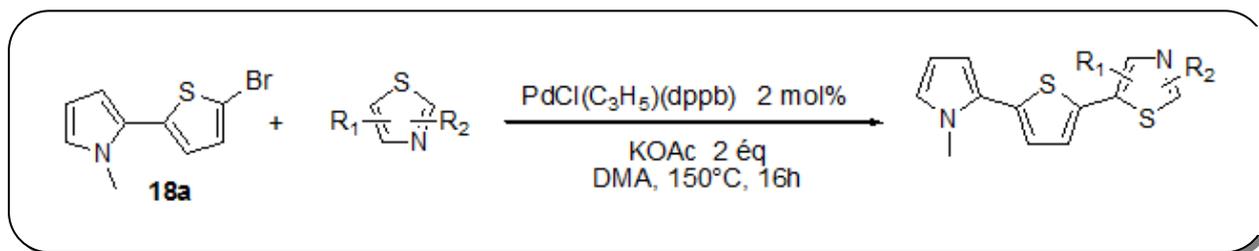


Schéma I.59

Le premier composé triaryle préparé **29a** obtenu avec un rendement de 78% est issu d'un couplage pallado-catalysées entre le composé **18a** préparé précédemment et le dérivé 2-éthyl-4-méthylthiazole. Le second produit a été préparé par une réaction de couplage entre le composé **18a** et le dérivé 2-isobutylthiazole. Cette réaction a conduit au composé **30a** avec un rendement de 82%. Les résultats sont réunis dans le **Tableau: I.8**.

Tableau: I.8 Produits et rendements obtenus par arylation directe du produit 18a

Entrée	Agent de couplage	Hét.	Produits	Rdt %
1				29a 78
2				30a 82

❖ Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques RMN ¹H et RMN ¹³C ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées.

Les composés **29a**, et **30a** caractérisés en RMN du proton par la présence des signaux suivants:

- Les trois protons du noyau pyrrole apparaissent sous forme de triplet et de doublet de doublet dans une zone comprise entre 6.17 et 6.73 ppm.
- Les deux hydrogènes du noyau thiophène apparaissent sous forme de deux doublets d'intégration 1H entre 6.92 et 7.07 ppm respectivement avec une constante de couplage de l'ordre de 3.8 et de 3.7 Hz.
- Le proton du noyau thiazole du composé **30a** apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 1H à 7.70 ppm.

- Les protons des groupements alkyles portés par les noyaux thiazole et pyrrole sont également présents.

L'analyse spectrale des composés **29a** et **30a** en RMN ^{13}C montre la présence des signaux suivants :

- Les signaux situés à champ magnétique faible assignés aux carbones hybridés sp^2 et sp apparaissent entre 126.6 et 169.9 ppm. Alors que les carbones hybridés sp^3 des groupements alkyles résonnent dans l'intervalle [14.2-42.4] ppm, celui des carbone porté par le méthyle lié à l'azote résonne vers 34.5 ppm.

I.8.5 Mécanisme proposé pour les réactions d'hétéroarylation pallado-catalysées à partir de chlorures d'hétéroarènesulfonyles :

Bien que le mécanisme précis des réactions d'hétéroarylation directe pallado-catalysées des hétéroarènes ne soit pas encore complètement élucidé, nous avons proposé un mécanisme raisonnable pour ce type de réactions.

Basé sur les travaux rapportés par Dong et son équipe, ^[69] nous supposons que la première étape pourrait être une addition oxydante du chlorure d'hétéroarylsulfonyle sur le palladium (II) pour donner l'intermédiaire **A**, qui subit à son tour un départ du groupement SO_2 pour former l'aryle-palladium (IV) (espèce **B**).

Une réaction de palladation électrophile sur le thiophène se produit en position β pour conduire à l'intermédiaire **C**, tandis que la même réaction se produit en position α avec les pyrroles et les furanes pour former l'intermédiaire **E**. Puis vient le rôle de la base qui assure un processus de réaromatisation pour conduire aux intermédiaires **D** et **F**. Ces derniers subissent une réaction d'élimination réductrice pour donner les produits désirés, ainsi que la régénération du palladium (II).

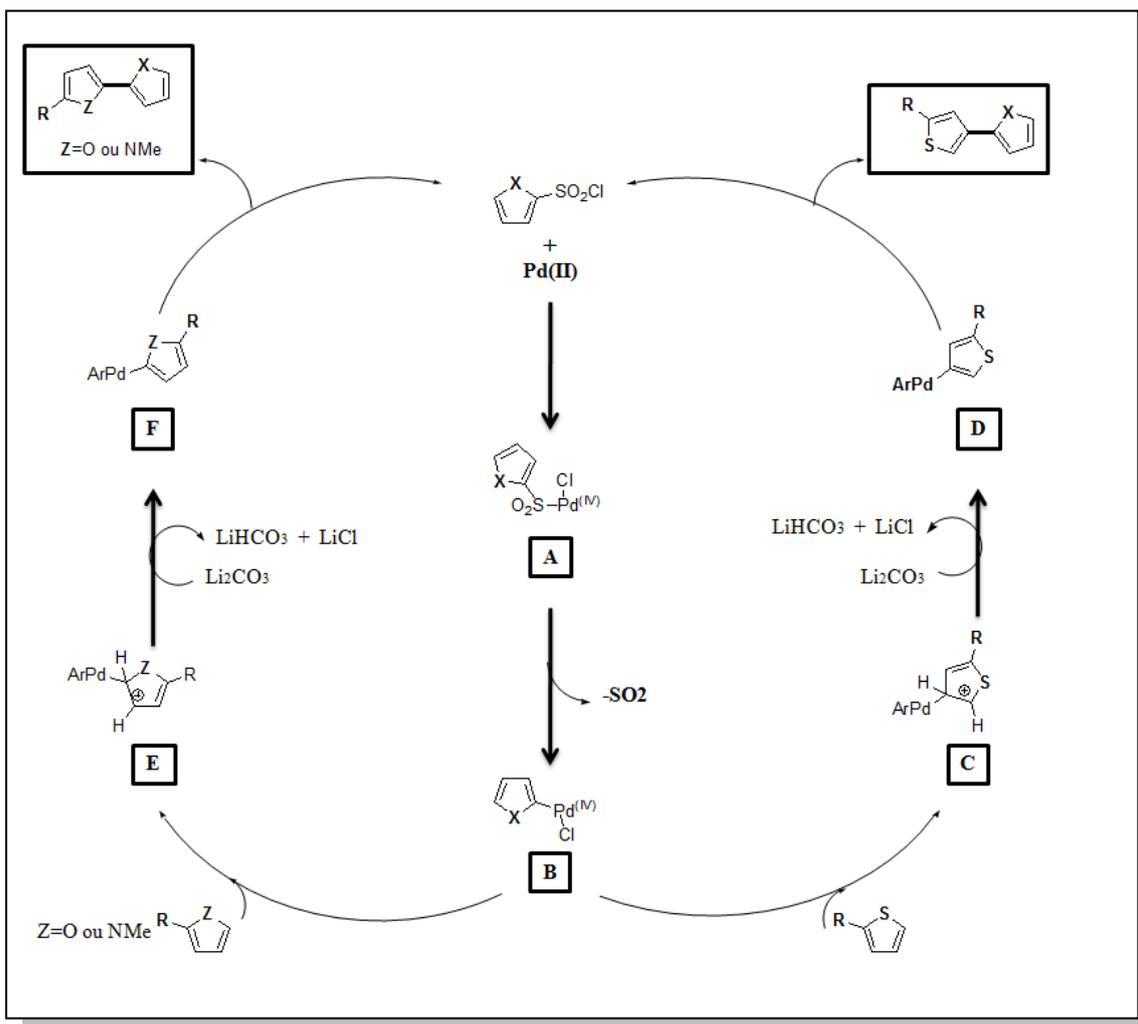


Schéma: I.60: Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'arylation directe des hétéroarènes par des chlorures d'hétéroarènesulfonyles

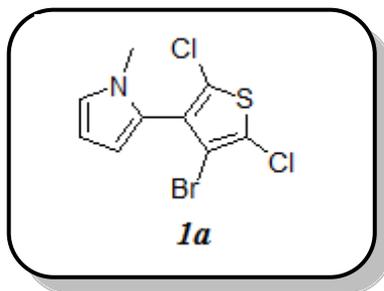
I.9 CONCLUSION

En conclusion, de ce chapitre, nous avons décrit une nouvelle méthodologie d'hétéroarylation directe pallado-catalysée de certains chlorures d'hétéroarènesulfonyles sur une grande variété de composés hétéroaromatiques comme les furanes, les thiophènes, les thiazoles, et les pyrroles en utilisant une quantité de catalyseur de 5 mol% du PdCl₂(CH₃CN)₂ et de 3 équivalents de Li₂CO₃ dans le 1-4dioxane à 140°C pendant 24 heures. A l'issue de cette réaction les produits de couplage désirés ont été obtenus avec des rendements modérés à élevés.

Enfin, nous avons évoqué la synthèse de systèmes triaryles par une seconde hétéroarylation directe des thiazoles avec des produits diaryles possédant une fonction C-Br, en présence d'une quantité catalytique de 2 mol% du PdCl(C₃H₅) (dppb) en présence de KOAc comme base dans le DMA a une température de 150°C.

PARTIE EXPERIMENTALE

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)-1-méthylpyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, 1-méthyl-pyrrole (1 mmol), Li_2CO_3 (3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mol%), chlorure du 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (2 mmol) et le dioxane (1.5 ml). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrCl}_2\text{NS}$

Masse moléculaire: 311.02g.mole^{-1}

Rendement=81 %

Huile

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.78 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.9$ et 3.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H).

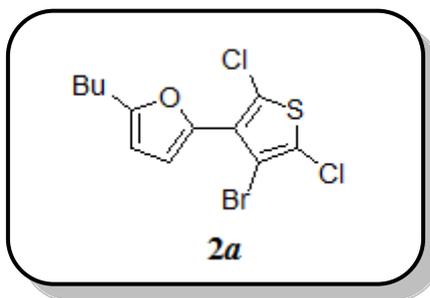
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 132.0, 126.6, 123.8, 123.5, 123.0, 114.0, 111.5, 107.9, 34.4.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 34.76, H 1.94

Trouvée : C 34.85, H 2.07

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)-5-butylfurane



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 2-n-Butylfurane (0.124 g, 1 mmol), chlorure du 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.396 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol), et le 1,4-dioxane (2 ml). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{OS}$

Masse moléculaire: 354.08g.mole⁻¹

Rendement=64%

Huile

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (sext. , J = 7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

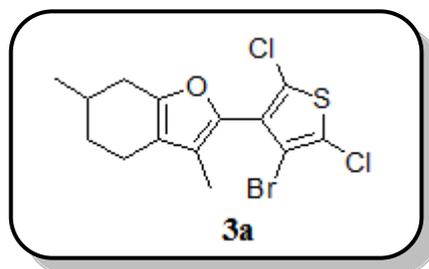
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 150.4, 136.5, 122.1, 116.9, 116.3, 105.3, 103.5, 99.3, 23.1, 20.8, 15.3, 6.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 40.71, H 3.13:

Trouvée : C 40.82, H 3.36.

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurane:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre menthofurane (0.150 g, 1 mmol), chlorure du 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.396 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{OS}$

Masse moléculaire: 380.12g.mole^{-1}

Rendement=70%

Huile

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (dd, $J = 5.1$ and 16.4 Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.1 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

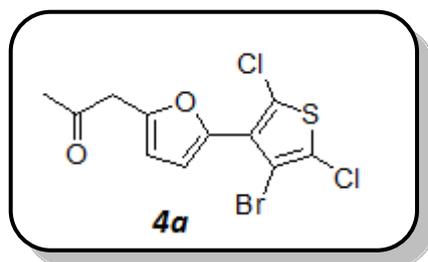
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.7, 138.4, 130.6, 125.9, 123.2, 121.0, 118.5, 112.8, 31.5, 31.2, 29.6, 21.6, 20.2, 9.3.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 44.24, H 3.45

Trouvée : C 44.37, H 3.56.

1-(5-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)furan-2-yl)propan-2-one:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-(Furan-2-yl)propan-2-one (0.124 g, 1 mmol), chlorure du 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.396 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2\text{S}$

Masse moléculaire: $354.04.\text{mole}^{-1}$

Rendement=70%

Huile

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

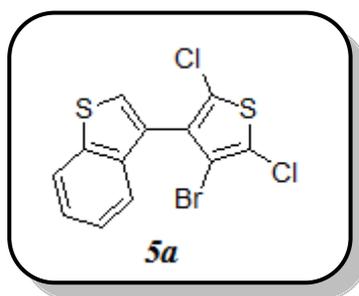
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.6, 148.9, 144.8, 128.6, 124.2, 124.1, 112.7, 110.4, 109.7, 43.4, 29.4.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 37.32, H 1.99.

Trouvée : C 37.59, H 1.81.

3-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)benzo[b]thiophène:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre benzothiophène (0.134 g, 1 mmol), chlorure du 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.396 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{S}_2$

Masse moléculaire: $364.10.\text{mole}^{-1}$

Rendement=70%

Huile

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94-7.91 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H).

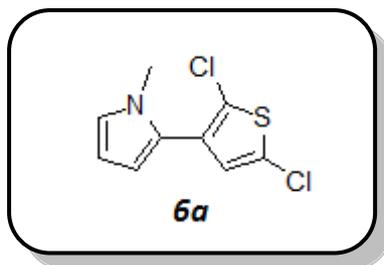
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.6, 137.4, 133.5, 128.1, 128.1, 128.0, 124.7, 124.4, 123.6, 123.2, 122.8, 112.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 39.59, H 1.38.

Trouvée : C 39.79, H 1.12.

2-(2,5-Dichlorothiophèn-3-yl)-1-méthylpyrrole:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), chlorure de 2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.251 g, 1 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: C₉H₇Cl₂NS

Masse moléculaire: 232.12.mole⁻¹

Rendement=51%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.79 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.8 and 3.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 1.8, 3.1 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

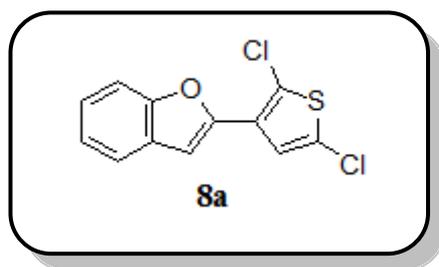
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 130.8, 127.9, 126.1, 125.1, 124.1, 123.5, 110.6, 107.9, 34.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 46.57, H 3.04.

Trouvée : C 46.71, H 3.32.

2-(2,5-Dichlorothiophèn-3-yl)benzofurane:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre benzofurane (0.118 g, 1 mmol) chlorure de 4-bromo-2,5-dichlorothiophène-3-sulfonyle (0.396 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{OS}$

Masse moléculaire: $269.14.\text{mole}^{-1}$

Rendement=42%

Huile

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H).

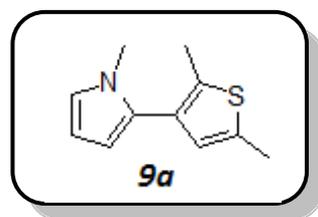
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 148.9, 128.7, 128.3, 127.1, 125.1, 125.0, 123.2, 122.5, 121.3, 111.2, 104.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 53.55, H 2.25.

Trouvée : C 53.81, H 2.37.

2-(2,5-Diméthylthiophèn-3-yl)-1-méthylpyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), chlorure de 2,5-diméthylthiophène-3-sulfonyle (0.211 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$

Masse moléculaire: $191.29 \text{ g.mole}^{-1}$

Rendement=36%

Huile

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.68 (t, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.19 (t, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 (dd, $J = 1.7$ and 3.5 Hz , 1H), 5.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

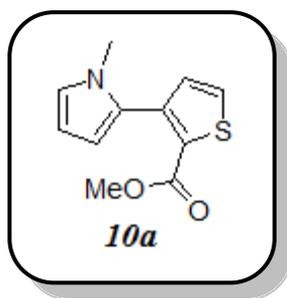
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.2, 134.8, 129.8, 128.8, 127.4, 122.0, 109.0, 107.3, 34.5, 15.3, 14.0.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 69.07, H 6.85.

Trouvée : C 69.33, H 7.05.

3-(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (0.241 g, 1 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: C₁₁H₁₁NO₂S

Masse moléculaire: 221.27g.mole⁻¹

Rendement=79%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

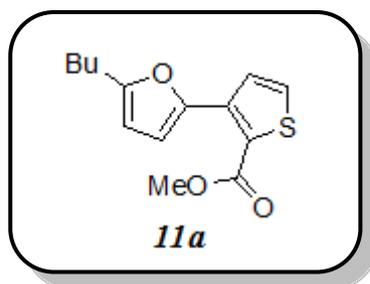
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.0, 139.5, 132.2, 131.9, 130.0, 128.4, 127.3, 123.2, 109.6, 107.5, 52.0, 34.4.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 59.71, H 5.01.

Trouvée : C 59.87, H 5.28.

3-(5-butylfuran-2-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 2-n-Butylfurane (0.124 g, 1 mmol), 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (0.289 g, 1.2 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: C₁₄H₁₆O₃S

Masse moléculaire: 264.34 g.mole⁻¹

Rendement=66%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.26 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (sext. , *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

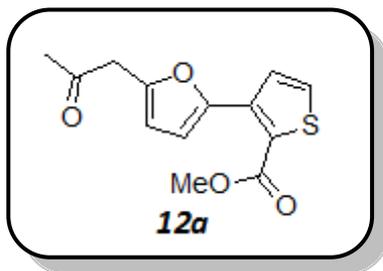
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4, 156.8, 147.3, 137.2, 130.1, 128.5, 122.8, 113.9, 107.5, 52.0, 30.2, 27.9, 22.3, 13.9.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 63.61, H 6.10.

Trouvée : C 63.85, H 6.27.

3-(5-(2-oxopropyl)furan-2-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-(Furan-2-yl)propan-2-one (0.124 g, 1 mmol), 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (0.289 g, 1.2 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: C₁₃H₁₂O₄S

Masse moléculaire: 264.30.mole⁻¹

Rendement= 53%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

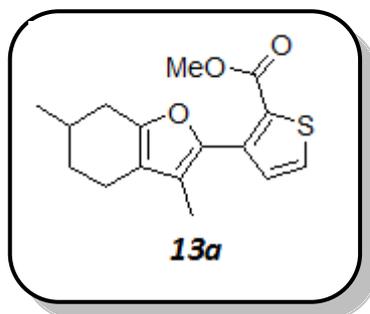
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 203.5, 162.2, 148.7, 148.1, 136.4, 130.2, 128.5, 123.9, 113.9, 110.8, 52.0, 43.4, 29.1.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 59.08, H 4.58.

Trouvée : C 59.26, H 4.81.

3-(3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle:



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre menthofurane (0.150 g, 1 mmol), 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (0.289 g, 1.2 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute C₁₆H₁₈O₃S

Masse moléculaire: 290.38 g.mole⁻¹

Rendement=65%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 5.4 and 16.5 Hz, 1H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.1 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

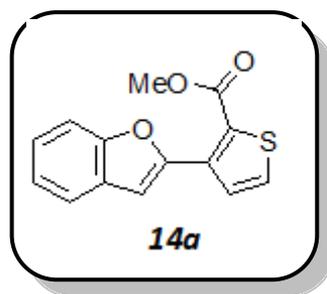
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.1, 150.6, 142.0, 137.2, 130.2, 129.9, 126.5, 119.9, 119.2, 52.0, 31.4, 31.3, 29.6, 21.6, 20.2, 9.8

Analyse élémentaire:

Calculée : C 66.18, H 6.25.

Trouvée : C 66.42, H 6.39.

3-(benzofuran-2-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre benzofurane (0.118 g, 1 mmol), 3-(chlorosulfonyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (0.289 g, 1.2 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

Masse moléculaire: 258.29g.mole⁻¹

Rendement=62%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.4$, and 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 1.5$, 7.1 and 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

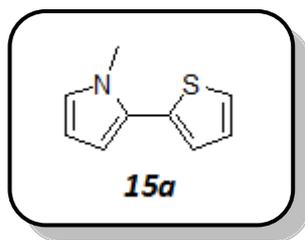
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.1, 154.3, 150.2, 136.4, 130.3, 129.4, 129.2, 126.5, 125.2, 122.9, 121.8, 111.0, 108.8, 52.2.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 65.10, H 3.90.

Trouvée : C 65.31, H 4.17.

1-Méthyl-2-(thiophèn-2-yl)pyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), Chlorure de thiophène-2-sulfonyle (0.182 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NS}$

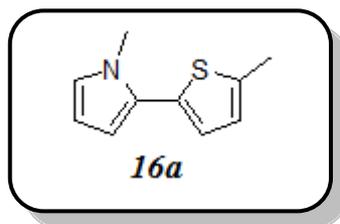
Masse moléculaire: 163.24 g.mole⁻¹

Rendement= 42%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 3.8$ and 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.16 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

1-Méthyl-2-(5-méthylthiophèn-2-yl)pyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), Chlorure de 5-méthylthiophène-2-sulfonyle (0.182 g, 1 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (7/3).

Formule brute: C₁₀H₁₁NS

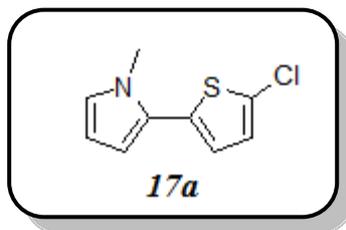
Masse moléculaire: 177.27 mole⁻¹

Rendement: 46%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

2-(5-Chlorothiophèn-2-yl)-1-méthylpyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), Chlorure de 5-chlorothiophène-2-sulfonyle (0.217 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (8/2).

Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNS}$

Masse moléculaire: 197.68.mole⁻¹

Rendement=55%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.6$ and 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 2.6$ and 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

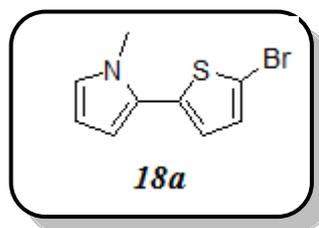
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 142.1, 138.6, 131.6, 130.2, 128.1, 127.0, 119.0, 108.7, 35.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 54.68, H 4.08.

Trouvée : C 54.89, H 3.83.

2-(5-Bromothiophèn-2-yl)-1-méthylpyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), Chlorure de 5-bromothiophène-2-sulfonyle (0.217 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (6/4).

Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNS}$

Masse moléculaire: 242.13 g.mole⁻¹

Rendement=48%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.9$ and 4.1 Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 2.6$ et 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

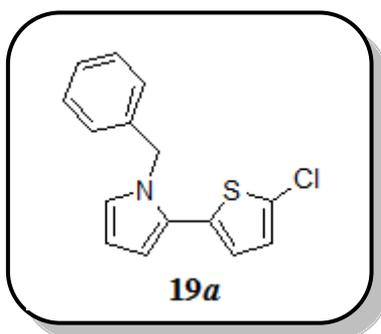
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 145.2, 132.3, 130.6, 130.2, 128.1, 121.2, 119.0, 108.7, 35.8.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 44.64, H 3.33.

Trouvée : C 44.97, H 3.12.

1-Benzyl-2-(5-chlorothiophèn-2-yl)pyrrole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Benzylpyrrole (0.314 g, 2 mmol), Chlorure de 5-bromothiophène-2-sulfonyle (0.217 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (8/2).

Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNS}$

Masse moléculaire: 273.78 g.mole⁻¹

Rendement=62%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.26 (m, 5H), 7.1 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.14 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.09 (s, 2H).

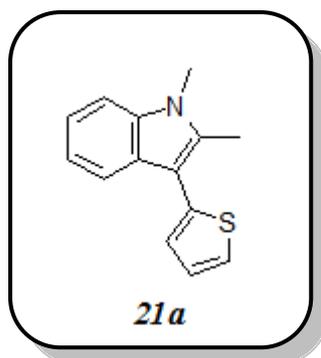
RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 137.4, 136.6, 134.2, 128.9, 128.7, 128.6, 126.8, 126.6, 120.7, 108.3, 106.9, 106.7, 50.3.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 65.81, H 4.42.

Trouvée : C 66.07, H 4.6.

1,2-Diméthyl-3-(thiophène-2-yl)-indole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1,2-Diméthylindole (0.290 g, 2 mmol), Chlorure de thiophène-2-sulfonyle (0.182 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (7/3).

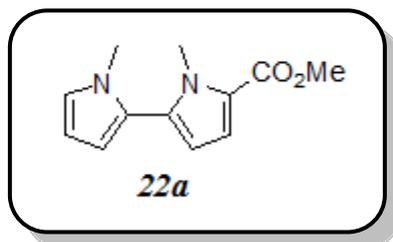
Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$

Masse moléculaire: $273.78 \text{ g.mole}^{-1}$

Rendement=37%

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, J $\frac{1}{4}$ 7.8 Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 2H), 7.22 (ddd, J $\frac{1}{4}$ 0.9, 7.1 and 8.0 Hz, 1H), 7.11–7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, J $\frac{1}{4}$ 0.9 and 3.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56(s, 3H).

1,1'-diméthyl-1H,1'H-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate de méthyle



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), 5-(chlorosulfonyl)-1-méthylpyrrole-2-carboxylate de méthyle (0.238 g, 1 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (7/3).

Formule brute: C₁₂H₁₄N₂O₂

Masse moléculaire: 218.26.mole⁻¹

Rendement=69%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

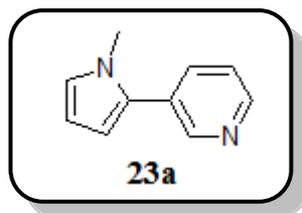
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 130.1, 128.1, 127.6, 122.5, 120.3, 116.8, 115.9, 107.4, 107.2, 51.1, 36.8, 35.0.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 66.04, H 6.47.

Trouvée : C 66.14, H 6.63.

3-(1-Méthylpyrrol-2-yl)pyridine



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), chlorure de pyridine-3-sulfonyle (0.178 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (6/4).

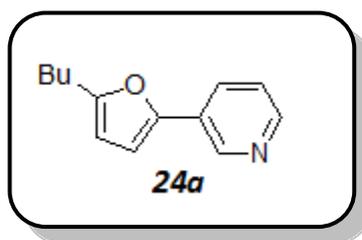
Formule brute: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$

Masse moléculaire: 158.2 g.mole⁻¹

Rendement=31%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.66-8.65 (m, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

3-(5-Butylfuran-2-yl)pyridine



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 2-n-Butylfurane (0.186 g, 1.5 mmol), chlorure de pyridine-3-sulfonyle (0.178 g, 1 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (6/4).

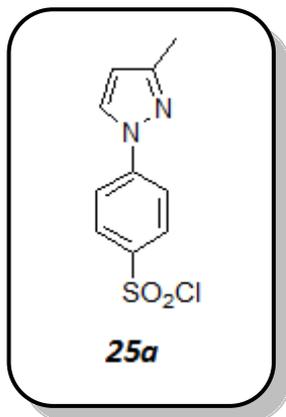
Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$

Masse moléculaire: 201.26 g.mole⁻¹

Rendement=12%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.88 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.62 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.4 Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Chlorure de 4-(3-méthyl-1H-pyrazol-1-yl)benzene-1-sulfonyl



Mode opératoire:

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 5 ml d'acide chlorosulfurique (HSO_2Cl) et 5 ml de dichlorométhane (CH_2Cl_2) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 10 mmol (1,58 g) du 3-méthyl-1-phénylpyrazole. Lorsque l'addition est terminée on laisse le mélange à la température ambiante durant 16 h. Une fois la réaction terminée on verse le mélange réactionnel lentement sur de la glace et on laisse sous agitation durant 15 minutes. Le précipité formé est alors filtré et séché à l'air libre.

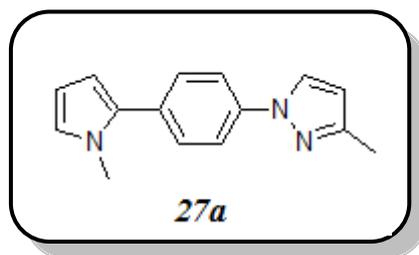
Formule brute: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

Masse moléculaire: 256.71 mole^{-1}

Rendement: 89%

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

3-Méthyl-1-(4-(1-méthylpyrrol-2-yl)phényl)pyrazole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 1-Méthylpyrrole (0.162 g, 2 mmol), chlorure de 4-(3-méthylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyle (0.257 g, 1 mmol), Li₂CO₃ (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le PdCl₂(CH₃CN)₂ (12.9 mg, 0.05 mmol). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (9/1).

Formule brute: C₁₅H₁₅N₃

Masse moléculaire: 237.31g.mole⁻¹

Rendement=72%

Solide blanc.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.28-6.26 (m, 2H), 6.23 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

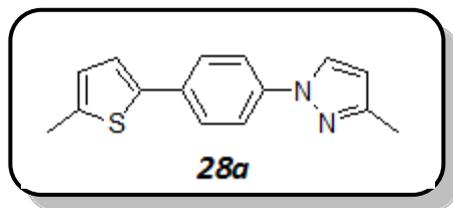
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.5, 138.7, 133.6, 131.0, 129.4, 127.2, 123.8, 118.7, 108.7, 107.8, 107.6, 35.0, 13.7.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 75.92, H 6.37.

Trouvée : C 76.14, H 6.59.

3-Méthyl-1-(4-(5-méthylthiophèn-3-yl)phényl)pyrazole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 2-Méthylthiophène (0.196 g, 2 mmol), chlorure de 4-(3-méthylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyle (0.257 g, 1 mmol) Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (8/2).

Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$

Masse moléculaire: 254.09.mole⁻¹

Rendement=63%

Solide blanc

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.6, 141.1, 140.8, 138.8, 134.0, 127.4, 127.1, 124.5, 119.1, 118.0, 107.6, 15.5, 13.7.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 70.83, H 5.55.

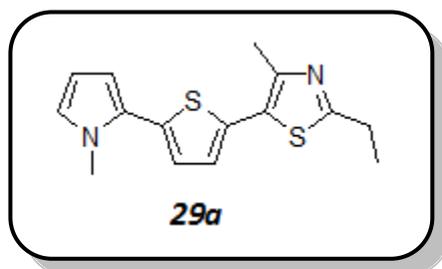
Trouvée : C 71.12, H 5.41.

Préparation du PdCl(C₃H₅)(dppb):

Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk de 40 ml muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte (sous argon) sont introduits dans l'ordre [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (182 mg, 0,5 mmol), dppb (426 mg, 1 mmol), et 10 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une fois la réaction terminée le solvant est ensuite éliminé sous vide

2-Ethyl-4-méthyl-5-(5-(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophèn-2-yl)thiazole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, le 2-(5-bromothiophèn-2-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole (1 mmol), KOAc (2 mmol), PdCl(C₃H₅) (dppb) (2 mol%), 2-éthyl-4-méthylthiazole (2 mmol) et le DMAc (2 ml). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C. Le solvant est évaporé sous vide puis le solide est chromatografié sur colonne de gel silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (5/5).

Formule brute: C₁₅H₁₆N₂S₂

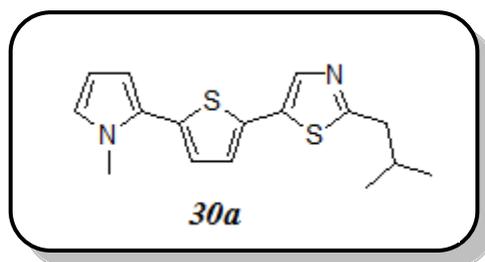
Masse moléculaire: 288.08 mole⁻¹

Rendement=78%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.4 and 3.0 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

2-Isobutyl-5-(5-(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophèn-2-yl)thiazole



Mode opératoire:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre 2-(5-Bromothiophèn-2-yl)-1-méthylpyrrole (0.242 g, 1 mmol), 2-isobutylthiazole (0.212 g, 1.5 mmol), KOAc (0.194 g, 2 mmol), DMA (3 ml) et le PdCl(C₃H₅)(dppb) (12.1 mg, 0.02 mmol). Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide et les résidus obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice. Avec un mélange de Pentane/ éther (6/4).

Formule brute: C₁₆H₁₈N₂S₂

Masse moléculaire: 302.45g.mole⁻¹

Rendement=78%

Huile

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 1.9 and 2.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.7 and 3.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 137.5, 135.0, 132.1, 131.7, 126.6, 125.6, 125.1, 124.6, 110.4, 108.2, 42.4, 35.4, 29.8, 22.3.

Analyse élémentaire:

Calculée : C 63.54, H 6.00.

Trouvée : C 63.82, H 5.79.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [2] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [3] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [4] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
- [5] Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Heterocycles.* **1990**, *30*, 303.
- [6] S. Baba, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
- [7] L. M. Espinoza-Fonseca, *Theor. Biol. Med. Modell.* **2005**, *2*, 38.
- [8] K. Kikuchi, S. Hibi, H. Yoshimura, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara, T. Yamauchi and M. Nagai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 619.
- [9] B. Saoudi, A. Debache, J.F. Soulé. *Doucet, RSC Adv.* **2015**, *5*, 65175.
- [10] H. Yoshimura, K. Kikuchi, S. Hibi, K. Tagami, T. Satoh, T. Yamauchi, A. Ishibahi, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara and M. Nagai, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2929.
- [11] T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5272.
- [12] D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072.
- [13] P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822.
- [14] A. Voutchkova, A. Coplin, N.-E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312.
- [15] C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.
- [16] J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.
- [17] F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
- [18] S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2579.
- [19] (a) S. Oi, Y. Ogino, S. Fukita, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *10*, 10783.

- (b) S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113.
- (c) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 6115.
- (d) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *11*, 2299.
- (e) F. Pozgan, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1737.
- (f) P. Arockiam, V. Poirier, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1871.
- [20] J. C. Lewis, S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *1*, 35.
- [21] J. C. Lewis, A. M. Berman, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493.
- [22] S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.
- [23] J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733.
- [24] K. I. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2004**, 1926.
- [25] B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644.
- [26] S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *71*, 467.
- [27] D. Zha, F. Yang, J. Lan, L. Yang, G. Gao, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296.
- [28] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [29] R. J. P. Corriu, J. P. J. Mase, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [30] M. Yamamura, I. Moritani, S. I. J. Murahashi, *Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 39.
- [31] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [32] K. Sonogashira, *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*: F. Diederich, P. J. Stang, Ed. Wiley-VCH: Weinheim. **1998**, 203.
- [33] E. I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.

- [34] N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E. I. Negishi, *Tetrahedron. Lett.* **1978**, *12*, 1027.
- [35] S. Baba, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
- [36] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
- [37] C. J. Salomou, G. O. Davelou, O. A. Uascarchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9220.
- [38] R. E. Malezka, I. Terstiege, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622.
- [39] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- [40](a) M. T. Reetz, J. G. De. Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559.
- (b) A. V. Gaikwad, A. Holuigue, M. B. Thathagar, J. E. Ten Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6908.
- [41] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [42] T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
- [43] T. Okamoto, Y. Jiang, F. Qu, A. C. Mayer, J. E. Parmer, M. D. McGehee, Z. Bao, *Macromolecules.* **2008**, *41*, 6977.
- [44] K. C. Nicolaou, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C. N. C. Boddy, F. Rübsam, *Chem. Commun.* **1997**, 1899.
- [45] S. P. Stanforth, *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 263.
- [46](a) J. T. Welch, *Tetrahedron.* **1987**, *43*, 3123.
- (b) Smart, B. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1555.
- (c) J. A. Ma, D. J. Cahard, *Fluorine. Chem.* **2007**, *128*, 975.
- (d) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, **2011**, *473*, 470.
- [47] N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 649.
- [48] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 7525.
- [49] N. Kamigata, M. Yoshikawa, Shimizu. T. J. *Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 91.

- [50] X. Zhao, E. Dimitrijević, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466.
- [51] F. Jafarpour, M. B. A. Olia, H. Hazrati, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3407.
- [53] N. Kamigata, T. Ohtsuka, M. Yoshida, Shimizu, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2049.
- [53] M. Wu, J. Luo, F. Xiao, S. Zhang, G.-J. Deng, H.-A. Luo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 335.
- [54] R. Jin, K. Yuan, E. Chatelain, J. F. Soulé, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3831.
- [55] N. Kamigata, M. Yoshikawa, Shimizu, T. J. *Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 91.
- [56] K. Yuan, H. Doucet, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 392.
- [57] N. Kamigata, T. Ohtsuka, Shimizu, T. Phosphorus, *Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *95*, 491.
- [58] A. Beladhria, K. Yuan, H. Ben Ammar, J. F. Soulé, R. Ben Salem, H. Doucet, *Synthesis*. **2014**, *46*, 2515.
- [59] L. Loukotova, K. Yuan, H. Doucet, *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 1303.
- [60] M. Zhang, S. Zhang, M. Liu, J. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11522.
- [61] R. Chen, S. Liu, X. Liu, L. Yang, G. J. Deng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7675.
- [62] B. Liu, Q. Guo, Y. Cheng, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13415.
- [63] M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 1926.
- [64] S. Wang, W. Liu, J. Lin, Y. Jiang, Q. Zhang, Y. Zhong, *Synlett*. **2014**, *25*, 586.
- [65] X. Yu, X. Li, B. Wan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7479.
- [66] O. Y. Yuen, C. M. So, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *Synlett*. **2012**, *23*, 2714.
- [67] B. Liu, J. Li, F. Song, You, *J. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10830.
- [68] (a) X. Sun, J. Qiu, S. A. Strong, L. S. Green, J. W. F. Wasley, J. P. Blonder, D. B. Colagiovanni, S. C. Mutka, A. M. Stout, J. P. Richards, G. J. Rosenthal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5849.

(b) X. Sun, J. W. F. Wasley, J. Qiu, J. P. Blonder, A. M. Stout, L. S. Green, S. A. Strong,
D. B. Colagiovanni, J. P. Richards, S. C. Mutka, L. Chun, G. J. Rosenthal, *ACS Med. Chem.
Lett.* **2011**, 2, 402.
[69] X. Zhao, V. M. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 932.

CHAPITRE II

Synthèse des 2,3-disubstitués-thièno[2,3-b] quinoxalines via une réaction d'addition-cyclisation des dérivés du benzaldéhyde à la 3-méthylquinoxaline-2-thione en milieu acide

II.1 Introduction

La quinoxaline ou benzopyrazine et ses dérivés constituent une classe importante de produits hétérocycliques. Ces composés jouent un rôle important dans différents domaines de la chimie médicinale, l'industrie et en agrochimie. En outre, de tels motifs sont présents aussi dans beaucoup de produits naturels.

Ce squelette aux potentiels multiples est considéré comme un noyau qui se retrouve dans une large gamme de produits à activités biologiques démontrées: ils sont antibactériens, [1] antifongiques, [2] antibiotiques, [3] anticancéreux, [4] et autre anti-VIH. [5]

Le développement de nouvelles méthodes de synthèse ou la mise au point de nouveaux composés hétérocycliques issus de ce motif ont attiré une grande attention de la part des chercheurs, et font de ces composés des produits intéressants et aussi attractifs du point de vue économique et écologique. C'est dans cette optique que l'activité de notre laboratoire s'est focalisée sur la mise au point de nouveaux systèmes quinoxaliniques de structures diversifiées. Nous avons choisi comme motif de base la 3-méthylquinoxalin-2-one car de ce composé dérivent des structures qui présentent un large spectre d'activités.

Les dérivés de la quinoxaline tels l'échinomycine [6] et la triostine A (**Figure II.1**), sont les exemples les plus spectaculaires en terme d'activité. Ils présentent une activité antibiotique très importante et ils sont décrits comme des agents antitumoraux. [7]

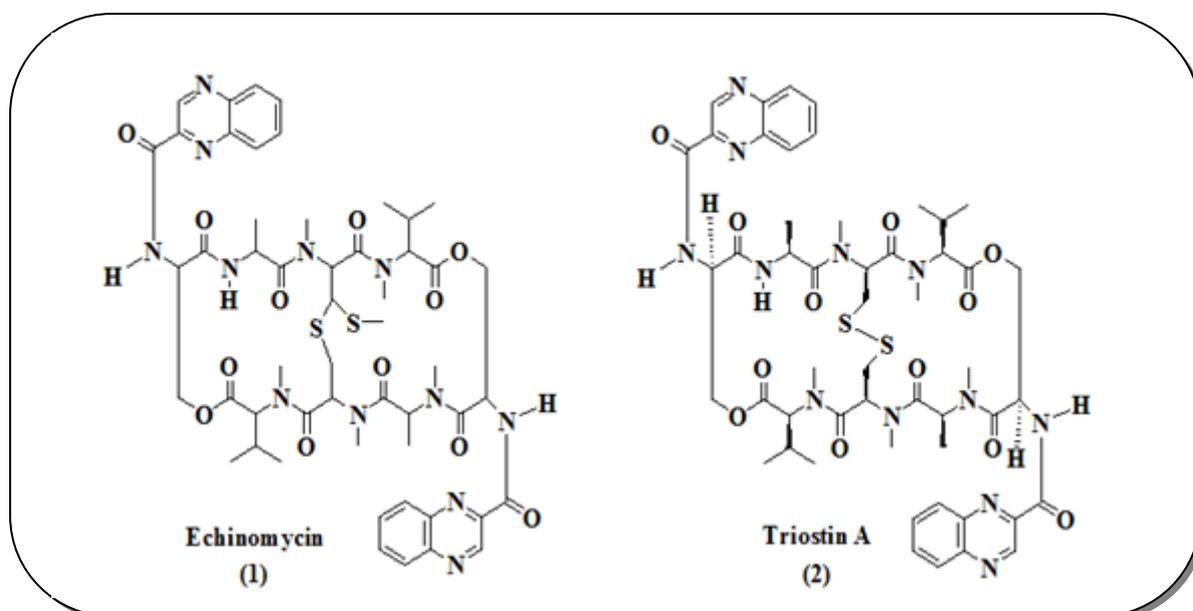


Figure II.1

Budakoti et *coll.* ont montré que des dérivés de la 2-(5-substitué-3-phényl-2-pyrazoliny)-1,3-thiazolino[5,4-b] présentent une activité anti-amibienne ^[8] (**Figure II.2**).

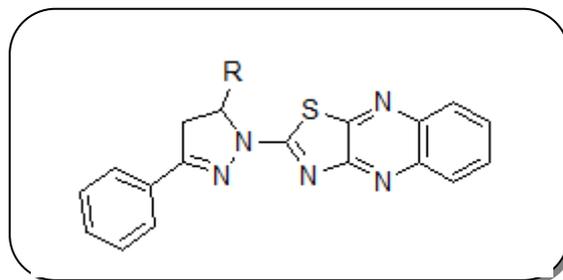


Figure: II.2

Plusieurs dérivés de la quinoxaline sont utilisés en agrochimie comme herbicides,^[9] insecticides^[10] et pesticides.^[11] L'Oxythioquinoxale appelé aussi Morestan fut l'exemple le plus intéressant car il est considéré comme un des insecticides les plus efficaces ^[12] (**Figure II.3**).

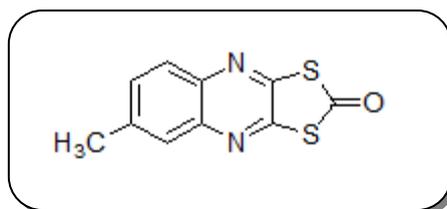


Figure: II.3

En 1987, Baranowska a préparé le dérivé thiéno[2,3-*b*:4,5-*b'*] diquinoxaline qui possède des propriétés de fluorescence et de phosphorescence ^[13] (**Figure: II.4**).

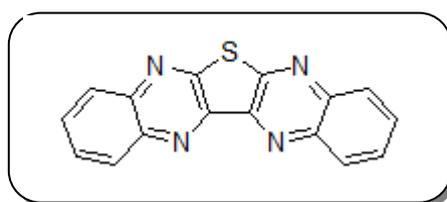


Figure: II.4

Geies et *coll.* ont montré que le dérivé 2-((5-(3-(pyrrol-1-yl)thiéno[2,3-*b*]quinoxalin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio) acétate d'éthyle présente une activité antimicrobienne et antifongique ^[14] (**Figure: II.5**).

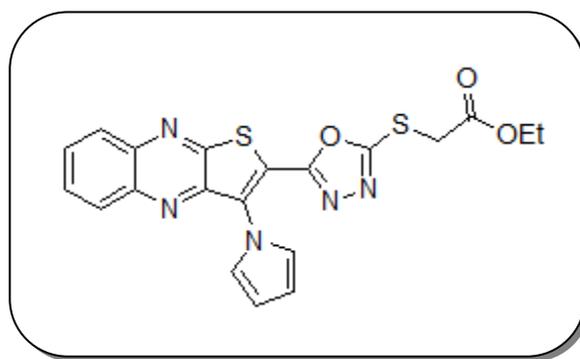


Figure: II.5

L'urothion est un colorant jaunâtre isolé des urines humaines en 1995 par Kuboyama et coll. ^[15] (**Figure: II.6**).

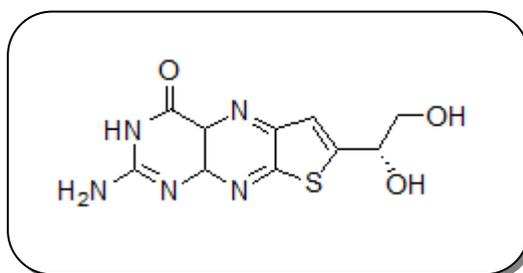


Figure: II.6

En 2012, Essassi et coll. ont préparé pour la première fois le dérivé N,N-diméthyl-4-(thièno[2,3-*b*]quinoxalin-2-yl)aniline qui est employé comme sonde fluorescente ^[16] (**Figure: II.7**).

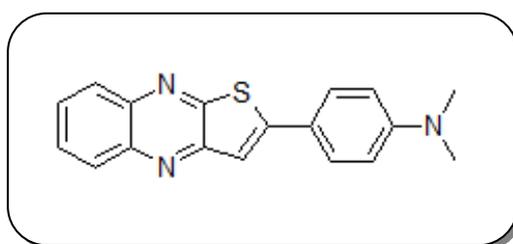


Figure: II.7

Enfin, des dérivés hybrides stéroïde-quinoxaline ont montré leur efficacité comme antibactériens en particulier envers les bactéries à gram négatif telle *Escherichia coli*. Le dérivé porteur d'un atome de chlore présente une activité plus importante que les autres composés (a) et (c) ^[17] (**Figure: II.8**).

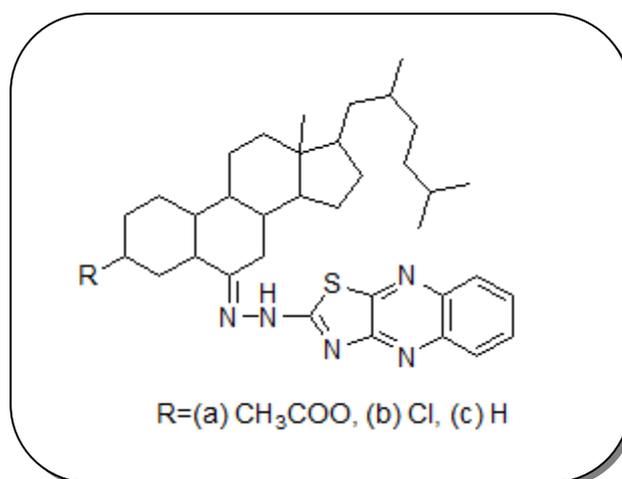


Figure: II.8

II.2. Quelques méthodes de synthèse des quinoxalines :

Plusieurs méthodes de synthèse ont été utilisées dans le développement de système quinoxalinique. Toutes ces méthodes se regroupent dans deux catégories: les réactions d'addition et de cyclisation intramoléculaires de dérivés adéquats de dérivés de 1,2-phénylène diamine ou par extension de cycle de composés indoliques. La réaction d'addition- cyclisation reste la plus utilisée.

II.2.1 Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec acides α -cétocarboxyliques et cétoesters :

Il y a plus d'un siècle, Hinsberg ^[18] a été un des premiers chimistes qui a préparé des dérivés de la quinoxaline par une réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les acides α -cétocarboxyliques ou leurs esters correspondants (**Schéma: II.1**).

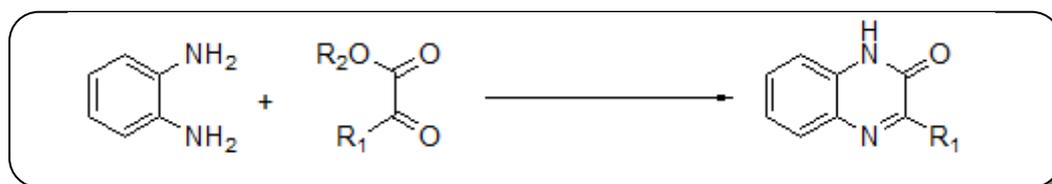


Schéma: II.1

Cette réaction est considérée comme une des méthodes les plus simples et des plus utilisées pour la synthèse du motif quinoxalinique. Il est à noter que l'utilisation des *o*-phénylènediamines monosubstituées engendre la formation d'un mélange de deux isomères ^[19] (**Schéma: II.2**).

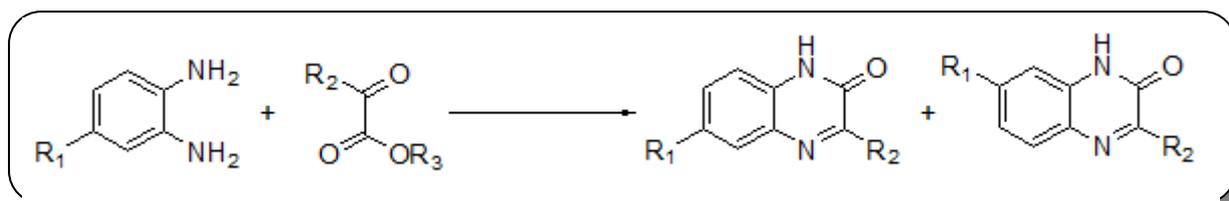


Schéma: II.2

Shu-Kun Lin. a développé un protocole qui consiste en une réaction de condensation de l'*o*-phénylènediamine substituée avec l'oxalate d'alkyle, lequel donne accès aux quinoxaline-2,3-diones ^[20] (**Schéma : II.3**).

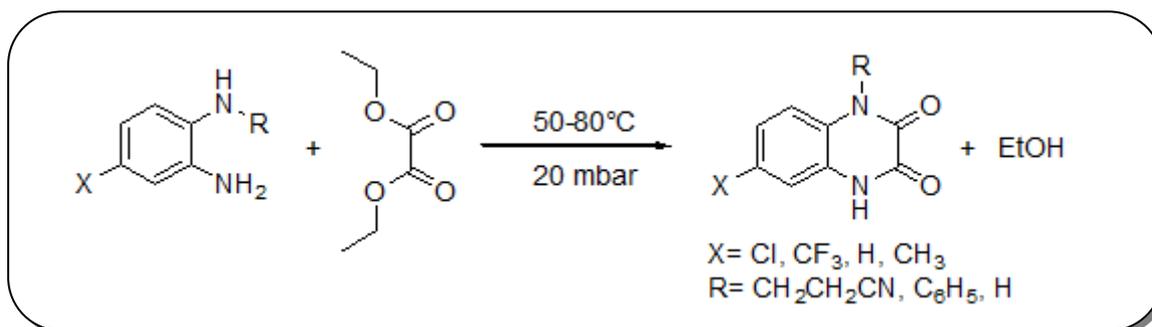


Schéma: II.3

King et *coll.* ont fait réagir des α -halogénoesters avec l'*o*-phénylènediamine. la réaction d'oxydation qui s'en suit donne la 3-substituée-2-quinoxalinone ^[21] (**Schéma : II.4**).

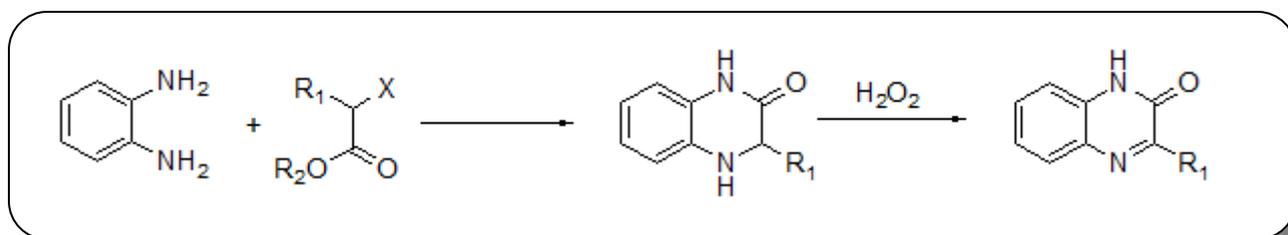


Schéma: II.4

De nombreuses méthodes de synthèse des quinoxalin-2-ones par l'hydrolyse des 2-aminoquinoxalines ont été rapportées dans la littérature, citons comme exemple le traitement de la 2,3-diaminoquinoxaline par l'acide chlorhydrique, ^[22] et l'hydrolyse de la 2-amino-3-phénylquinoxaline par l'acide nitrique. Ces réactions donnent d'excellents rendements. ^[23]

Plusieurs protocoles synthétiques permettant un accès direct au motif quinoxalinique, ont été réalisés par une réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les hétérocycliques dicarbonylés ^[24] (**Schéma: II.5**).

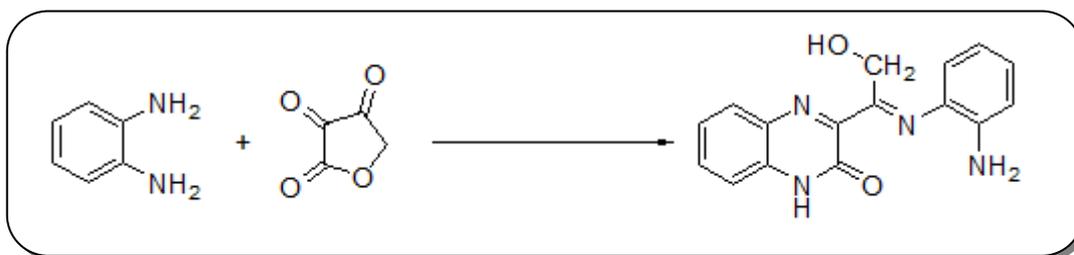


Schéma: II.5

Les méthodes de synthèse qui utilisent des produits avec une fonction amide sont également utilisés dans le cadre de la synthèse des dérivés quinoxaliniques ^[25] (Schéma : II.6).

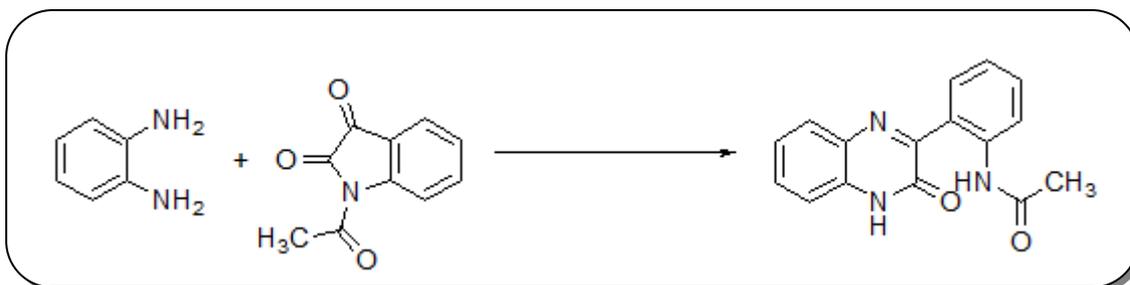


Schéma II.6

II.2.2 Cyclisation intramoléculaire des dérivés de l'aniline:

Mickelson et *coll.* ont développé une méthode de synthèse de la dihydro-5-bromo-4-tertiobutylquinoxalin-2-one à partir de la 2-bromo-N-*tert*-butyl-6-(2-chloroacétamido)aniline, Le rendement obtenu par cette méthode est de 79% ^[26] (Schéma: II.7).

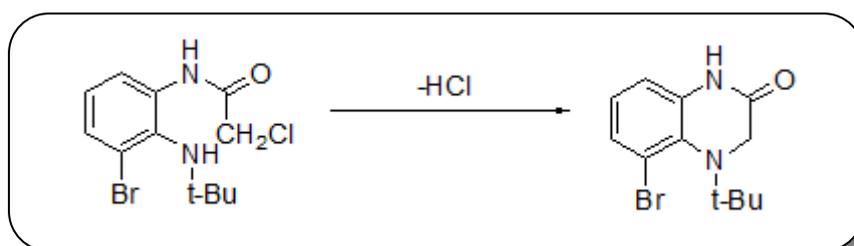


Schéma II.7

En 1999, le même groupe a rapporté un protocole efficace qui permet d'améliorer le rendement de cette réaction jusqu'à 97%. à partir de la N,N-dibenzyl-2-(éthoxycarbonylméthyl)amino-4-(trifluorométhyl)aniline, par une réaction de réduction sous une pression de 3 atmosphères, provoquant une réaction de cyclisation spontanée pour obtenir le 6-trifluorométhylquinoxalin-2-one ^[27] (Schéma: II.8).

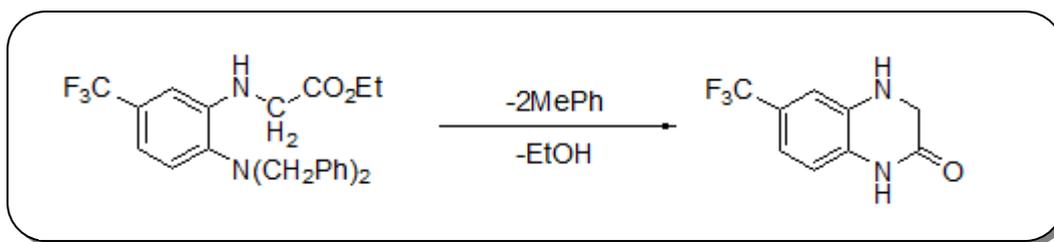


Schéma: II.8

II.2.3 L'extension de cycle:

Une méthode de préparation originale de dérivés de la quinoxaline a été rapportée par Tamura et *coll.* [28] Le chauffage à reflux de la 3-azido-3-méthyl-2-indolinone conduit par extension de cycle à la 3-méthylquinoxalin-2-one (**Schéma: II.9**).

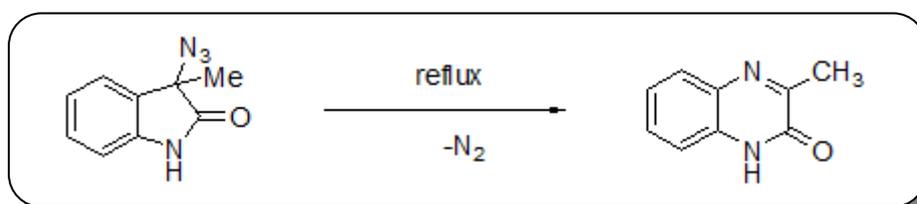


Schéma: II.9

II.3. Réactivité de la quinoxalin-2-one :

De par leur richesse structurale due à la présence d'hétéroatome et de fonction cétone les dérivés de la quinoxalin-2-one ont fait l'objet d'études de réactivité diverse telles l'alkylation, la substitution nucléophile.

II.3.1 N-Alkylation et O-alkylation :

Une attention particulière a porté pour la réaction d'alkylation de la quinoxalin-2-one, cette réaction nous permet d'obtenir des quinoxalines différemment substituées en position 1 et 2. L'addition du diazométhane à la 3-substituée-quinoxaline-2-one conduit à deux produits résultants d'une N-alkylation et d'une O-alkylation [29] (**Schéma: II.10**).

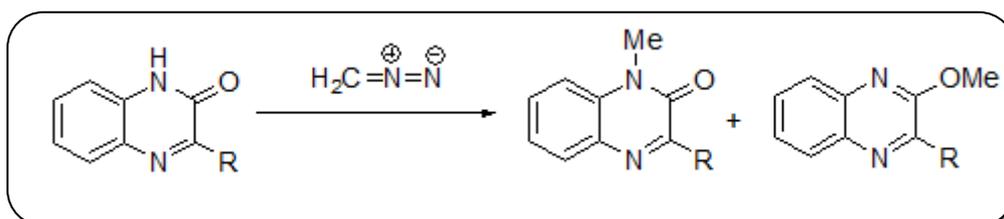


Schéma: II.10

En 2006, Ali et *coll.* ont utilisé le bromure d'allyle comme agent d'alkylation de dérivés de la quinoxaline-2-one, en présence d'hydruure de sodium dans le DMF. La réaction d'hydroxylation à l'aide de l'AD-mix β qui s'en suit conduit aux diols correspondants ^[30] (**Schéma: II.11**).

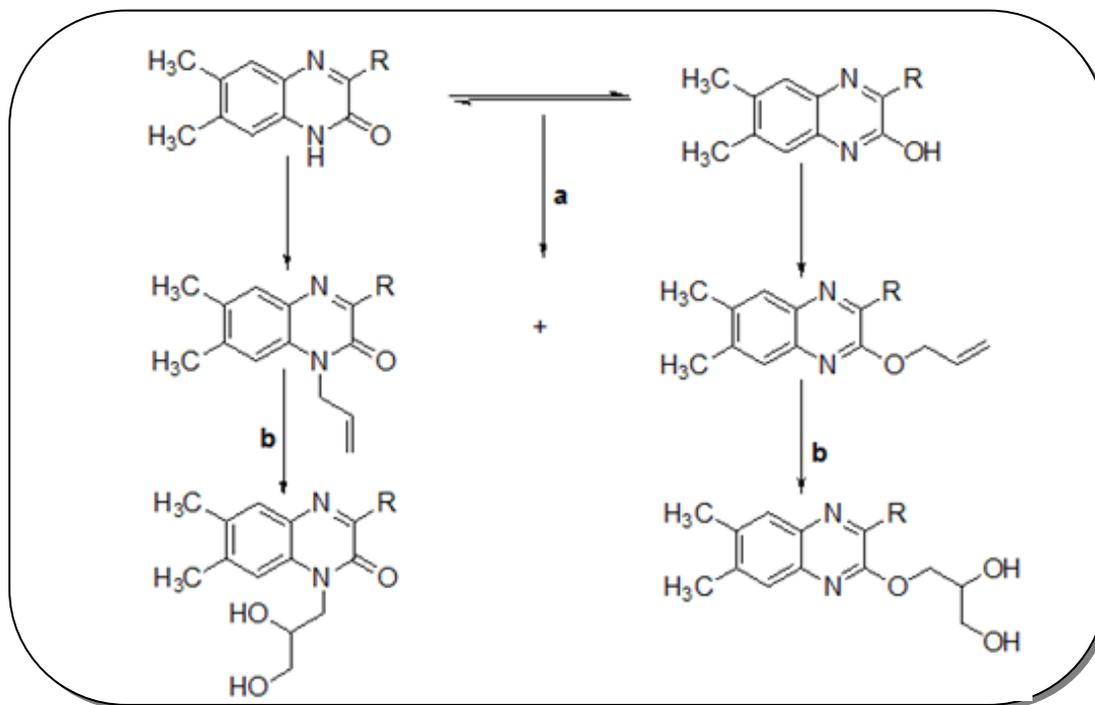


Schéma: II.11

II.3.2 La substitution en position 2 et/ou 3:

L'addition de POCl_3 ou PCl_5 fournit le dérivé de 2-chloro-3-substituée-quinoxaline. La même réaction appliquée à la quinoxalin-2-one donne la 2,3-dichloroquinoxaline ^[31] (**Schéma: II.12**).

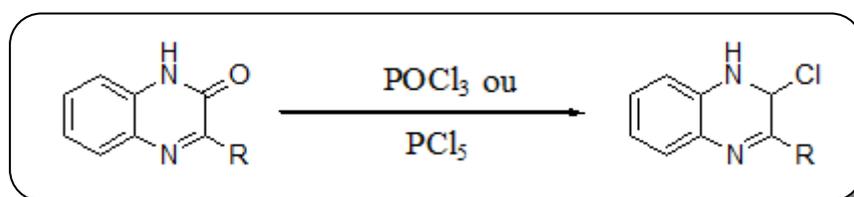


Schéma: II.12

Des méthodes simples et efficaces ont été développées dans la réaction de thionation. L'utilisation du pentasulfure de phosphore dans la pyridine, ou du réactif de Lawesson conduit à la quinoxaline-2-thione correspondante ^[32] (**Schéma: II.13**).

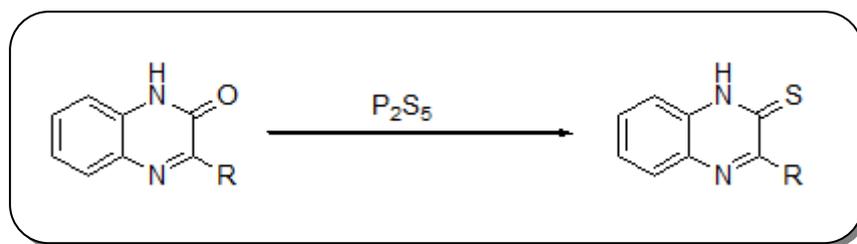


Schéma: II.13

II.3.3 Réactivité du groupement alkyle en position 3

Le groupement méthyle en position C-3, (en α du carbonyle et de l'azote) présente une réactivité intéressante vis à vis de réactifs électrophiles.

En effet, Leese et son équipe,^[33] ont procédé à l'introduction d'un atome de brome sur le méthyle en position C-3, par ajout de Br₂ (Schéma: II.14)

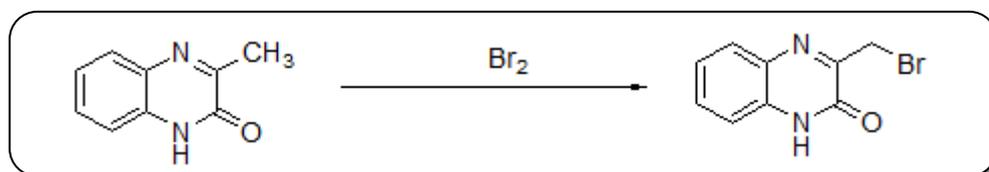


Schéma: II.14

L'oxydation sélective du méthyle à l'aide de SeO₂ est également rapportée^[34] (Schéma: II.15).

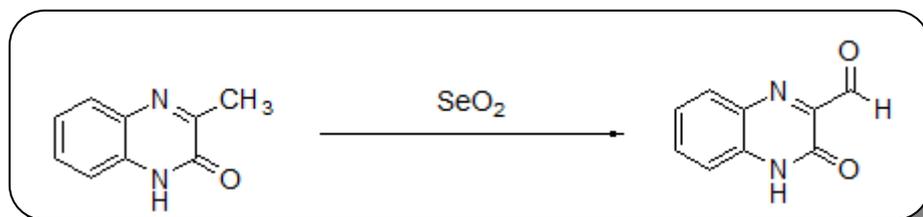


Schéma II.15

Des dérivés de la 3-acylquinoxalin-2-one ont été préparés par Romanenko et coll. en 1973 par oxydation de 3-benzyl-2-quinoxalin-2-one à l'aide de CrO₃^[35] (Schéma: II.16).

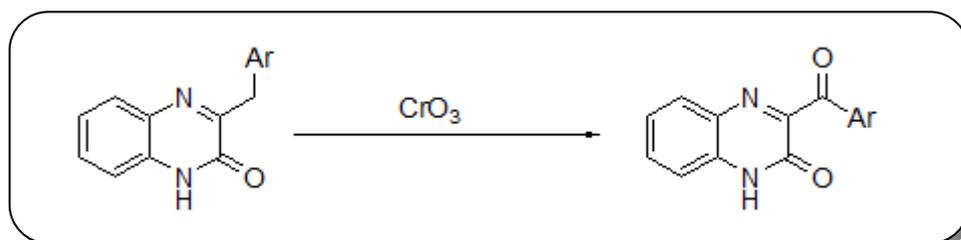


Schéma: II.16

Une réaction de condensation de type Claise-Schmidt de la 3-méthylquinoxalin-2-one avec les dérivés du benzaldehyde génère les styryles correspondants ^[36] (**Schéma: II.17**).

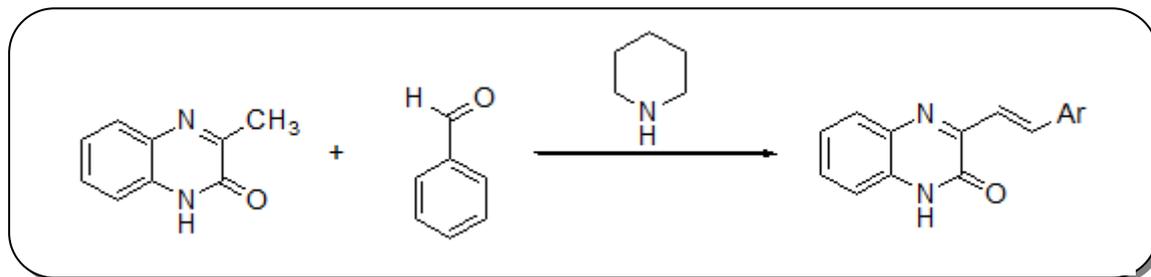


Schéma: II.17

Enfin, on terminera cet aperçu bibliographique sur la réactivité du groupement méthyle par une réaction particulière qui a lieu entre la 3-(arylchlorométhyl)quinoxalin-2-one et l' α -picoline. Cette réaction conduit par un mécanisme complexe à un produit inattendu, le dérivé du benzimidazol-2-(3-arylindolizine) ^[37] (**Schéma: II.18**).

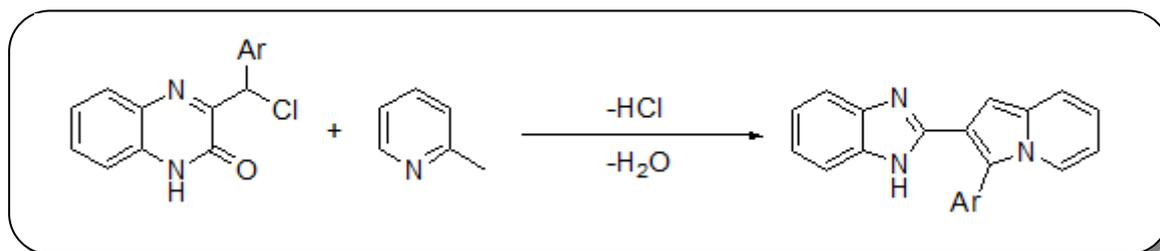


Schéma: II.18

II.3.4 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant des dérivés de la quinoxaline :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode très efficace et très utilisée dans la préparation de systèmes hétérocycliques à cinq chaînons de structure diversifiée de manière stéréocontrôlée. ^[38]

Cette réaction est basée sur l'action d'un dipôle, précurseur indispensable de la cycloaddition (atome central azote ou oxygène) sur un dipolarophile. Ce dipôle peut générer un ylure (système à 4 $\epsilon\pi$) qui présente au moins une structure de résonance où les charges sont de signes opposés dans une relation de type 1,3. Plusieurs types d'ylures sont utilisés tels les ylures d'azométhine, les oxydes de nitriles. ^[39] Il est à noter que le dipolarophile doit contenir dans sa structure un système à liaisons multiples (alcène, alcynes).

La réaction entre le dipôle et le dipolarophile conduit à la formation d'hétérocycles à cinq chaînons (pyrazole, imidazole, isoxazole).

Ferfra et *coll.*^[40] ont constaté que lors du traitement de la quinoxaline par l'hydrazone α -bromée en présence de la triéthylamine, deux réactions en compétition se sont produites, ce qui a conduit à l'obtention d'un mélange de trois produits. La première est une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui se produit sur le groupement allyle porté par l'azote en position 1 de la quinoxaline, pour donner la pyrazoline.

La seconde réaction étant une réaction de cyclocondensation, elle engage le synthon énaminoester situé en position 3 pour donner le pyrazole (**Schéma: II.19**).

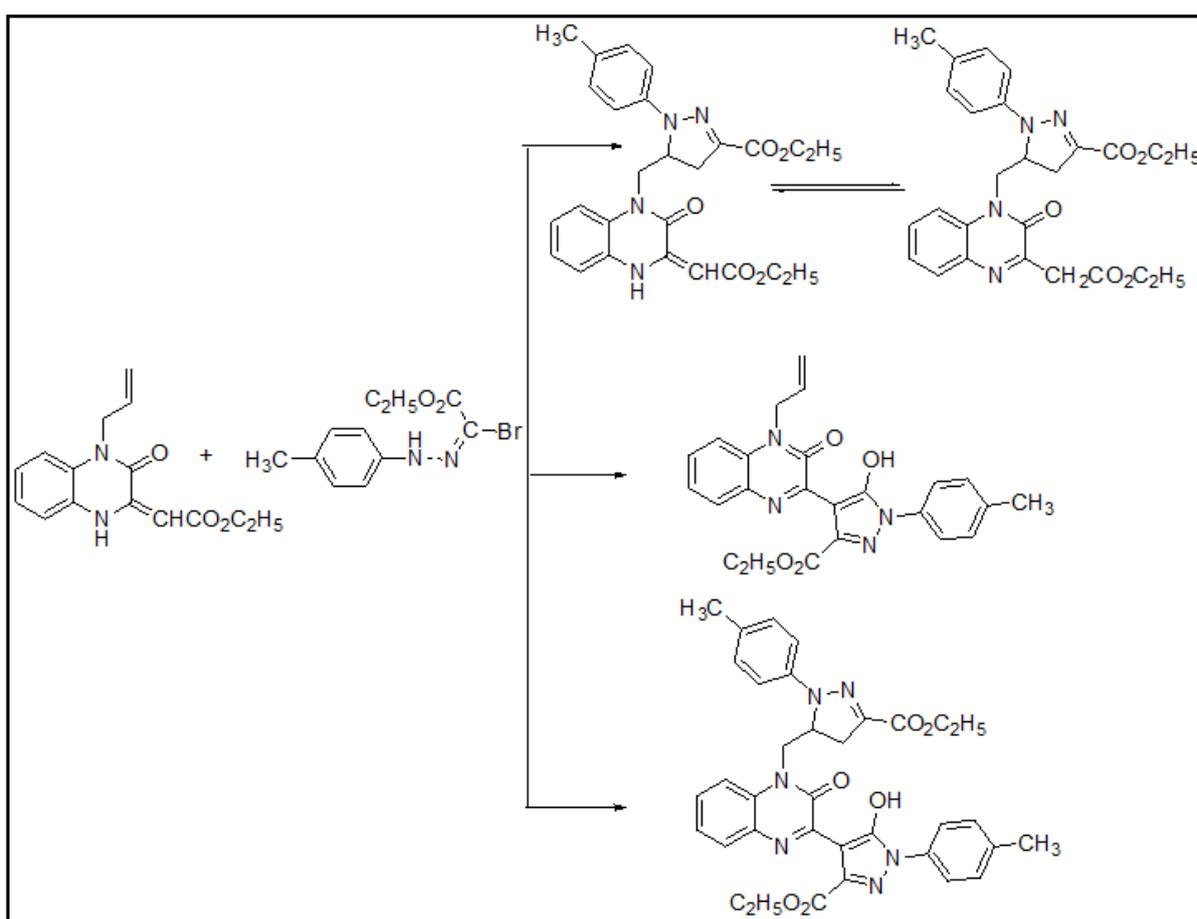


Schéma: II.19

Contrairement aux résultats obtenus précédemment. Le traitement de 1-éthoxycarbonylméthyl-3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline par les bromures d'hydrazone, conduit exclusivement à l'obtention d'un seul composé, le 1-(éthoxycarboxyméthyl)-5-hydroxypyrazolin-4'-yl)-2-oxoquinoxaline^[41] (**Schéma: II.20**).

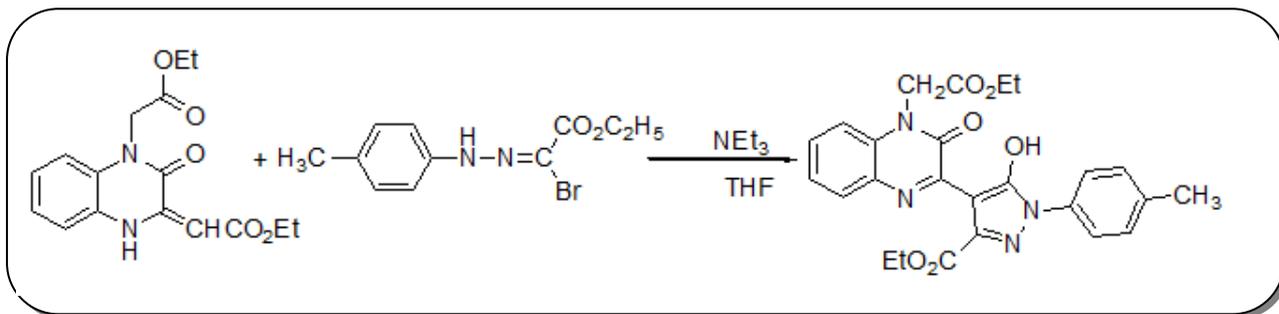


Schéma: II.20

II.3.5 Réactions de cyclisation impliquant les positions 2 et 3 de la quinoxaline:

La préparation de systèmes polyhétérocycliques condensés mettant en jeu une structure quinoxaline a fait l'objet de plusieurs études.

Une méthode de préparation de dérivés tricycliques a été rapportée par Essassi et coll.^[40] La réaction consiste en une bromation du 1-alkyl-3-(éthoxycarbonylméthylidène) quinoxalin-2-one par l'action de brome en présence d'acétate de sodium dans un milieu acide acétique pour former un intermédiaire bromé. L'addition de KSCN qui s'en suit conduit à un système tricyclique condensé constitué du noyau quinoxaline et d'un cycle thiazolique^[42] (Schéma: II.21).

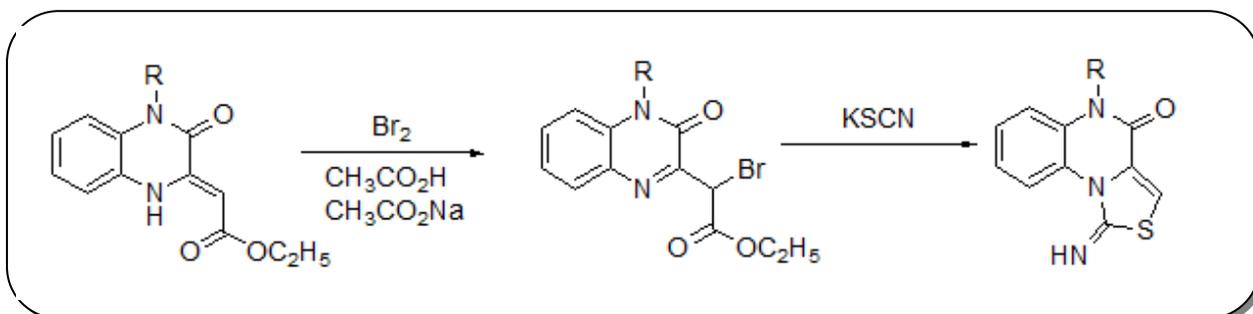


Schéma: II.21

Les mêmes auteurs ont procédé à la préparation d'un système tétracyclique pyrazolothiazoloquinoxaline suite à une réaction de l'addition-cyclisation de l'acétylène dicarboxylate d'éthyle au 7-aminoindazole suivie de l'addition du dibrome en milieu CH₃COOH/CH₃COONa puis KSCN^[43] (Schéma: II.22).

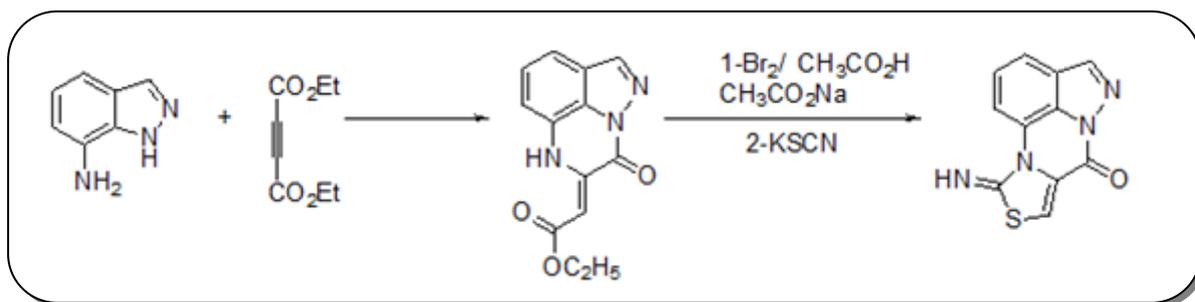


Schéma: II.22

Ali Keivanloo et *coll.* ont mis au point un protocole nouveau pour la préparation des dérivés de pyrrolo[2,3-b]quinoxaline. L'ajout d'alcènes monosubstitués au 2-N-alkyl-3-chloroquinoxaline en présence de triphénylphosphine, de SDS, d'une quantité catalytique de PdCl₂ (5 mole%) et d'une solution aqueuse de K₂CO₃, conduit aux dérivés recherchés avec d'excellents rendements ^[44] (**Schéma: II.23**).

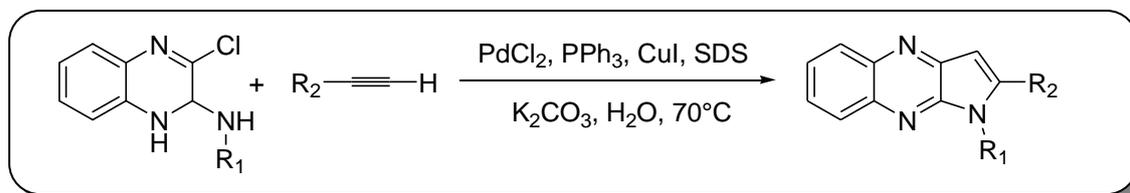


Schéma: II.23

Ali Keivanloo et *coll.* ont réalisé la synthèse avec des rendements bons à excellents de pyrrolo[2,3-b]quinoxalines, par une réaction "one-pot" multicomposants. Ainsi le benzaldéhyde, le phénylacétylène, l'hydrazine et la 1,2-dichloroquinoxaline en présence de quantité catalytique de iodure de cuivre (CuI) et de base, conduisent en seule étape au dérivé de pyrrolo[2,3-b]quinoxaline ^[45] (**Schéma: II.24**).

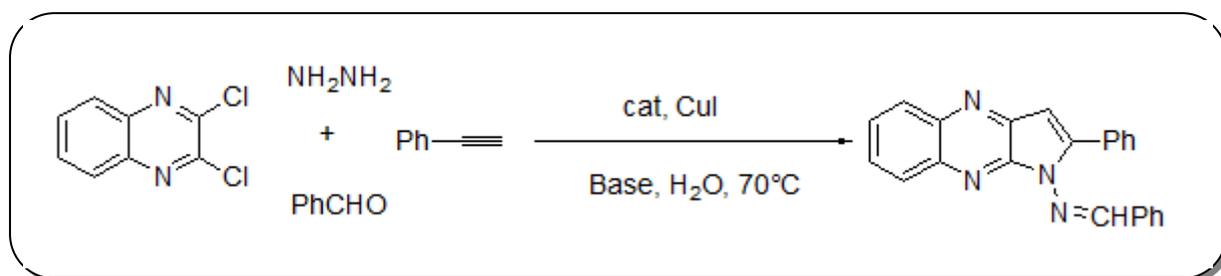


Schéma: II.24

Marchlewski et Sosnowski, ont préparé des furoquinoxalines à partir de la 3-(2-nitrophényl)quinoxaline-2-one par addition de NO₂ en milieu acide chlorhydrique ^[46] (**Schéma: II.25**).

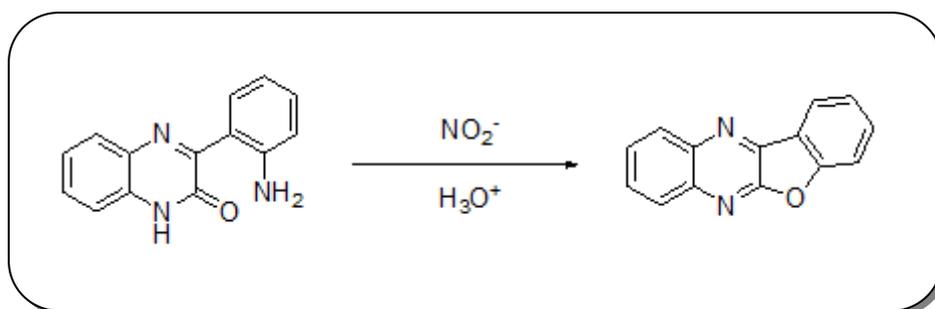


Schéma: II.25

L'oxydation de 3-arylméthylquinoxalin-2-one par l'acide polyphosphorique a permis de préparer quelques dérivés de furoquinoxaline ^[47] (**Schéma: II.26**).

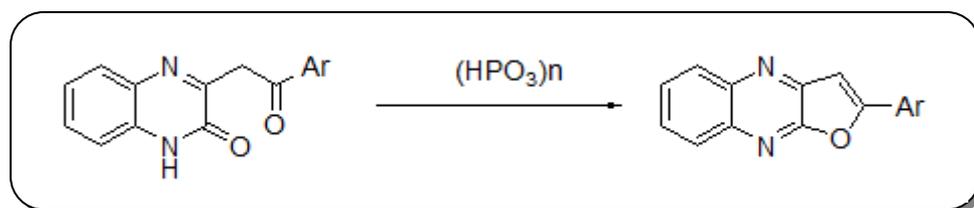


Schéma: II.26

De manière similaire, L'équipe Kurasawa a développé la synthèse de la furoquinoxaline à partir de la 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthylquinoxalin-2-one par action de l'oxychlorure de phosphore ^[48] (**Schéma: II.27**).

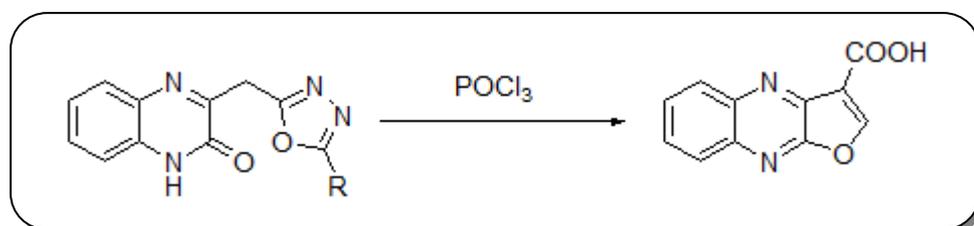


Schéma: II.27

La synthèse de dérivés hybrides condensés quinoxalin-isoxazole par la cyclisation intramoléculaire d'oximes a été rapportée également par la même équipe ^[49] (**Schéma: II.28**).

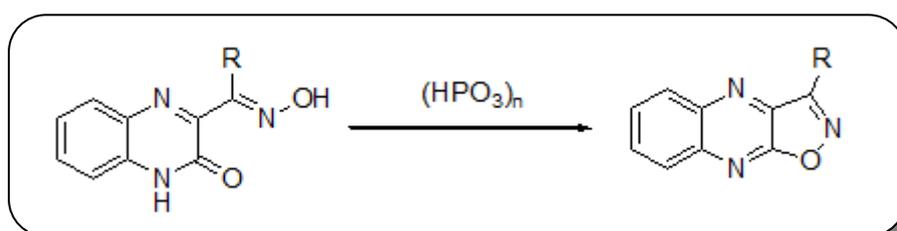


Schéma: II.28

En 2007, Essassi et *coll.* ont décrit une méthode simple et efficace pour la synthèse de la 2-(3-thiényl)-2,3-dihydrofurano[2,3,b]quinoxaline via une réaction de condensation de la 3-méthylquinoxalin-2-one avec le thiophène-carbaldehyde ^[50] (**Schéma: II.29**).

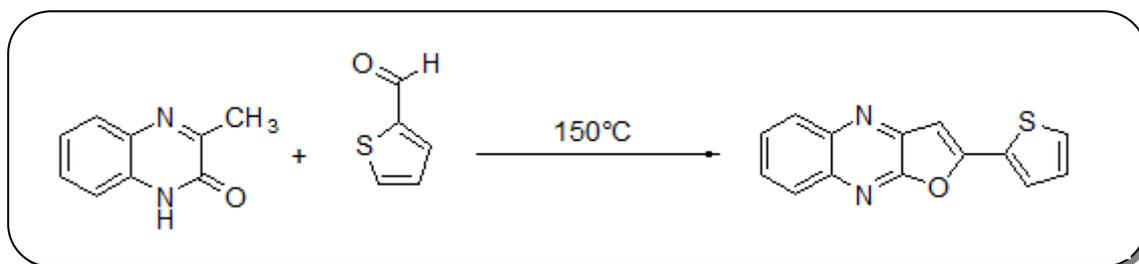


Schéma II.29

Un processus récent a été développé par Yao et *coll.* pour la mise au point du composé 2,3-diphénylfuro[3,2-b]-quinoxaline. Cette Réaction consiste à traiter la 3-(2-oxo-1,2-diphényléthyl)quinoxalin-2(1H)-one par un mélange de diéthyléther trifluorure de Bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)/ Et_3N au reflux du chloroforme pendant 30 minutes. Le produit issu de cette réaction est obtenu avec un excellent rendement ^[51] (**Schéma: II.30**).

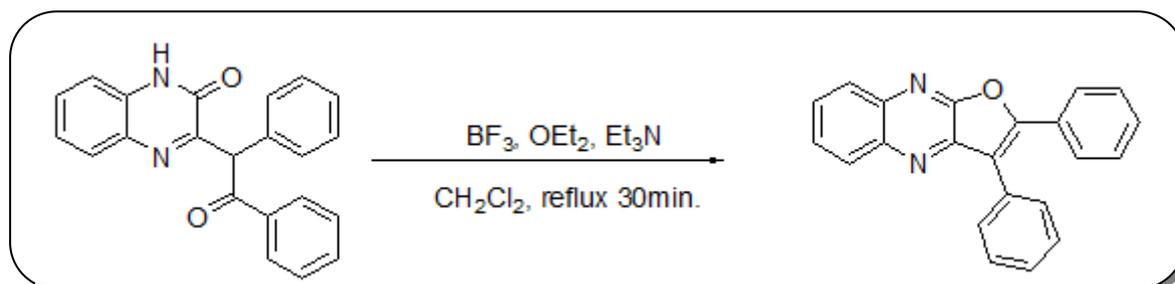


Schéma: II.30

Essassi et *coll.* ont développé une synthèse efficace de thiéno[2,3-b] quinoxalines, via une réaction de condensation entre des aldéhydes aromatiques et la 3-méthylquinoxalin-2-one pour donner les styrylquinoxalines correspondants. Ces derniers soumis au réactif de Lawesson conduisent via une réaction de cyclisation intramoléculaire aux thiéno[2,3-b]quinoxalines ^[52] (**Schéma: II.31**).

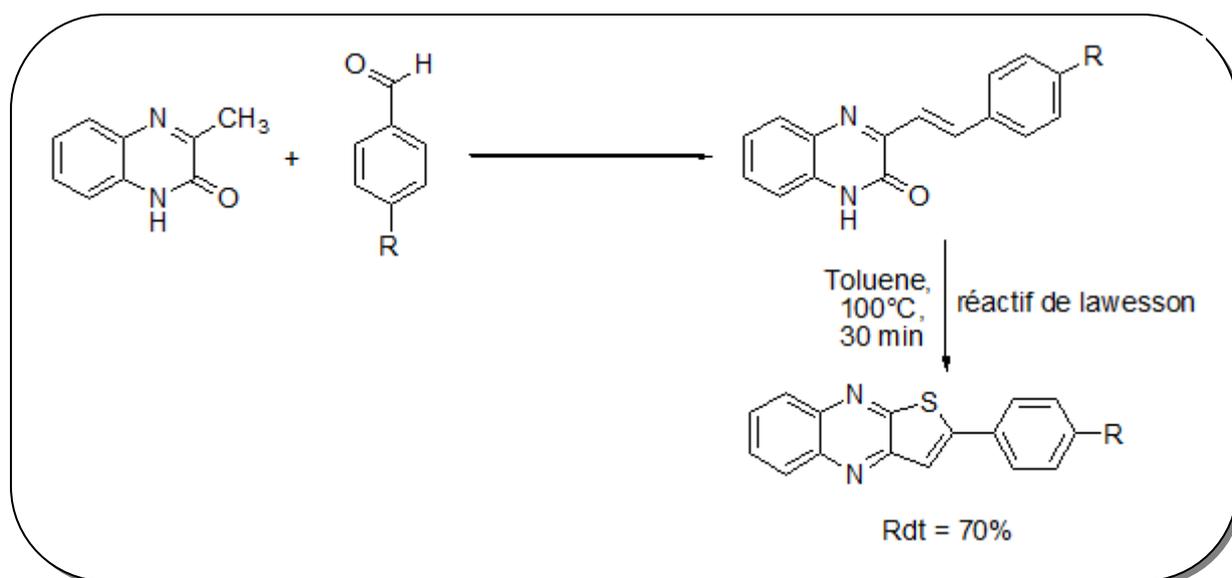


Schéma: II.31

D'une manière plus simple et économiquement plus attractive N. chupakhin et *coll.* ont réalisé la synthèse de thieno[2,3-b]quinoxaline, en soumettant le dérivé 3-(2-hydroxy-2-arylvinyl)-1H-quinoxalin-2-one à une thionation par le pentasulfure de phosphore ^[53] (Schéma: II.32).

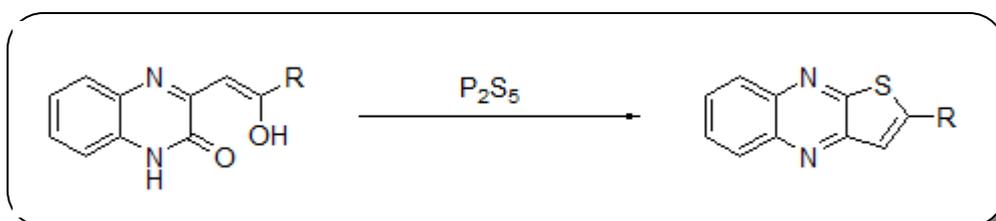


Schéma: II.32

Des indolo[2,3-b]quinoxalines ont été synthétisées via une réaction de condensation au reflux du xylène entre l'*o*-phénylènediamine et la 2-éthoxycarbonylméthylisatine par Bouhfid et *coll.* ^[54] (Schéma: II.33).

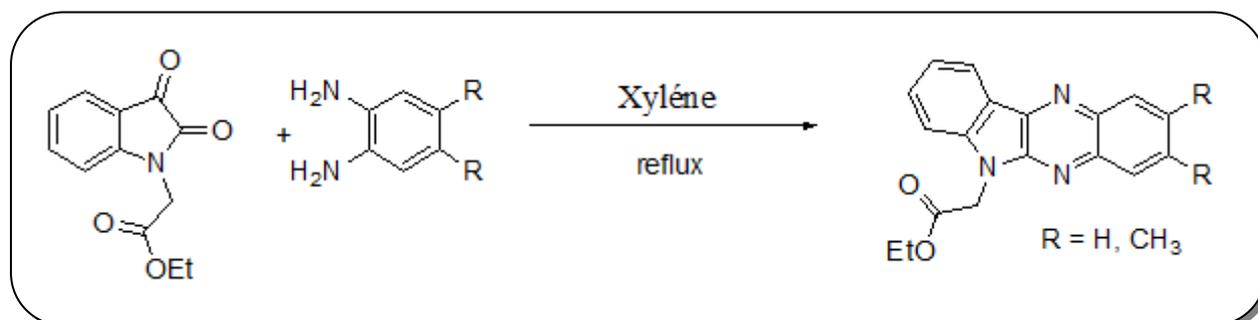


Schéma II.33

En 1985, Lippmann et *coll.* ^[55] ont préparé le 6-nitro-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]quinoxaline, par action du 4-nitrophénol sur le 2-azido-6-nitro-3-styrylquinoxaline (Schéma: II.34).

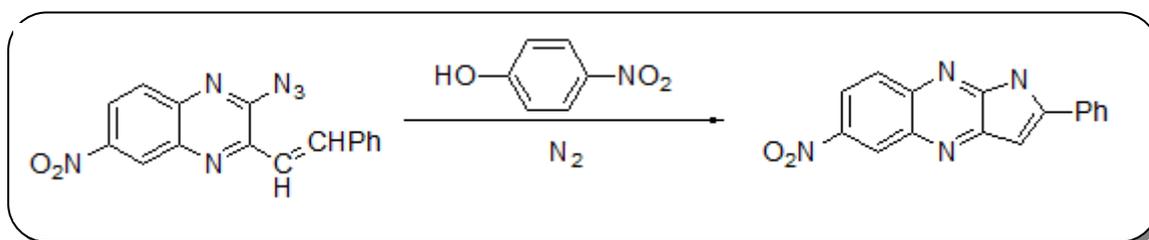


Schéma: II.34

Une nouvelle méthode de synthèse de la benzofurano[2,3-*b*]quinoxaline a été rapportée par Anderson et *coll.* Une réaction entre la 2-chloroquinoxaline et un excès de phénoxyde de sodium dans le phénol conduit au produit polycyclique et à la formation de la 2-phénoxyquinoxaline ^[56] (Schéma: II.35).

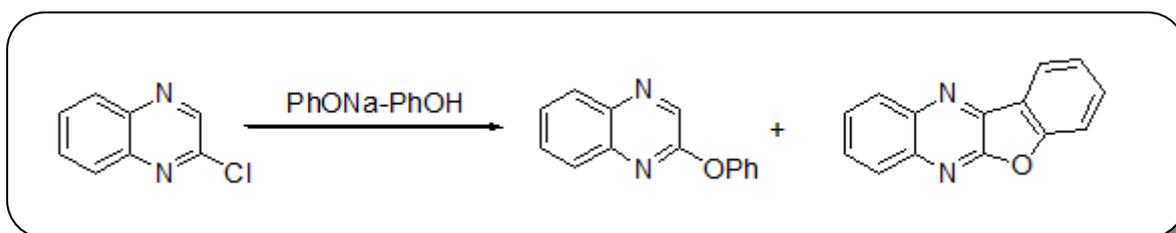


Schéma: II.35

Récemment, Manojit et *coll.* ^[57] ont décrit une méthode de la synthèse de thiéno[2,3-*b*]quinoxalines à partir de la 3-alkynyl-2-chloroquinoxaline en utilisant l'hydrogénosulfure de sodium dans le N,N-Diméthylformamide (DMF) à 90°C. Toute une série de 18 produits ont été synthétisés avec de bons rendements (62-85%) dans un temps de réaction relativement court (Schéma: II.36).

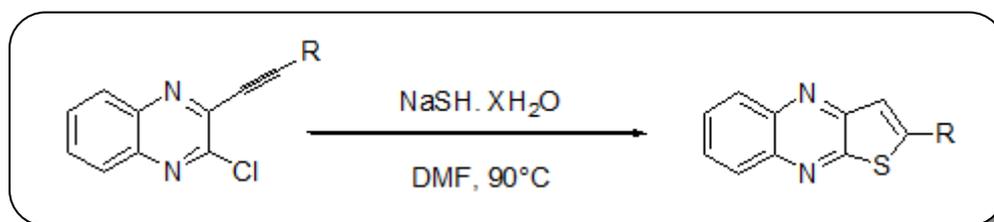


Schéma: II.36

Enfin Abdelnour et *coll.* ont développé une méthode de préparation originale du 2-phényl-2*H*-pyrrolo[3,4-*b*]quinoxaline-1,3-dione par l'addition d'arylamines en présence d'azoture de sodium (NaN_3) dans le DMF au 3,4-dichloro-1-phényl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ^[58] (**Schéma: II.37**).

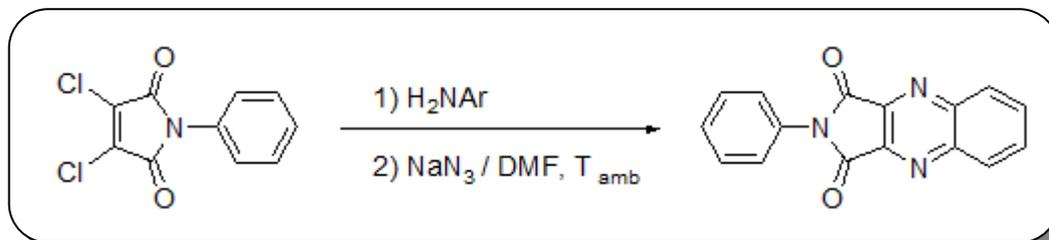


Schéma: II.37

RESULTATS ET DISCUSSIONS

II.4 Résultats et discussion :

Dans la synthèse de dérivés hétérocycliques condensés originaux nous avons utilisé un seul et unique matériau de base, la 3-méthylquinoxalin-2-thione. Le choix de ce composé est basé sur le fait qu'il soit aisément accessible à partir de 3-méthylquinoxalin-2-one, et qu'il présente les sites favorables aux transformations pour la synthèse de composés polyhétérocycliques nouveaux.

II.4.1 Préparation de la 3-méthylquinoxalin-2-one:

Comme nous l'avons décrit précédemment la méthode la plus simple et la plus utilisée pour la préparation des dérivés de la 3-méthylquinoxalin-2-one, précurseur de notre molécule de base, reste la condensation des dérivés de l'*ortho*-phénylènediamine avec les composés dicarboxylés.

En complément de cette étude, on citera la procédure développée par Bhosale et *coll.* qui consiste en une réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et la 1,2-dicétone en présence d'iode moléculaire comme oxydant dans le DMSO à température ambiante. (Schéma: II.38).^[59]

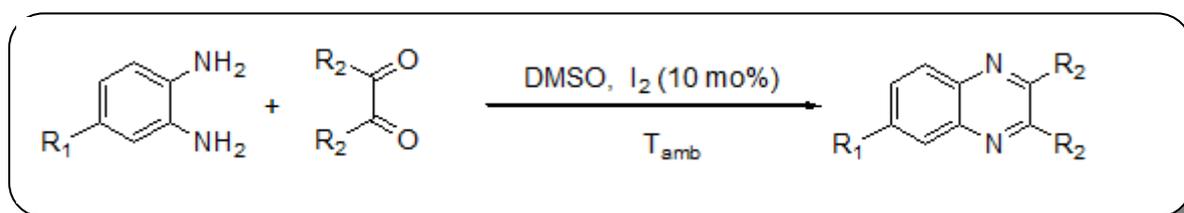


Schéma: II.38

Pour sa part, Hinsberg et *coll.* utilisent dans la même réaction, un milieu acide acétique/H₂O (Schéma: II.39).^[60]

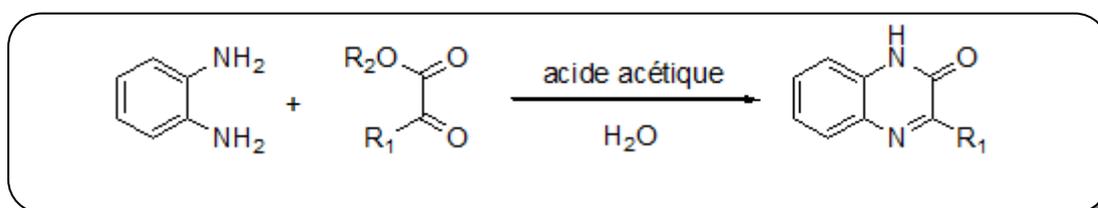


Schéma: II.39

Pour notre part nous avons utilisé la même procédure que celle décrite par Hinsberg et *coll.*^[60] Ainsi l'action de l'*o*-phénylènediamine sur le pyruvate d'éthyle (α -cétoester) en

milieu acide à température ambiante pendant 4h conduit à la 3-méthylquinoxalin-2-one avec un rendement de 78% (**Schéma: II.40**).

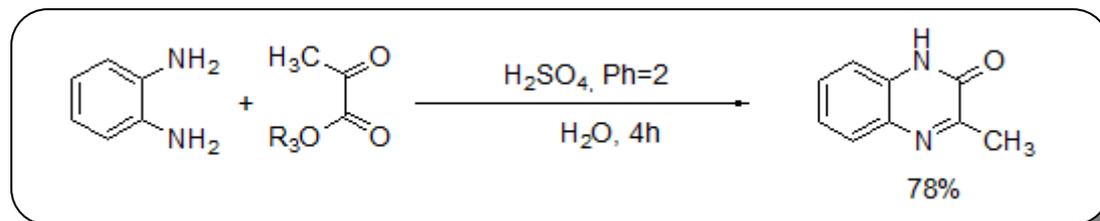


Schéma: II.40

La structure de la 3-méthylquinoxalin-2-one a été établie par avec les méthodes spectroscopiques usuelles, et elle est en bon accord avec les données bibliographiques.

Le spectre Infrarouge du dérivé 3-méthylquinoxalin-2-one, montre la présence des bandes d'absorption, correspondant aux groupes fonctionnels majeurs:

- La fonction amide CO à 1709 cm^{-1} , la fonction imine C=N à 1625 cm^{-1} et enfin une bande d'absorption attribuée à la fonction amine NH à 3308 cm^{-1} .

Les données spectroscopiques fournies par le spectre RMN ^1H de la 3-méthylquinoxalin-2-one sont en bon accord avec ceux rapportés par la littérature, ils montrent la présence des signaux suivants :

- Le signal qui correspond au CH_3 lié au noyau aromatique résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à environ 2.40 ppm.
- Les protons du noyau aromatique, apparaissent dans l'intervalle de 7.25- 7.68 ppm où la multiplicité dépend des substituants portés par le noyau aromatique et varie d'un composé à l'autre.
- Enfin, un signal qui caractérise la fonction amine NH apparais à 12.30 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 1H.

Les données spectroscopiques fournies par le spectre RMN ^{13}C de la 3-méthylquinoxalin-2-one sont en bon accord avec ceux rapportées par la littérature, ils montrent la présence des signaux suivants :

- Un signal correspondant au carbone du groupement CH_3 apparait à 21.0 ppm.
- Les carbones du noyau aromatique apparaissent dans une zone comprise entre 115.7 et 129.7 ppm.
- Les trois carbones quaternaires résonnent entre 132.1-155.4 ppm.
- Enfin un signal qui caractérise le carbone du groupement carbonyle (CO) apparait à 159,7 ppm.

II.4.2. Thionation de la quinoxalin-2-one:

La réaction d'introduction d'un groupement thione à la quinoxaline a été décrite pour la première fois, il y a plus d'un siècle. Depuis elle a connu des avancées remarquables.

On accède à ce composé par l'addition de bisulfite de sodium en milieu acide phosphorique. On note également l'utilisation de la thiourée comme source pour l'introduction du soufre sur le même substrat, après hydrolyse basique du sel intermédiaire formé. L'ensemble de ces réactions est décrit dans le (Schéma: II.42).^[61]

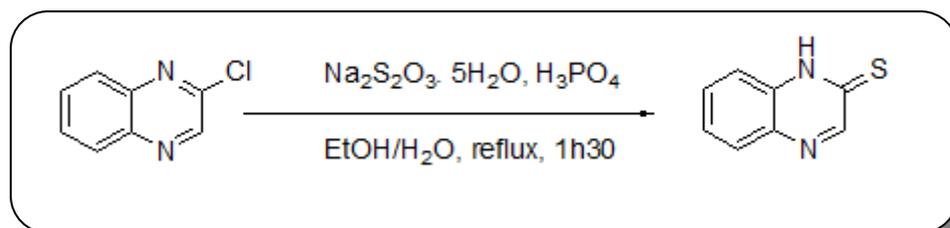


Schéma: II.42

Katoh et *coll.* ont rapporté une méthode de synthèse efficace, qui consiste à réaliser la thionation de la 1-(2-phényléthyl)quinoxalin-2-one par l'emploi du réactif de Lawesson. Cette réaction permet d'obtenir d'excellents rendements 85% au bout de 2 heures. Néanmoins cette réaction présente le désavantage lié au coût du réactif (Schéma: II.43).^[62]

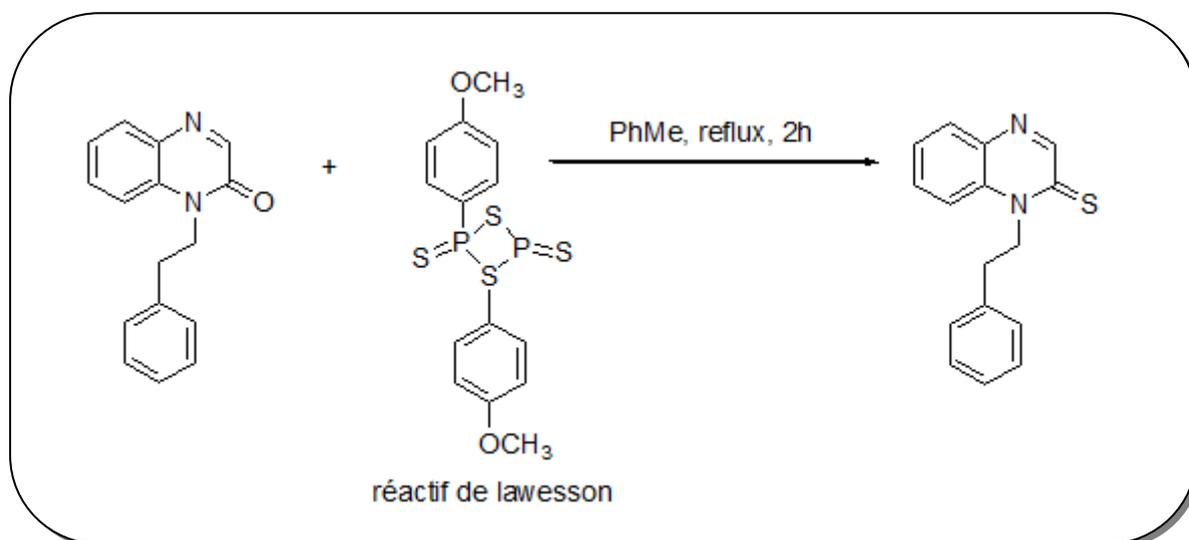


Schéma: II.43

Badr et *coll.* ont été les premiers à avoir réalisé la réaction de thionation de la 3-méthylquinoxaline, en utilisant le pentasulfure de phosphore, au reflux de la pyridine (Schéma: II.44).^[63]

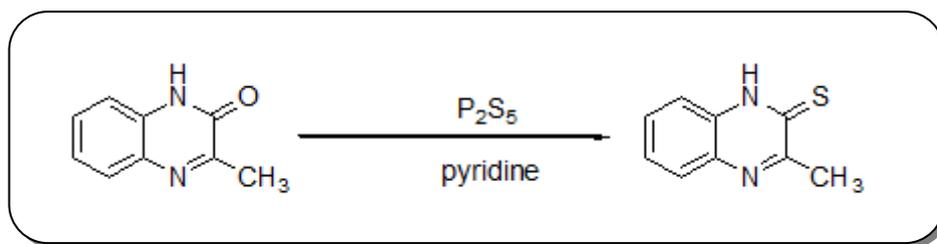


Schéma: II.44

Nous avons choisi cette méthode pour la préparation de la 3-méthyl-quinoxalin-2-thione à partir de la 3-méthyl-quinoxalin-2-one. Cette réaction nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 85% (**Schéma: II.45**)

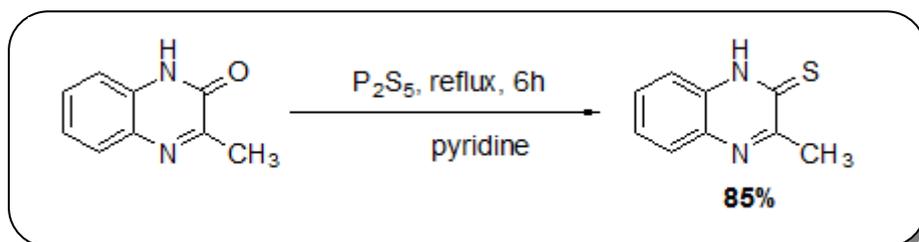


Schéma: II.45

II.4.2.1 Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction de sulfuration :

Le mécanisme réactionnel de la réaction de thionation de la 3-méthyl-quinoxalin-2-one par action du P_2S_5 en présence de la pyridine est illustré dans le schéma ci-dessus (**Schéma: II.46**):

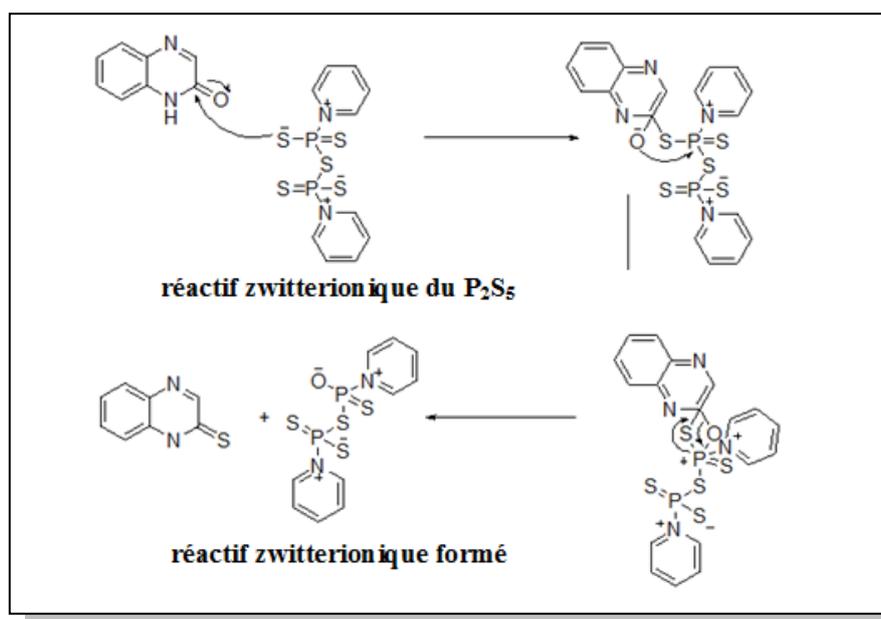


Schéma: II.46 Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction de sulfuration de la 3-méthylquinoxalin-2-one par le P_2S_5

La structure du composé 3-méthylquinoxalin-2-thione a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles.

Le spectre Infrarouge du dérivé 3-méthylquinoxalin-2-thione, montre la présence de la bande d'absorption, correspondant au groupe fonctionnel thiocarbonyle à 1074 cm^{-1} .

Les données spectroscopiques fournies par le spectre RMN ^1H de la 3-méthylquinoxalin-2-thione sont en bon accord avec celles rapportée par la littérature, ils montrent la présence des signaux suivants :

- Un signal correspond au groupement CH_3 sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 2.7ppm.
- Les protons du noyau aromatique apparaissent dans l'intervalle de 7.44 et 7.86 ppm.
- Le signal qui caractérise la fonction amine NH, résonne à 14.52 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 1H.

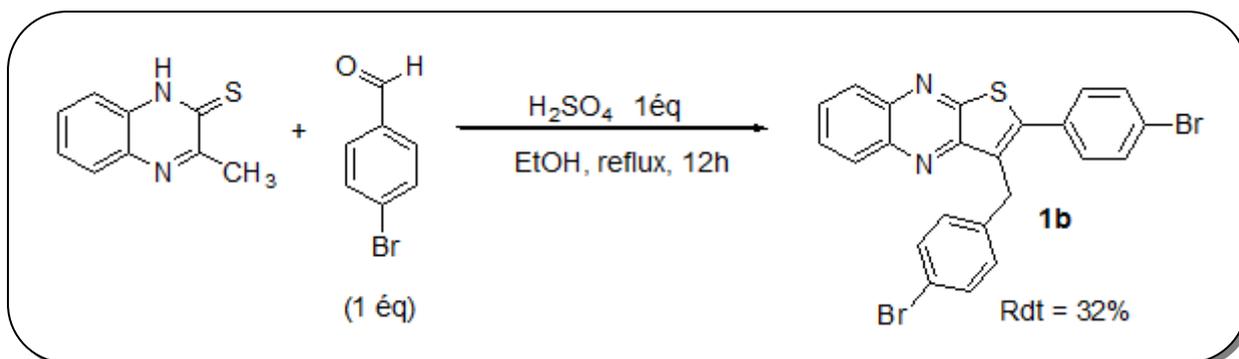
Les données fournies par la RMN ^{13}C du produit 3-méthylquinoxalin-2-thione montre la présence des signaux suivants :

- Un signal apparait à 26.7 ppm correspondant au carbone de la fonction CH_3 .
- Les carbones du noyau aromatique apparaissent dans la zone de 125.7– 130.3 ppm.
- Le carbone du groupement thiocarbonyle donne un signal dans la zone des champs magnétiques faibles à 176.1 ppm.

II.4.3 Préparation des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thièno[2,3-b]quinoxalines :

Parmi les différentes méthodes de préparation des dérivés polyhétérocycles condensés contenant la structure quinoxaline, nous nous sommes particulièrement intéressés à celle des thièno[2,3-b]quinoxalines.

En nous inspirant des travaux d'Essassi et *coll.* ^[52] nous avons soumis la 3-méthylquinoxalin-2-thione à l'action du *p*-bromobenzaldehyde au reflux de l'éthanol en présence d'acide sulfurique. Le composé 3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline est obtenu avec un rendement de 32% en produit pur. La réaction est illustrée dans le Schéma ci-dessus (**Schéma: II.47**):



Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) du composé 3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline sont en bon accord avec la structure proposée, Pour confirmer la structure du composé obtenu nous l'avons soumis à une analyse par diffraction des Rayons X.

II.4.3.1 Description de la structure

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du produit 3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline contient un noyau quinoxalinique lié à un cycle thiophène substitué en position 2 par un noyau 4-bromophényle et porteur en position 3 un groupement *p*.bromobenzyle comme le montre la figure suivante:

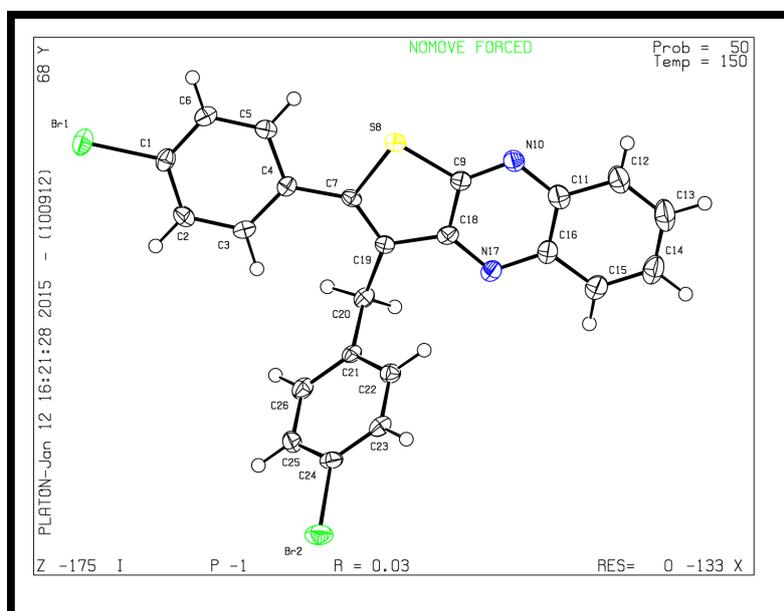


Figure: II.10 ORTEP du composé **1b**

II.4.3.2 Optimisation des conditions de réaction de synthèse des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thieno[2,3-b]quinoxaline:

Le rendement en produit polyhétérocyclique étant relativement moyen (32%), nous avons procédé à une étude systématique d'optimisation des conditions réactionnelles en étudiant l'action du 4-bromobenzaldéhyde sur la 3-méthylquinoxalin-2-thione en milieu acide. La détermination des conditions réactionnelles optimales a porté essentiellement sur la quantité efficace de réactif utilisé et du rapport réactif/acide utilisé. L'ensemble des résultats de cette étude est résumé dans le tableau suivant (**Tableau: II.1**):

Tableau : II.1 Optimisation des conditions de la réaction de synthèse des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thieno[2,3-b]quinoxaline

Entrée	(X equiv.)	Acide (equiv.)	Rdt%
1	1	H ₂ SO ₄ (1)	32
2	2	H ₂ SO ₄ (1)	48
3	2.2	H ₂ SO ₄ (1)	52
4	2.2	H ₂ SO ₄ (0.2)	trace
5	2.2	H ₂ SO ₄ (1.5)	77
6	2.2	H ₂ SO ₄ (2)	84
7	2.2	H ₂ SO ₄ (2.5)	82
8	2.2	CH ₃ CO ₂ H (2)	-
9	2.2	HCl (2)	79
10	2.2	FeCl ₃ .6H ₂ O (2)	-

❖ Rendements isolés du produit pur.

L'analyse des résultats du tableau ci-dessus montre que l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (0.2 eq) donne le composé **1b** sous forme de trace pour un rapport substrat /réactif 1:2.2 (**Entrée 4**).

- Un rapport substrat /réactif/acide sulfurique 1:2.2:1 (**Entrée 3**) montre une amélioration du rendement (52%).
- Le meilleur rendement en produit polyhétérocyclique **1b** est obtenu pour 1 rapport 1:2.2:2 (**Entrée 6**, 84%).
- Une augmentation de la quantité d'acide sulfurique montre une légère diminution (**Entrée 7**, 82%).

- L'utilisation de l'acide acétique de même que le $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ s'est montrée inefficace pour cette réaction (**Entrée 8 et 10**).
- Le remplacement du solvant éthanol par le méthanol ou l'eau n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction.

En résumé les meilleurs rendements sont obtenus lors de l'utilisation de 2 équivalents d'acide sulfurique pour un rapport substrat/reactif de 1:2.2.

Après avoir optimisé les conditions de cette réaction, nous avons procédé à la généralisation de la réaction, par l'emploi de toute une série d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques différemment substitués. La réaction est illustrée dans le (**Schéma: II.48**). Et le tableau ci-dessous (**Tableau: II.2**) regroupe l'ensemble des résultats obtenus.

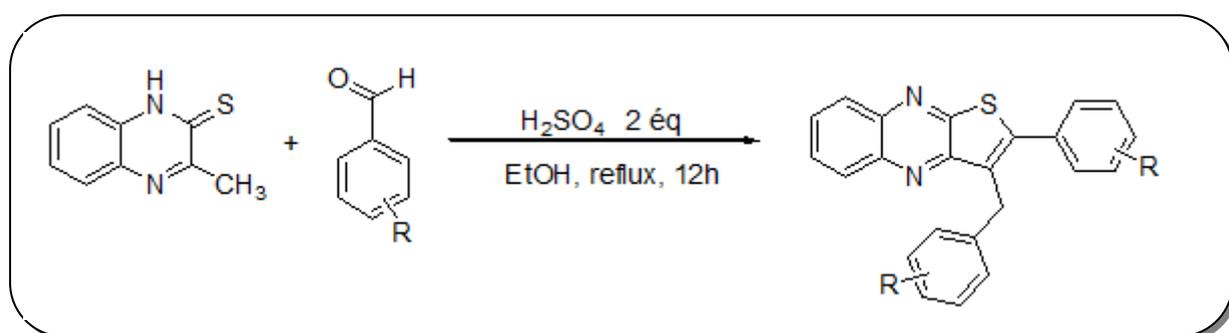


Schéma: II.48

Il est à noter que tous les rendements des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thieno[2,3-b]quinoxaline synthétisés sont calculés après purification.

Tableau : II.2 Dérivés de 2,3-disubstitués-thieno[2,3-b]quinoxalines préparés

Entrée	Ar, R=	Produits	T.fus (°C)	Rdt (%)
1	4-Br		192-197	84
2	H		158-162	80
3	4-F		150-154	84

4	4-Cl		4b	181-185	86
5	4-Et		5b	152-156	91
6	4-Me		6b	191-195	89
7	4-SMe		7b	183-187	87
8	4-OMe		8b	161-165	84
9	4-NMe ₂		9b	-	traces
10	4-Ph		10b	176-180	48
11	4-NO ₂		11b	-	traces
12	2-Br		12b	175-179	62
13	2-OMe		13b	181-185	59

L'examen du **Tableau: II.2** montre que la plupart des réactions ont fourni les 2,3-disubstitués thiéno[2,3-b]quinoxalines correspondant avec de bons à excellents rendements, tout dépend de la position et la nature du substituant porté par l'aldéhyde.

Le benzaldéhyde utilisé comme référence a permis aussi la formation de 3-benzyl-2-phénylthiéno[2,3-b]quinoxaline **2b** avec un rendement élevé de 80%.

D'autres benzaldéhydes 4-halogénés tels que le 4-fluorobenzaldéhyde ou le 4-chlorobenzaldéhyde ont réagi avec la 3-méthylquinoxaline-2-thione pour conduire aux composés **3b** et **4b** avec des rendements de 84 et 86%, respectivement. Les groupes donneurs d'électrons en position *para* tel que le méthyle, éthyle, méthylthiol, méthoxy sont également tolérés par les conditions réactionnelles optimales, les produits issus de leurs condensation avec la 3-méthylquinoxaline-2-thione ont été isolés dans une gamme de rendements compris entre 84 à 91%.

Cependant, avec un benzaldéhyde portant un groupe donneur d'électrons fort en position *para* comme la diméthylamine, seulement des traces de produit désiré **9b** ont été observées. Ce manque de réactivité pourrait s'expliquer par une mauvaise solubilité des composés de départ et/ou le produit.

En effet, le 4-phénylbenzaldéhyde affiche une activité modérée, comme le 2-([1,1'-Biphényl]-4-yl)-3-([1,1'-biphényl]-4-ylméthyl)thiéno[2,3-b]quinoxaline **10b** a été obtenu avec un rendement de seulement 48%. Cependant, le 4-nitrobenzaldéhyde était complètement inactif dans les conditions de cette réaction et la formation du produit **11b** n'a pas été détectée.

Nous avons également constaté que cette réaction est légèrement sensible à l'encombrement stérique du benzaldéhyde car le 2-bromobenzaldéhyde ainsi que le 2-anisaldéhyde affichent une réactivité inférieure à celle de leurs homologues *para*-substitués.

Enfin, Il est important de noter que cette réaction n'était pas efficace en utilisant des aldéhydes aliphatiques ou de paraformaldéhyde.

II.4.4. Mécanisme réactionnel proposé :

Dans ce qui suit nous proposons un mécanisme réactionnel possible pour la réaction de condensation entre la 3-méthylquinoxaline-2-thione et un dérivé d'aldéhyde aromatique en présence d'acides de Brønsted. La séquence réactionnelle proposée se passe selon l'ordre suivant (**Schéma: II.52**).

D'abord, le centre électrophile de l'aldéhyde aromatique va subir une attaque nucléophile de la fonction thione de l'intermédiaire **A** qui est tautomère de **1** sous des conditions acides pour avoir l'intermédiaire **B**.

Dans ces conditions acides, l'intermédiaire **B** serait déshydraté pour permettre la formation du thiol-carbocation **C**, qui pourrait cycliser pour donner la quinoxaline **D** de 2-aryl-2,3-dihydrothièno[2,3-b].

Puis, une condensation se passe entre l'intermédiaire **F** et une autre molécule d'aldéhyde aromatique dans les même conditions acides, pour former le composé **I**, qui se transforme en quinoxaline 2,3-disubstituée thièno[2,3-b] **K** par l'intermédiaire d'un processus de réaromatization.

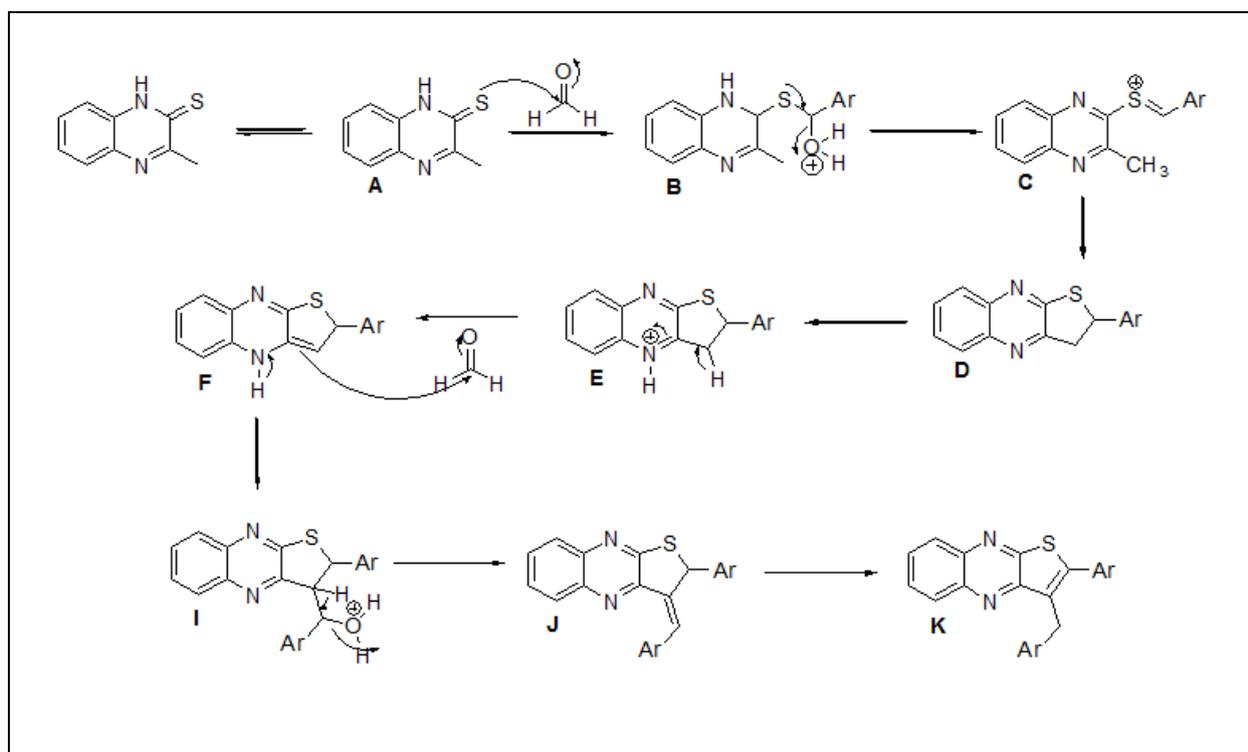


Schéma : II.50 : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 3-Benzyl-2-Aryl-thièno[2,3-b]quinoxalines

Tableau: II.3 Données spectrales RMN ¹H des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thièno**[2,3-b]quinoxaline (δ ppm, J Hz)**

Entrée	Produits	CH ₂	H arom	H Quinoxaline	R
1	1b	4.40 (s, 2H)	7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H) 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H) 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H) 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)	8.23-8.15 (m, 2H) 7.82-7.77 (m, 2H)	-
2	2b	4.50 (s, 2H)	7.62-7.59 (m, 2H) 7.49-7.47 (m, 2H) 7.26-7.22 (m, 3H)	8.22-8.16 (m, 2H) 7.77 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H)	-
3	3b	4.35 (s, 2H)	7.47 (dd, <i>J</i> = 5.2 and 8.7 Hz, 2H) 7.15-7.07 (m, 4H) 6.83 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H)	8.17-8.07 (m, 2H) 7.74-6.64 (m, 2H)	-
4	4b	4.44 (s, 2H)	7.53-7.46 (m, 4H) 7.23-7.16 (m, 2H)	8.24-8.16 (m, 2H) 7.84-7.77 (m, 2H)	-
5	5b	4.40 (s, 2H)	7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 7.10 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 6.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H)	8.14-8.06 (m, 2H) 7.70-7.65 (m, 2H)	2.65 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) 2.51 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
6	6b	4.47 (s, 2H)	7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 7.31 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 7.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 7.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H)	8.24-8.16 (m, 2H) 7.81-7.74 (m, 2H)	2.45 (s, 3H) 2.40 (s, 3H)
7	7b	4.55 (s, 2H)	7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz) 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz) 7.31-7.23 (m, 4H)	8.37-8.18 (m, 2H) 7.99-7.79 (m, 2H)	2.67 (s, 3H) 2.55 (s, 3H)
8	8b	4.45 (s, 2H)	7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) 7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	8.24-8.16 (m, 2H) 7.80-7.76 (m, 2H)	3.90 (s, 3H) 3.77 (s, 3H)
9	10b	4.62 (s, 2H)	8.28-8.20 (m, 2H) 7.83-7.79 (m, 2H) 7.77-7.72 (m, 4H) 7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 7.57 (d, <i>J</i> = 7.33 Hz, 2H) 7.54-7.47 (m, 4H) 7.45-7.30 (m, 6H)	8.28-8.20 (m, 2H) 7.83-7.79 (m, 2H)	-
10	12b	4.47 (s, 2H)	7.68-7.64 (m, 1H) 7.44 (dd, <i>J</i> = 1.6 and 7.7 Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 3H) 7.08 (dd, <i>J</i> = 2.2 and 7.5 Hz, 1H) 7.03-6.93 (m, 2H)	8.27-8.20 (m, 2H) 7.84-7.79 (m, 2H)	-
11	13b	4.36 (s, 2H)	7.44-7.37 (m, 2H) 7.14-7.08 (m, 2H) 7.04-6.98 (m, 2H) 6.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	8.24-8.17 (m, 2H) 7.79-7.73 (m, 2H)	3.74 (s, 3H) 3.69 (s, 3H)

Tableau : II.4 Données spectrales RMN ¹³C des dérivés 3-Benzyl-2-Aryl-thièno[2,3-b]quinoxaline (δ ppm, *J* Hz)

Entrée	Produits	CH ₂	C (sp ²) arom	C(sp) Arom	R
1	1b	31.1	130.1, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.5, 124.1, 120.1	156.0, 150.8, 146.4, 141.3, 140.6, 138.7, 132.4, 132.2, 131.6, 130.7,	-
2	2b	31.7.	129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.1,	156.3, 151.3, 147.6, 141.3, 140.5, 140.1, 133.7, 129.8	-
3	3b	30.9	129.8 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 128.5, 116.2 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz), 115.3 (d, <i>J</i> = 21.3 Hz)	166.4 (d, <i>J</i> = 254.8 Hz), 161.4 (d, <i>J</i> = 245.8 Hz), 156.1, 150.9, 146.5, 141.2, 140.6, 135.5 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz), 131.2, 131.1	-
4	4b	31.3.	129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7,	156.2, 151.0, 146.6, 141.5, 140.9, 138.5, 136.1, 132.3, 132.2, 130.7,	-
5	5b	31.4,	129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9,	156.4, 151.5, 147.7, 145.9, 141.9, 141.3, 140.4, 131.1, 129.8, 129.3,	28.7, 28.4 15.5, 15.4
6	6b	31.6,	129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5,	156.6, 151.7, 147.9, 141.5, 140.7, 139.8, 137.3, 135.7, 131.1, 130.0,	21.6, 21.2
7	7b	31.3,	129.1, 128.6, 128.5, 127.1, 126.2,	147.3, 141.4, 141.2, 140.6, 137.1, 135.9, 130.0, 129.8, 129.6, 129.3,	16.2, 15.3
8	8b	30.9.	129.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 126.1, 114.4, 113.9,	160.6, 157.9, 156.4, 151.6, 147.4, 141.3, 140.4, 132.2, 130.7, 129.7,	55.5, 55.2
9	10b	31.5.	129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0,	151.4, 147.4, 142.3, 141.4, 140.9, 140.6, 140.1, 139.2, 139.1, 132.6, 129.8, 129.2, 129.0, 129.0	-
10	12b	32.4	130.8, 130.6, 130.5, 129.8, 129.5, 129.0, 128.5, 127.6, 127.3, 127.0, 124.5, 123.9,	156.4, 150.1, 146.7, 141.2, 140.6, 138.5, 134.2, 133.1, 132.4, 131.5,	-
11	13b	26.4.	129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 127.0, 122.8, 120.7, 120.2, 111.4, 110.0,	157.4, 157.2, 151.2, 144.7, 141.3, 140.4, 131.6, 130.9, 130.8, 130.0,	55.6, 55.3

Les données de la RMN du proton rassemblées dans le **Tableau: II.5** sont en bon accord avec les structures quinoxaliniques proposées.

En effet les dérivés de 2-(substituébenzyl)-3-aryl-thièno[2,3-b]quinoxalines (**1b-13b**) montrent en particulier la disparition du signal attribué au méthyle en position 3 du substrat 3-méthylquinoxalin-2-one, et l'apparition d'un signal singulet d'intégration 2H dans l'intervalle [4.35- 4.62] ppm attribué au groupement méthylène du benzyle. Les protons des groupements aromatiques aryles sont également détectés dans l'intervalle attendu entre 6.73 et 8.37 ppm.

La même constatation est observée pour les spectres RMN du carbone-13, absence du signal du méthyle hybridé sp^3 du substrat de départ et apparition d'un signal attribué au carbone du groupement CH_2 du benzyle dans l'intervalle [26.4-32.1] ppm.

Les signaux attribués aux carbones hybridés sp^2 et sp sont présents entre 129.0 et 156.4 ppm.

Les signaux assignés au carbone des méthoxyles résonnent vers 55.5 ppm, et ceux des carbones substituants des groupes méthyle résonnent à champ fort dans l'intervalle [16.5-28.7] ppm.

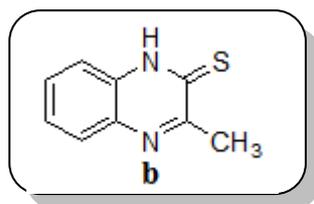
II.5 Conclusion:

En résumé, nous avons procédé à la synthèse de toute une série de dérivés de 2,3-disubstitués-thièno[2,3-b]quinoxaline via une réaction de condensation de la 3-méthyl-2-quinoxalin-thione avec des dérivés de la benzaldéhyde porteurs de groupements différents.

La mise au point des conditions réactionnelles nous a permis d'optimiser les rendements de la réaction. Tous les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du 3-méthyl-2-quinoxalinethione:



Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, 0,6g (4 mmoles) de 2-hydroxyquinoxaline sont dissous dans 15 ml de pyridine. Ensuite, 2 g (4,5 mmoles) du P₂S₅ sont ajoutés à la solution de départ, le tout est porté à 80°C pendant 4heures. On laisse la solution, qui est devenue marron et limpide, revenir à la température ambiante. Le tout est versé dans de l'eau froide. Un précipité orange apparaît. Après séchage, la recristallisation est faite dans l'éthanol.

Formule brute: C₉H₈N₂S

Masse moléculaire= 176,24 g.mol⁻¹

Rendement= 85 %

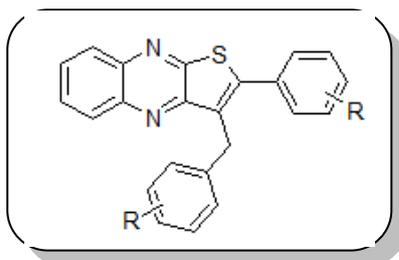
T°fus= 269°C

IR (KBr, cm⁻¹) v: 3743 (NH); 1620 (C=N); 1250 (C=S).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.3 (s, 1H); 8.0-7.3 (m, 4H); 2.86 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.1, 152.3, 147.6, 131.9, 129.1, 126.1, 123.7, 122.5, 22.1.

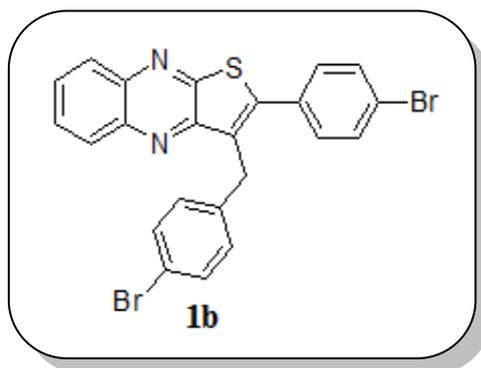
Préparation des 3-Benzyl-2-Aryl-thièno[2,3-b]quinoxalines:



Mode opératoire générale:

Dans un Schlenk équipé d'un réfrigérant, on dissout 1 mmole de la 3-méthylquinoxalin-2-thione, dans 2 ml de l'éthanol, On ajoute 2,2 mmoles de l'aldéhyde aromatique. Puis on additionne 2 éq de l'acide sulfurique (H₂SO₄). Le mélange réactionnel est porté à 80°C pendant 24 heures. On laisse la solution revenir à la température ambiante. Le tout est versé dans l'eau froide tout en maintenant une bonne agitation. Un précipité apparaît, il est filtré puis laissé sécher à l'air. Le produit est recristallisé dans l'éthanol. Le produit obtenu est chromatografié sur colonne de silice.

3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₃H₁₄Br₂N₂S

Masse moléculaire=510.25 g.mol⁻¹

Rendement= 84%

Solide jaune

T°fus= 192–197 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.23-8.15 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0, 150.8, 146.4, 141.3, 140.6, 138.7, 132.4, 132.2, 131.6, 130.7, 130.1, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.5, 124.1, 120.1, 31.1.

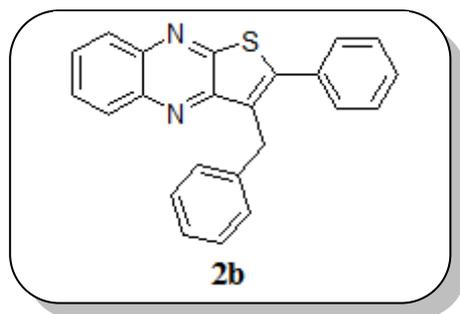
Analyse élémentaire:

Calculée : C 54.14, H 2.77

Trouvée : C 54.37, H 3.01

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₃H₁₄Br₂N₂S): 510, Trouvée: 510.

3-(Benzyl)-2-(phényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₃H₁₆N₂S

Masse moléculaire=352.46g.mol⁻¹

Rendement=80%

Solide jaune

T°fus= 158–162 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22-8.16 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 4.50 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.3, 151.3, 147.6, 141.3, 140.5, 140.1, 133.7, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.1, 31.7.

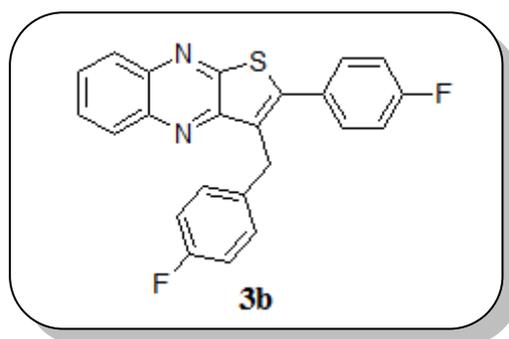
Analyse élémentaire:

Calculée: C 78.38, H 4.58

Trouvée: C 78.71, H 4.48

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₃H₁₆N₂S): 352, Trouvée: 352.

3-(4-Fluorobenzyl)-2-(4-fluorophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₃H₁₄F₂N₂S

Masse moléculaire=388,43 g.mol⁻¹

Rendement=84%

Solide jaune

T[°]fus= 150–154 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.17-8.07 (m, 2H), 7.74-6.64 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.2 and 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 4H), 6.83 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.4 (d, *J* = 254.8 Hz), 161.4 (d, *J* = 245.8 Hz), 156.1, 150.9, 146.5, 141.2, 140.6, 135.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.2, 131.1, 129.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 128.5, 116.2 (d, *J* = 16.7 Hz), 115.3 (d, *J* = 21.3 Hz), 30.9.

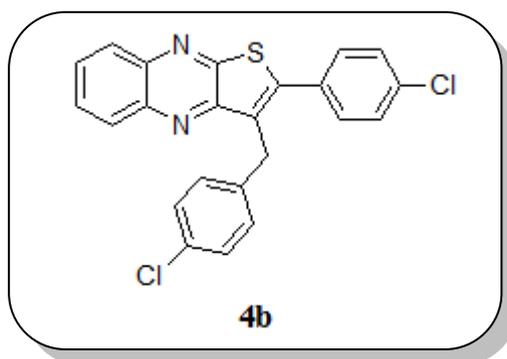
Analyse élémentaire:

Calculée : C 71.12, H 3.63

Trouvée: C 71.36, H 3.55

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₃H₁₄F₂N₂S): 388, Trouvée: 388.

3-(4-Chlorobenzyl)-2-(4-chlorophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₃H₁₄Cl₂N₂S

Masse moléculaire=421,34 g.mol⁻¹

Rendement=86%

Solide jaune

T°fus= 181–185 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24-8.16 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.44 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.2, 151.0, 146.6, 141.5, 140.9, 138.5, 136.1, 132.3, 132.2, 130.7, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 31.3.

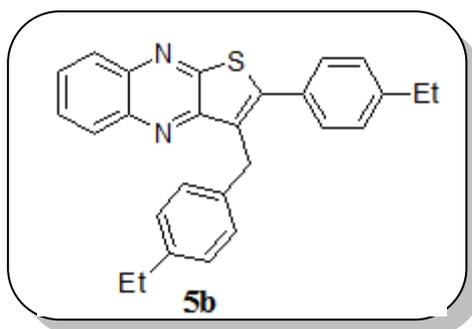
Analyse élémentaire:

Calculée: C 65.57, H 3.35

Trouvée: C 65.82, H 3.59

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₃H₁₄Cl₂N₂S): 421, Trouvée: 421.

3-(4-éthylbenzyl)-2-(4-éthylphényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₇H₂₄N₂S

Masse moléculaire=408,65 g.mol⁻¹

Rendement=91%

Solide jaune

T[°]fus= 152–156 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.14-8.06 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.4, 151.5, 147.7, 145.9, 141.9, 141.3, 140.4, 131.1, 129.8, 129.3, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 31.4, 28.7, 28.4, 15.5, 15.4.

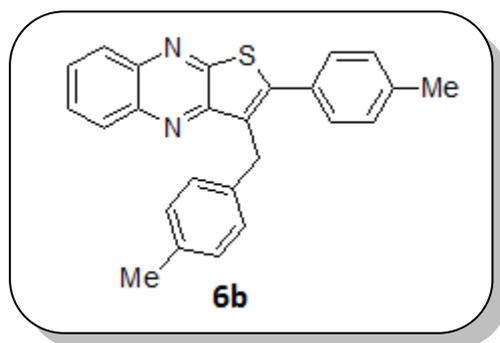
Analyse élémentaire:

Calculée : C 79.38, H 5.92

Trouvée: C 79.51, H 6.12

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₇H₂₄N₂S): 408, Trouvée: 408.

3-(4-méthylbenzyl)-2-(4-méthylphényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₅H₂₀N₂S

Masse moléculaire=380,5 g.mol⁻¹

Rendement=89%

Solide jaune

T°fus= 191–195 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24-8.16 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.6, 151.7, 147.9, 141.5, 140.7, 139.8, 137.3, 135.7, 131.1, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 31.6, 21.6, 21.2.

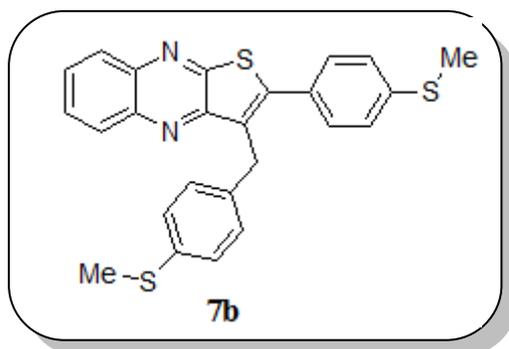
Analyse élémentaire:

Calculée : C 78.91, H 5.30

Trouvée: C 79.18, H 5.47

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₅H₂₀N₂S): 380, Trouvée: 380.

3-(4-(Méthylthio)benzyl)-2-(4-(méthylthio)phényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₅H₂₀N₂S₃

Masse moléculaire=444,63 g.mol⁻¹

Rendement=87%

Solide jaune

T°fus= 183–187 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.37-8.18 (m, 2H), 7.99-7.79 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz), 7.31-7.23 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 147.3, 141.4, 141.2, 140.6, 137.1, 135.9, 130.0, 129.8, 129.6, 129.3, 129.1, 128.6, 128.5, 127.1, 126.2, 31.3, 16.2, 15.3.

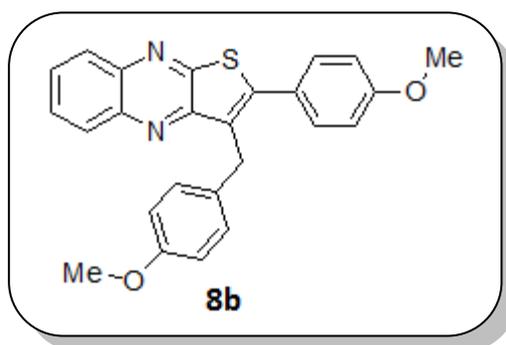
Analyse élémentaire:

Calculée : C 67.53, H 4.53

Trouvée: C 67.89, H 4.87

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₅H₂₀N₂S₃): 444, Trouvée: 444.

3-(4-(Méthoxy)benzyl)-2-(4-(méthoxy)phényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₅H₂₀N₂O₂S

Masse moléculaire= 412,12 g.mol⁻¹

Rendement=84%

Solide jaune

T°fus= 161–165 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24-8.16 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.6, 157.9, 156.4, 151.6, 147.4, 141.3, 140.4, 132.2, 130.7, 129.7, 129.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 126.1, 114.4, 113.9, 55.5, 55.2, 30.9.

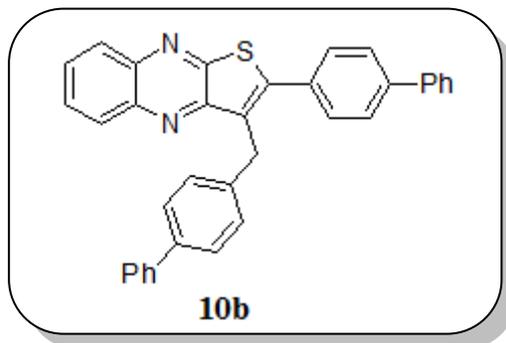
Analyse élémentaire:

Calculée : C 72.79, H 4.89

Trouvée : C 72.81, H 4.77

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₅H₂₀N₂O₂S): 412, Trouvée: 412.

2-([1,1'-Biphényl]-4-yl)-3-([1,1'-biphényl]-4-ylméthyl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₃₅H₂₄N₂S

Masse moléculaire=504,64 g.mol⁻¹

Rendement=48%

Solide jaune

T°fus= 176–180 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.28-8.20 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 6H), 4.62 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.4, 147.4, 142.3, 141.4, 140.9, 140.6, 140.1, 139.2, 139.1, 132.6, 129.8, 129.2, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0, 31.5.

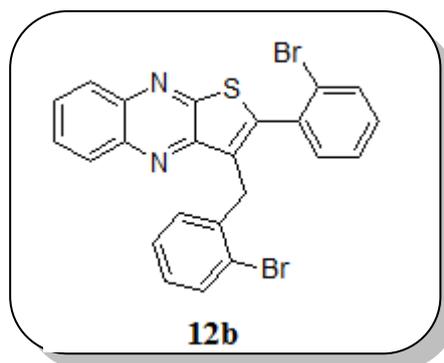
Analyse élémentaire:

Calculée : C 83.30, H 4.79

Trouvée: C 83.57, H 4.71

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₃₅H₂₄N₂S): 504, Trouvée : 504.

3-(2-bromobenzyl)-2-(2-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₃H₁₄Br₂N₂S

Masse moléculaire=510,24 g.mol⁻¹

Rendement=62%

Solide jaune

T°fus= 175–179 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.27-8.20 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.6 and 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 2.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 4.47 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.4, 150.1, 146.7, 141.2, 140.6, 138.5, 134.2, 133.1, 132.4, 131.5, 130.8, 130.6, 130.5, 129.8, 129.5, 129.0, 128.5, 127.6, 127.3, 127.0, 124.5, 123.9, 32.4.

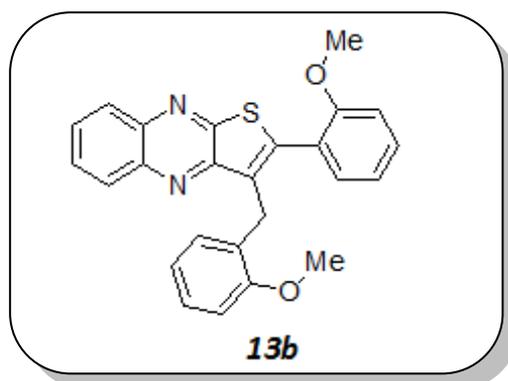
Analyse élémentaire:

Calculée : C 54.14, H 2.77

Trouvée: C 54.33, H 3.02

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₃H₁₄Br₂N₂S): 510, Trouvée: 510.

3-(2-méthoxybenzyl)-2-(2-méthoxyphényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



Formule brute: C₂₅H₂₀N₂O₂S

Masse moléculaire = 412,5 g.mol⁻¹

Rendement=59%

Solide jaune

T°fus= 181–185 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24-8.17 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.4, 157.2, 151.2, 144.7, 141.3, 140.4, 131.6, 130.9, 130.8, 130.0, 129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 127.0, 122.8, 120.7, 120.2, 111.4, 110.0, 55.6, 55.3, 26.4.

Analyse élémentaire:

Calculée: C 72.79, H 4.89

Trouvée: C 73.06, H 5.08

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₅H₂₀N₂O₂S): 412 , Trouvée 412.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] (a) S. A. Khan, K. Saleem, Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 103.
(b) S. A. Khan, K. Saleem, Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2257.
- [2] S. A. Raw, C. D. Wilfred, R. Taylor. *J. K. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 788.
- [3] (a) S. K. figdor, D. C. Hobbs, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1957.
(b) C. E. Coulthard, L. J. Hale, *Br. J. Pharmacol.* **1955**, *10*, 394.
- [4] (a) B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bio. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2149.
(b) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Il. Farmaco.* **1999**, *54*, 169.
- [5] A. Carta, P. Sanna, M. Loriga, M. G. Setzu, P. L. Colla, R. Loddo, *Il. Farmaco.* **2002**, *57*, 19.
- [6] Y. B. Kim, Y. H. Kim. J. Y. Park, S. K. Kim., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 541.
- [7] (a) M. Loriga, M. Fiore, P. Sanna, G. Paglietti, *Farmaco.* **1996**, *51*, 559.
(b) M. Loriga, S. Piras, P. Sanna, G. Paglietti, *Farmaco.* **1997**, *52*, 157.
(c) G. Vitale, P. Corona, M. Loriga, G. Paglietti, *Farmaco.* **1998**, *50*, 150.
(d) S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti, *Farmaco.* **2004**, *59*, 185.
(f) S. T. Hazeldine, L. Polin, J. Kushner, K. White, T. H. Corbett, J. Biehl, J. P. Horwitz, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1069.
- [8] M. Abid, A. Azam, *Bioog. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2812.
- [9] H. Cerecetto, E. Dias, R. D. Maio, M. González, S. Pacce, P. Saenz, G. Seoane, L. Suescun, A. Mombrú, G. Fernández, M. Lema, J. Villalba, *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 2995.
- [10] K. Sasse, R. Weger, G. U. Hoefler, F. Grewe, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 973.
- [11] O. C. Knowles, *Environ. Health. Persp.* **1976**, *14*, 93.

- [12] (a) W.C. Harding, Pesticide profiles, part I, Univ. Maryland, *Coop. Ext. Serv. Bull.* **1979**, 267, 30.
- (b) W. T. Thomson, Agricultural chemicals - book 1, Revised ed. Thomson Publ., Indianapolis, IN. **1976**, 232.
- [13] I. Baranowska, *Monatsh. Chem.* **1987**, 118, 659.
- [14] A.A. Geies, Y.A. E. Ossaily, O.S. Moustafa, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, 38, 526.
- [15] N. Kuboyama, A. Sakurai, Y. Hashimoto, Y. Okumura, *Heterocycl. Commun.* **1995**, 1, 451.
- [16] H. Benzeid, E. Mothes, E.M. Essassi, P. Faller, G. Pratviel, *C. R. Chimie.* **2012**, 15, 79.
- [17] A. K. Salman, S. Kishwar, K. Zaheer, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 103.
- [18] O. Hinsberg, *Liebigs. Ann. Chem.* **1887**, 237, 1228.
- [19] (a) Y. Kurasawa, J. Satoh, M. Ogura, Y. Okamoto, A. Takada, *Heterocycles.* **1984**, 22, 1531.
- (b) B. C. Platt, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1310.
- (c) H. Otomasu, K. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, 5, 475.
- (d) F. J. Wolf, K. Pfister, R. H. Beutel, R. M. Wilson, C. A. Robinson, J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 6.
- (e) L. Horner, U. Schwenk, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 579, 212.
- (f) M. I. Abasolo, C. H. Gaozza, B. M. Fernández, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1771.
- (g) D. J. D. Hockenhull, G. D. Floodgate, *Biochem. J.* **1952**, 52, 38.
- [20] Shu-Kun Lin, *Molecules.* **1996**, 1, 37.
- [21] F. E. King, J. W. Clark-Lewis, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3379.
- [22] E. Schipper, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5672.
- [23] F. Krönke, H. Leister, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1479.

- [24] (a) H. Ohle, W. Gross, *Ber. Deutch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 2262.
- (b) K. Fries, K. Barten, *Liebigs Ann.Chem.* **1925**, 442, 257.
- (c) E. Terpetschnig, W. Ott, G. Kollene, E.M. Peters, *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 367.
- [25] (a) R. Barlow, H. Ing, I. Lewis, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3242.
- (b) F.B. King, J.W. Clark-Lewis, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3379.
- (c) E. Schunk, L. Marchelewski, *Ber. Deutch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 2525.
- (d) E. Schunk, L. Marchelewski, *Ber. Deutch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 194.
- [26] J. W. Mickelson, E. J. Jacobsen, D. B. Carter, H. K. Im, W. B. Im, P. J. K. D. Schreur, V. H. Sethy, A. H. Tang, J. E. McGee, J. D. Petke, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4654.
- [27] E. J. Jacobsen, L. S. Stelzer, R. E. TenBrink, K. L. Belonga, D. B. Carter, H. K. Im, W. B. Im, V. H. Sethy, A. H. Tang, P. F. VonVoigtlander, J. D. Petke, W. Z. Zhong, J. W. Mickelson, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1123.
- [28] Y. Tamura, M. W. Chun, H. Nishida, S. Kwon, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2866.
- [29] (a) R. G. Jones, E. C. Kornfeld, K. C. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3539.
- (b) C. L. Leese, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1955**, 303.
- [30] I. A. I. Ali, W. Fathalla, *Heteroatom. Chem.* **2006**, 17, 280.
- [31] (a) G. Westphal, H. Wasicki, V. Zielinski, F. G. Weberr, M. Tonew, E. Tonew, *Pharmazie.* **1977**, 32, 570.
- (c) J. Borkovec, J. Michalský, A. Podpěřová, *Chem. Listy.* **1955**, 49, 1405.
- (d) B. C. Platt, T. M. Sharp, *J. Chem. Soc.* **1948**, 2129.
- [32] (a) M. Z. A. Badr, G. M. E. Nagggar, H. A. H. E. Sherief, A. E. S. Abdel-Rahman, M. F. Aly, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 326.
- (b) O. S. Moustafa, *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 351.
- [33] C. L. Leese, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1955**, 303.

- [34] S. N. Baranov, N. E. P. Tarnavsya, *Ukr. Zh.* **1983**, 29, 82.
- [35] V.D. Romaneko, S.I. Burmistrov, *Khim. Geter. Soed.* **1973**, 852.
- [36] M. ZA. Badr, G. M. E. Naggar, H.A. E. Sherif, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 326.
- [37] V. A. Mamedov, D. F. Saifina, A. T.Gubaidullin, A. F. Saifina, I. k. Rizvanov, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 6231.
- [38] R. Huisgen, « 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry ». Eds. A. Padwa, Wiley: New-York, **1984**, vol 1.
- [39] H. Neuhoffe, « Comprehensive Heterocyclic Chemistry ». Eds. A. R Katrizky, R. C. W Pergamon Press: Oxford, 1984, vol 5.
- [40] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, B.Garrigues, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2002**, 1, 12.
- [41] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, *Molbank.* **2006**, M, 472.
- [42] M. Benchidmi, E. M. Essassi, S. Ferfra, J. Fifani, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, 102, 679.
- [43] M. Boutayeb, S. E. Imadi, Benchidmi M., E. M. Essassi, L. E. Ammari, *Synthetic Communications*, sous presse.
- [44] A. Keivanloo, M. Bakherad, A. Rahimi, S. A. N. Taheri, *Tetrahedron. Lett.* **2010**, 51, 2412.
- [45] M. Bakherad, A. Keivanloo, S. Jajarmi, *Tetrahedron. Lett.* **2012**, 68, 2107.
- [46] L. Marchlewski, J. Sosnowski, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 1108.
- [47] Ju. S. Andrejčikov, R. F. Saraeva, A. L. Fridman, *Khim. Geter. Soed.* **1973**, 259.
- [48] Y. Kurasawa, Y. Moritaki, T. Ebukuro, A. Takada, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 3897.
- [49] (a) H. Dahn, J. Nussbaum, *Helv. Chim. Acta.* **1969**, 52, 1661.
- (b) Y. Kurasawa, K. Suzuki, S. Nakamura, K. Moriyama, A. Takada, *Heterocycles.* **1984**, 22, 695.
- (c) Y. Kurasawa, S. Shimabukuro, Y. Okamoto, A. Takada, *Heterocycles.* **1985**, 23, 65.

- (d) Y. Kurasawa, M. Ichikawa, I. Kamata, Y. Okamoto, A. Takada, *Heterocycles*. **1985**, *23*, 281.
- [50] C. Anothane, R. Bouhfid, E. M. Essassi, *Molbank*. **2007**, M, 536.
- [51] Q. C. Yao, D. E. Wu, M. Xia, *J. Mol. struct.* 1042, **2013**, 78, 85.
- [52] H. Benzeid, E. Mothes, E. M. Essassi, P. Faller, G. Pratviel, *C. R. Chimie*. **2012**, *15*, 79.
- [53] A. Y. Ponomareva, D. G. Beresnev, N. A. Itsikson, O.N. Chupakhin, G. Rusinov, *Mendeleev. commun.* **2006**, *1*, 16.
- [54] R. Bouhfid, *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat)*. **2007**.
- [55] E. Lippmann, H. Burchhardt, *Z. Chem.* **1985**, *25*, 431.
- [56] R. K. Anderson, G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc. Perkin I*. **1974**, 129.
- [57] S. K. Kolli, A. Nakhi, R. Medishetti, S. Yellanki, P. Kalkarni, R. R. Raju, M. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4460.
- [58] L. Abdelnour, S. Bayyuk, R. Theodorie, *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 11859.
- [59] R. S. Bhosale, S. R. Sarda, S. S. Ardhapure, W. N. Jadhav, S. R. Bhusareb, R. P. Pawara, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 7183.
- [60] (a) O. Hinsberg, *Liebigs. Ann. Chem.* **1887**, *237*, 327.
- (b) O. Hinsberg, *Liebigs. Ann. Chem.* **1896**, *292*, 245.
- [61] W. O. Foye, N. Abood, J. M. Kauffman, Y. H. Kim, B. R. Patel, *Phosphorus Sulfur and Silicon*. **1980**, *8*, 205.
- [62] A. Katoh, T. Yoshida, J. Ohkanda, T. Nishio, *Heterocycles*. **1997**, *44*, 357.
- [63] (a) M. Z. A. Badr, G. M. E. Naggar, H. A. H. E. Sherief, A. E. S. A. Rahman, M. F. Aly, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 326.
- (b) M. Z. A. Badr, G. M. E. Naggar, H. A. H. E. Sherief, S. A. Mahgoub, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1653.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE :

L'objectif principal des travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrit dans un cadre de développement d'axe de recherche orientés principalement vers la synthèse de composés hétérocycliques nouveaux susceptibles de présenter des propriétés chimiques et/ou physiques intéressantes pour une éventuelle application dans le domaine biologique et/ou dans le secteur industriel.

La première partie est réservée à la préparation de dérivés hétérocycliques originaux par une réaction d'arylation directe pallado-catalysée d'hétéro-arènes par des dérivés de chlorure d'hétéroarylsulfonyle. L'utilisation du système catalytique $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2/\text{Li}_2\text{CO}_3$ en milieu 1,4-dioxane mise au point au laboratoire du professeur H. Doucet (organométalliques, matériaux et catalyse de l'université Rennes 1) s'est avérée la plus appropriée pour la préparation, en seule étape, de composés poly-hétérocycliques.

En première approche, toute une série de dérivés hétérocycliques (14 composés) a été préparée par une réaction de couplage impliquant le chlorure de thiophèn-3-sulfonyle porteur de groupements divers (halogène, alkyle ou ester) en position α de l'atome de soufre principalement (position **C-2**, 2,5 ou 2,4 et 5) comme agent d'arylation, et des hétéro-aryles tels que le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole, le furane porteur d'un groupement *n*-butyle ou *n*-propyl-2-one en position **C-2**, le benzofurane et le 3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofurane ou le benzothiophène. Les rendements en produits purs obtenus sont variables allant du moyen (composé **9a**, 36%) au bon (composé **1a**, 81%). On soulignera cependant que le composé **7a** est obtenu à l'état de traces (couplage entre le 2-butylfurane et le chlorure de 2,5-dichloro thiophèn-3-sulfonyle).

De même quelques dérivés hétérocycliques (7 composés) ont été préparés par couplage d'hétérocycles (*N*-méthyl(benzyl)-1*H*-pyrrole, 2-butylfurane, et 1,2-diméthyl-1*H*-indole) avec des dérivés de thiophèn-2-sulfonyle (non substitué ou porteur d'un groupement méthyle ou halogène (Cl ou Br) en position **C-5**). Les rendements obtenus sont acceptables (42-62%) pour les composés résultants du couplage avec les dérivés de *N*-alkyl-1*H*-pyrrole (composés **15a-19a**), un rendement de 37% pour le dérivé de l'indole (composé **21**), et similairement au résultat observé précédemment, le produit issu du couplage du 2-butylfurane avec le 5-chlorothiophèn-2-sulfonyle (composé **20a**) est obtenu à l'état de traces.

Nous avons ensuite étendu la réaction à l'utilisation d'hétérocycles possédant comme hétéroatome l'azote (*N*-méthyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylate d'éthyle, et pyridine) porteur d'un

groupement chlorosulfonyle en **C-5** du pyrrole, et en *mé*ta de la pyridine comme agents d'arylation. Nous avons utilisé comme substrats le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole et le 2-butylfurane. Le 5-(*N*-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-méthyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylate d'éthyle (composé **22a**) est obtenu avec un bon rendement (69%), un rendement de 31% pour la 3-(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl) pyridine (composé **24a**), alors que le composé résultant du couplage du 2-butylfurane avec la pyridin-3-chlorosulfonyle donne un rendement faible (12%, composé **23a**). L'analyse de l'ensemble des résultats obtenus laisse supposer que la présence du groupement *n*-butyle en position **C-2** du furane (groupement donneur) "désactive" les liaisons C-H de l'hétérocycle.

En seconde approche, nous avons abordé le couplage d'un dérivé de chlorure d'arylsulfonyle, le 4-(3-méthyl-1*H*-pyrrol-1-yl)benzène-1-chlorosulfonyle, avec deux hétérocycles à cinq chaînons, le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole et le 2-méthylthiophène, dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. La réaction d'arylation se déroule correctement et conduit au produit de couplage avec des rendements de 72% et 63% respectivement (composés **27a** et **28a**).

Enfin, nous avons clôturé nos investigations sur la réaction d'arylation pallado-catalysée par un couplage classique entre le 2-(5-bromothiophène-2-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole avec le 2-éthyl(isopropyl)-4-méthylthiazole. Pour ce faire nous avons utilisé le PdCl(C₃H₅)(dppb) comme catalyseur (2 mole%) en présence de KOAc en excès (3 équiv.) au reflux du DMA. Les composés tricycliques issus de la réaction de couplage sont obtenus avec des rendements de 78 et 82% respectivement (composés **29a** et **30a**).

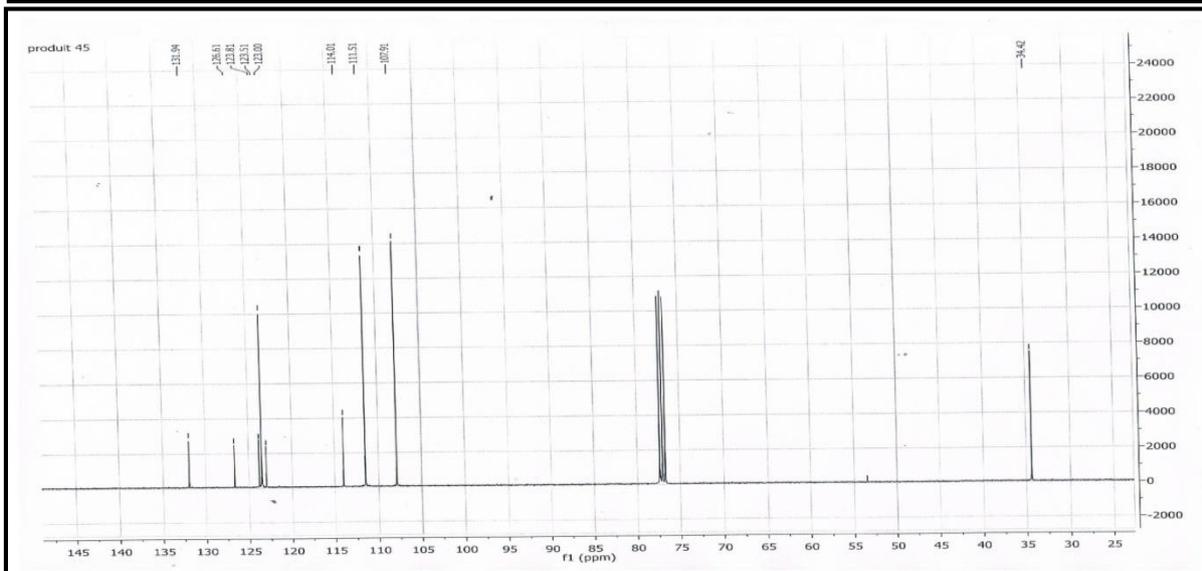
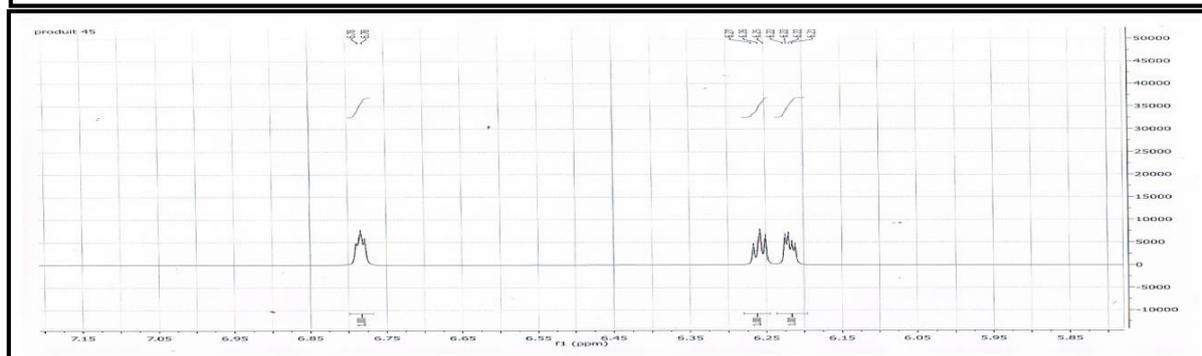
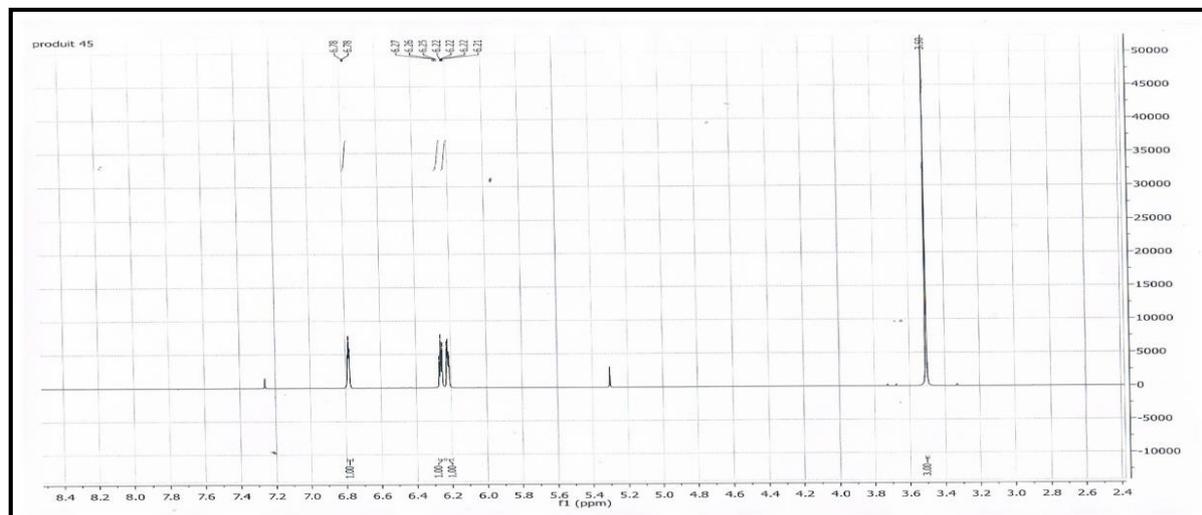
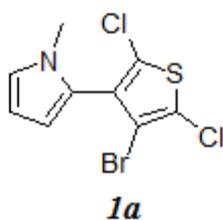
Dans la deuxième partie, une série de composés poly-hétérocycliques à système rigide (condensés), les dérivés de 2,3-disubstitués-thièno[2,3-*b*]quinoxaline a été préparée (13 composés) par une réaction d'addition-cyclisation de dérivés du benzaldéhyde à la 3-méthylquinoxalin-2-thione. Ce composé, seul et unique précurseur utilisé dans toutes nos investigations, est obtenu avec un rendement de 87% par une réaction de thianation de la 3-méthylquinoxalin-2-one (P₂S₅, pyridine à reflux). L'addition du *p*.bromobenzaldéhyde à la 3-méthylquinoxalin-2-thione conduit, dans des conditions acides et au reflux de l'éthanol, à la formation du produit cyclisé, le 2-(*p*.bromobenzen-4-yl)-3-(4-bromobenzyl)thièno[2,3-*b*]quinoxaline **1b** avec un rendement de 32%. Cette réaction a été prise comme modèle pour la détermination des conditions réactionnelles adéquates pour un rendement optimal (rapport substrat/aldéhyde/acide, nature et quantité efficace de l'acide utilisé). Les résultats de cette étude montrent qu'un rapport substrat/aldéhyde/acide 1:2.2:2 est le plus approprié, et que

l'acide sulfurique est le plus efficace (84%). L'analyse des résultats de la généralisation de la méthode montre que la réaction se déroule correctement et donne de très bons rendements (80-91%, composés **2b**, **3b**, **4b**, **5b**, **6b**, **7b** et **8b**) pour la plupart des dérivés du benzaldéhyde utilisés, un rendement acceptable pour les dérivés du benzaldéhyde **10b**, **12b** et **13b**, porteurs respectivement d'un groupement phényle en position **C-4** (48%), un atome de brome en position **C-2** (62%). et un groupement méthoxyle en **C-2** (59%). Il est à noter que l'addition de dérivés substitués en *para* par le groupement NMe₂ ou NO₂ conduit bien aux produits de condensation attendus (**9b**, **11b**), mais à l'état de traces.

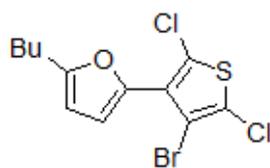
Les rendements sont bons pour la plupart et tous les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, RMN ¹³C), et pour la plupart des analyses complémentaires telles que l'analyse élémentaire et autre spectrométrie de masse MS ont été effectuées.

Annexe

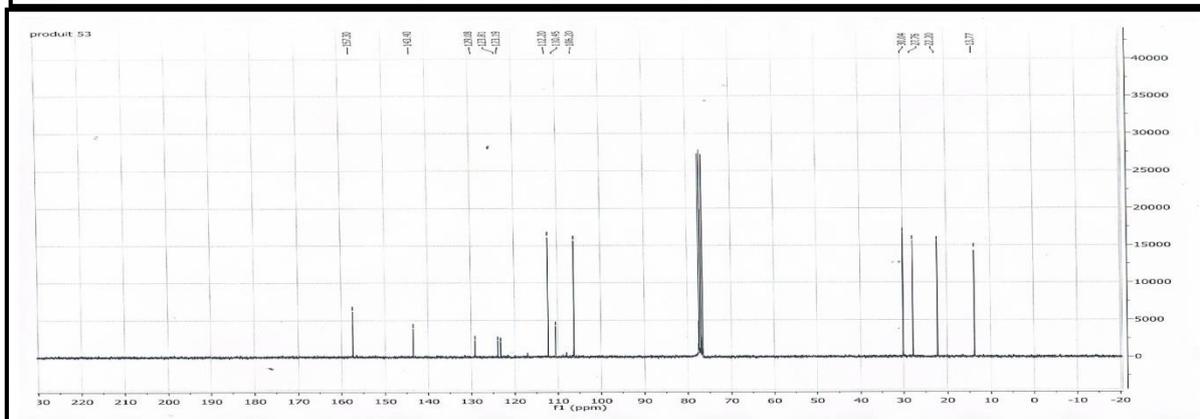
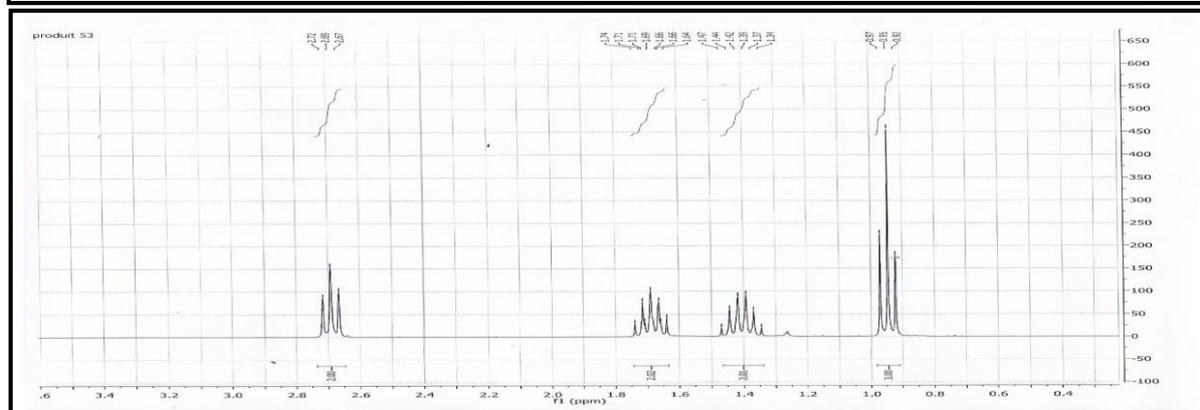
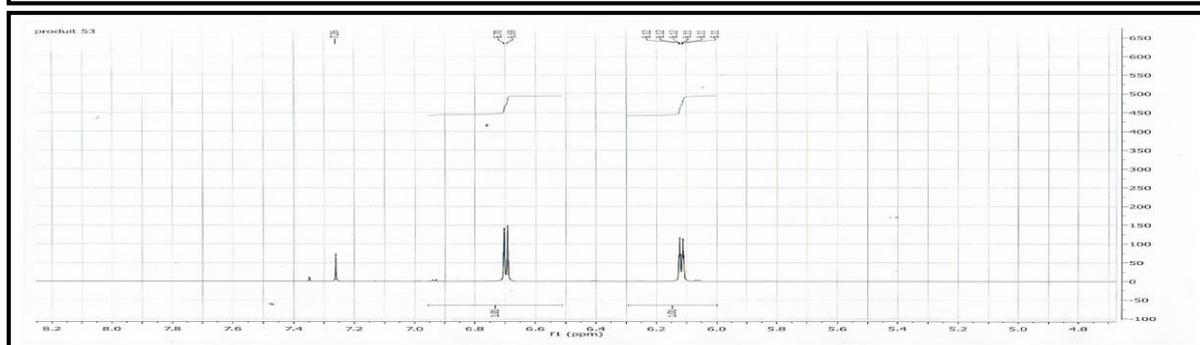
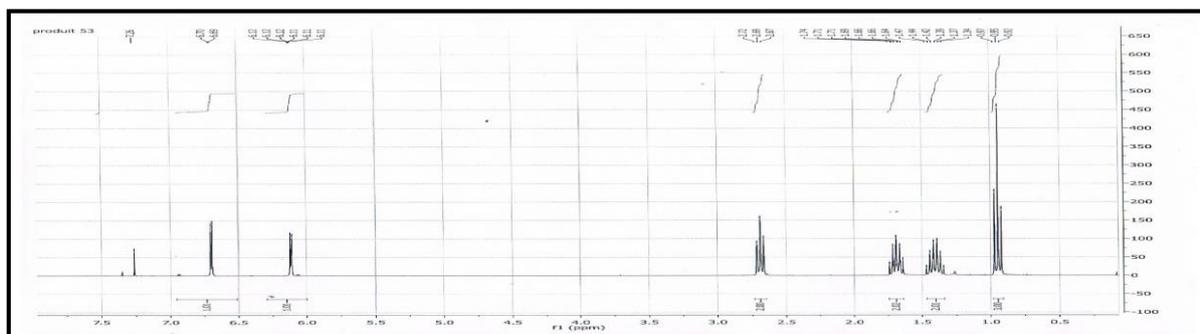
2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)-1-méthylpyrrole:



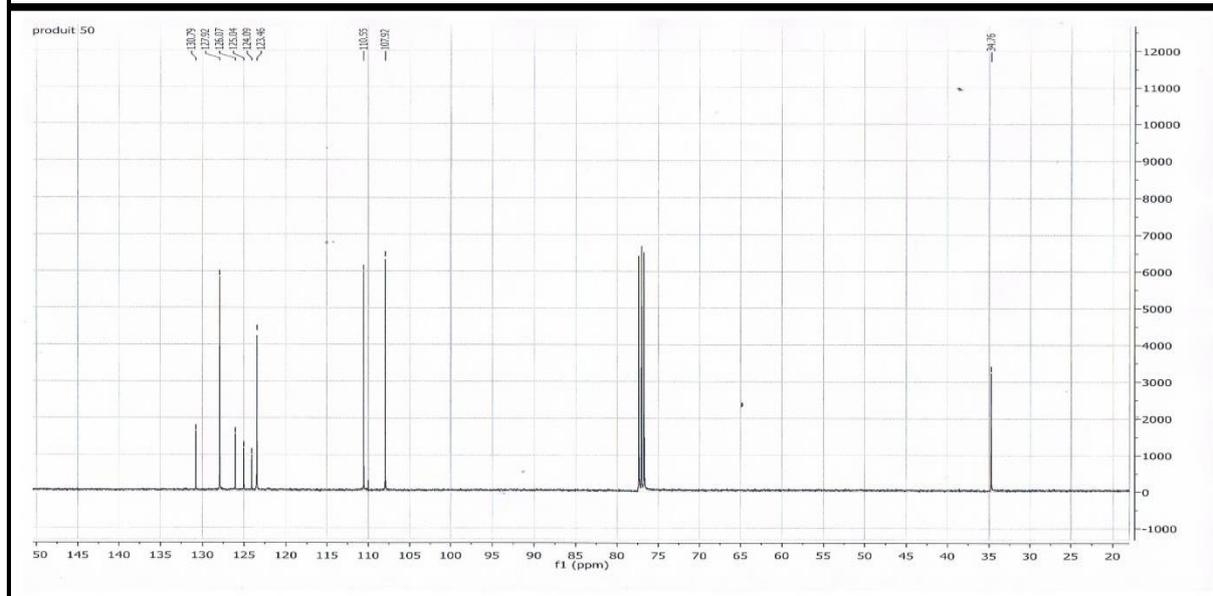
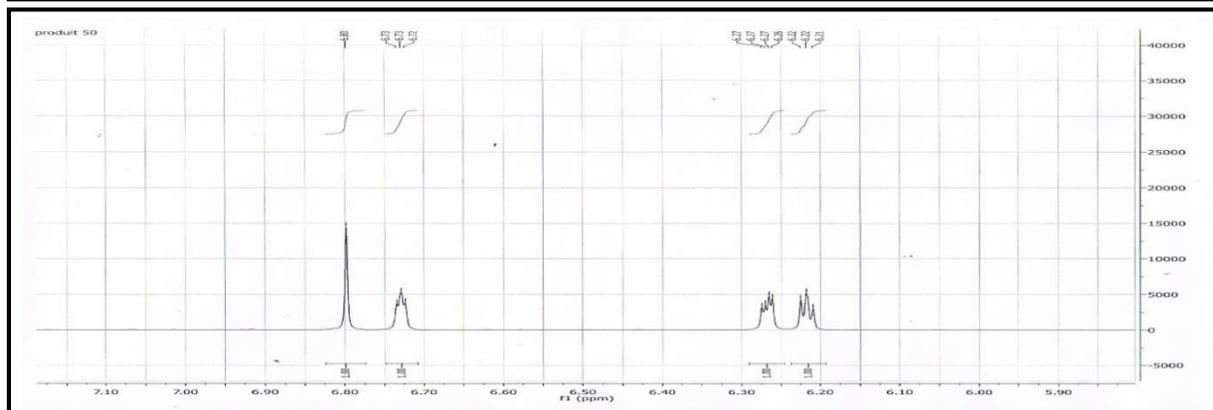
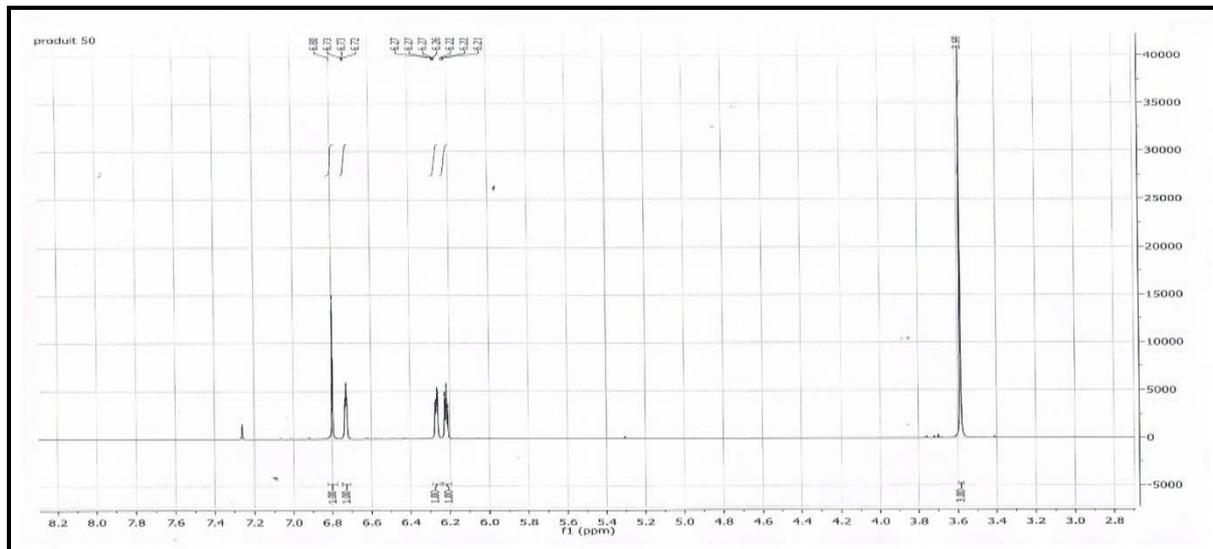
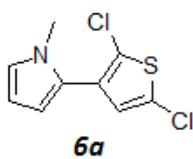
2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophèn-3-yl)-5-butylfurane:



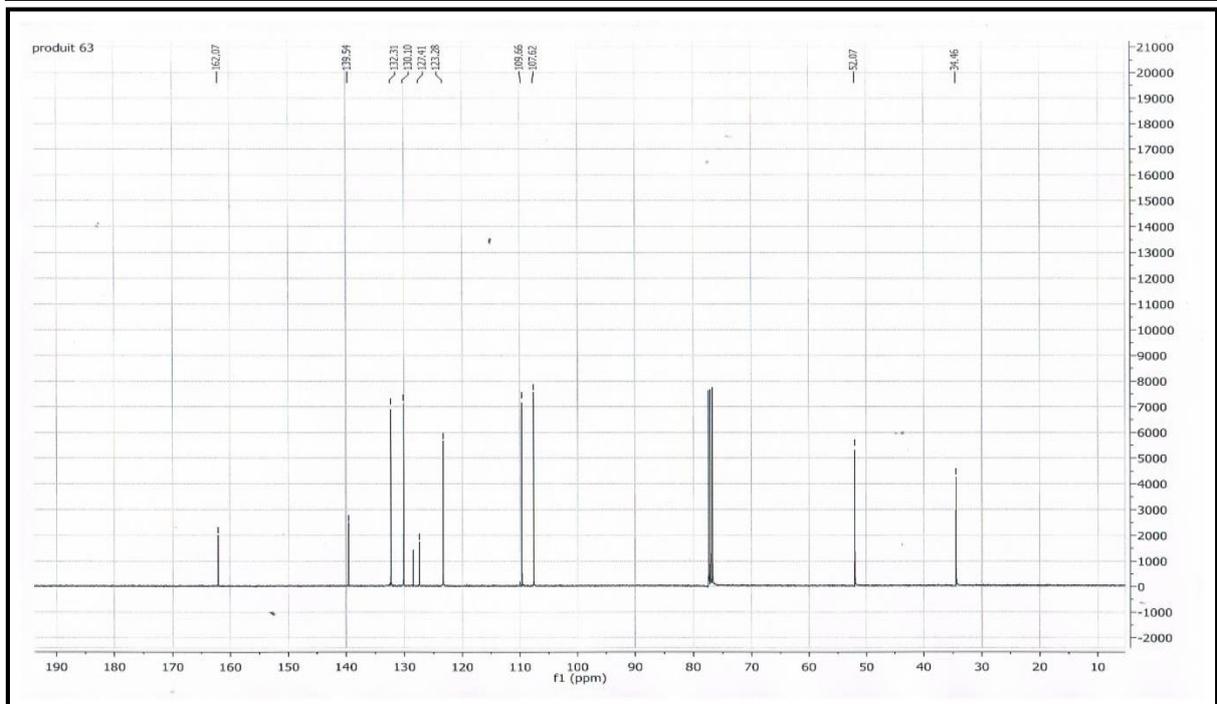
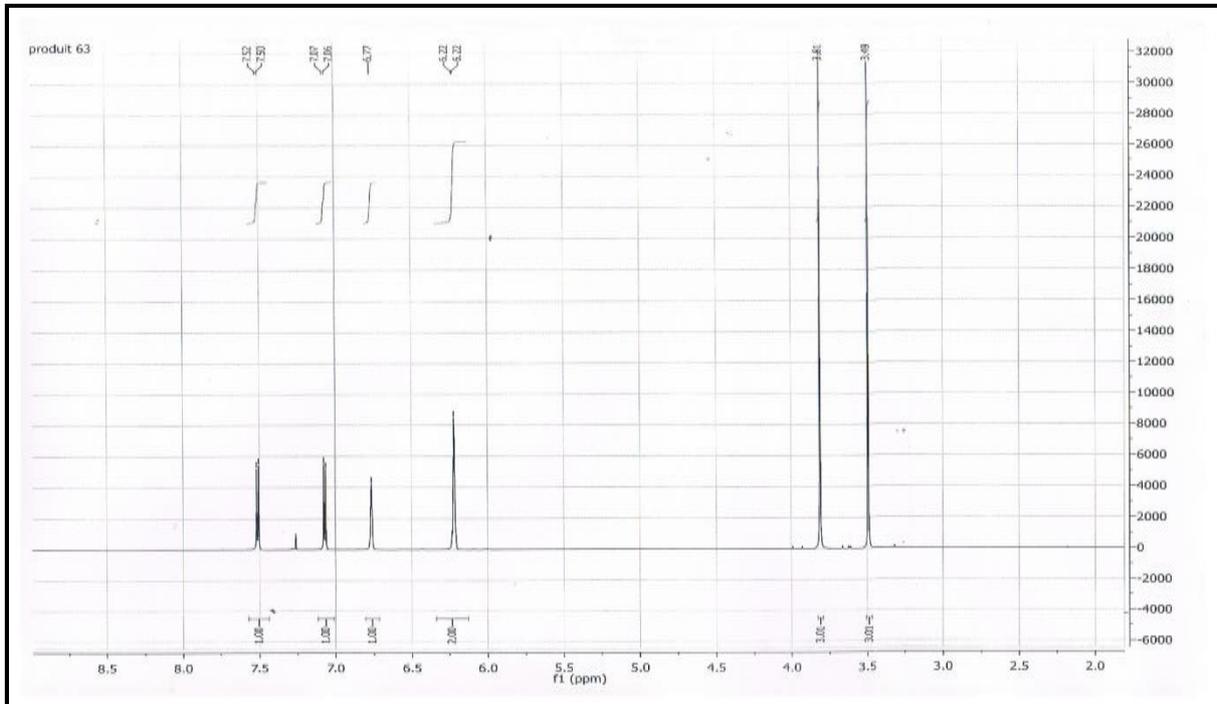
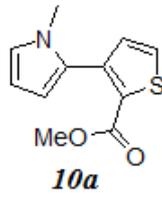
2a



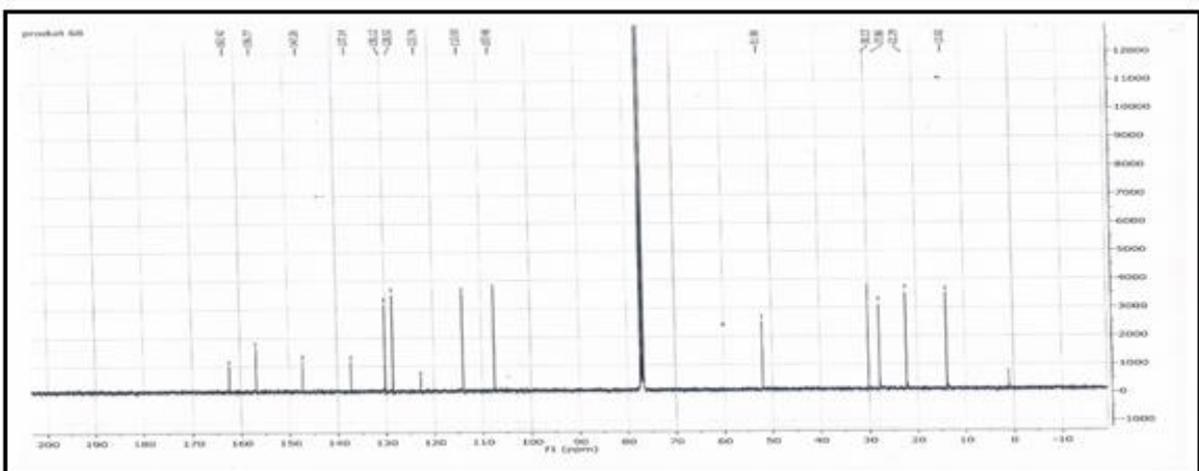
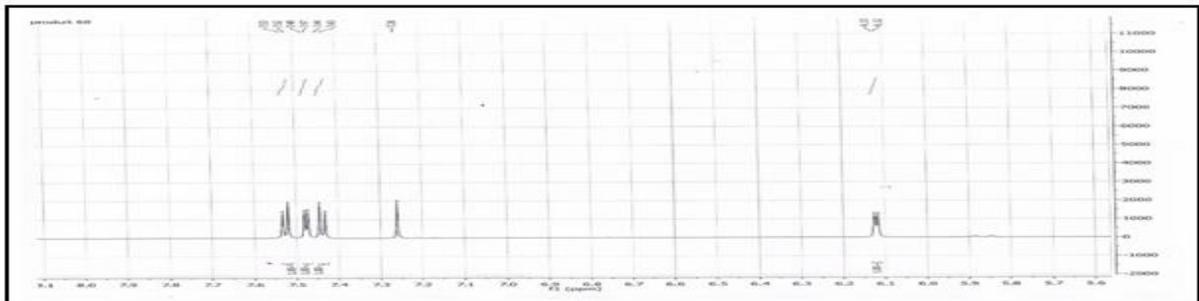
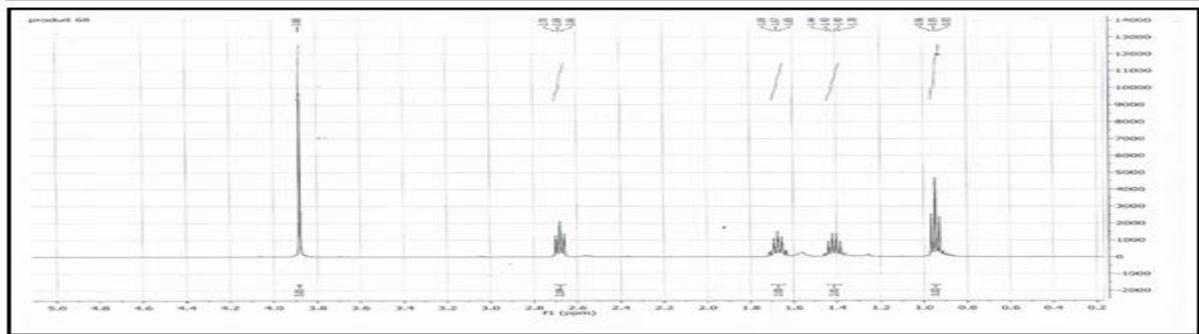
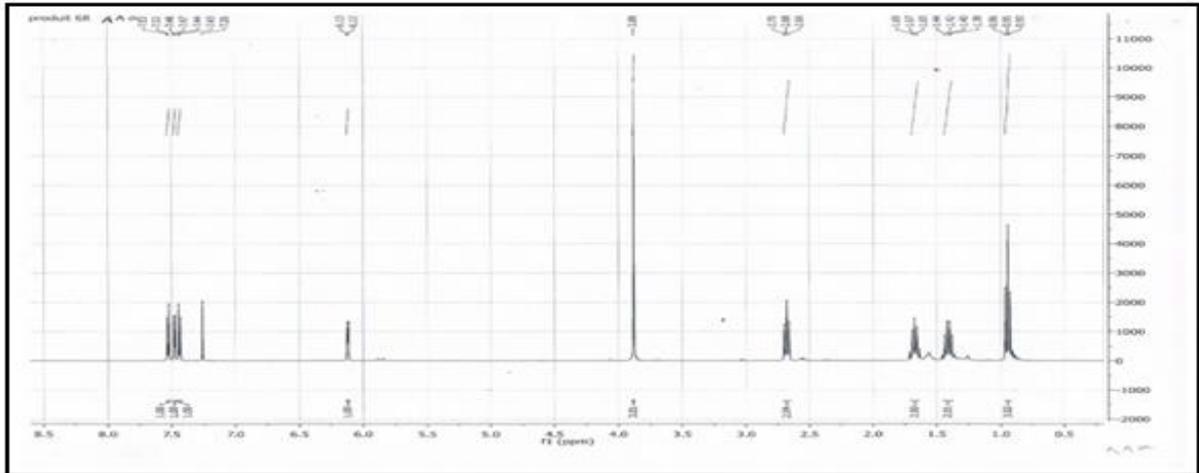
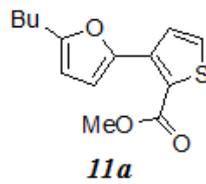
2-(2,5-Dichlorothiophèn-3-yl)-1-méthylpyrrole:



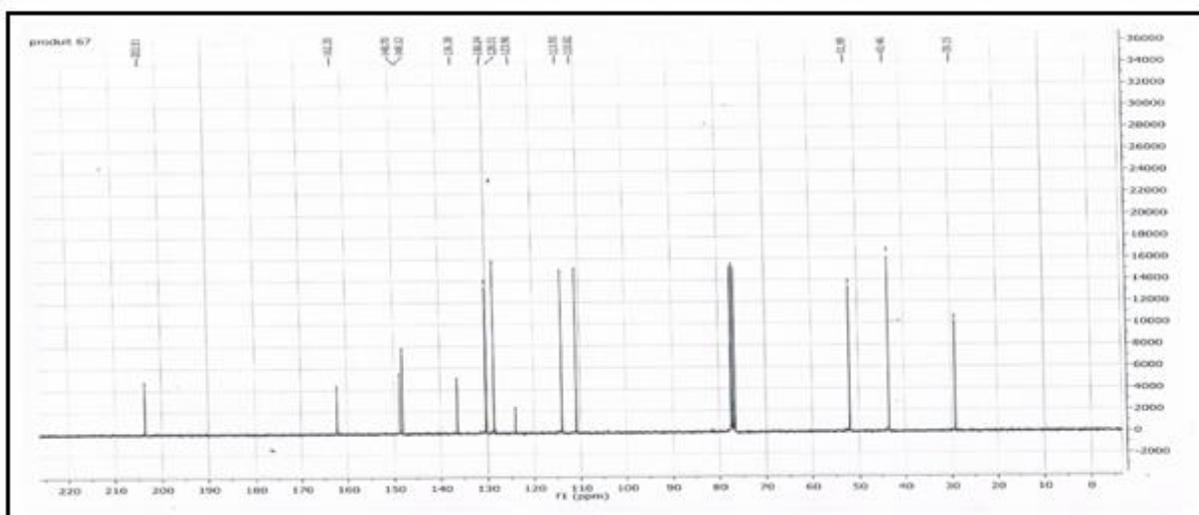
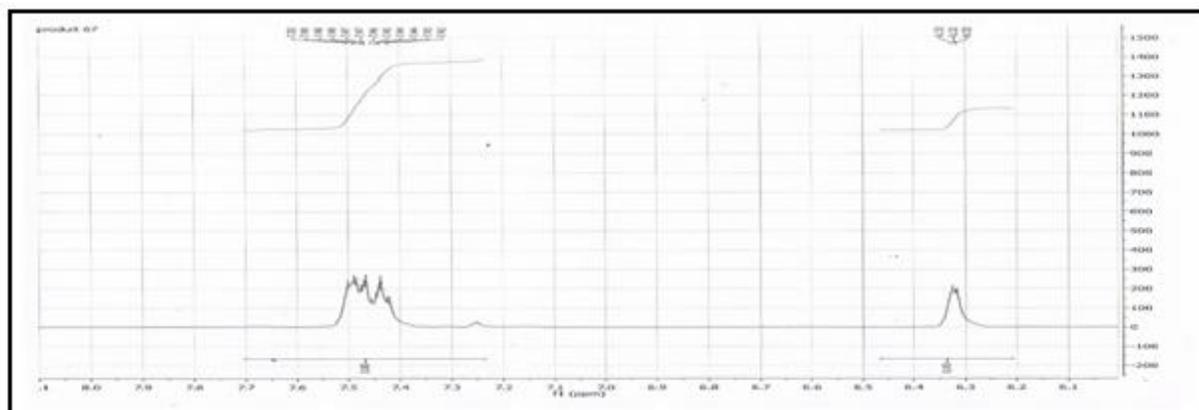
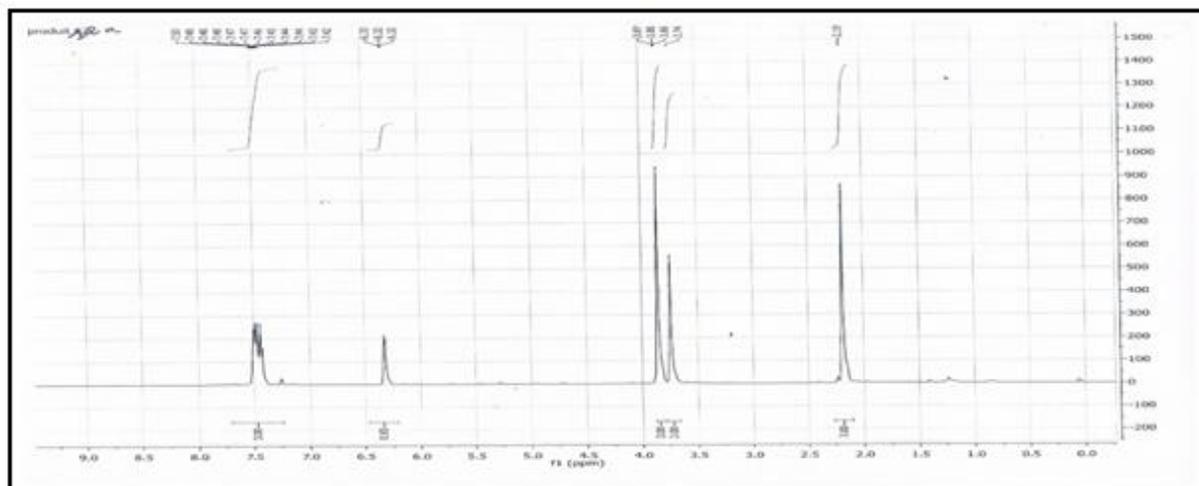
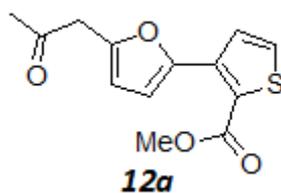
3-(1-méthylpyrrol-2-yl)thiophèn-2-carboxylate de méthyle:



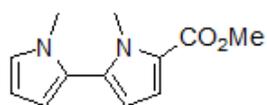
3-(5-butylfuran-2-yl)thiophèn-2-carboxylate de méthyle:



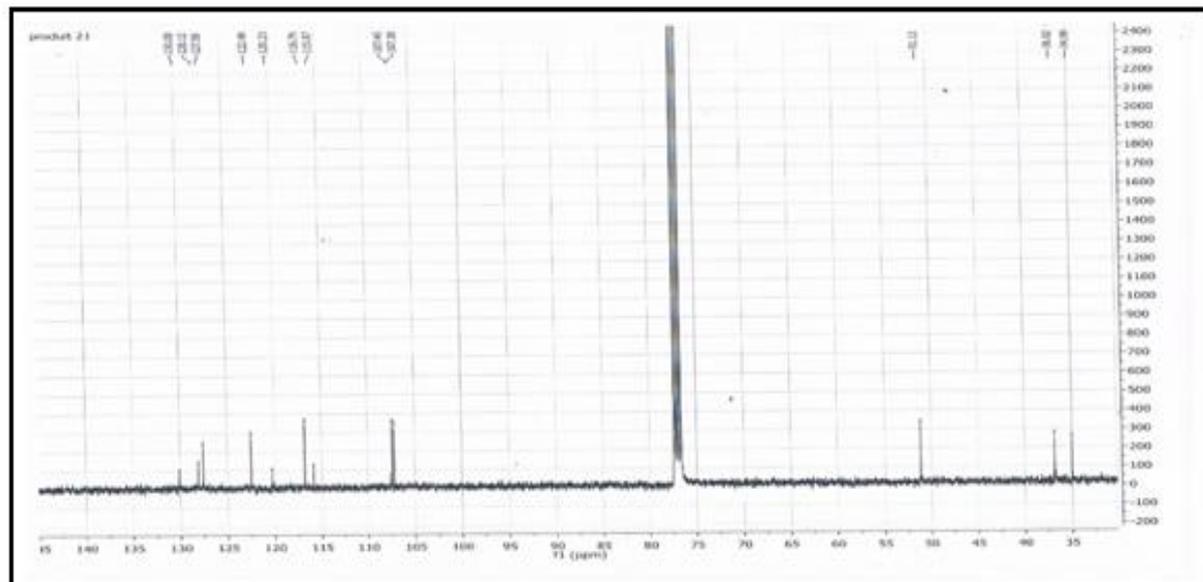
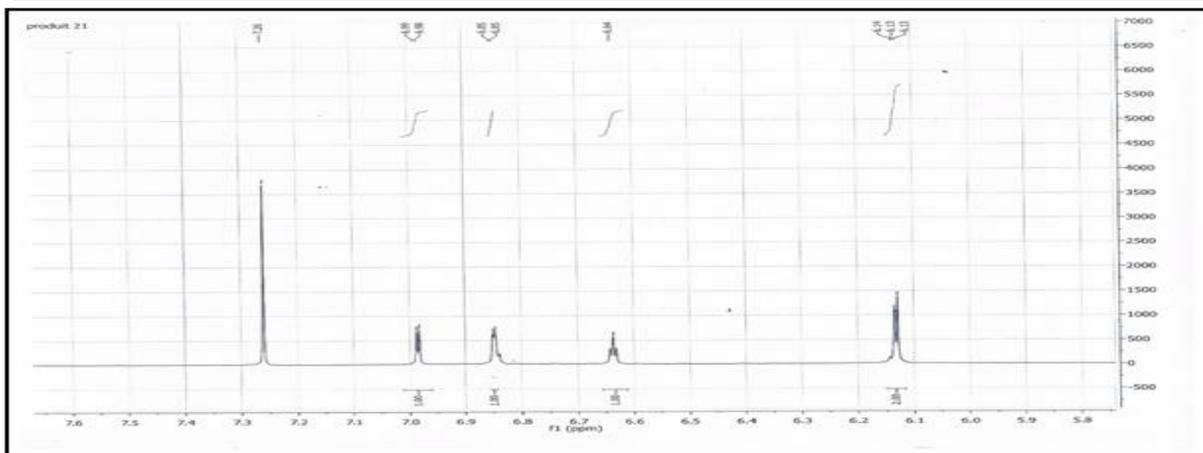
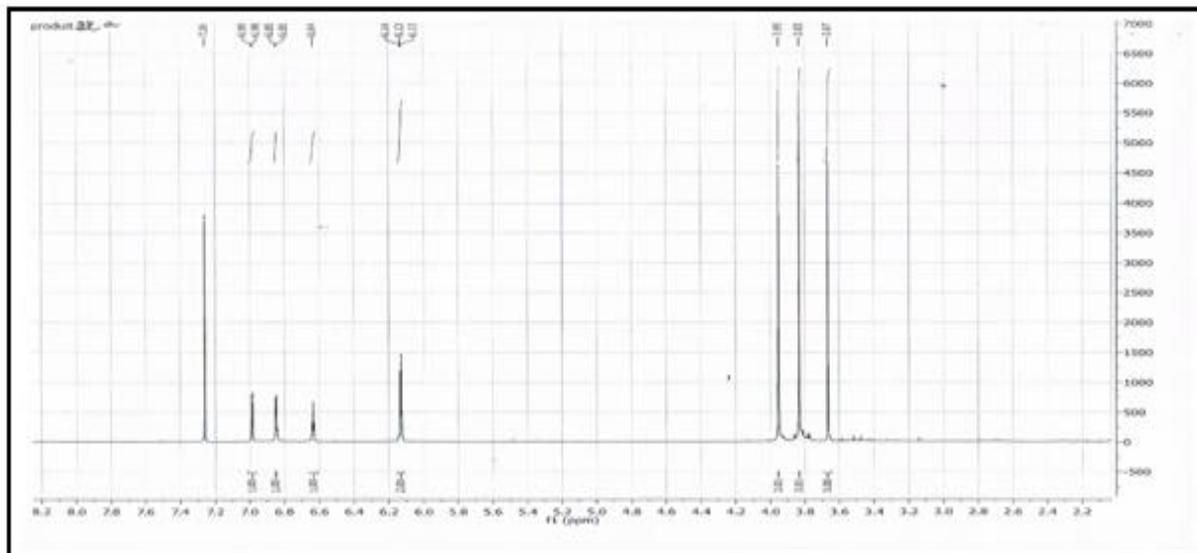
3-(5-(2-oxopropyl)furan-2-yl)thiophèn-2-carboxylate de méthyle:



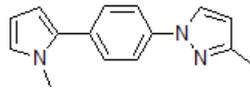
1,1'-diméthyl-1H,1'H-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate de méthyle:



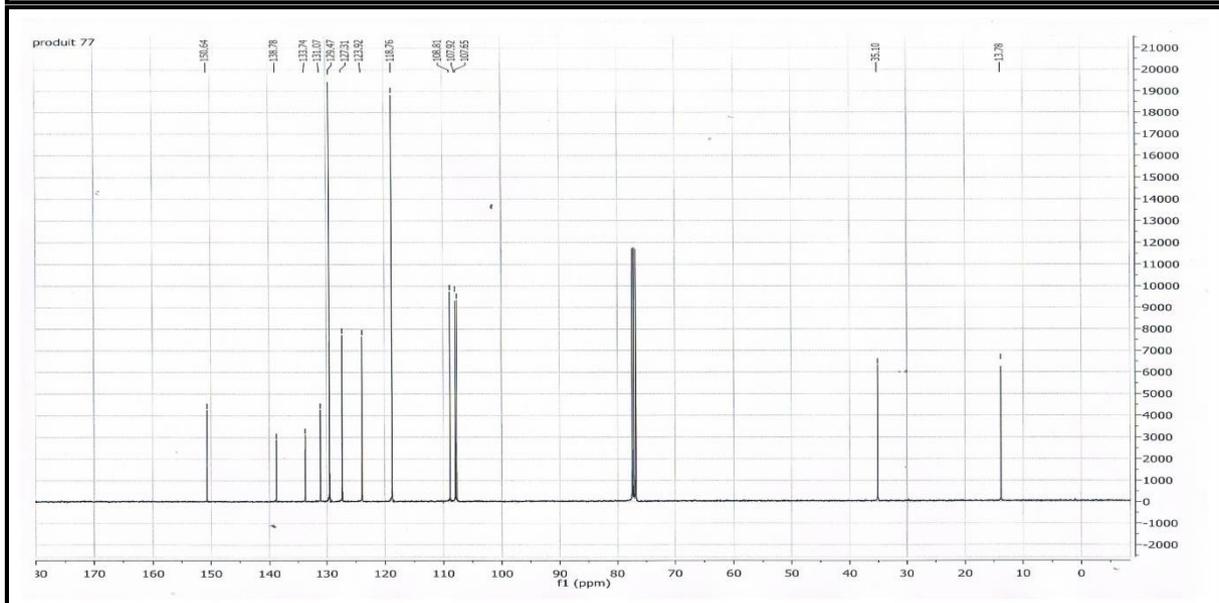
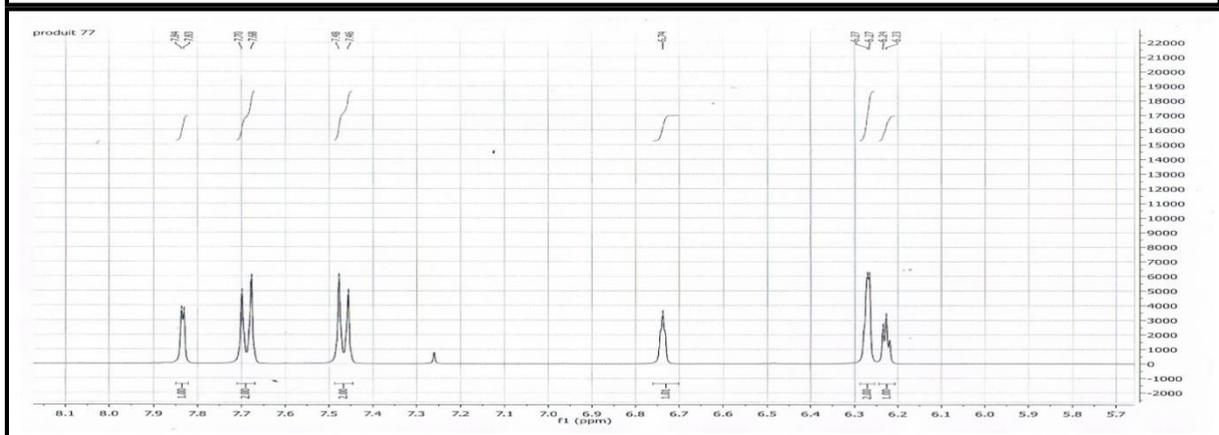
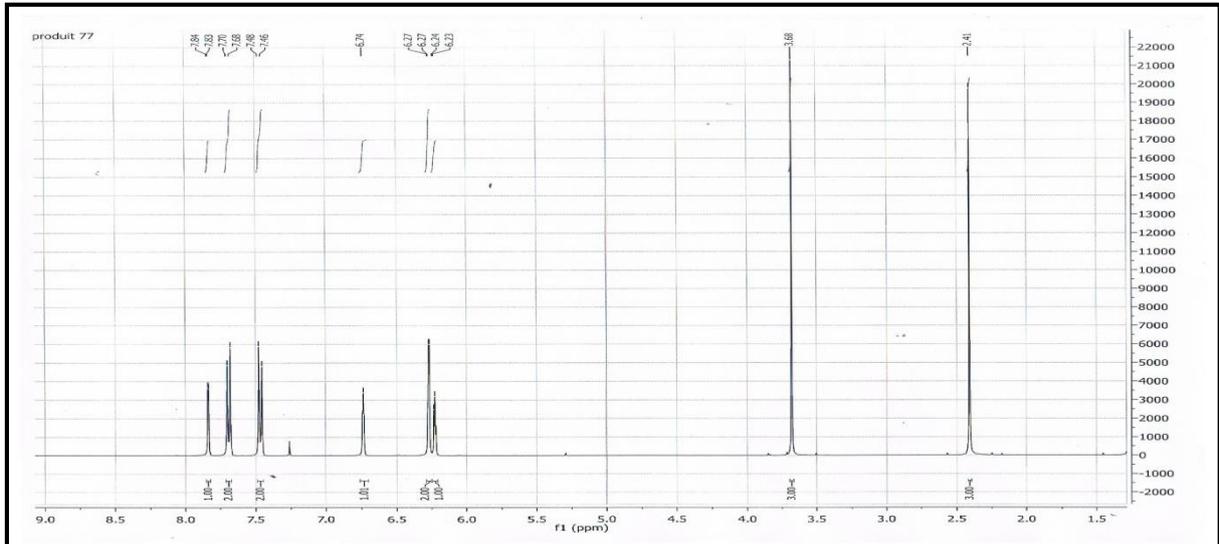
22a



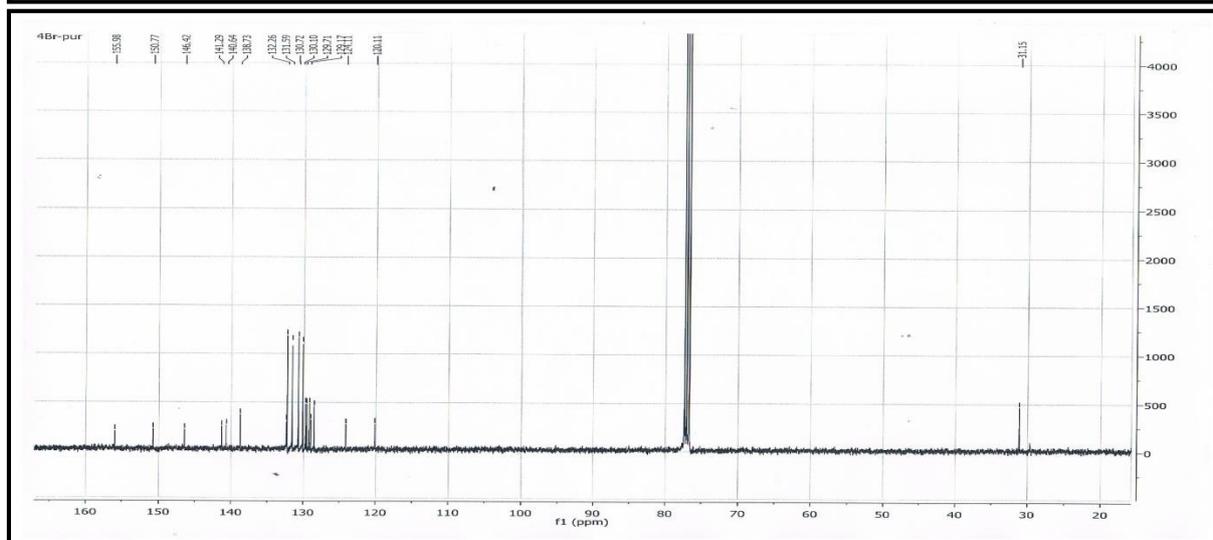
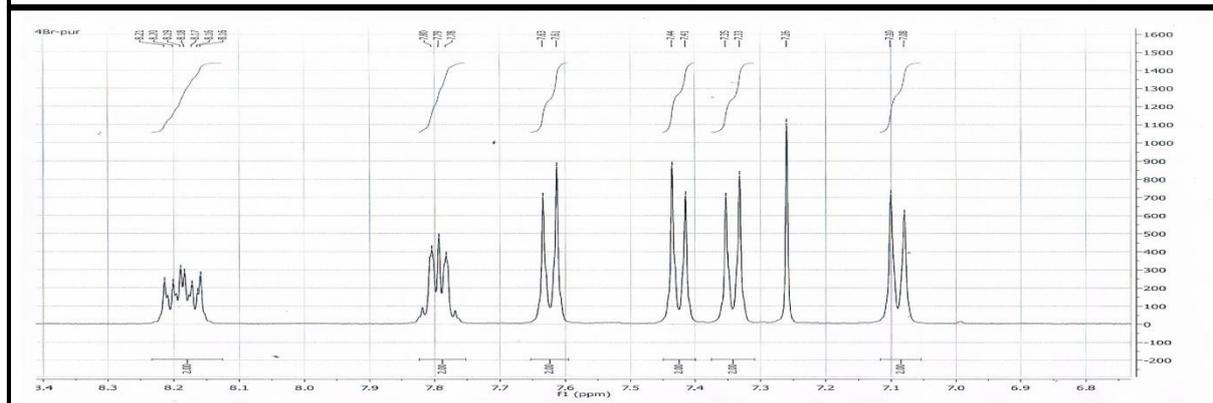
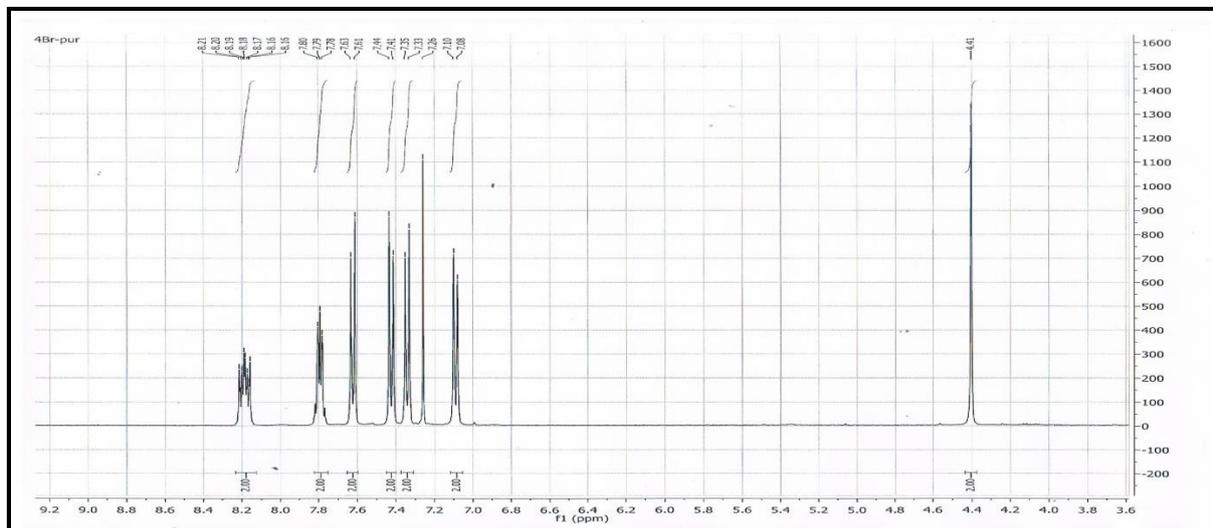
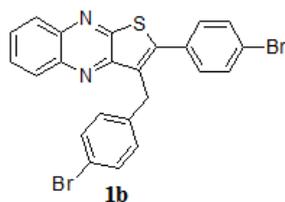
3-Méthyl-1-(4-(1-méthylpyrrol-2-yl)phényl)pyrazole:



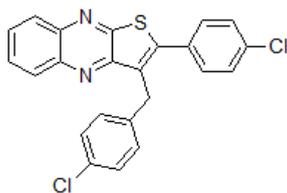
27a



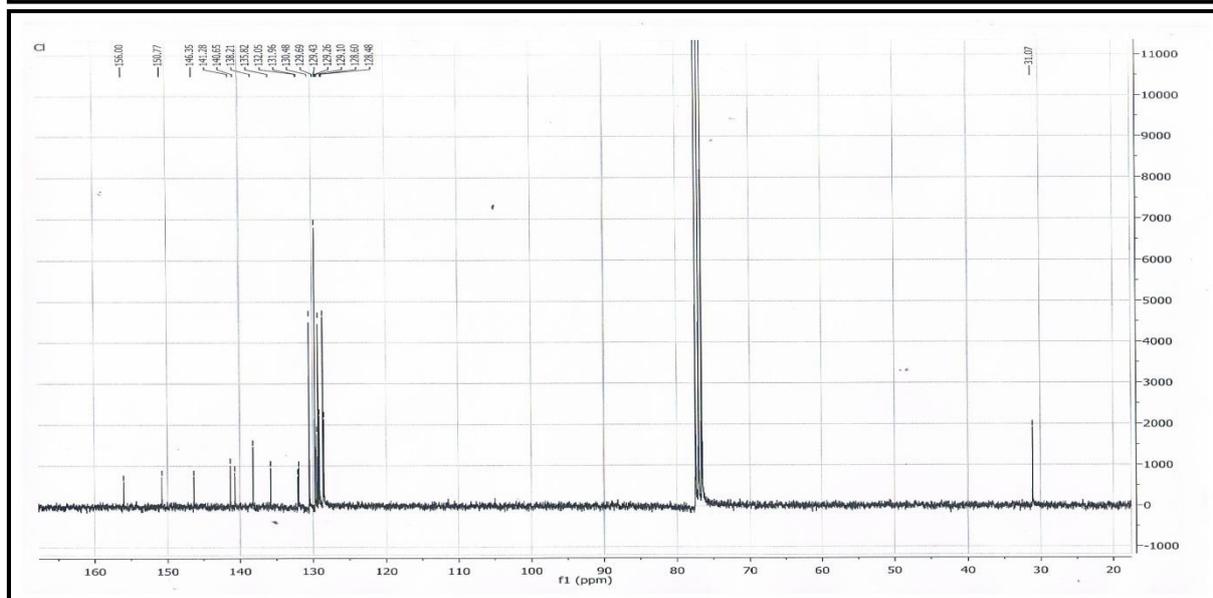
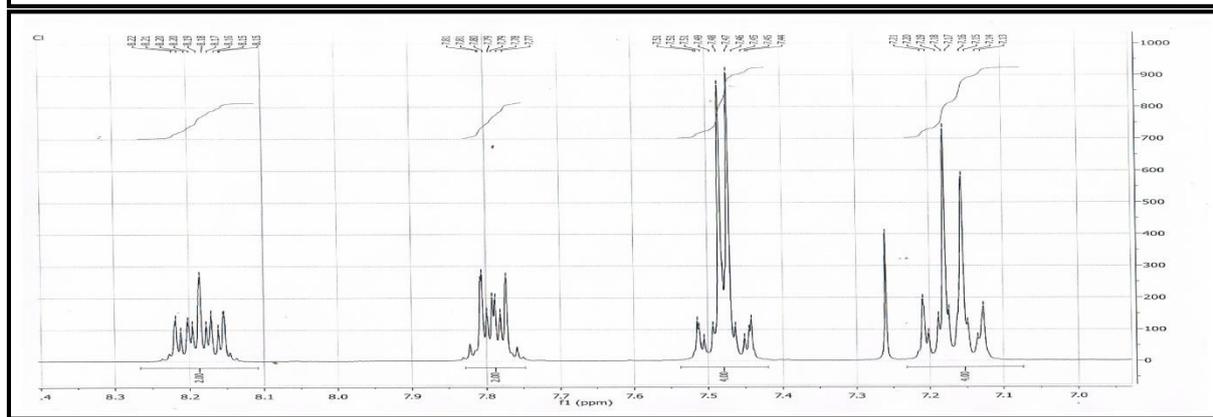
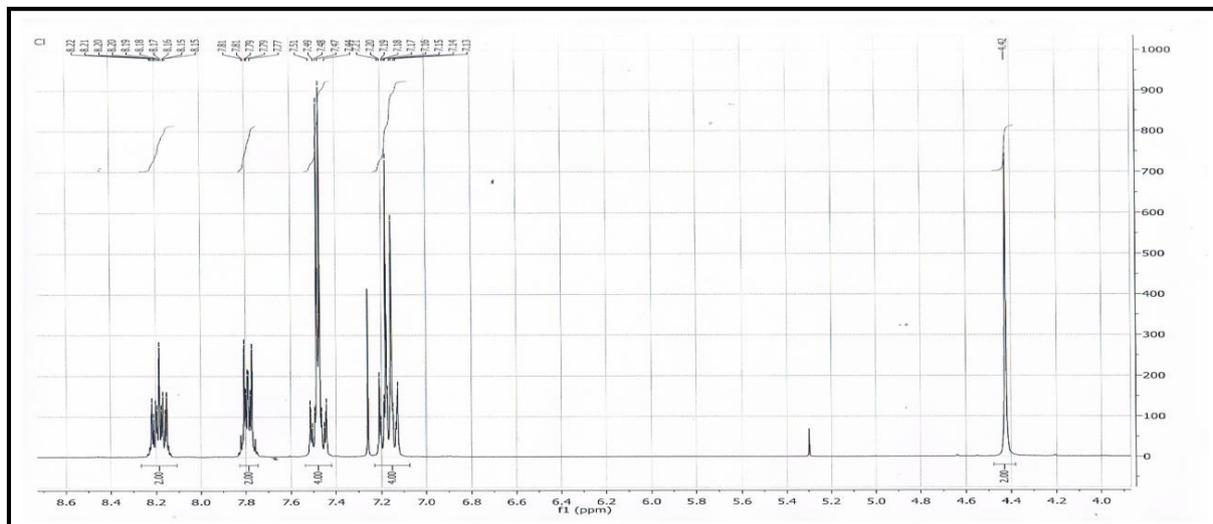
3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



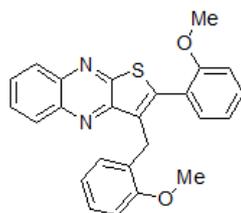
3-(4-Chlorobenzyl)-2-(4-chlorophényl)thièno[2,3-b]quinoxaline:



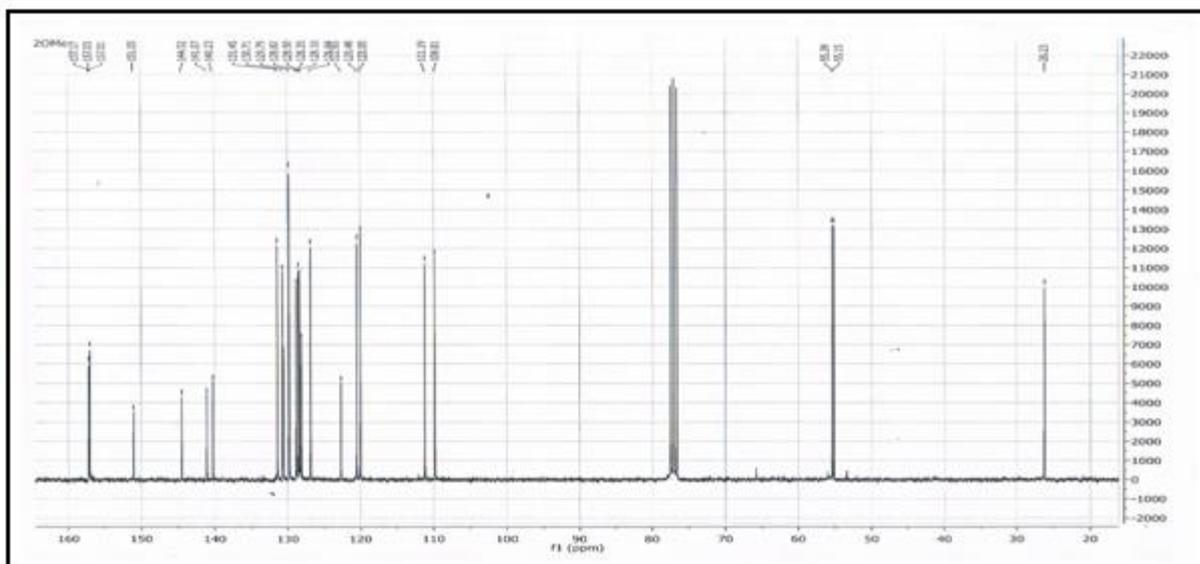
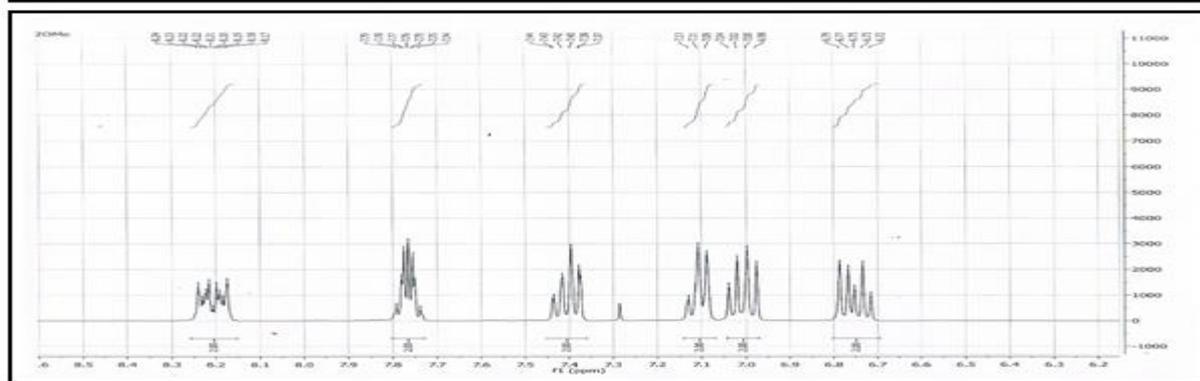
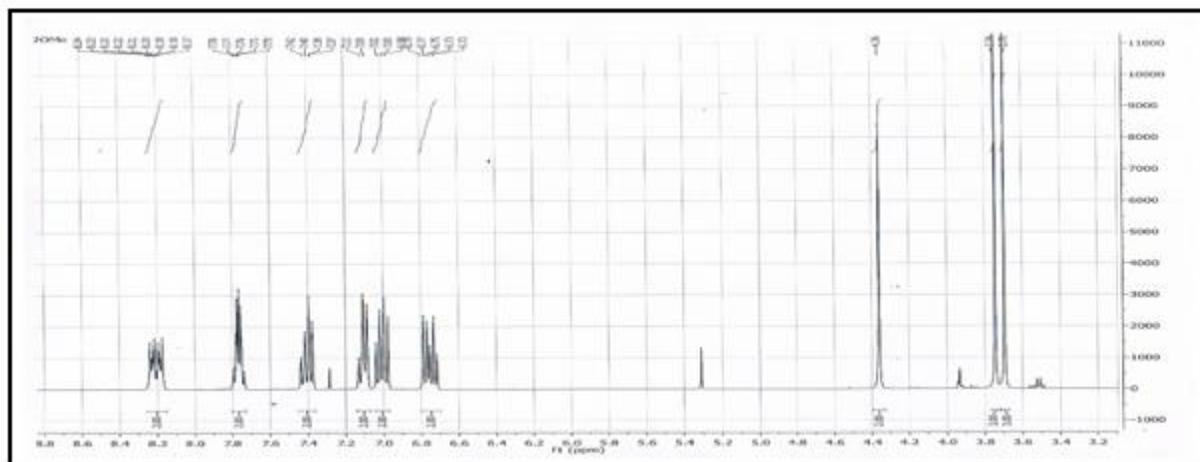
4b



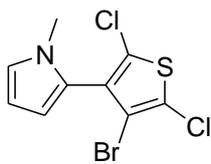
3-(2-méthoxybenzyl)-2-(2-méthoxyphényl)thiènol[2,3-b]quinoxaline:



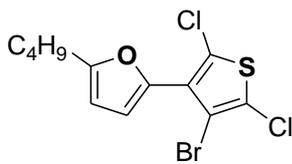
13b



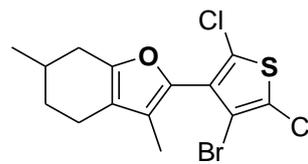
Formulaire



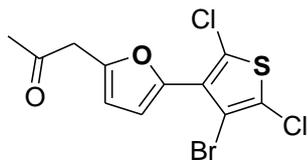
1a
Nouveau produit



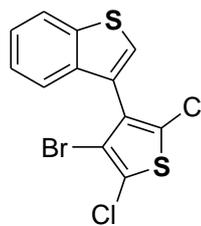
2a
Nouveau produit



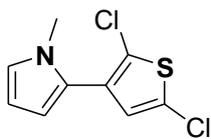
3a
Nouveau produit



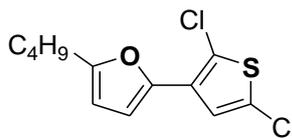
4a
Nouveau produit



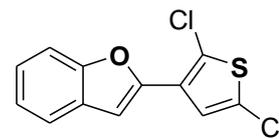
5a
Nouveau produit



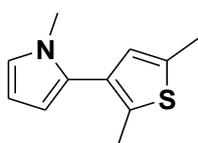
6a
Nouveau produit



7a
Nouveau produit



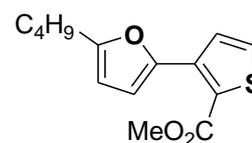
8a
Nouveau produit



9a
Nouveau produit



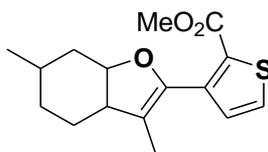
10a
Nouveau produit



11a
Nouveau produit



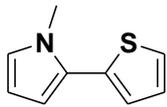
12a
Nouveau produit



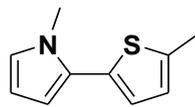
13a
Nouveau produit



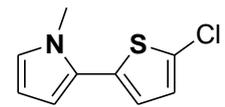
14a
Nouveau produit



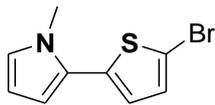
15a



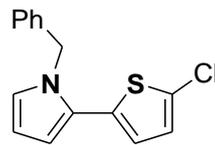
16a



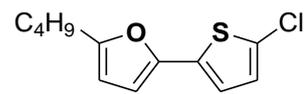
17a
Nouveau produit



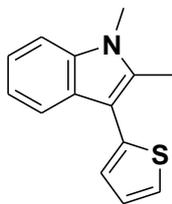
18a
Nouveau produit



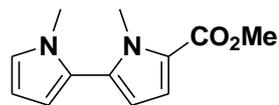
19a
Nouveau produit



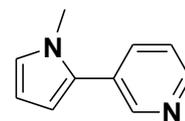
20a



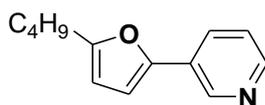
21a



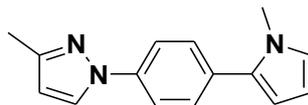
22a
Nouveau produit



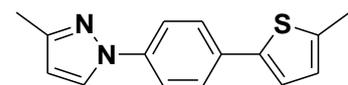
23a



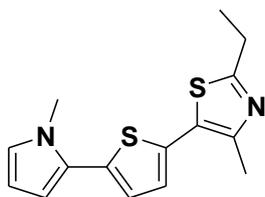
24a



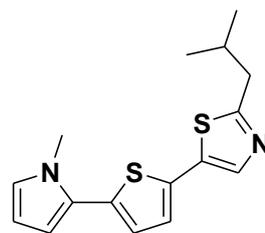
27a
Nouveau produit



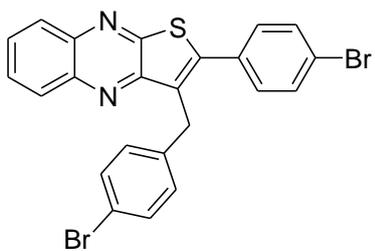
28a
Nouveau produit



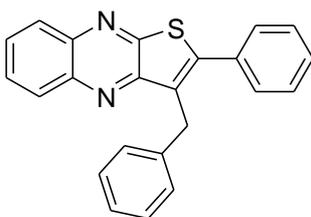
29A



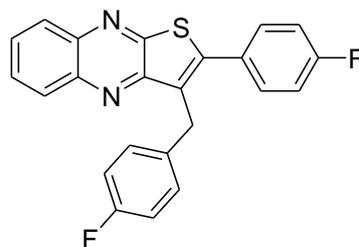
30A
Nouveau produit



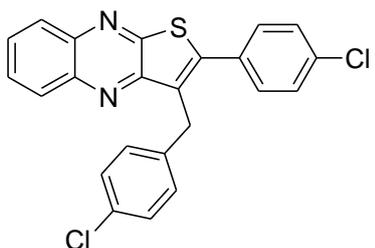
1b
Nouveau produit



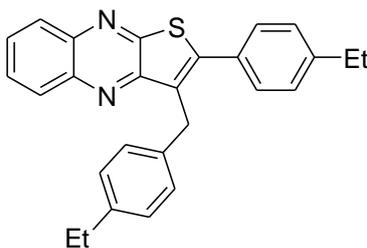
2b
Nouveau produit



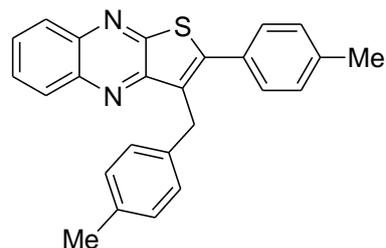
3b
Nouveau produit



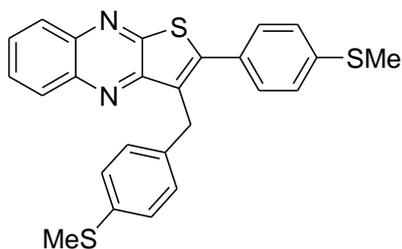
4b
Nouveau produit



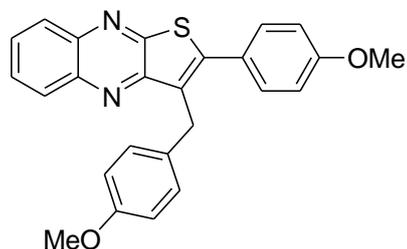
5b
Nouveau produit



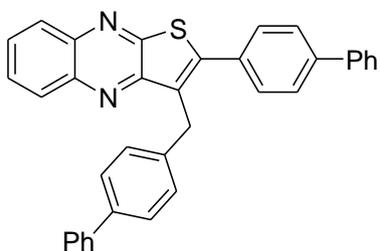
6b
Nouveau produit



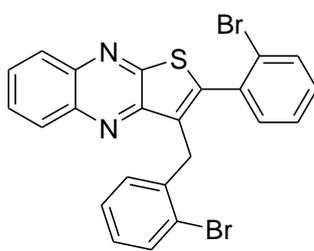
7b
Nouveau produit



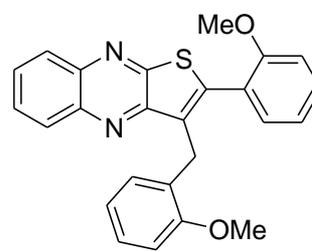
8b
Nouveau produit



10b
Nouveau produit



12b
Nouveau produit



13b
Nouveau produit

PAPER

Cite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 65175Received 28th April 2015
Accepted 24th July 2015

DOI: 10.1039/c5ra07762a

www.rsc.org/advances

Synthesis of heteroarenes dyads from heteroarenes and heteroarylsulfonyl chlorides *via* Pd-catalyzed desulfitative C–H bond heteroarylations

Besma Saoudi,^{ab} Abdelmadjid Debache,^{*b} Jean-François Soulé^a and Henri Doucet^{*a}

We report herein on the palladium-catalyzed direct heteroarylation of heteroarenes (*e.g.*, pyrroles, furans, and thiophenes) in which heteroarylsulfonyl chlorides are used as coupling partners through a desulfitative cross-coupling. These C–H bond functionalizations occurred at the α -position in the case of pyrrole and furan derivatives, while in the case of thiophenes the C–H bonds at the β -position have been heteroarylated. This methodology represents a very simple route to heteroaryl dyads. Moreover, some examples of heteroaryl triads have been synthesized *via* iterative C–H bond arylations.

Introduction

Polyheteroaromatic compounds are well represented in organic chemistry. This motif is present in many pharmaceuticals. For examples, RITA an heteroaryl triad containing a furan 2,5-substituted by thiophenes, is a potent multi-target drug against cancer (Fig. 1).¹ ER-38930, which possesses a pyrazole core, was also shown to markedly activate transactivation of the RARR receptor.² Benzofuran-yl-pyrrole derivative **I** act as potent retinoic acid receptor α agonist (Fig. 1).³ Prodigiosine is a bright red tripyrrole pigment isolated from *Serratia marcescens*, which displays several biological activities such as antibacterial, anti-coccidial, antimalarial, and antifungal activities, and is often used as a biochemical tool (Fig. 1). Polyheteroaromatics can also be found in organometallic chemistry as ligands (*e.g.*, bipyridines, polythiophenes, ...) and for the preparation of electronic devices.

The abundance of polyheteroaromatic structures in organic compounds led to intense efforts to develop new methods for their synthesis over the last few decades.⁴ Palladium catalysis is a very useful tool for the C–C bond formation.⁵ The synthesis of heteroaryl dyads has been widely reported using palladium catalysis from organometallic reagents with heteroaryl halides (Fig. 2A). Major contributions focused on the synthesis of C2–C2' heteroaryl dyads – which found some applications as electronic devices⁶ – but a few examples of the synthesis C3–C2' or C3–C3' heteroaryl dyads have been also reported using tri-alkyl(heteroaryl)stannane derivatives and 2-haloheteroaryls,⁷ or 3-haloheteroaryls.^{7b,8} On the other hand, palladium-catalyzed

direct C–H bond arylation has emerged as one of the most suitable and eco-friendly alternative for the formation of C–C bonds, because of a simpler access to reactants with generation of lower amount of waste.⁹ Palladium-catalyzed direct arylation of heteroarenes with heteroaryl halides for the formation of C2–C2' or C2–C3' heteroaryl dyads has been reported,¹⁰ which includes intramolecular reactions,¹¹ moreover some applications in the synthesis of electronic devices were also described (Fig. 2B).¹²

More recently, we reported the use of benzenesulfonyl chlorides as an original alternative to aryl halides for the direct arylation of heteroarenes through palladium-catalyzed desulfitative C–H bond functionalizations.¹³ Benzenesulfonyl chlorides exhibits several advantages such as commercial availability for many of them at an affordable cost including heteroarylsulfonyl chlorides. They can also be easily prepared from sulfonic acids or sulfur substrates by chlorination.¹⁴ In

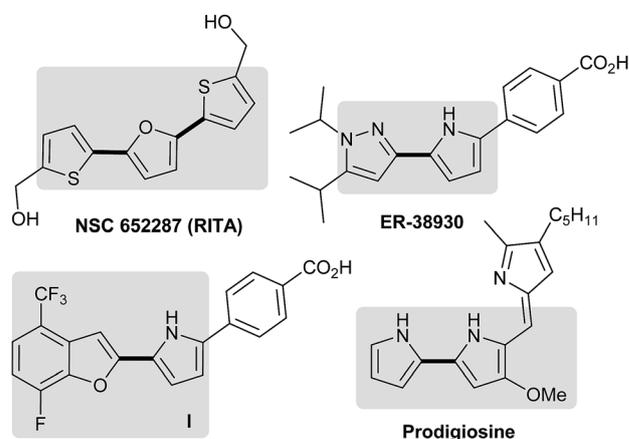


Fig. 1 Relevant bioactive polyheteroaryl compounds.

^aInstitut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1 "Organométalliques, Matériaux et Catalyse", Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France. E-mail: henri.doucet@univ-rennes1.fr

^bLaboratoire de synthèse des molécules à intérêt biologique Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria

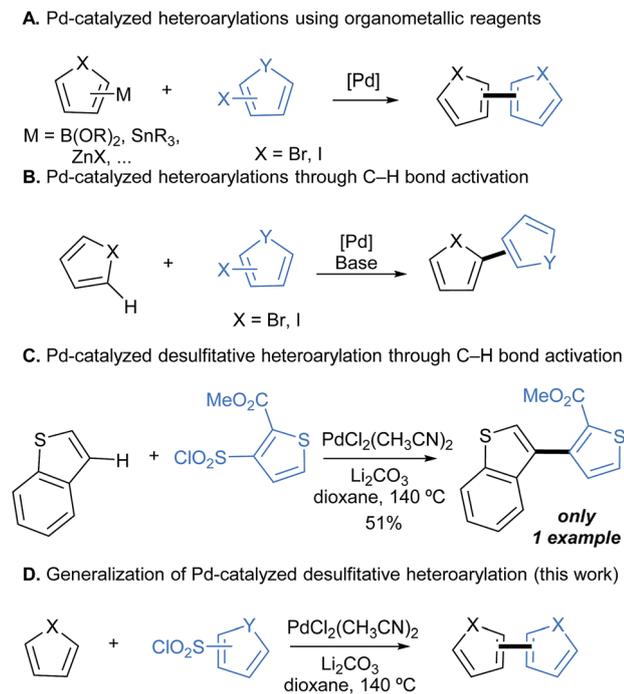


Fig. 2 Palladium-catalyzed heteroarylation reactions.

addition, palladium-catalyzed direct arylation of thiophenes with benzenesulfonyl chlorides offered different regioisomers than the reaction performed with aryl bromides.^{13a} In the course of our previous study on Pd-catalyzed desulfinitive cross-coupling reactions, we demonstrated on one example that methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate might be used as coupling partner to afford a 3-3' dithiophene derivative in good yield (Fig. 2C). To the best of our knowledge, this is the only example of such desulfinitive direct heteroarylation reported in the literature. As a wide scope of heteroarylsulfonyl chlorides are commercially available and due to the lack of information concerning their reactivities in palladium-catalyzed desulfinitive cross-coupling, their potentials in the synthesis of heteroaryl dyads and triads needed to be studied (Fig. 2D).

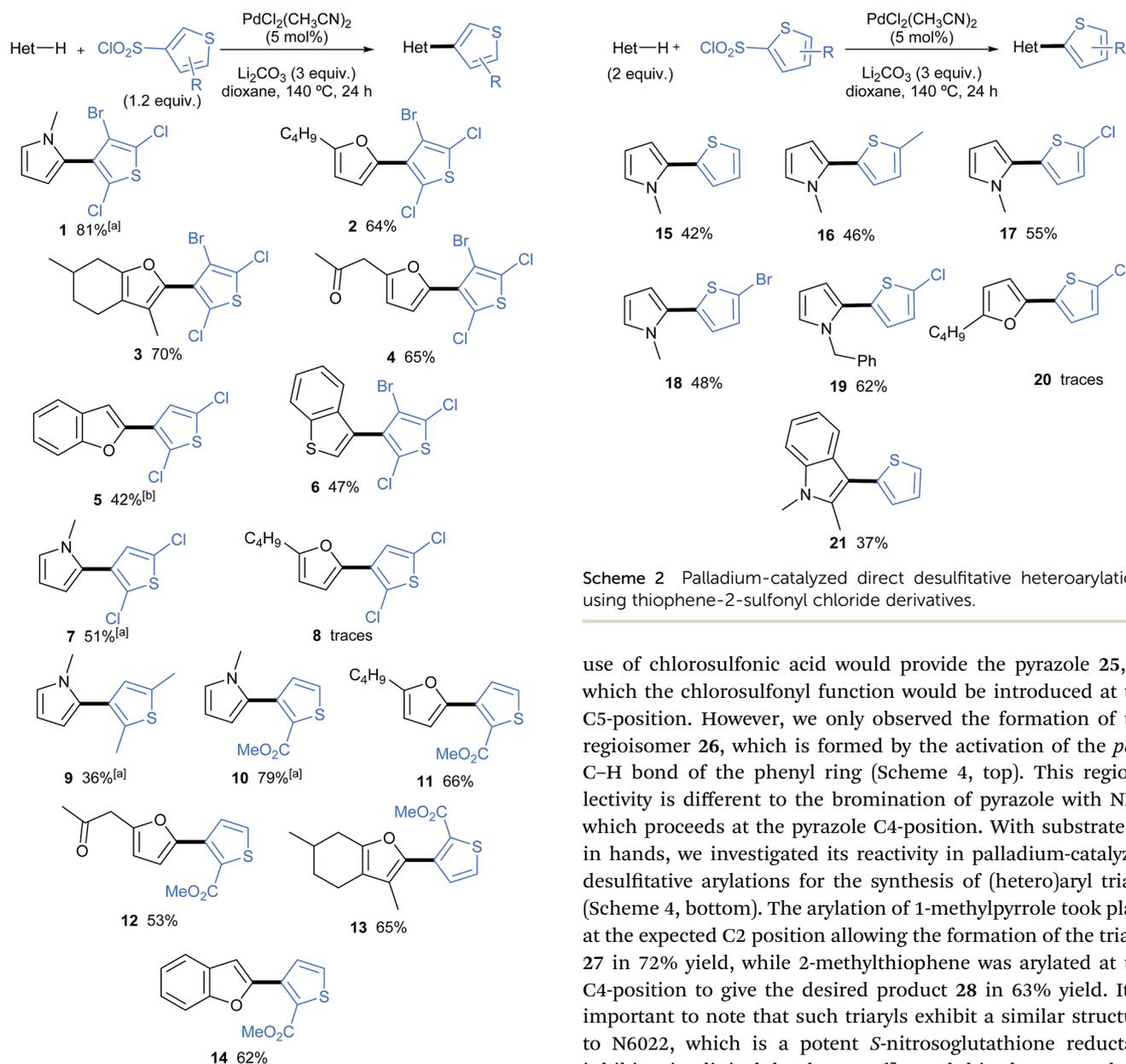
Result and discussion

Firstly, we decided to investigate the reactivity of thiophene-3-sulfonyl chloride in palladium catalyzed desulfinitive arylation reaction of 5-membered rings containing one heteroelement. We selected a fully substituted thiophene-3-sulfonyl chloride to prevent homocoupling side reactions (Scheme 1). We attempted the heteroarylation of 1-methylpyrrole with 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride as heteroarylation agent using our previous best reaction conditions for such desulfinitive C–H bond arylations,^{13c} namely 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in the presence of 3 equiv. of lithium carbonate in dioxane at 140 °C. We found that the reaction proceeded smoothly to afford the 2-heteroarylation product **1** in 81% yield. It is important to note that all C–halogen bonds including the C–Br one were

untouched during the reaction, which allows further transformations. Then, we attempted the reaction using furan derivatives as the coupling partners. Both 2-*n*-butylfuran and menthofuran were regioselectively heteroarylated at C5-position to give **2** and **3** in 64% and 70% yields, respectively. Interestingly, the reaction conditions tolerates enolizable ketone substituent as 1-(furan-2-yl)propan-2-one reacted with 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride to provide the desired arylated product **4** in 65% yield. The reaction performed with benzofuran as the starting material led to the unexpected debrominated coupling product **5** in 42% yield. Benzothiophene was arylated at C3-position to give the desired thiophene dyad **6** in moderate yield. Nevertheless, this result could be an opening wedge in original and efficient synthesis of 3,3'-bithiophene derivatives. We investigated next the reactivity of other thiophene-3-sulfonyl chlorides. Thiophene bearing only chloro or methyl substituents at the positions 2 and 5 afforded the coupling products with 1-methylpyrrole **7** and **9** in lower yields of 51% and 36%, respectively. Moreover, no reaction occurred between 2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride and 2-*n*-butylfuran. Finally, we found that the reaction proceeded in high yield with a thiophene-3-sulfonyl chloride bearing an electron-withdrawing group at C2. Indeed, the desulfinitive heteroarylation in which methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate was used as coupling partner allowed the formation of the desired products **10–14** in good yields whatever the heteroarene.

We next turned our attention to the reactivity of thiophene-2-sulfonyl chlorides as the heteroarylation agents in such coupling reactions (Scheme 2). Overall, these derivatives displayed a lower reactivity than their 3-substituted homologues. Unsubstituted thiophene-2-sulfonyl chloride was coupled with 1-methylpyrrole to furnish 1-methyl-2-(thiophen-2-yl)pyrrole (**15**) in 42% yield. Then, we studied the influence of substituents at the C5 position on thiophene-2-sulfonyl chlorides. With thiophene-2-sulfonyl chloride substituted by a C5 methyl substituent, a slightly better yield of 46% in favor of the desired coupling product **16** was obtained. Chloro or bromo substituents at the C5 position of thiophene-2-sulfonyl chlorides were also tolerated by the reaction conditions to afford the thiophenylpyrrole derivatives **17** and **18** in 55% and 48% yields, respectively. Again, these reaction conditions were completely chemoselective, as C–X bond was not involved in the direct arylation process, allowing further transformations through iterative processes. 1-Benzylpyrrole has been heteroarylated affording **19** in 62% yield using the most reactive 5-chlorothiophene-2-sulfonyl chloride; whereas, 2-*n*-butylfuran was found to be unreactive. 3-Heteroarylated 1,2-dimethylindole **21** was synthesized in moderate yield using 2-thiophene-2-sulfonyl chloride.

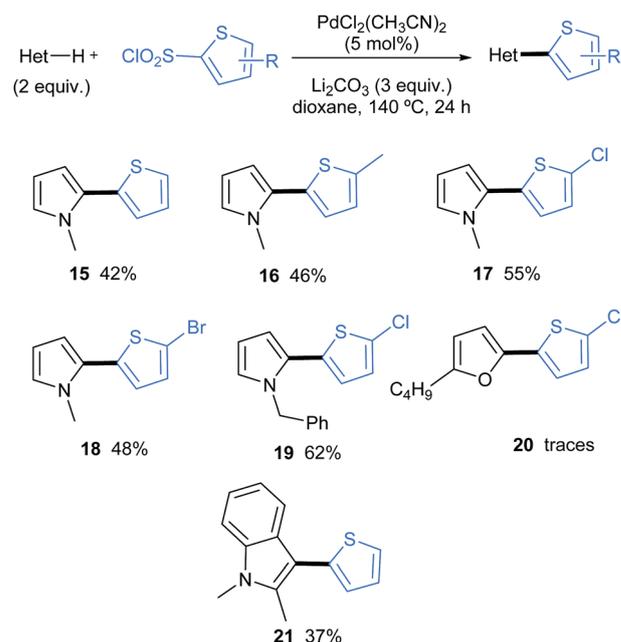
Next, we examined the reactivity of nitrogen containing heteroarylsulfonyl chloride derivatives as the heteroarylation agents (Scheme 3). Pyridine-3-sulfonyl chloride displayed a very low reactivity. For example, the coupling products with 1-methylpyrrole or 2-*n*-butylfuran gave **22** and **23** in only 31% and 12% yields, respectively. This heteroarylpiperidine synthesis pathway is not attractive compared to the reaction performed using 3-bromopyridine as the arylation agent through also a C–H



Scheme 1 Palladium-catalyzed direct desulfurative heteroarylations using thiophene-3-sulfonyl chloride derivatives.

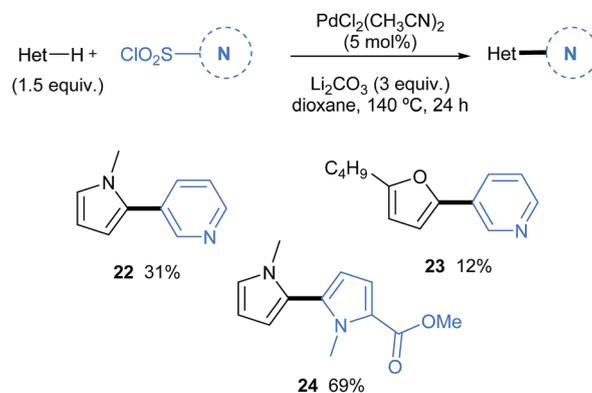
bond activation.¹⁵ On the other hand, the preparation of 2-bromo-1-methylpyrrole is challenging due to over-bromination or decomposition,¹⁶ whereas 1-methylpyrrole-2-sulfonyl chlorides can be easily prepared from 1-methylpyrroles by chlorosulfonylation using chlorosulfuric acid. Moreover, some pyrrole-2-sulfonyl chlorides are commercially available. The reaction between 1-methylpyrrole and methyl 5-(chlorosulfonyl)-1-methylpyrrole-2-carboxylate allowed the formation of pyrrole dyad 24 in 69% yield.

In order to get a wider substrate scope, the synthesis of a pyrazole unit bearing a chlorosulfonyl function was attempted. Starting from 3-methyl-1-phenylpyrazole, we expected that the

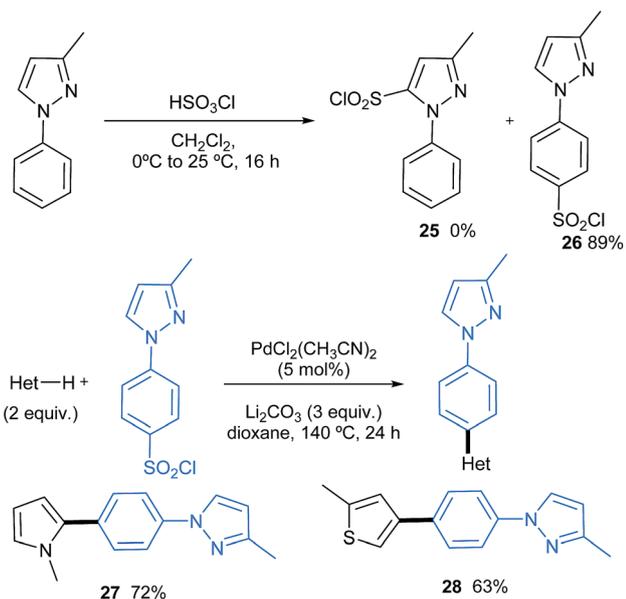


Scheme 2 Palladium-catalyzed direct desulfurative heteroarylations using thiophene-2-sulfonyl chloride derivatives.

use of chlorosulfonic acid would provide the pyrazole 25, in which the chlorosulfonyl function would be introduced at the C5-position. However, we only observed the formation of the regioisomer 26, which is formed by the activation of the *para* C-H bond of the phenyl ring (Scheme 4, top). This regioselectivity is different to the bromination of pyrazole with NBS, which proceeds at the pyrazole C4-position. With substrate 26 in hands, we investigated its reactivity in palladium-catalyzed desulfurative arylations for the synthesis of (hetero)aryl triads (Scheme 4, bottom). The arylation of 1-methylpyrrole took place at the expected C2 position allowing the formation of the triaryl 27 in 72% yield, while 2-methylthiophene was arylated at the C4-position to give the desired product 28 in 63% yield. It is important to note that such triaryls exhibit a similar structure to N6022, which is a potent *S*-nitrosogluthathione reductase inhibitor in clinical development¹⁷ – and this elegant synthetic pathway might provide an easier access to new analogues.



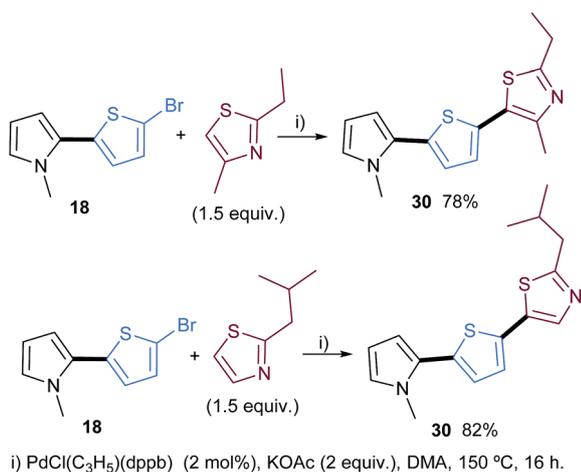
Scheme 3 Palladium-catalyzed direct desulfurative heteroarylations using nitrogen-containing sulfonyl chloride derivatives.



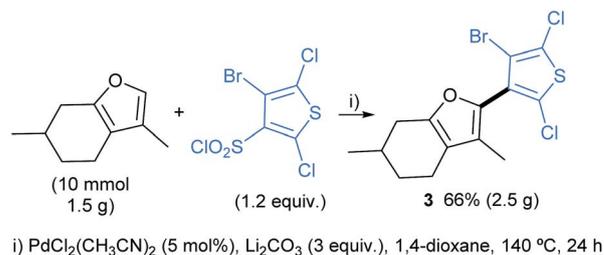
Scheme 4 Synthesis of (hetero)aryl triads from 4-(3-methylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride via Pd-catalyzed direct desulfurative arylation.

Finally, thanks to the high chemoselectivity of these palladium-catalyzed desulfurative heteroarylations, in which the C–Br bonds remained untouched, we conducted a second direct arylation for the synthesis of heteroaryl triad compounds (Scheme 5). As examples, the derivative **18**, which bears a C–Br bond at C2-position on the thiophene ring, was heteroarylated – using our previous reaction conditions^{10f} – affording the triad **29** and **30** in 78% and 82% yields, respectively, through a C–H bond activation of thiazoles.

As heteroaryl dyads are important building blocks in the preparation of pharmaceuticals or electronic devices, we demonstrated the scalability of Pd-catalyzed desulfurative heteroarylation. The reaction was conducted on 10 mmol scale and afforded 2.5 g of the compound **3** after purification (Scheme 6).



Scheme 5 Application to the synthesis of heteroaryl triads.



Scheme 6 Application to gram-scale synthesis.

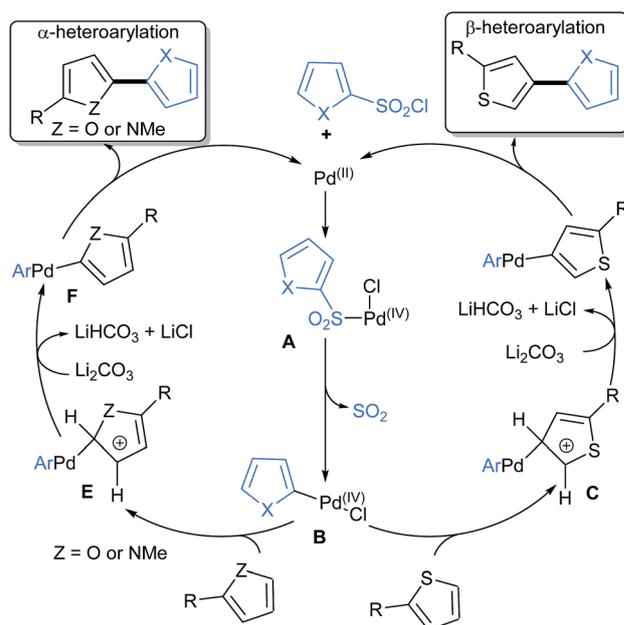


Fig. 3 Proposed mechanism for palladium-catalyzed desulfurative heteroarylation reactions.

Although the exact mechanism is not completely elucidated, we can propose a reasonable pathway for palladium-catalyzed direct heteroarylation of heteroarenes (Fig. 3). Based on Dong and co-workers report,¹⁸ the first step might be an oxidative addition of the heteroarylsulfonyl chloride to Pd(II) to afford the Pd(IV) intermediate **A**. Then, a SO_2 extrusion occurred to afford electrophilic aryl-palladium(II) specie **B**. An electrophilic palladation of thiophene at β -position affords the intermediate **C**; whereas with pyrroles and furans, the electrophilic palladation occurred at α -position affording **E** intermediate. Then, the base assisted the rearomatization process gives the intermediates **D** and **F**, which undergo reductive elimination to afford the desired arylated products and regenerates the Pd(II) catalysts. However, a Pd(0)/P(II) catalytic cycle cannot be excluded.

Conclusions

In summary, we have developed a new methodology for the one-step synthesis of heteroaryl dyads based on palladium-catalyzed desulfurative heteroarylation through a C–H bond activation of heteroarenes. We established that 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$

catalyst in the presence of Li_2CO_3 as base in dioxane promotes the desulfative heteroarylation of a variety of heteroarenes such as thiophenes, furans, and pyrroles – which is the most reactive substrates – with diverse heteroarylsulfonyl chlorides as coupling partners. Thiophene-3-sulfonyl chloride derivatives generally displayed a high reactivity, while thiophene-2-sulfonyl chloride derivatives have been smoothly reacted only with 1-methylpyrrole. Other heteroarylsulfonyl chlorides containing nitrogen atom have also been successfully used. It is important to note that with heteroarylsulfonyl chlorides, uncommon functionalization at the C3-position occurred with thiophenes. Moreover, other regioisomers could be obtained using chlorosulfonylation instead of bromination, as demonstrated with a 1-phenylpyrazole. In addition, such cross-coupling reactions are very chemoselective as C–Br bonds were untouched allowing iterative direct arylations for the synthesis of heteroaryl triads in only two steps.

Experimental section

General

All reactions were carried out under argon atmosphere with standard Schlenk-tube techniques. HPLC grade 1,4-dioxane was used and stored under argon without further purification. ^1H NMR spectra were recorded on Bruker GPX (400 MHz or 300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) were reported in parts per million relative to residual chloroform (7.26 ppm for ^1H ; 77.0 ppm for ^{13}C), constants were reported in Hertz. ^1H NMR assignment abbreviations were the following: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), doublet of doublets (dd), doublet of triplets (dt), and multiplet (m). ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz on the same spectrometer and reported in ppm. All reagents were weighed and handled in air.

Preparation of the $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ catalyst¹⁹

An oven-dried 40 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar under argon atmosphere, was charged with $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (182 mg, 0.5 mmol) and dppb (426 mg, 1 mmol). 10 mL of anhydrous dichloromethane were added, then, the solution was stirred at room temperature for twenty minutes. The solvent was removed in vacuum. The powder was used without purification (^{31}P 381 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.3$ (s).

General procedure for synthesis of heteroarylated heteroarenes

To a 25 mL oven dried Schlenk tube, heteroarylsulfonyl chloride (1–1.2 mmol), heteroarenes (1–4 mmol), Li_2CO_3 (0.222 g, 3 mmol), 1,4-dioxane (2 mL) and $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (12.9 mg, 0.05 mmol) were successively added. The reaction mixture was evacuated by vacuum–argon cycles (5 times) and stirred at 140 °C (oil bath temperature) for 24 h (see tables and schemes). After cooling the reaction at room temperature and concentration, the crude mixture was purified by silica column chromatography to afford the heteroarylated heteroarenes.

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)-1-methylpyrrole (1). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 4-bromo-2,5-

dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.330 g, 1 mmol) affords **1** in 81% (0.252 g) yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.78 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.9$ and 3.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.0, 126.6, 123.8, 123.5, 123.0, 114.0, 111.5, 107.9, 34.4.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrCl}_2\text{NS}$ (311.02): C 34.76, H 1.94; found: C 34.85, H 2.07.

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)-5-butylfuran (2). 2-*n*-Butylfuran (0.124 g, 1 mmol) and 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.396 g, 1.2 mmol) affords **2** in 64% (0.227 g) yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.70 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.69 (quint., $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (sext., $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.4, 136.5, 122.1, 116.9, 116.3, 105.3, 103.5, 99.3, 23.1, 20.8, 15.3, 6.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{OS}$ (354.08): C 40.71, H 3.13; found: C 40.82, H 3.36.

2-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (3). Menthofuran (0.150 g, 1 mmol) and 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.396 g, 1.2 mmol) affords **3** in 70% (0.266 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.71 (dd, $J = 5.1$ and 16.4 Hz, 1H), 2.47–2.33 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.01–1.97 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.46–1.35 (m, 1H), 1.1 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.7, 138.4, 130.6, 125.9, 123.2, 121.0, 118.5, 112.8, 31.5, 31.2, 29.6, 21.6, 20.2, 9.3.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{OS}$ (380.12): C 44.24, H 3.45; found: C 44.37, H 3.56.

1-(5-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)furan-2-yl)propan-2-one (4). 1-(Furan-2-yl)propan-2-one (0.124 g, 1 mmol) and 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.396 g, 1.2 mmol) affords **4** in 70% (0.248 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.6, 148.9, 144.8, 128.6, 124.2, 124.1, 112.7, 110.4, 109.7, 43.4, 29.4.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_2\text{S}$ (354.04): C 37.32, H 1.99; found: C 37.59, H 1.81.

2-(2,5-Dichlorothiophen-3-yl)benzofuran (5). Benzofuran (0.118 g, 1 mmol) and 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.396 g, 1.2 mmol) affords **5** in 42% (0.113 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.8, 148.9, 128.7, 128.3, 127.1, 125.1, 125.0, 123.2, 122.5, 121.3, 111.2, 104.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{OS}$ (269.14): C 53.55, H 2.25; found: C 53.81, H 2.37.

3-(4-Bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)benzo[*b*]thiophene (6). Benzothiophene (0.134 g, 1 mmol) and 4-bromo-2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.396 g, 1.2 mmol) affords **6** in 47% (0.171 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.94–7.91 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.6, 137.4, 133.5, 128.1, 128.1, 128.0, 124.7, 124.4, 123.6, 123.2, 122.8, 112.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{S}_2$ (364.10): C 39.59, H 1.38; found: C 39.79, H 1.12.

2-(2,5-Dichlorothiophen-3-yl)-1-methylpyrrole (7). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride (0.251 g, 1 mmol) affords **7** in 51% (0.118 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.79 (s, 1H), 6.73 (dd, $J = 1.8$ and 3.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 1.8$ and 3.1 Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 130.8, 127.9, 126.1, 125.1, 124.1, 123.5, 110.6, 107.9, 34.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}$ (232.12): C 46.57, H 3.04; found: C 46.71, H 3.32.

2-(2,5-Dimethylthiophen-3-yl)-1-methylpyrrole (9). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 2,5-dimethylthiophene-3-sulfonyl chloride (0.211 g, 1 mmol) affords **9** in 36% (0.069 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.68 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.19 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 1.7$ and 3.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.2, 134.8, 129.8, 128.8, 127.4, 122.0, 109.0, 107.3, 34.5, 15.3, 14.0.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NS}$ (191.29): C 69.07, H 6.85; found: C 69.33, H 7.05.

Methyl 3-(1-methylpyrrol-2-yl)thiophene-2-carboxylate (10). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate (0.241 g, 1 mmol) affords **10** in 79% (0.175 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.23–6.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.0, 139.5, 132.2, 131.9, 130.0, 128.4, 127.3, 123.2, 109.6, 107.5, 52.0, 34.4.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (221.27): C 59.71, H 5.01; found: C 59.87, H 5.28.

Methyl 3-(5-butylfuran-2-yl)thiophene-2-carboxylate (11). 2-*n*-Butylfuran (0.124 g, 1 mmol) and methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate (0.289 g, 1.2 mmol) affords **11** in 66% (0.174 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.67 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.4, 156.8, 147.3, 137.2, 130.1, 128.5, 122.8, 113.9, 107.5, 52.0, 30.2, 27.9, 22.3, 13.9.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ (264.34): C 63.61, H 6.10; found: C 63.85, H 6.27.

Methyl 3-(5-(2-oxopropyl)furan-2-yl)thiophene-2-carboxylate (12). 1-(Furan-2-yl)propan-2-one (0.124 g, 1 mmol) and methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate (0.289 g, 1.2 mmol) affords **12** in 53% (0.140 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53–7.47 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.5, 162.2, 148.7, 148.1, 136.4, 130.2, 128.5, 123.9, 113.9, 110.8, 52.0, 43.4, 29.1.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (264.30): C 59.08, H 4.58; found: C 59.26, H 4.81.

Methyl 3-(3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)thiophene-2-carboxylate (13). Menthofuran (0.150 g, 1 mmol) and methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate (0.289 g, 1.2 mmol) affords **13** in 65% (0.189 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 5.4$ and 16.5 Hz, 1H), 2.49–2.33 (m, 2H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.46–1.44 (m, 1H), 1.1 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.1, 150.6, 142.0, 137.2, 130.2, 129.9, 126.5, 119.9, 119.2, 52.0, 31.4, 31.3, 29.6, 21.6, 20.2, 9.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (290.38): C 66.18, H 6.25; found: C 66.42, H 6.39.

Methyl 3-(benzofuran-2-yl)thiophene-2-carboxylate (14). Benzofuran (0.118 g, 1 mmol) and methyl 3-(chlorosulfonyl)thiophene-2-carboxylate (0.289 g, 1.2 mmol) affords **14** in 62% (0.160 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.97 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.4$ and 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.50–7.49 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 1.5$, 7.1 and 8.2 Hz, 1H), 7.28–7.22 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.1, 154.3, 150.2, 136.4, 130.3, 129.4, 129.2, 126.5, 125.2, 122.9, 121.8, 111.0, 108.8, 52.2.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (258.29): C 65.10, H 3.90; found: C 65.31, H 4.17.

1-Methyl-2-(thiophen-2-yl)pyrrole (15). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and thiophene-2-sulfonyl chloride (0.182 g, 1 mmol) affords **15** in 42% (0.069 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 3.8$ and 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.72–6.68 (m, 1H), 6.35–6.30 (m, 1H), 6.16 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.²⁰

1-Methyl-2-(5-methylthiophen-2-yl)pyrrole (16). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 5-methylthiophene-2-sulfonyl chloride (0.182 g, 1 mmol) affords **16** in 46% (0.082 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.²¹

2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-1-methylpyrrole (17). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 5-chlorothiophene-2-sulfonyl chloride (0.217 g, 1 mmol) affords **17** in 55% (0.109 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.6$ and 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 2.6$ and 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.1, 138.6, 131.6, 130.2, 128.1, 127.0, 119.0, 108.7, 35.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNS}$ (197.68): C 54.68, H 4.08; found: C 54.89, H 3.83.

2-(5-Bromothiophen-2-yl)-1-methylpyrrole (18). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 5-bromothiophene-2-sulfonyl chloride (0.217 g, 1 mmol) affords **18** in 48% (0.116 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.9$ and 4.1 Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 2.6$ and 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.2, 132.3, 130.6, 130.2, 128.1, 121.2, 119.0, 108.7, 35.8.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNS}$ (242.13): C 44.64, H 3.33; found: C 44.97, H 3.12.

1-Benzyl-2-(5-chlorothiophen-2-yl)pyrrole (19). 1-Benzylpyrrole (0.314 g, 2 mmol) and 5-bromothiophene-2-sulfonyl chloride (0.217 g, 1 mmol) affords **19** in 62% (0.169 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41–7.26 (m, 5H), 7.1 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.14 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.10–6.08 (m, 1H), 5.09 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.4, 136.6, 134.2, 128.9, 128.7, 128.6, 126.8, 126.6, 120.7, 108.3, 106.9, 106.7, 50.3.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNS}$ (273.78): C 65.81, H 4.42; found: C 66.07, H 4.61.

1,2-Dimethyl-3-(thiophen-2-yl)indole (21). 1,2-Dimethylindole (0.290 g, 2 mmol) and thiophene-2-sulfonyl chloride (0.182 g, 1 mmol) affords **21** in 37% (0.084 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 2H), 7.22 (ddd, $J = 0.9$, 7.1 and 8.0 Hz, 1H), 7.11–7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 0.9$ and 3.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.²²

3-(1-Methylpyrrol-2-yl)pyridine (22). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and pyridine-3-sulfonyl chloride (0.178 g, 1 mmol) affords **22** in 31% (0.049 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.66–8.65 (m, 1H), 8.48–8.47 (m, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 6.91–6.90 (m, 1H), 6.28–6.26 (m, 1H), 6.11–6.08 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.²¹

3-(5-Butylfuran-2-yl)pyridine (23). 2-*n*-Butylfuran (0.186 g, 1.5 mmol) and pyridine-3-sulfonyl chloride (0.178 g, 1 mmol) affords **23** in 12% (0.024 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.88 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.67 (quint., $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.²³

Methyl 1,1'-dimethyl-1*H*,1'*H*-[2,2'-bipyrrole]-5-carboxylate (24). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and methyl 5-(chlorosulfonyl)-1-methylpyrrole-2-carboxylate (0.238 g, 1 mmol) affords **24** in 69% (0.151 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 130.1, 128.1, 127.6, 122.5, 120.3, 116.8, 115.9, 107.4, 107.2, 51.1, 36.8, 35.0.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218.26): C 66.04, H 6.47; found: C 66.14, H 6.63.

4-(3-Methylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride (26). To a solution of chlorosulfuric acid (5 mL) in CH_2Cl_2 (5 mL) a solution of 3-methyl-1-phenylpyrazole (1.58 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was slowly added at 0 °C, then the resulting mixture was warm-up to room temperature and stirred during 16 h. Then, the crude mixture was poured in ice and the solid was collected by filtration of affords **26** in 89% (2.28 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

3-Methyl-1-(4-(1-methylpyrrol-2-yl)phenyl)pyrazole (27). 1-Methylpyrrole (0.162 g, 2 mmol) and 4-(3-methylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride (0.257 g, 1 mmol) affords **27** in 72% (0.171 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.28–6.26 (m, 2H), 6.23 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.5, 138.7, 133.6, 131.0, 129.4, 127.2, 123.8, 118.7, 108.7, 107.8, 107.6, 35.0, 13.7.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (237.31): C 75.92, H 6.37; found: C 76.14, H 6.59.

3-Methyl-1-(4-(5-methylthiophen-3-yl)phenyl)pyrazole (28). 2-Methylthiophene (0.196 g, 2 mmol) and 4-(3-methylpyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride (0.257 g, 1 mmol) affords **28** in 63% (0.160 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.6, 141.1, 140.8, 138.8, 134.0, 127.4, 127.1, 124.5, 119.1, 118.0, 107.6, 15.5, 13.7.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ (254.09): C 70.83, H 5.55; found: C 71.12, H 5.41.

2-Ethyl-4-methyl-5-(5-(1-methylpyrrol-2-yl)thiophen-2-yl)thiazole (29). 2-(5-Bromothiophen-2-yl)-1-methylpyrrole (0.242 g, 1 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0.191 g, 1.5 mmol), KOAc (0.194 g, 2 mmol) and $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (12.1 mg, 0.02 mmol), were dissolved in DMA (3 mL) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 150 °C for 16 h. After evaporation of the solvent, the product was purified by silica gel column chromatography to afford **29** in 78% (0.225 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 1.4$ and 3.0 Hz, 1H), 6.17 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in literature.^{10f}

2-Isobutyl-5-(5-(1-methylpyrrol-2-yl)thiophen-2-yl)thiazole (30). 2-(5-Bromothiophen-2-yl)-1-methylpyrrole (0.242 g, 1 mmol), 2-isobutylthiazole (0.212 g, 1.5 mmol), KOAc (0.194 g, 2 mmol) and $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (12.1 mg, 0.02 mmol), were dissolved in DMA (3 mL) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 150 °C for 16 h. After evaporation of the solvent, the product was purified by silica gel column chromatography to afford **30** in 81% (0.248 g) yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 1.9$ and 2.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 1.9$ and 3.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 2.7$ and 3.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 137.5, 135.0, 132.1, 131.7, 126.6, 125.6, 125.1, 124.6, 110.4, 108.2, 42.4, 35.4, 29.8, 22.3.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$ (302.45): C 63.54, H 6.00; found: C 63.82, H 5.79.

Notes and references

- 1 L. M. Espinoza-Fonseca, *Theor. Biol. Med. Modell.*, 2005, **2**, 38.
- 2 K. Kikuchi, S. Hibi, H. Yoshimura, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara, T. Yamauchi and M. Nagai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 619–622.
- 3 H. Yoshimura, K. Kikuchi, S. Hibi, K. Tagami, T. Satoh, T. Yamauchi, A. Ishibahi, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara and M. Nagai, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2929–2937.
- 4 (a) D. Zhao, J. You and C. Hu, *Chem.–Eur. J.*, 2011, **17**, 5466–5492; (b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso and I. Fernández, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6688–6701; (c) B. Alcaide, P. Almendros and C. Lazaro-Milla, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6992–6995.
- 5 (a) J. J. Li and G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, 2000; (b) L. Ackermann, *Modern arylation methods*, Wiley, 2009; (c) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot and V. Snieckus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 5062–5085.
- 6 (a) Y. Yang, A. B. Hoernfeldt and S. Gronowitz, *Synthesis*, 1989, 130–131; (b) K. Yui, Y. Aso, T. Otsubo and F. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 1539–1546; (c) R. Rossi, A. Carpita, M. Ciofalo and V. Lippolis, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 8443–8460; (d) G. Palmisano and M. Santagnostino, *Synlett*, 1993, 771–773; (e) R. L. Hudkins, J. L. Diebold and F. D. Marsh, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6218–6220; (f) T. Bach and L. Krueger, *Synlett*, 1998, 1185–1186; (g) P. R. L. Malenfant, L. Groenendaal and J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 10990–10991; (h) F. Odobel, S. Suresh, E. Blart, Y. Nicolas, J.-P. Quintard, P. Janvier, J.-Y. Le Questel, B. Illien, D. Rondeau, P. Richomme, T. Haupl, S. Wallin and L. Hammarstrom, *Chem.–Eur. J.*, 2002, **8**, 3027–3046; (i) H. V. Huynh, X. He and T. Baumgartner, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 4899–4901; (j) J.-F. Jheng, Y.-Y. Lai, J.-S. Wu, Y.-H. Chao, C.-L. Wang and C.-S. Hsu, *Adv. Mater.*, 2013, **25**, 2445–2451; (k) Q. Wu, S. Ren, M. Wang, X. Qiao, H. Li, X. Gao, X. Yang and D. Zhu, *Adv. Funct. Mater.*, 2013, **23**, 2277–2284; (l) J. Zhou, S. Xie, E. F. Amond and M. L. Becker, *Macromolecules*, 2013, **46**, 3391–3394; (m) X. Liu, Y. Sun, B. B. Y. Hsu, A. Lorbach, L. Qi, A. J. Heeger and G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 5697–5708; (n) R. L. Uy, L. Yan, W. Li and W. You, *Macromolecules*, 2014, **47**, 2289–2295; (o) R. Yeh-Yung Lin, F.-L. Wu, C.-H. Chang, H.-H. Chou, T.-M. Chuang, T.-C. Chu, C.-Y. Hsu, P.-W. Chen, K.-C. Ho, Y.-H. Lo and J. T. Lin, *J. Mater. Chem. A*, 2014, **2**, 3092–3101; (p) M. Nakano, I. Osaka and K. Takimiya, *Macromolecules*, 2015, **48**, 576–584.
- 7 (a) J. M. Clough, I. S. Mann and D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2645–2648; (b) D. Prim, J. Giner Planas, A. Auffrant, F. Rose-Munch, E. Rose and J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **688**, 273–279; (c) D. H. Boschelli, B. Wu, A. C. B. Sosa, H. Durutlic, J. J. Chen, Y. Wang, J. M. Golas, J. Lucas and F. Boschelli, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 3891–3902; (d) L. Ilies, H. Tsuji, Y. Sato and E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 4240–4241; (e) P. van Rijn, T. J. Savenije, M. C. A. Stuart and J. H. van Esch, *Chem. Commun.*, 2009, 2163–2165.
- 8 (a) T. Otsubo, Y. Kono, N. Hozo, H. Miyamoto, Y. Aso, F. Ogura, T. Tanaka and M. Sawada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, **66**, 2033–2041; (b) P. G. Ciattini, E. Morera and G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 2405–2408; (c) K. Tanaka, H. Suzuki and H. Osuga, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 457–460; (d) M. Alvarez, D. Fernandez and J. A. Joule, *Synthesis*, 1999, 615–620; (e) L. San Miguel, W. W. Porter III and A. J. Matzger, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1005–1008; (f) L.-Y. Yang, C.-F. Chang, Y.-C. Huang, Y.-J. Lee, C.-C. Hu and T.-H. Tseng, *Synthesis*, 2009, 1175–1179.
- 9 (a) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli and S. Sottocornola, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5318–5365; (b) S. Pascual, P. de Mendoza and A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 2727–2734; (c) F. Bellina, S. Cauteruccio and R. Rossi, *Curr. Org. Chem.*, 2008, **12**, 774–790; (d) F. Kakiuchi and T. Kochi, *Synthesis*, 2008, 3013–3039; (e) B.-J. Li, S.-D. Yang and Z.-J. Shi, *Synlett*, 2008, 949–957; (f) L. Ackermann, R. Vicente and A. R. Kapdi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 9792–9826; (g) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang and J.-Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 5094–5115; (h) T. W. Lyons and M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1147–1169; (i) T. Satoh and M. Miura, *Synthesis*, 2010, 3395–3409; (j) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak and S. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5068–5083; (k) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord and F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 10236–10254; (l) B.-J. Li and Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 5588–5598; (m) D.-G. Yu, B.-J. Li and Z.-J. Shi, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 5130–5136; (n) M. He, J.-F. Soulé and H. Doucet, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 1824–1859; (o) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi and C. Manzini, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 17–117; (p) K. Yuan, J.-F. Soulé and H. Doucet, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 978–991.
- 10 (a) S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura and M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, **71**, 467–473; (b) N. Masuda, S. Tanba, A. Sugie, D. Monguchi, N. Koumura, K. Hara and A. Mori, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2297–2300; (c) S. Tanba, A. Sugie, N. Masuda, D. Monguchi, N. Koumura, K. Hara and A. Mori, *Heterocycles*, 2010, **82**, 505–529; (d) D. Takeda, M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, *Chem. Lett.*, 2011, **40**, 1015–1017; (e) H. Y. Fu, L. Zhao, C. Bruneau and H. Doucet, *Synlett*, 2012, **23**, 2077–2082; (f) J. Zhang, D.-Y. Kang, S. Barlow and S. R. Marder, *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**, 21392–21394;

- (g) J. Laroche, K. Beydoun, V. Guerchais and H. Doucet, *Catal. Sci. Technol.*, 2013, **3**, 2072–2080; (h) S. Preciado, L. Mendive-Tapia, F. Albericio and R. Lavilla, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 8129–8135; (i) F. Belkessam, A. Mohand, J.-F. Soulé, A. Elias and H. Doucet, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2912–2919; (j) A. D. Hendsbee, C. M. Macaulay and G. C. Welch, *Dyes Pigm.*, 2014, **102**, 204–209; (k) Y. Li, J. Wang, M. Huang, Z. Wang, Y. Wu and Y. Wu, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2890–2897; (l) B. Koszarna, R. Matczak, M. Krzeszewski, O. Vakuliuk, J. Klajn, M. Tasior, J. T. Nowicki and D. T. Gryko, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 225–231.
- 11 (a) A. K. Yadav, H. Ila and H. Junjappa, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 338–344; (b) E. Coxa, N. Sotomayor and E. Lete, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 1853–1865; (c) T. T. H. Luong, J.-D. Brion, M. Alami and S. Messaoudi, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 751–761; (d) Y. L. Choi, H. Lee, B. T. Kim, K. Choi and J.-N. Heo, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2041–2049.
- 12 (a) N. I. Abdo, A. A. El-Shehawy, A. A. El-Barbary and J.-S. Lee, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 5540–5551; (b) B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You and J. Lan, *Chem.–Eur. J.*, 2012, **18**, 1599–1603; (c) M. J. Robb, D. Montarnal, N. D. Eisenmenger, S.-Y. Ku, M. L. Chabinyk and C. J. Hawker, *Macromolecules*, 2013, **46**, 6431–6438; (d) C. Moussalem, O. Segut, F. Gohier, M. Allain and P. Frere, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 1043–1048; (e) M. Wakioka, N. Ichihara, Y. Kitano and F. Ozawa, *Macromolecules*, 2014, **47**, 626–631; (f) P.-O. Morin, T. Bura, B. Sun, S. I. Gorelsky, Y. Li and M. Leclerc, *ACS Macro Lett.*, 2015, **4**, 21–24; (g) J. G. Weis and T. M. Swager, *ACS Macro Lett.*, 2015, **4**, 138–142.
- 13 (a) K. Yuan and H. Doucet, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 392–396; (b) A. Beladhria, K. Yuan, H. Ben Ammar, J.-F. Soulé, R. Ben Salem and H. Doucet, *Synthesis*, 2014, **46**, 2515–2523; (c) R. Jin, K. Yuan, E. Chatelain, J.-F. Soulé and H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 3831–3841.
- 14 (a) N. S. Johary and L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1307–1311; (b) A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini and R. Taddia, *Synthesis*, 1974, 877–878; (c) S. Fujita, *Synthesis*, 1982, 423–424; (d) T. Kataoka, T. Iwama, T. Setta and A. Takagi, *Synthesis*, 1998, 423–426; (e) G. Blotny, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1499–1501.
- 15 (a) M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans and M. D. Pujol, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 9010–9016; (b) S. Bensaid and H. Doucet, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 7655–7662.
- 16 H. M. Gilow and D. E. Burton, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2221–2225.
- 17 (a) X. Sun, J. Qiu, S. A. Strong, L. S. Green, J. W. F. Wasley, J. P. Blonder, D. B. Colagiovanni, S. C. Mutka, A. M. Stout, J. P. Richards and G. J. Rosenthal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 5849–5853; (b) X. Sun, J. W. F. Wasley, J. Qiu, J. P. Blonder, A. M. Stout, L. S. Green, S. A. Strong, D. B. Colagiovanni, J. P. Richards, S. C. Mutka, L. Chun and G. J. Rosenthal, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2011, **2**, 402–406.
- 18 X. Zhao and V. M. Dong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 932–934.
- 19 T. Cantat, E. Génin, C. Giroud, G. Meyer and A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **687**, 365–376.
- 20 S. Lotz, C. Crause, A. J. Olivier, D. C. Liles, H. Gorls, M. Landman and D. I. Bezuidenhout, *Dalton Trans.*, 2009, 697–710.
- 21 F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen and P. Forgione, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1550–1560.
- 22 T. Tsuchimoto, M. Iwabuchi, Y. Nagase, K. Oki and H. Takahashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 1375–1379.
- 23 J. J. Dong, J. Roger, F. Pozgan and H. Doucet, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1832–1846.



Preliminary communication/Communication

Cyclisation reaction between 3-methylquinoxaline-2-thione and benzaldehydes into 3-benzyl-2-aryl-thieno[2,3-*b*]quinoxaline promoted by Brønsted acids



*Formation de 3-benzyl-2-arylthieno[2,3-*b*]quinoxaline via la cyclisation entre le 3-méthylquinoxaline-2-thione et des benzaldéhydes induite par des acides de Brønsted*

Besma Saoudi ^{a,b}, Abderrahmane Teniou ^b, Abdelmadjid Debache ^{b,*},
Thierry Roisnel ^a, Jean-François Soulé ^{a,*}, Henri Doucet ^{a,*}

^a Institut des sciences chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes-1 « Organométalliques, matériaux et catalyse », campus de Beaulieu, 263, avenue du Général-Leclerc, 35042 Rennes, France

^b Laboratoire de synthèse des molécules à intérêt biologique, Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 March 2015

Accepted after revision 2 June 2015

Available online 20 July 2015

Keywords:

Benzaldehydes
Brønsted Acid
Cyclisation
Heterocycles
Quinoxalines

Mots clés :

Acide de Brønsted
Benzaldehydes
Cyclisation
Heterocycles
Quinoxalines

ABSTRACT

2,3-Disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline derivatives have been synthesized through the condensation of commercially available benzaldehydes with 3-methylquinoxaline-2-thione in EtOH using Brønsted acids, namely sulfuric or hydrochloric acids. A wide range of substituted benzaldehydes has been used, allowing the formation of 3-(substituted)benzyl-2-arylthieno[2,3-*b*]quinoxalines in high yields in only one step.

© 2015 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

Des dérivés thiéno[2,3-*b*]quinoxaline substitués en positions 2 et 3 ont été synthétisés par la condensation de benzaldéhydes avec du 3-méthylquinoxaline-2-thione dans l'EtOH en utilisant des acides de Brønsted, à savoir l'acide sulfurique ou chlorhydrique. Une large gamme de benzaldéhydes substitués a été utilisée, permettant la formation de benzyl-2-arylthieno[2,3-*b*]quinoxalines substituées en position 3 avec des rendements élevés en une seule étape.

© 2015 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Heterocycle synthesis is a very important field in organic chemistry, because such derivatives play a major role in medicinal chemistry. In addition, such motifs are present in many natural products. Indeed, the discovery of

* Corresponding authors.

E-mail address: jean-francois.soule@univ-rennes1.fr (J.-F. Soulé).

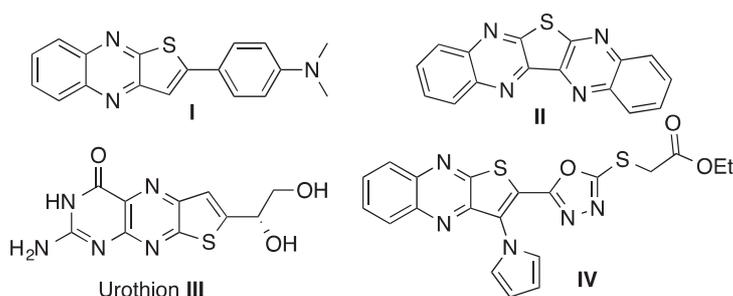


Fig. 1. Relevant thieno[2,3-*b*]quinoxaline structures.

new synthetic methods and/or new heterocyclic compounds has always attracted much attention [1]. Thieno[2,3-*b*]quinoxaline derivatives are polycyclic heterocycles, which have a thiophene ring fused with a quinoxaline motif. Such compounds have found many applications in medicinal as well as in electronic devices (Fig. 1) [2]. For example, *N,N*-dimethyl-4-(thieno[2,3-*b*]quinoxalin-2-yl)aniline (**I**) can be used as a fluorescent probe for amyloid- β -fibrils [3], thieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]diquinoxaline (**II**) exhibits fluorescence and phosphorescence properties [4], urothion (**III**) is a yellowish pteridine pigment isolated from human urine [5], and ethyl 2-((5-(3-(pyrrol-1-yl)thieno[2,3-*b*]quinoxalin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetate (**IV**) exhibits antimicrobial and fungicide activities [6].

The synthesis of thieno[2,3-*b*]quinoxaline derivatives has been less studied than that of their benzothiophene analogues, and these heterocycles are rather uncommon in the literature [7]. One of the first syntheses of thieno[2,3-*b*]quinoxaline derivatives was achieved from (3-substituted styryl)-2-quinoxalinone in the presence of stoichiometric amounts of phosphorus pentasulfide *via* a thiation, a cyclization and aromatization process [8,9]. 2,3-Disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline can be synthesized *via* the condensation of 2-aminoaniline with thiophene-2,3-dione derivatives [10]. More recently, these derivatives were obtained by the action of NaSH on 3-alkynyl-2-chloroquinoxalines [11]. To date, there is no simple and general method for the synthesis of 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline starting from simple chemicals.

Here, we report on the synthesis of 3-(substituted)-benzyl-2-arylthieno[2,3-*b*]quinoxalines *via* a simple condensation between 3-methylquinoxaline-2-thione and benzaldehydes under acidic conditions.

2. Results

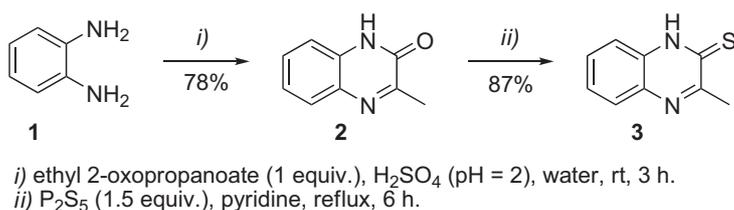
We decided to investigate the reactivity of 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) under acidic conditions in the

presence of an aldehyde. It is important to note that under basic conditions, 3-methylquinoxaline-2-thione normally reacts at the methyl position *via* alkylation-, or aldolization-type reactions [12–14].

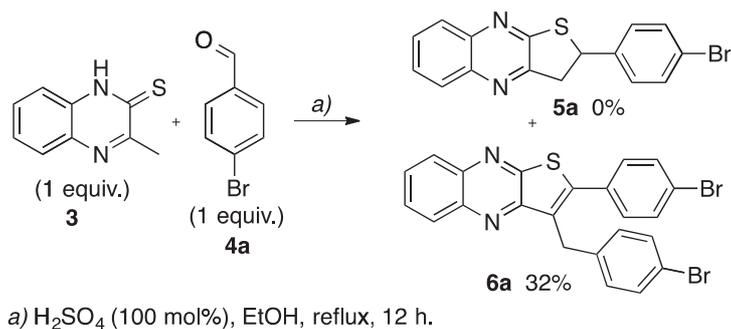
Initially, we prepared the required starting material, i.e. **3**. As described in the literature, **3** could be easily prepared from the condensation of 2-aminoaniline (**1**) with ethyl 2-oxopropanoate under acidic conditions to get 3-methylquinoxaline-2-one (**2**) in 78% yield [15], then **2** is converted to **3** by a thiation in 87% yield, using phosphorus pentasulfide in pyridine under reflux conditions during 6 h (Scheme 1) [16].

With compound **3** in our hands, we investigated its reactivity in the presence of sulfuric acid and one equivalent of 4-bromobenzaldehyde in EtOH under reflux conditions for 12 h (Scheme 2). Initially, we expected to obtain the 2-substituted-2,3-dihydrothieno[2,3-*b*]quinoxaline derivative **5a**, resulting from the monocondensation between aldehyde **4a** and compound **3**. To our surprise, we obtained the unexpected 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline **6a**, which results from the condensation of **3** with two molecules of 4-bromobenzaldehyde (**4a**), in 32% yield. We confirmed the structure of **6a** by ^1H and ^{13}C NMR studies. In addition, in order to secure unambiguously the structure of the product, the X-ray crystallographic analysis of **6a** was carried out and the result is delineated in Fig. 2.

Then, we investigated the influence of the nature and the amount of the acid for this reaction. We first increased the number of equivalents of aldehyde **4a** to 2 equivalents in the presence of 1 equivalent of sulfuric acid. As a result, the desired product **6a** was obtained in higher yield (48%, Table 1, entry 2). A slight excess of aldehyde (2.2 equivalents) increased again the yield to 52% (Table 1, entry 3). Only trace amounts of the desired product **6a** were observed using only a catalytic amount of sulfuric acid (i.e. 20 mol%) (Table 1, entry 4). This low yield in **6a** was explained by a poor conversion, and large amounts of the starting materials were recovered at the end of the



Scheme 1. Preparation of 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**).



Scheme 2. H_2SO_4 -promoted cyclization reaction between 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) and 4-bromobenzaldehyde (**4a**).

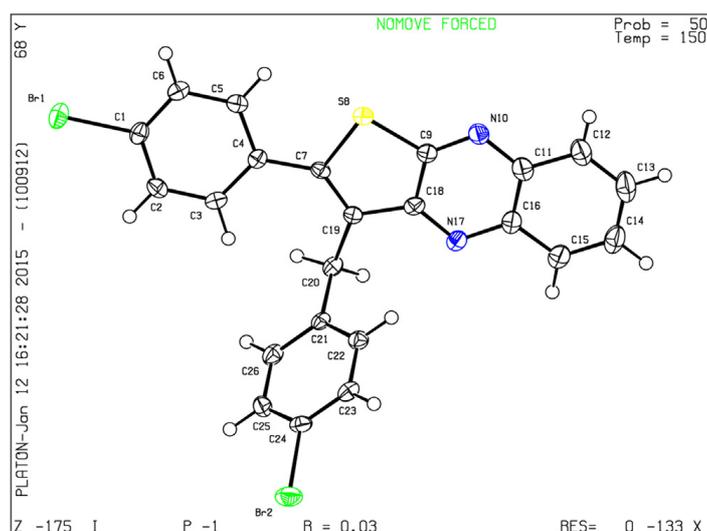
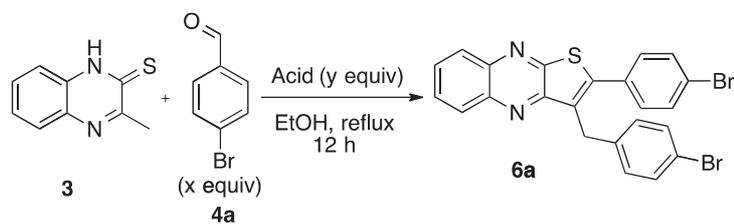


Fig. 2. ORTEP figure for **6a**.

Table 1

Optimization of the reaction conditions for the synthesis of 3-(4-bromobenzyl)-2-(4-bromophenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6a**).



Entry	4a (x equiv)	Acid (y equiv)	6a yield (%) ^a
1	1	H_2SO_4 (1)	32
2	2	H_2SO_4 (1)	48
3	2.2	H_2SO_4 (1)	52
4	2.2	H_2SO_4 (0.2)	Trace
5	2.2	H_2SO_4 (1.5)	77
6	2.2	H_2SO_4 (2)	84
7	2.2	H_2SO_4 (2.5)	82
8	2.2	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2)	ND
9	2.2	HCl (2)	79
10	2.2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2)	ND

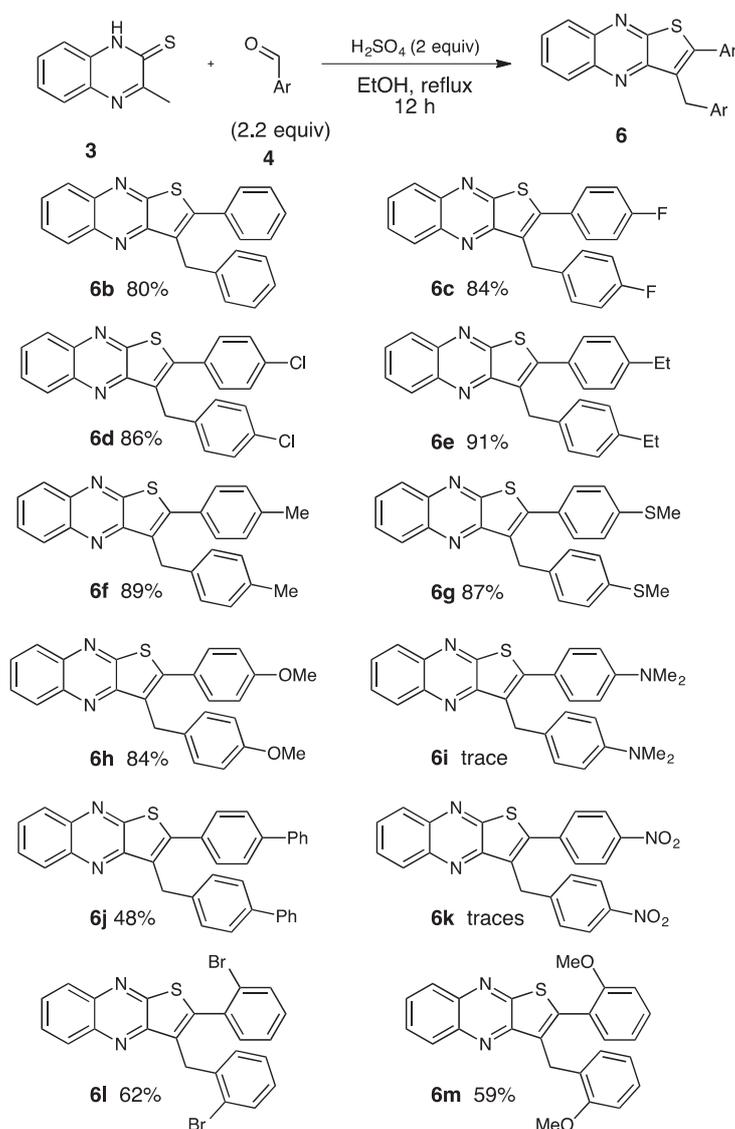
ND: not detected.

^a Isolated yield.

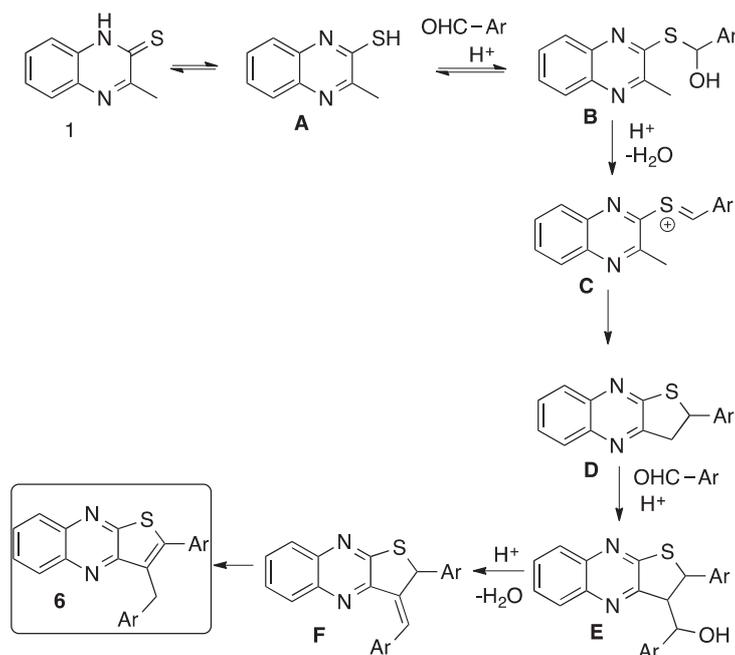
reaction. Then, we decided to increase the number of equivalents of sulfuric acid. When the reaction was performed in the presence of 1.5 or 2 equivalents of sulfuric acid, thienoquinoxaline **6a** was isolated in 77% and 84% yields, respectively (Table 1, entries 5 and 6) [17]. Larger amounts of sulfuric acid (2.5 equivalents) did not offer any improvement (Table 1, entry 7). Then, we tested other acids for this reaction. The use of 2 equivalents of acetic acid did not afford the desired 2,3-disubstituted thienoquinoxaline **6a** and only the starting materials were recovered at the end of the reaction (Table 1, entry 8). Hydrochloric acid allows the formation of the expected product **6a**, albeit in a slightly lower yield than sulfuric acid (Table 1, entry 9). Iron salts have recently attracted considerable attention as inexpensive and environmentally friendly Lewis acid in a wide range of selective processes in organic synthesis [17,18]. However, no reaction occurred in the presence of this Lewis acid (Table 1, entry 10).

Having determined the best conditions for the formation of 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline derivatives from 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**)—namely,

2.2 equivalents of aldehydes in the presence of 2 equivalents of sulfuric acid in EtOH at reflux during 12 h—we turned our attention to the aldehyde scope for such transformation (Scheme 3). Benzaldehyde also allows the formation of 3-benzyl-2-phenylthieno[2,3-*b*]quinoxaline **6b** in high yield. Other 4-halogenated benzaldehydes such as 4-fluorobenzaldehyde or 4-chlorobenzaldehyde that were reacted with **3** lead to compounds **6c** and **6d** in 84% and 86% yields, respectively. Electron-donating groups at *para*-position such as the methyl, ethyl, methylthio, methoxy ones are also tolerated by the optimized reaction conditions, as the corresponding 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxalines **6e–6h** were isolated in a range of yields from 84 to 91%. However, with a benzaldehyde bearing a very strong electron-donating group at *para*-position such as the dimethylamino group, only trace amounts of the desired product **6i** were observed. This lack of reactivity could be explained by a poor solubility of the materials and/or of the product. 4-Phenylbenzaldehyde displays a moderate activity, as 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6j**)



Scheme 3. Scope of the benzaldehydes for H_2SO_4 -promoted cyclization with 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**).



Scheme 4. H₂SO₄-promoted cyclization of 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) with benzaldehyde: probable sequence leading to 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6**).

was obtained in only 48% yield. However, 4-nitrobenzaldehyde was completely unreactive under these reaction conditions and the formation of the product **6k** was not detected. The reaction is slightly sensitive to the steric hindrance of the benzaldehyde, as 2-bromobenzaldehyde or 2-anisaldehyde displays lower reactivity than their *para*-substituted homologues. It is also important to note that the reaction was not efficient using aliphatic aldehydes or paraformaldehyde.

We propose a possible sequence for this Brønsted acid-promoted condensation of two equivalent of the benzaldehyde derivative with 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (Scheme 4). First, the thiol function of intermediate **A**—which is a tautomer of **1**—reacts with a molecule of benzaldehyde under acidic conditions to afford intermediate **B**. Under these acidic conditions, **B** would be dehydrated to allow the formation of thiol-carbenium **C**, which could cyclize to give 2-aryl-2,3-dihydrothieno[2,3-*b*]quinoxaline **D**. Then, a Knoevenagel-type condensation under acidic conditions of the intermediate **D** with another molecule of benzaldehyde leads to compound **F** [19], which is transformed into the desired 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6**) via a rearomatization process.

3. Conclusion

In summary, we developed a new method for the synthesis of new 2,3-disubstituted thieno[2,3-*b*]quinoxalines via the condensation of 3-methylquinoxaline-2-thione with a wide range of benzaldehydes. Simple Brønsted acids, such as sulfuric or hydrochloric acid, have been used to promote such a reaction, which was performed in EtOH as a green and renewable solvent. Using this new methodology, we synthesized 11 new compounds, which

should present an interest for biological and/or physical properties.

4. Experimental

EtOH (*ethanol*) (95%), H₂SO₄ (98%) were purchased from Acros. Aldehyde compounds were not purified before use. ¹H NMR spectra were recorded on Bruker GPX (400 MHz) or Bruker GPX (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) were reported in parts per million relative to residual chloroform (7.26 ppm for ¹H; 77.0 ppm for ¹³C), coupling constants (*J*) were reported in hertz. ¹H NMR assignment abbreviations were the following: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), doublet of doublets (dd), doublet of triplets (dt), and multiplet (m). ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz or 75 MHz on the same spectrometer and reported in ppm. All reagents were weighed and handled in air.

General procedure: to a 5-mL oven-dried Schlenk tube, 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol), benzaldehyde (2.2 mmol), H₂SO₄ (106 μ L, 2 mmol), EtOH (4 mL) were successively added. The reaction mixture was stirred at 70 °C (oil bath temperature) for 12 h. After cooling the reaction at room temperature and concentration, the crude mixture was poured into ice and the solid was collected by filtration. The crude mixture was purified using flash chromatography (SiO₂, Pentane–Et₂O) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product.

4.1. 3-(4-Bromobenzyl)-2-(4-bromophenyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6a**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (407 mg, 2.2 mmol), the residue was purified

using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 90:10) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6a** as a yellow solid (84%, 429 mg). mp = 192–197 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.23–8.15 (m, 2H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0, 150.8, 146.4, 141.3, 140.6, 138.7, 132.4, 132.2, 131.6, 130.7, 130.1, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.5, 124.1, 120.1, 31.1.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₃H₁₄Br₂N₂S for (510.25): C 54.14, H 2.77; found: C 54.37, H 3.01.

MS (EI): calcd for C₂₃H₁₄Br₂N₂S [M⁺] 510, found: 510.

4.2. 3-(Benzyl)-2-(phenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6b**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and benzaldehyde (225 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 90:10) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6b** as a yellow solid (80%, 282 mg). mp = 158–162 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22–8.16 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 3H), 4.50 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.3, 151.3, 147.6, 141.3, 140.5, 140.1, 133.7, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.1, 31.7.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₃H₁₆N₂S for (352.46): C 78.38, H 4.58; found: C 78.71, H 4.48.

MS (EI): calcd for C₂₃H₁₆N₂S [M⁺] 352, found: 352.

4.3. 3-(4-Fluorobenzyl)-2-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6c**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (236 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 95:5) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6c** as a yellow solid (84%, 326 mg). mp = 150–154 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.17–8.07 (m, 2H), 7.74–6.64 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.2 and 8.7 Hz, 2H), 7.15–7.07 (m, 4H), 6.83 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.4 (d, *J* = 254.8 Hz), 161.4 (d, *J* = 245.8 Hz), 156.1, 150.9, 146.5, 141.2, 140.6, 135.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.2, 131.1, 129.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 128.5, 116.2 (d, *J* = 16.7 Hz), 115.3 (d, *J* = 21.3 Hz), 30.9.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₃H₁₄F₂N₂S for (388.44): C 71.12, H 3.63; found: C 71.36, H 3.55.

MS (EI): calcd for C₂₃H₁₄F₂N₂S [M⁺] 388, found: 388.

4.4. 3-(4-Chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6d**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (309 mg, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 85:15)

and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6d** as a yellow solid (86%, 362 mg). mp = 181–185 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24–8.16 (m, 2H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 4H), 7.23–7.16 (m, 2H), 4.44 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.2, 151.0, 146.6, 141.5, 140.9, 138.5, 136.1, 132.3, 132.2, 130.7, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 31.3.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₃H₁₄Cl₂N₂S for (421.34): C 65.57, H 3.35; found: C 65.82, H 3.59.

MS (EI): calcd for C₂₃H₁₄Cl₂N₂S [M⁺] 421, found: 421.

4.5. 3-(4-Ethylbenzyl)-2-(4-ethylphenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6e**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-ethylbenzaldehyde (303 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 85:15) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6e** as a yellow solid (91%, 372 mg). mp = 152–156 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.14–8.06 (m, 2H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.4, 151.5, 147.7, 145.9, 141.9, 141.3, 140.4, 131.1, 129.8, 129.3, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 31.4, 28.7, 28.4, 15.5, 15.4.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₇H₂₄N₂S for (408.56): C 79.38, H 5.92; found: C 79.51, H 6.12.

MS (EI): calcd for C₂₇H₂₄N₂S [M⁺] 408, found: 408.

4.6. 3-(4-Methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6f**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-methylbenzaldehyde (260 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 85:15) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6f** as a yellow solid (89%, 339 mg). mp = 191–195 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24–8.16 (m, 2H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.6, 151.7, 147.9, 141.5, 140.7, 139.8, 137.3, 135.7, 131.1, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 31.6, 21.6, 21.2.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₅H₂₀N₂S for (380.51): C 78.91, H 5.30; found: C 79.18, H 5.47.

MS (EI): calcd for C₂₅H₂₀N₂S [M⁺] 380, found: 380.

4.7. 3-(4-(Methylthio)benzyl)-2-(4-(methylthio)phenyl)thieno[2,3-b]quinoxaline (**6g**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 4-(methylthio)benzaldehyde (293 μL, 2.2 mmol), the residue

was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 75:25) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6g** as a yellow solid (87%, 387 mg). mp = 183–187 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.37–8.18 (m, 2H), 7.99–7.79 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz), 7.31–7.23 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 147.3, 141.4, 141.2, 140.6, 137.1, 135.9, 130.0, 129.8, 129.6, 129.3, 129.1, 128.6, 128.5, 127.1, 126.2, 31.3, 16.2, 15.3.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₅H₂₀N₂S₃ for (444.63): C 67.53, H 4.53; found: C 67.89, H 4.87.

MS (EI): calcd for C₂₅H₂₀N₂S₃ [M⁺] 444, found: 444.

4.8. 3-(4-(Methoxy)benzyl)-2-(4-(methoxy)phenyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6h**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and *p*-anisaldehyde (268 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 80:20) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6h** as a yellow solid (84%, 347 mg). mp = 161–165 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24–8.16 (m, 2H), 7.80–7.76 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.6, 157.9, 156.4, 151.6, 147.4, 141.3, 140.4, 132.2, 130.7, 129.7, 129.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 126.1, 114.4, 113.9, 55.5, 55.2, 30.9.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₅H₂₀N₂O₂S for (412.51): C 72.79, H 4.89; found: C 72.81, H 4.77.

MS (EI): calcd for C₂₅H₂₀N₂O₂S [M⁺] 412, found: 412.

4.9. 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6j**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and biphenyl-4-carboxaldehyde (401 mg, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 80:20) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6j** as a yellow solid (48%, 242 mg). mp = 176–180 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.28–8.20 (m, 2H), 7.83–7.79 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 7.54–7.47 (m, 4H), 7.45–7.30 (m, 6H), 4.62 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.4, 147.4, 142.3, 141.4, 140.9, 140.6, 140.1, 139.2, 139.1, 132.6, 129.8, 129.2, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0, 31.5.

Elemental analysis: calcd (%) C₃₅H₂₄N₂S for (504.65): C 83.30, H 4.79; found: C 83.57, H 4.71.

MS (EI): calcd for C₃₅H₂₄N₂S [M⁺] 504, found: 504.

4.10. 3-(2-bromobenzyl)-2-(2-bromophenyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6l**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and 2-bromoben-

zaldehyde (257 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 80:20) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6l** as a yellow solid (62%, 316 mg). mp = 175–179 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.27–8.20 (m, 2H), 7.84–7.79 (m, 2H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.6 and 7.7 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 2.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.03–6.93 (m, 2H), 4.47 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.4, 150.1, 146.7, 141.2, 140.6, 138.5, 134.2, 133.1, 132.4, 131.5, 130.8, 130.6, 130.5, 129.8, 129.5, 129.0, 128.5, 127.6, 127.3, 127.0, 124.5, 123.9, 32.4.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₃H₁₄Br₂N₂S for (510.25): C 54.14, H 2.77; found: C 54.33, H 3.02.

MS (EI): calcd for C₂₃H₁₄Br₂N₂S [M⁺] 510, found: 510.

4.11. 3-(2-methoxybenzyl)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline (**6m**)

Following the general procedure using 3-methylquinoxaline-2-thione (**3**) (176 mg, 1 mmol) and *o*-anisaldehyde (266 μL, 2.2 mmol), the residue was purified using flash chromatography (SiO₂, pentane–Et₂O 80:20) and recrystallized in hot EtOH to give the desired product **6m** as a yellow solid (59%, 243 mg). mp = 181–185 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24–8.17 (m, 2H), 7.79–7.73 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.4, 157.2, 151.2, 144.7, 141.3, 140.4, 131.6, 130.9, 130.8, 130.0, 129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 127.0, 122.8, 120.7, 120.2, 111.4, 110.0, 55.6, 55.3, 26.4.

Elemental analysis: calcd (%) C₂₅H₂₀N₂O₂S for (412.51): C 72.79, H 4.89; found: C 73.06, H 5.08.

MS (EI): calcd for C₂₅H₂₀N₂O₂S [M⁺] 412, found: 412.

Acknowledgments

We thank the “Centre national de la recherche scientifique”, “Rennes Metropole” for providing financial support. We also thank the university of Constantine for the fellowship granted to B.S.

References

- [1] D.J. Brown, Cumulative Index of Heterocyclic Systems, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2008.
- [2] I. Baranowska, M. Lapkowski, Z. Phys. Chem. (Munich) 142 (1984) 191–199.
- [3] H. Benzeid, E. Mothes, E.M. Essassi, P. Faller, G. Prativiel, C. R. Chimie 15 (2012) 79–85.
- [4] I. Baranowska, Monatsh. Chem. 118 (1987) 659–668.
- [5] N. Kuboyama, A. Sakurai, Y. Hashimoto, Y. Okumura, Heterocycl. Commun. 1 (1995) 451–454.
- [6] A.A. Geies, Y.A. El-Ossaily, O.S. Moustafa, Russ. J. Bioorg. Chem. 38 (2012) 526–532.
- [7] O.S. Moustafa, Y. Yamada, J. Heterocycl. Chem 38 (2001) 809–821.
- [8] Y.A. Ibrahim, Chem. Ind. (Lond.) 13 (1980) 536.
- [9] Y.A. Ibrahim, M.A. Badawy, S. El-Bahaie, J. Heterocycl. Chem. 19 (1982) 699–700.
- [10] W. Ott, E. Ziegler, G. Kollenz, Synthesis 1976 (1976) 477–478.
- [11] S.K. Kollu, A. Nakhi, R. Medishetti, S. Yellanki, P. Kulkarni, R. Ramesh Raju, M. Pal, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24 (2014) 4460–4465.

- [12] C. Amatore, C. Combellas, J. Pinson, J.-M. Savéant, A. Thiébaud, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1988) 7–8.
- [13] O.S. Moustafa, Y.A. El-Ossaily, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)* 49 (2002) 107–112.
- [14] G.A. El-Hiti, *Synthesis* (2003) 2799–2804.
- [15] Y. Li, J. Zhang, W. Xu, H. Zhu, X. Li, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 1516–1525.
- [16] A. Makhloufi, M. Baitiche, M. Merbah, D. Benachour, *Synth. Commun.* 41 (2011) 3532–3540.
- [17] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* 104 (2004) 6217–6254.
- [18] D.D. Diaz, P.O. Miranda, J.I. Padron, V.S. Martin, *Curr. Org. Chem.* 10 (2006) 457–476.
- [19] M.A. Rani, V. Jeyachandran, M. Muthu, S. Sivakolunthu, R.R. Kumar, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 5805–5807.

Résumé

Nous avons, dans la première partie de notre travail, préparé des dérivés hétérocycliques originaux par une réaction d'arylation directe pallado-catalysée d'hétéro-arènes par des dérivés de chlorure d'hétéroarylsulfonyle. L'utilisation du système catalytique $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2/\text{Li}_2\text{CO}_3$ en milieu 1,4-dioxane, mis au point au laboratoire du professeur H. Doucet, s'est avérée la plus appropriée pour la préparation, en seule étape, de composés poly-hétérocycliques.

Ainsi nous avons d'abord synthétisé toute une série de dérivés hétérocycliques originaux (14 composés) par une réaction de couplage impliquant le chlorure de thiophèn-3-sulfonyle porteur de groupements divers (halogène, alkyle ou ester) en position α de l'atome de soufre comme agent d'arylation, et des hétéro-aryles tels que le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole, le furane et le benzofurane substitués et le benzothiophène.

Ensuite nous avons étendu la réaction à l'utilisation d'hétérocycles possédant comme hétéroatome l'azote (*N*-méthyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylate de méthyle, et pyridine) porteur d'un groupement chlorosulfonyle en **C-5** du pyrrole, et en *mé*ta de la pyridine comme agents d'arylation. Nous avons utilisé comme substrats le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole et le 2-butylfurane. L'analyse de l'ensemble des résultats obtenus laisse supposer que la présence du groupement *n*-butyle en position **C-2** du furane (groupement donneur) "désactive" les liaisons C-H de l'hétérocycle.

Dans une deuxième approche, nous avons abordé le couplage du 4-(3-méthyl-1*H*-pyrrazol-1-yl)benzène-1-chlorosulfonyle, avec deux hétérocycles à cinq chaînons, le *N*-méthyl-1*H*-pyrrole et le 2-méthylthiophène, dans les mêmes conditions. La réaction d'arylation se déroule correctement et conduit aux produits de couplage attendus.

Enfin, nous avons clôturé nos investigations sur la réaction d'arylation pallado-catalysée par un couplage classique entre le 2-(5-bromothiophèn-2-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole avec le 2-éthyl(isopropyl)-4-méthylthiazole. Pour ce faire nous avons utilisé le $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ comme catalyseur (2 mole%) en présence de KOAc en excès (3 équiv.) au reflux du DMA : on obtient des composés tricycliques.

Dans la deuxième partie, une série de composés poly-hétérocycliques à système rigide (condensés), les dérivés de 2,3-disubstitués-thièno[2,3-*b*]quinoxaline a été préparée (13 composés) par une réaction d'addition-cyclisation acido-catalysée des dérivés du benzaldéhyde à la 3-méthylquinoxalin-2-thione. Les résultats de cette étude montrent qu'un rapport substrat/aldéhyde/acide 1:2.2:2 est le plus approprié, et que l'acide sulfurique est le plus efficace.

Les rendements sont bons dans la majorité des réactions que nous avons réalisées. Tous les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C), et pour la plupart des analyses complémentaires telles que l'analyse élémentaire et autre spectrométrie de masse MS ont été effectuées.

Mots clés : Réaction d'arylation, Hétéro-arènes, Addition-cyclisation, benzaldéhyde, Quinoxaline.

Abstract

We prepared, in the first part of our work, the original heterocyclic derivatives by palladium-catalyzed direct heteroarylation reaction of heteroarenes by chloride derivatives heteroarylsulfonyl. The use of the catalytic system $\text{PdCl}_2 (\text{CH}_3\text{CN})_2/\text{Li}_2\text{CO}_3$ in middle 1,4-dioxane, developed in the laboratory of Professor H. Doucet, proved to be the most suitable for the preparation, in one phase, of poly-heterocyclic compounds.

Thus, we first synthesized a series of original heterocyclic derivatives (14 compounds) by a coupling reaction involving the chloride thiophen-3-sulfonyl carrier of various groups (halogen, alkyl or ester) in position α of the sulfur atom as the arylating agent, and hetero aryl groups such as N-methyl-1H-pyrrole, furan and substituted benzofuran and benzothiophene.

Then, we have extended the reaction to the use of heterocyclic rings having as the heteroatom nitrogen (methyl N-methyl-1H-pyrrol-2-carboxylate and pyridine) bearing a chlorosulfonyl group in C-5 pyrrole and *meta* position of pyridine as arylating agents. We used as substrates N-methyl-1H-pyrrole and 2-butylfuran. Analysis of the overall results suggest that the presence of n-butyl group at C-2 furan (donor group) " deactivate " C-H bonds in the heterocyclic ring.

In a second approach, we addressed the coupling of 4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzen-1-chlorosulfonyl, with two hetero five-membered, N-methyl-1H-pyrrole and 2-methylthiophene, under the same conditions. The arylation reaction is successful and leads to the expected coupling products.

Finally, we have completed our investigations on the reaction pallado-catalyzed arylation by a conventional coupling between the 2-(5-bromothiophen-2-yl)-1-methyl-1H-pyrrole with 2-ethyl (isopropyl)-4-methylthiazole. To do this we used $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ as catalyst (2 mol%) in the excess presence of KOAc (3 equiv.) in refluxing DMA: tricyclic compounds are obtained.

In the second part, a series of heterocyclic compounds poly-rigid system (fused), derivatives of 2,3-disubstituted-thieno[2,3-b]quinoxaline was prepared (13 compounds) by a reaction of addition-cyclisation acid-catalysed of benzaldehyde derivatives in the 3-methylquinoxalin-2-thione. The results of this study show that a substrate / aldehyde / acid 1: 2.2: 2 is the most appropriate, and sulfuric acid is the most effective.

Yields are good in the majority of the feedback we have achieved. All the formulated products were identified by conventional spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$), and for most further analysis such as elementary analysis and another MS mass spectrometry were performed.

Key words : Heteroarylation reaction, Heteroarenes, addition- cyclisation, Benzaldehyde, Quinoxaline.

ملخص

قمنا في الجزء الأول من هذا المخطوط باصطناع عدد من مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة عن طريق تفاعل الاغلياسيون المباشر محفز بالبلاديوم بين أثيرواران و مشتقات (chlorure d'hétéroaryl sulfonyle)، إن استخدام النظام التحفيزي $PdCl_2(CH_3CN)_2/Li_2CO_3$ في الوسط 1, 4- دي اوكسان قد حقق في مختبر البروفيسور H. دوسيه و ثبت انه الأنسب لتحضير بولي الحلقيّة غير المتجانسة.

وبالتالي قمنا بتصنيع لأول مرة سلسلة من المشتقات الحلقيّة غير المتجانسة الأصلية (14 مركبات) من خلال رد فعل اقتران كلوريد التيوفان -3-السلفونيل الحامل لمجموعات من مختلف الفئات (الهالوجين، ألكيل أو استر) في الموضع α لذرة الكبريت، و اثيرواريل مثل N-ميثيل-HI-بيروول، الفوران البنزوفوران المستبدلة و البنزوتيوفان.

ثم مددنا دراستنا لهذا التفاعل باستخدام حلقيّة غير متجانسة المتوفرة على ذرة النيتروجين مثل (*N*-méthyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylate de méthyle والبيريدين) التي تحمل مجموعة chlorosulfonyl في الكربون رقم خمسة لجزية البيروول وفي الموضع ميتا للبيريدين. تحليل النتائج العامة تشير إلى أن وجود مجموعة (*n*-butyle) في الموضع C-2 لجزية البيروول تقوم بتعطيل عملية تفعيل الرابطة C-H.

في النهج الثاني ناقشنا اقتران (3-méthyl-1*H*-pyrrol-1-yl)benzène-1-chlorosulfonyl مع اثنين من الحلقيّة الخماسية الغير متجانسة *N*-méthyl-1*H*-pyrrole و 2-méthylthiophène في ظل نفس الظروف يؤدي التفاعل إلى منتجات اقتران المتوقعة بمرود مقبول.

وأخيرا قمنا بغلق التحقيق الجاري حول تفاعل اغلياسيون المباشر محفز بالبلاديوم عن طريق اقتران كلاسيكي بين 2-éthyl(isopropyl)-4-méthylthiazole و 2-(5-bromothiophène-2-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole للقيام بذلك استخدمنا (dppb) $PdCl_2(C_3H_5)_2$ كمحفز (2% مول) في وجود فائض من KOAc ما يسمح لنا بالحصول على المركبات ثلاثية الحلقات.

أما في الجزء الثاني قمنا باصطناع مركبات حلقيّة أخرى غير المتجانسة تحتوي على هيكل أساسي كينوكزالين ويتم الحصول على هذه المركبات عن طريق تفاعل تجمع مختلف من بنز الدهايد الناقلة مع-3-ميثيل كينوكزالين-2- تيون في وسط حمضي (H_2SO_4) ليعطينا 2,3-disubstitué-thieno[2,3-b]quinoxaline .

المرود علي العموم جيد في أعظم التفاعلات التي قمنا بتحضيرها، لقد تم التأكد من كل هذه المركبات بواسطة الطرق الطيفية المعتادة (RMN^1H , $RMN^{13}C$) , وأجريت تحاليل إضافية مثل تحليل العناصر ومطياف الكتلة MS.

مفاتيح اللفظ: تفاعل الاغلياسيون، أثيرواران، تفاعل تجمع مختلف، بنز الدهايد، كينوكزالين.