

Université de Montréal

**Hydroxylation d'halogénures d'aryle utilisant la chimie en flux continu et développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de 3-aminoindazoles**

par  
Patrick Cyr

Département de Chimie, Université de Montréal  
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en Chimie

septembre 2014

© Patrick Cyr, 2014

## Résumé

L'attrait des compagnies pharmaceutiques pour des structures cycliques possédant des propriétés biologiques intéressantes par les compagnies pharmaceutiques a orienté les projets décrits dans ce mémoire. La synthèse rapide, efficace, verte et économique de ces structures suscite de plus en plus d'attention dans la littérature en raison des cibles biologiques visées qui deviennent de plus en plus complexes. Ce mémoire se divise en deux projets ciblant la synthèse de deux structures aromatiques importantes dans le monde de la chimie médicinale.

Dans un premier temps, l'amélioration de la synthèse de dérivés phénoliques a été réalisée. L'apport de la chimie en flux continu dans le développement de voies synthétiques plus vertes et efficaces sera tout d'abord discuté. Ensuite, une revue des antécédents concernant l'hydroxylation d'halogénure d'aryle sera effectuée. Finalement, le développement d'une nouvelle approche rapide de synthèse des phénols utilisant la chimie en flux continu sera présenté, suivi d'un survol de ses avantages et ses limitations.

Dans un deuxième temps, le développement d'une nouvelle méthodologie pour la formation de 3-aminoindazoles a été réalisé. Tout d'abord, un résumé de la littérature sur la synthèse de différents indazoles sera présenté. Ensuite, une présentation de deux méthodes efficaces d'activation de liens sera effectuée, soit l'activation d'amides par l'anhydride triflique et l'activation de liens C–H catalysée par des métaux de transition. Finalement, le développement d'une nouvelle méthodologie pour la synthèse de 3-aminoindazole utilisant ces deux approches sera discuté.

**Mots-clés :** Phénols, hydroxylation, chimie en flux continu, cuivre, 3-aminoindazoles, anhydride triflique, activation C–H, palladium.

## Abstract

The continuous attraction towards accessing cyclic structures that possess interesting biological properties by pharmaceutical companies has guided the projects described in this M.Sc. thesis. Due to the increasing complexity of drug targets, methodologies encompassing efficient, rapid, economical and environmentally friendly syntheses are highly sought in the organic chemistry literature. The present work consists of two projects targeting the synthesis of two important aromatic structures in the field of medicinal chemistry.

The first part of the thesis will present an improved synthesis of phenol derivatives. The recent chemical contributions in the continuous development of greener and efficient synthetic routes will be discussed, followed by a quick review of the literature on the hydroxylation of aryl halides. Then, the development of a new approach for rapid synthesis of phenol derivatives using continuous flow chemistry will be presented, including an overview of its benefits and limitations.

The second part of the thesis will put forward the development of a novel methodology for the formation of 3-aminoindazoles. A summary of the literature on the synthesis of various indazoles will be presented, followed by an overview of two effective bond activation methods: the amide activation using triflic anhydride and transition metal catalyzed C–H activation. Finally, the evolution of a new method for the synthesis of 3-aminoindazole using the previously mentioned two approaches will be discussed.

**Keywords** : Phenols, hydroxylation, flow chemistry, copper, 3-aminoindazoles, triflic anhydride, C–H activation, palladium.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Liste des schémas.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xv
<b>Chapitre 1 : La chimie en flux continu : son fonctionnement, ses avantages et son application en chimie verte</b> .....	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Fonctionnement d'un appareil de chimie en flux continu .....	2
1.3 Les avantages de la chimie en flux continu par rapport à la chimie conventionnelle par lots.....	4
1.4 Un outil pour la chimie verte .....	8
1.5 Limitations et perspectives .....	10
<b>Chapitre 2 : Hydroxylation d'halogénures d'aryle : utilités et précédents.</b> .....	14
2.1 Utilité des phénols.....	14
2.2 Hydroxylation catalysée au palladium.....	16
2.3 Hydroxylation catalysée par un complexe de cuivre .....	18
2.4 Utilisation d'un réacteur en cuivre.....	21
2.5 Synthèse de phénols utilisant la chimie en flux continu .....	23
<b>Chapitre 3 : Hydroxylation d'iodures d'aryle utilisant la chimie en flux continu</b> .....	25
3.1 Études préliminaires et optimisation.....	25
3.2 Étendue réactionnelle et limitations.....	30
3.3 Possibilité de piéger l'intermédiaire phénolate formée .....	33
3.4 Conclusion .....	35
<b>Chapitre 4 : Les 3-aminoindazoles et les outils disponibles pour l'activation de liens</b> .....	36
4.1 Les 3-aminoindazoles : utilités et synthèses .....	36
4.1.1 Applications et utilités des 3-aminoindazoles.....	36

4.1.2 Synthèse des 1 <i>H</i> -indazoles .....	38
4.1.3 Synthèse des 2 <i>H</i> -indazoles .....	43
4.1.4 Synthèse des 3-aminoindazoles .....	44
4.2 Activation d'amides avec l'anhydride triflique .....	49
4.2.1 Activation d'amides secondaires .....	49
4.2.2 Activation d'amides tertiaires .....	51
4.1.3 L'activation d'amides dans la synthèse d'hétérocycles .....	54
4.3 L'activation de liens C–H dans la synthèse d'hétérocycles .....	56
4.3.1 Présentation et utilités .....	56
4.3.2 Réactions d'amination de liens C–H .....	58
4.3.3 Formation d'indazoles par amination de liens C–H .....	61
<b>Chapitre 5 : Développement d'une méthodologie pour la synthèse de 3-aminoindazoles</b> .....	<b>66</b>
5.1 Présentation de la stratégie .....	66
5.2 Activation d'amides à l'aide de l'anhydride triflique .....	67
5.3 Formation d'un 3-aminoindazole par activation de liens C–H .....	71
5.4 Recherche d'un meilleur groupement protecteur .....	79
5.5 Conclusion et perspectives .....	81
<b>Chapitre 6 : Conclusion générale</b> .....	<b>83</b>
<b>Chapitre 7 : Partie expérimentale</b> .....	<b>85</b>
Bibliographie .....	87
Annexe .....	i
Experimental section of chapter 3 .....	i
Experimental section of chapter 5 .....	vi

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Comparaison d'une réaction de Mirozoki-Heck par lot et en chimie en flux continu .....	5
<b>Schéma 2.</b> Acylation sans catalyseur utilisant de l'eau supercritique.....	5
<b>Schéma 3.</b> Réaction d'aldol stéréosélective en présence d'un catalyseur organique immobilisé .....	10
<b>Schéma 4.</b> Synthèse de l'oxomaritidine utilisant la chimie en flux continu .....	13
<b>Schéma 5.</b> Synthèse du phénol par le procédé Hock.....	14
<b>Schéma 6.</b> Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée par un complexe de palladium....	16
<b>Schéma 7.</b> Synthèse d'éthers d'aryle en un seul pot .....	16
<b>Schéma 8.</b> Hydroxylation d'halogénures d'aryle à température ambiante .....	17
<b>Schéma 9.</b> Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée par un complexe de cuivre.....	18
<b>Schéma 10.</b> Proposition mécanistique pour l'hydroxylation catalysée au cuivre .....	18
<b>Schéma 11.</b> Hydroxylation de bromures d'aryle catalysée au cuivre .....	19
<b>Schéma 12.</b> Hydroxylation d'halogénures d'aryle sous irradiation aux micro-ondes .....	19
<b>Schéma 13.</b> Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée au cuivre (0).....	20
<b>Schéma 14.</b> Alcénylation d'ylure de <i>N</i> -Iminopyridinium utilisant un réacteur de cuivre .....	21
<b>Schéma 15.</b> Cycloaddition azoture-alcyne promue par un réacteur de cuivre en chimie en flux continu .....	22
<b>Schéma 16.</b> Couplage de Sonogashira dans un réacteur de cuivre utilisant la chimie en flux continu .....	22
<b>Schéma 17.</b> Hydroxylation d'un bromure d'aryle utilisant la chimie en flux continu.....	23
<b>Schéma 18.</b> Oxydations de réactifs de Grignard en chimie en flux continu .....	24
<b>Schéma 19.</b> Mono-hydroxylation classique d'un dérivé diiodobenzène.....	33
<b>Schéma 20.</b> Exemple de piégeage de l'intermédiaire phénolate dans la littérature <sup>48b</sup> .....	34
<b>Schéma 21.</b> Piégeage de l'ion phénolate <i>in situ</i> à l'intérieur du système en flux continu .....	34
<b>Schéma 22.</b> Réaction de substitution nucléophile aromatique pour la synthèse d'indazoles ..	38
<b>Schéma 23.</b> Formation d'indazoles via un dérivé méthylloxime .....	39
<b>Schéma 24.</b> Synthèse d'indazoles par catalyse avec un complexe de palladium.....	39

<b>Schéma 25.</b> Formation d'indazoles via un phénol .....	40
<b>Schéma 26.</b> Formation d'indazoles via un dérivé nitrobenzène.....	40
<b>Schéma 27.</b> Synthèse d'indazoles par cyclisation sous irradiation UV .....	40
<b>Schéma 28.</b> Formation d'indazoles à partir d'un azoture.....	41
<b>Schéma 29.</b> Couplage intramoléculaire d'un groupement diazonium .....	41
<b>Schéma 30.</b> Synthèse d'indazoles par nitrosation modifiée.....	42
<b>Schéma 31.</b> Cycloaddition [3+2] menant à la formation d'indazoles .....	42
<b>Schéma 32.</b> Formation d'indazoles via le précurseur de Kobayashi.....	42
<b>Schéma 33.</b> Formation de 2 <i>H</i> -indazoles via un couplage d'azoture suivi de sa cyclisation....	43
<b>Schéma 34.</b> Synthèse de 2 <i>H</i> -indazole via la formation d'un nitrène .....	43
<b>Schéma 35.</b> Formation de 2-aminoindazole par substitution nucléophile .....	44
<b>Schéma 36.</b> Réduction d'un lien N-N et formation de 3-alcénylindazole .....	44
<b>Schéma 37.</b> Synthèse classique de 3-aminoindazoles en chimie médicinale.....	45
<b>Schéma 38.</b> Synthèse de 3-aminoindazoles via un dérivé nitrobenzène .....	45
<b>Schéma 39.</b> Synthèse du 3-aminoindazole à partir du 2-bromobenzonitrile.....	46
<b>Schéma 41.</b> Exemples de substitutions nucléophiles d'un 3-aminoindazole .....	47
<b>Schéma 42.</b> Accès direct à des indazoles possédant une amine trisubstituée en position 3.....	48
<b>Schéma 43.</b> Réaction entre l'anhydride triflique et la pyridine.....	49
<b>Schéma 44.</b> Réaction entre un amide et le triflate de <i>N</i> -trifloylpyridinium .....	50
<b>Schéma 45.</b> Absence de réaction entre l'anhydride triflique et la 2-chloropyridine.....	50
<b>Schéma 46.</b> Mécanisme de la formation de pyrimidines .....	51
<b>Schéma 47.</b> Activation d'amide tertiaire en présence de pyridine .....	52
<b>Schéma 48.</b> Réduction d'amides tertiaires sans pyridine.....	53
<b>Schéma 49.</b> Réaction entre l'anhydride triflique et la DTBMP .....	54
<b>Schéma 50.</b> Synthèse de thiazolines via l'activation d'amides.....	54
<b>Schéma 51.</b> Synthèse d'isoquinolines et de β-carboline via l'activation d'amides.....	55
<b>Schéma 52.</b> Synthèse d'indoles via l'activation d'amides .....	55
<b>Schéma 53.</b> Synthèse d'imidazo[1,5- <i>a</i> ]azines via l'activation d'amides.....	56
<b>Schéma 54.</b> Comparaison entre l'activation de liens C–H et les couplages croisés .....	57
<b>Schéma 55.</b> Comparaison entre un mécanisme d'activation de liens C–H par sphère interne et externe.....	58

<b>Schéma 56.</b> Comparaison de deux modes de pré-activation pour la réaction d'amination .....	59
<b>Schéma 57.</b> Condensation de 1,2,3-oxadiazole sur des chloramines .....	59
<b>Schéma 58.</b> Synthèse de carbazoles par amination de liens C–H intramoléculaire .....	60
<b>Schéma 59.</b> Couplage croisé déhydrogénatif entre une phénylpyridine et une tosylamine .....	61
<b>Schéma 60.</b> Formation d'indazoles par amination de liens C–H catalysée par un complexe de palladium .....	61
<b>Schéma 61.</b> Proposition mécanistique pour la synthèse d'indazoles catalysée au palladium ..	62
<b>Schéma 62.</b> Synthèse d'indazoles par amination de liens C–H catalysée au cuivre .....	63
<b>Schéma 63.</b> Formation d'indazoles par amination de liens C–H sans métal .....	64
<b>Schéma 64.</b> Proposition mécanistique pour la synthèse d'indazoles de Tanimori .....	64
<b>Schéma 65.</b> Stratégie envisagée pour la synthèse des 3-aminoindazoles .....	66
<b>Schéma 66.</b> Dégradation possible du produit de départ en présence d'une base .....	77
<b>Schéma 67.</b> Résumé de la réaction d'hydroxylation effectuée en chimie en flux continu .....	83
<b>Schéma 68.</b> Résumé de la méthodologie accédant à des 3-aminoindazoles .....	84



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Premiers essais d'hydroxylation utilisant la chimie en <b>flux</b> continu .....	25
<b>Tableau 2.</b> Optimisation de la source d'ions hydroxydes .....	26
<b>Tableau 3.</b> Optimisation du solvant de transport .....	27
<b>Tableau 4.</b> Optimisation de la température de réaction .....	28
<b>Tableau 5.</b> Impact lors de l'ajout d'un solvant fluoré .....	29
<b>Tableau 6.</b> Optimisation de la quantité de TBAOH et de la concentration .....	30
<b>Tableau 7.</b> Étude de l'étendue réactionnelle à l'échelle du gramme .....	31
<b>Tableau 8.</b> Alkylation réductive d'amides tertiaires .....	53
<b>Tableau 9.</b> Premiers essais d'optimisation sur l'activation d'amides .....	67
<b>Tableau 10.</b> Criblages de différentes bases ortho substituées .....	68
<b>Tableau 11.</b> Optimisation de l'ordre d'addition des réactifs .....	69
<b>Tableau 12.</b> Optimisation des équivalents de TsNHNH <sub>2</sub> .....	70
<b>Tableau 13.</b> Optimisation du solvant pour la formation de 3-aminoindazoles .....	71
<b>Tableau 14.</b> Optimisation de l'agent oxydant .....	73
<b>Tableau 15.</b> Optimisation du chargement de palladium .....	74
<b>Tableau 16.</b> Optimisation de la concentration et de la température .....	75
<b>Tableau 17.</b> Criblage de bases pour la réaction d'activation de liens C–H .....	76
<b>Tableau 18.</b> Optimisation du catalyseur .....	78
<b>Tableau 19.</b> Criblage de ligands pour la réaction d'activation de liens C–H .....	79
<b>Tableau 20.</b> Ciblage de différents groupes protecteurs dans la synthèse de 3-aminoindazoles .....	80

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Plan simplifié d'un système de chimie en flux continu.....	2
<b>Figure 2.</b> Principales composantes de l'appareil de chimie en flux continu commercial <i>R-Series</i> de Vapourtec Ltd.....	3
<b>Figure 3.</b> Le perfluorodécane comme solvant fluoré insoluble <sup>6</sup> .....	4
<b>Figure 4.</b> Réacteur d'hydrogénation en la chimie en flux continu <i>H-Cube</i> ® <sup>13</sup> .....	6
<b>Figure 5.</b> Système d'auto-optimisation d'une réaction de Heck <sup>16</sup> .....	7
<b>Figure 6.</b> Exemple d'analyse en temps réel par spectroscopie IR-ATR .....	9
<b>Figure 7.</b> Appareil de chimie en flux continu Coflore® <sup>25</sup> .....	11
<b>Figure 8.</b> Appareil de chimie en flux continu <i>Polar Bear</i> <sup>28</sup> .....	11
<b>Figure 9.</b> Produits naturels et synthétiques possédant le noyau phénol.....	15
<b>Figure 10.</b> Molécules naturelles possédant la structure indazole.....	36
<b>Figure 11.</b> Formes tautomériques des indazoles .....	37
<b>Figure 12.</b> Quelques 3-aminoindazoles ayant des propriétés biologiques intéressantes <sup>75</sup> .....	37
<b>Figure 13.</b> Explication de la faible nucléophilie de la 2-fluoropyridine et la 2-méthoxypyridine .....	69
<b>Figure 14.</b> Exemple de groupement protecteur apportant une double chélation .....	82

## Liste des abréviations

°C	degré celcius
Ac	acétate
acac	acétylacétone
Ad	adamenthyle
Ar	groupement aromatique
atm	atmosphère
ATR	<i>attenuated total reflectance</i> (réflectance totale atténuée)
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
bpy	2,2'-bipyridine
br	<i>broad</i> (large)
Bu	butyle
BuLi	n-buthyllithium
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
2-CIPyr	2-chloropyridine
cod	cyclooctadiène
Cp*	pentaméthylcyclopentadiène
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidèneacétone
DBSA	acide dodécylbenzènesulfonique
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
ddd	doublet de doublet de doublet
DHP	dihydropyrane
DME	diméthoxyméthane

DMEDA	<i>N,N</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPE	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DPPF	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dt	doublet de triplet
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
équiv	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
GP	groupement protecteur
h	heure
HEH	ester de Hantzsh
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
<i>hν</i>	photon
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>in situ</i>	sur place
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
kJ	kilojoule
Ltd.	<i>limited</i>
LTMP	tétraméthylpipéridine de lithium
mPa	mégapascal
m	mètre
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole

mol%	pourcentage molaire
mp	point de fusion
MS	spectromètre de masse
MW	micro-ondes
<i>n</i>	<i>normal</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ox	oxydation
<i>p</i>	<i>para</i>
PFA	polymère d'alcanes alcoxyles perfluorés
Phen	phénanthroline
PivOH	acide pivalique
PPA	acide polyphosphorique
ppm	parti par million
Pr	propyle
PTSA	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Pyr	pyridine
q	quadruplet
$R_f$	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sub	sub-critique
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
TBAA	acétate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAB	bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAOH	hydroxyde de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
<i>t</i> BuBrettPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)-2',4',6'- triisopropyl-3,6-diméthoxy-1,1'-biphényle
Tf	trifluorométhanesulfonyl

TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMAOH	hydroxyde de tétraméthylammonium
TMBAOH	hydroxyde de triméthylbenzylammonium
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
$\delta$	déplacement chimique

*Pour Marie France, Bruno, Cathy et Daniel*

## Remerciements

Merci à tous ceux et celles qui ont participé, de près ou de loin, à rendre ce mémoire réalisable, que ce soit au niveau scientifique ou à titre de support moral. Un tel travail aurait été tout simplement irréalisable par mes seuls moyens.

J'aimerais remercier tout particulièrement le Professeur André B. Charette pour m'avoir accepté et accueilli dans son groupe de recherche. Dès mon arrivée, j'ai apprécié la confiance qu'il a portée en moi et l'autonomie qu'il donne à ses étudiants. Cette atmosphère idéale pour effectuer de la recherche a été la recette parfaite pour moi afin de m'investir totalement dans mes travaux. Je lui serai aussi toujours reconnaissant pour la capacité à critiquer mes propres idées qu'il m'a enseignée.

J'aimerais également remercier tous mes collègues de travail au sein du groupe avec qui j'ai passé deux très belles années. J'ai plus qu'apprécié mon temps parmi ce groupe rempli de scientifiques talentueux où j'ai pu apprendre une quantité impressionnante d'information sur la chimie organique. Plus précisément, j'aimerais remercier Maxime Dauphinais avec qui j'ai partagé le labo A pendant toute la durée de ma maîtrise. J'ai grandement apprécié nos nombreuses discussions qui ont été essentielles dans l'avancement de mes projets.

Je tiens également à souligner l'aide et le support de Barbara Bessis tout au long de mon cheminement à l'intérieur du groupe. La cohésion, la dynamique et l'efficacité du groupe seraient loin d'être pareilles sans toi.

J'aimerais aussi remercier ma famille, soit mon père, ma mère et mon frère pour leur support inconditionnel pendant mes longues années d'études menant à ce mémoire. Aussi, je suis sans mots pour décrire la patience et le support m'ayant été accordé par l'amour de ma vie, Marie-France.

Finalement, j'aimerais spécialement noter l'apport de Maxime, Williams et Daniela à ce mémoire, eux qui ont pris du temps dans leur agenda déjà bien chargé pour participer à la correction de ce mémoire.



# **Chapitre 1 : La chimie en flux continu : son fonctionnement, ses avantages et son application en chimie verte**

## **1.1 Introduction**

Depuis maintenant une quinzaine d'années, la chimie en flux continu prend de plus en plus de place dans la synthèse organique à petite et moyenne échelle, autant dans l'industrie pharmaceutique que dans le développement académique. Cette avancée technique permet la réalisation de réactions en utilisant un débit continu à l'intérieur d'un réacteur chauffé de petite dimension. Ceci a été conçu de façon à permettre un meilleur transfert de masse et de chaleur de manière homogène dans un système, donnant permettant des réactions plus efficaces.<sup>1</sup>

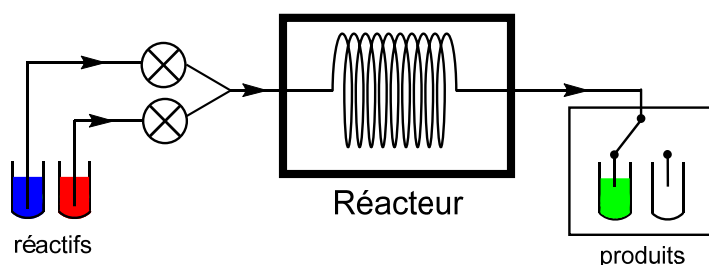
L'industrie pharmaceutique est un des pires producteurs de déchets; cependant, depuis une dizaine d'années, de plus en plus d'efforts ont été mis en place pour réduire l'impact environnemental néfaste de cette industrie, et plus particulièrement de la chimie organique qui lui est associée. En effet, le monde de la chimie organique et de la production pharmaceutique comporte le pire facteur E, si on le compare avec les autres domaines tels que l'industrie pétrochimique.<sup>2</sup> Pour les compagnies pharmaceutiques, ce facteur E est évalué entre 25 et 100 alors qu'il est inférieur à 0,1 pour l'industrie pétrochimique.<sup>3</sup> Le facteur E étant défini par le ratio de la masse de produits secondaires par rapport au produit désiré, il est une mesure directe de la production de déchets. Il est ainsi crucial de promouvoir le développement de la chimie verte à travers les nouvelles techniques en plein essor, comme l'est la chimie en flux continu. Si on considère la production de déchets, la chimie en flux continu se distingue de la chimie traditionnelle par lots par deux aspects principaux, soit l'utilisation moindre de matériel lors de l'optimisation des réactions et la récupération des réactifs immobilisés.

En ce moment, plusieurs ont des opinions partagées quant à l'utilisation de la chimie en flux continu pour promouvoir la chimie verte. Il est de mise de penser que l'utilisation de la chimie en flux continu sera de plus en plus répandue, son impact environnemental devient

donc très important. Le passage vers la chimie en flux continu est donc souvent remis en question. Ce chapitre se voudra non seulement un survol du fonctionnement de la chimie en flux continu, mais également une démonstration des raisons pourquoi nous l'avons jugée un moyen vert, mais aussi efficace, d'effectuer du développement de méthodologies en chimie organique.

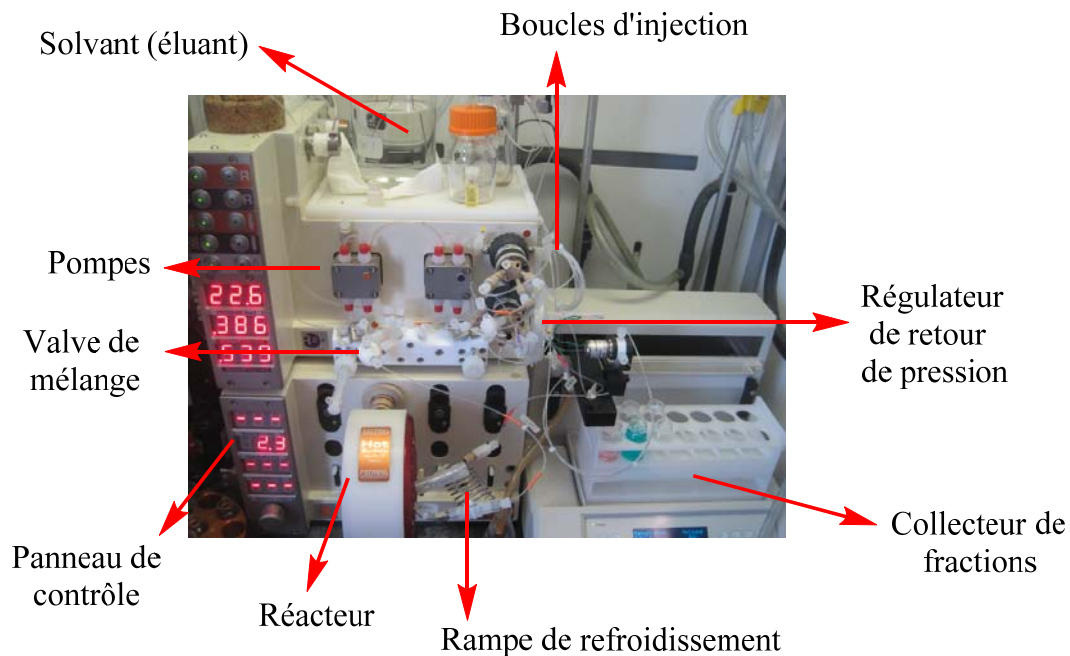
## 1.2 Fonctionnement d'un appareil de chimie en flux continu

La chimie en flux continu consiste à effectuer une réaction chimique dans laquelle les réactifs sont combinés de façon ininterrompue, plutôt que chargés en totalité au départ. Pour ce faire, des pompes servent à contrôler le débit lors du mélange des réactifs de façon à respecter la stœchiométrie désirée. Le mélange est par la suite passé dans un réacteur de dimension fixe, à une température contrôlée, afin d'obtenir des temps de résidence reproductibles.



**Figure 1.** Plan simplifié d'un système de chimie en flux continu

Comme illustré ci-dessus (**Figure 1**), le principe utilisé par un appareil de chimie en flux continu est très simple.<sup>4</sup> En fait, il s'agit du même concept utilisé par les chromatographies liquides à haute performance (HPLC) sauf que le tuyau contenant le mélange est passé dans un réacteur (pour effectuer une réaction chimique) plutôt que connecté à une colonne (pour séparer des produits). En effet, comme avec un chromatographe, c'est à l'aide de pompes qu'on entraînera les différents réactifs vers une chambre de mélange où il y aura une mixtion de ceux-ci. À la sortie du réacteur, un collecteur de fraction pourra venir récupérer les mélanges réactionnels comme le font les HPLC préparatifs. Pour mieux illustrer le fonctionnement d'un système de chimie en flux continu, la **Figure 2** montre les différentes composantes de l'appareil commercial *R-Series* de Vapourtec Ltd. (choisi ici à titre d'exemple).



**Figure 2.** Principales composantes de l'appareil de chimie en flux continu commercial *R-Series* de Vapourtec Ltd.

Lors d'une réaction, les réactifs sont donc poussés à l'aide d'une seringue dans une boucle d'injection de volume déterminé. Par la suite, le solvant d'éluion, propulsé par une pompe, entraîne les réactifs vers une valve en Y ou en X permettant le mélange de ces derniers. La solution est par la suite dirigée vers le réacteur où le temps de résidence sera contrôlé par la grosseur de ce dernier et le débit choisi. Dans le cas de l'appareil Vapourtec Ltd. présenté à la figure 2, le réacteur est constitué d'un tuyau de 10 m de longueur et de 1 mm de diamètre. Donc, pour un temps de résidence de 10 minutes, l'utilisateur devra ajuster les pompes à un débit de 1 mL/min. Pour éviter que le solvant d'éluion provoque une dilution du mélange réactionnel par diffusion, l'incorporation d'un solvant insoluble aux deux phases est parfois utile.<sup>5</sup> Pour ce faire, les meilleurs solvants sont les solvants fluorés dû à leur faible miscibilité avec les autres solvants organiques standards, ce qui permet d'isoler la réaction du solvant d'éluion (**Figure 3**).



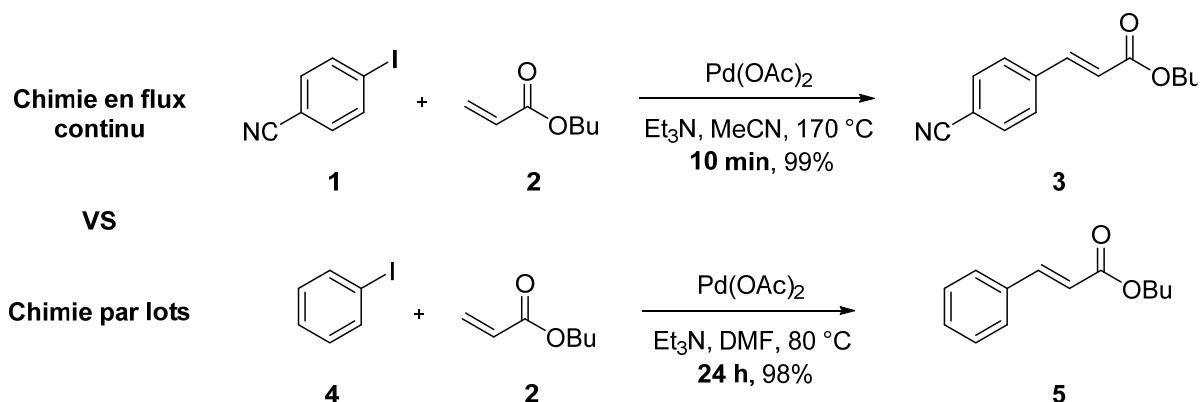
**Figure 3.** Le perfluorodécaline comme solvant fluoré insoluble<sup>6</sup>

Le réacteur est quant à lui une enceinte ayant un bon contrôle de la température qui renferme un tuyau de dimension voulue à travers lequel s'écoule le mélange réactionnel. Ce petit conduit pourra par la suite mener le mélange à un collecteur de fraction. Il est également important de mentionner la nécessité d'avoir un régulateur de retour de pression pour permettre le contrôle de la pression dans le système. Le fonctionnement de ceux-ci consiste à la création d'une pression (en diminuant le diamètre du tuyau par exemple) après le réacteur. De cette façon, il sera possible d'utiliser des solvants organiques au-dessus de leur point d'ébullition. Finalement, le mélange réactionnel peut être récolté à l'aide d'un collecteur de fraction standard. Plusieurs modules de détection peuvent aussi être rajoutés (ex. : UV, IR, MS) et il est également possible d'intégrer un module de purification à la suite du réacteur.

### 1.3 Les avantages de la chimie en flux continu par rapport à la chimie conventionnelle par lots

Les réactions réalisées à partir d'appareils de chimie en flux continu sont effectuées dans des tuyaux de petites dimensions. Ces derniers permettent un transfert de chaleur optimal et un meilleur contrôle de la température de la réaction.<sup>7</sup> Lorsqu'on y couple le chauffage d'une réaction au-dessus du point d'ébullition du solvant réactionnel, on obtient probablement l'avantage le plus marqué de la chimie en flux continu, soit celui d'accélérer une réaction organique. Plusieurs chercheurs ont donc exploité cet avantage en optimisant des réactions connues pour être lentes en augmentant la température réactionnelle. De cette façon, il est souvent possible de réduire considérablement la durée de la réaction. L'évolution des réactions de couplages croisés lors des dernières années en est une preuve flagrante.<sup>8</sup> Les améliorations apportées au couplage de Mirozoki-Heck est un exemple plus spécifique, pris parmi tant d'autres (**Schéma 1**).

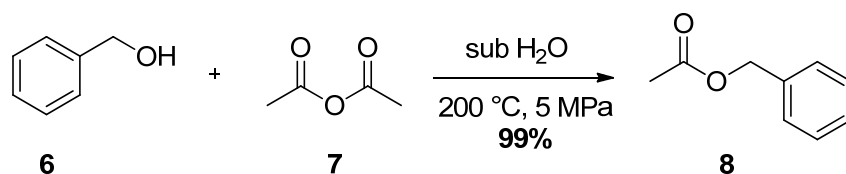
**Schéma 1.** Comparaison d'une réaction de Mizoroki-Heck par lot et en chimie en flux continu



On constate une diminution significative du temps de réaction lorsqu'on utilise les conditions de chimie en flux continu<sup>9</sup> à température élevée par rapport à la chimie conventionnelle par lots.<sup>10</sup>

Un autre avantage de la chimie en flux continu a été l'exploitation grandissante des liquides supercritiques. Ceci est dû au fait que les réacteurs de chimie en flux continu ne font réagir que de petites quantités de matériel, des conditions beaucoup plus « extrêmes » peuvent ainsi être employées de façon sécuritaire. Rappelons ici que les solvants (fluides) dits supercritiques ne représentent que leur état supercritique (à des températures et pressions élevées) où il n'est plus possible de distinguer leur phase (liquide ou gazeuse) en raison de leurs propriétés physiques rendues intermédiaires. Par exemple, le groupe du Professeur Kawanami a développé une méthode d'acylation sans catalyseur utilisant de l'eau supercritique (**Schéma 2**).<sup>11</sup>

**Schéma 2.** Acylation sans catalyseur utilisant de l'eau supercritique



En parallèle de ces avancées intéressantes concernant l'utilisation nouvelle de solvant, des efforts substantiels ont été faits pour réaliser le recyclage des solvants réactionnels. Malgré que ce concept soit assez récent dans le domaine, la chimie en flux continu semble prometteuse pour récupérer et réutiliser le solvant réactionnel de façon continu.<sup>12</sup> Ce faisant, le

déchets principaux produits par l'industrie pharmaceutique, soit les solvants, seraient grandement réduits.

Une autre facette de la synthèse organique qui peut être simplifiée à l'aide de la chimie en flux continu est l'utilisation de réactifs gazeux. L'utilisation de gaz dans des réactions liquide-gaz est assez limitée en laboratoire en raison de la plus grande complexité des manipulations et de la grande difficulté à convertir ces réactions à grande échelle (principalement en raison de contraintes de sécurité). Un exemple est la réaction d'hydrogénation, une transformation synthétique des plus utiles. Cette réaction nécessite l'utilisation de dihydrogène gazeux et de pression afin de compléter la transformation désirée, des conditions à risques de sécurité élevés. La venue du *H-Cube*<sup>®12</sup> (**Figure 4**), commercialisé par la compagnie ThalesNano, est un appareil de chimie en flux continu dédié à la réaction d'hydrogénation et qui a révolutionné celle-ci.

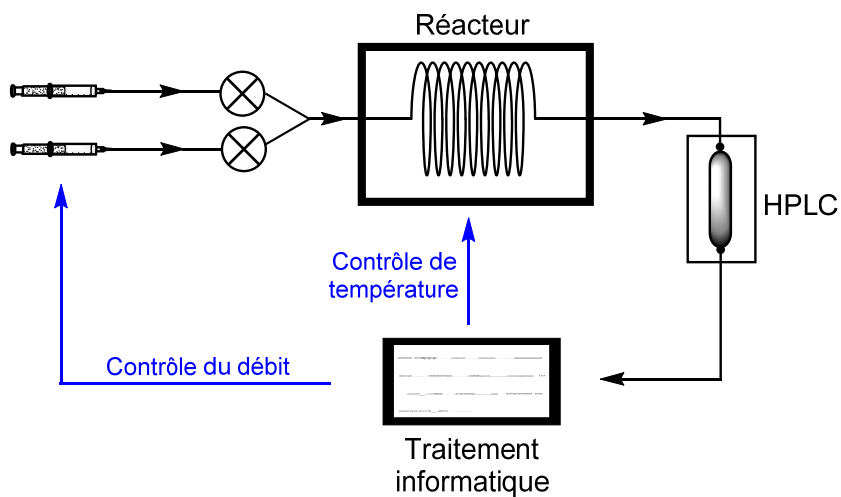


**Figure 4.** Réacteur d'hydrogénation en la chimie en flux continu *H-Cube*<sup>®13</sup>

En effet, cet appareil permet à la réaction de se produire dans un réacteur à température contrôlée dans lequel l'hydrogène, généré *in situ* par électrolyse de l'eau, est combiné au mélange réactionnel. De cette façon, aucun réservoir (ex. : cylindre) d'hydrogène n'est nécessaire et seulement une petite quantité est produite à la fois, limitant grandement ainsi les risques d'accident. Ce genre d'améliorations apportées par la chimie en flux continu aura des effets très importants dans le transfert de ces procédés à plus grande échelle.<sup>14</sup>

Une autre grande avancée technologique apportée par la chimie en flux continu est sans aucun doute les avantages liés à l'optimisation de réactions. Les systèmes de chimie en flux continu ont le potentiel de pouvoir être utilisés 24 h sur 24 sans qu'aucune supervision soit nécessaire. En effet, malgré le fait qu'un appareil de chimie en flux continu ne puisse faire qu'une seule réaction à la fois, les temps de réaction souvent moins élevés permettent l'optimisation beaucoup plus rapide d'une réaction. De plus, il est très facile de pouvoir

modifier plusieurs paramètres lorsqu'on passe d'une réaction à l'autre avec un tel appareil. Allant encore plus loin, des systèmes d'auto-optimisation commencent à voir le jour.<sup>15</sup> Un exemple intéressant est le système développé par Stephen Buchwald et son groupe qui porte sur l'optimisation d'une réaction de Heck (**Figure 5**).



**Figure 5.** Système d'auto-optimisation d'une réaction de Heck<sup>16</sup>

Dans ce cas spécifique, les chercheurs ont annexé un HPLC à la fin du réacteur afin d'obtenir un rendement pour chaque essai (avec un standard interne par exemple). Il leur a été possible de récolter ces informations à l'aide d'un ordinateur et de les renvoyer aux systèmes de pompes à l'aide d'une technique appelée « black-box ». Cette technique consiste en l'application d'un algorithme mathématique utilisant un ordinateur, qui ne sera pas discutée ici. Ceci se faisant automatiquement, l'ordinateur a pu effectuer une matrice en optimisant deux paramètres, soit ici le nombre d'équivalents du réactif et le temps de résidence dans le réacteur. Le système automatisé est parvenu à faire passer de 41% à 83% le rendement de la réaction en n'optimisant que ces deux paramètres. Ces travaux ouvrent donc la porte à plusieurs possibilités quant à l'optimisation automatisée de différentes réactions.

Malgré le bref survol des améliorations possibles de la chimie en flux continu par rapport à la chimie par lots que représente cette section, le but visé est de donner au lecteur un aperçu des raisons pourquoi notre groupe de recherche s'est intéressé à cette technologie. Il a également été très important pour nous de maximiser le potentiel de celle-ci vis-à-vis des applications en chimie verte.

## 1.4 Un outil pour la chimie verte

Le concept de chimie verte est assez récent et date du début des années 2000. Il consiste à développer de nouveaux procédés industriels réduisant l'utilisation de produits dangereux et limitant l'émission de polluants. En 2002, Anastas et Kirchhoff ont peaufiné la définition de la chimie verte<sup>17</sup> en établissant douze principes directeurs pour la décrire :

1. la prévention
2. l'économie d'atomes
3. la synthèse utilisant des réactifs moins toxiques
4. le design de produits moins dangereux
5. la minimisation de l'utilisation de solvants et d'auxiliaires
6. l'efficacité énergétique
7. l'utilisation de produits de départ renouvelables
8. la réduction d'étapes supplémentaires (ex. : protection)
9. le développement de la catalyse
10. la dégradation de produits à la fin de leur fonction
11. l'analyse en temps réel
12. l'emploi de chimie plus sécuritaire

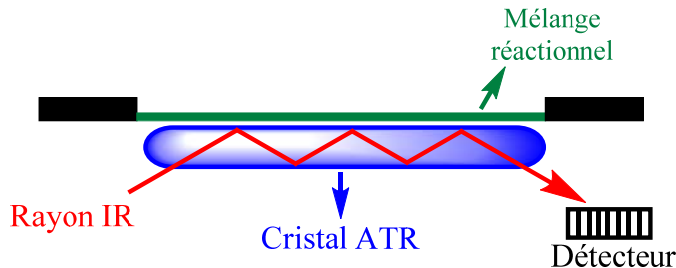
Bien sûr, tous ces principes ne pourront pas être étudiés en détail ici, mais le but sera de démontrer que la chimie en flux continu peut contribuer, en général, au respect de ces principes.<sup>18</sup>

Tout d'abord, l'efficacité énergétique supérieure d'une réaction utilisant la chimie en flux continu permet une diminution de l'énergie nécessaire au système pour effectuer une réaction. En effet, puisque le transfert de chaleur est plus efficace dans un tuyau en flux continu que dans un réacteur conventionnel, l'apport énergétique devant y être apporté est moins important. C'est donc que la synthèse d'une même quantité de produits demandera moins d'énergie lorsqu'elle est effectuée en continu même si la température utilisée y est plus grande (puisque l'on réduira probablement également le temps de réaction – voir plus haut). Ceci représente un avantage marqué de la chimie en flux continu, avec une demande énergétique moindre et donc une diminution des coûts de production.



Ensuite, les réactions effectuées sur petites échelles sont beaucoup plus efficaces en chimie en flux continu. La raison est que la stœchiométrie est beaucoup mieux contrôlée (en utilisant des seringues automatisées et des boucles d'injections de dimensions précises) et il est donc possible d'effectuer une optimisation de conditions de réaction en utilisant beaucoup moins de réactifs.<sup>19</sup> De plus, la chimie en flux continu pouvant permettre d'accéder à des températures plus élevées, il est souvent possible d'effectuer la réaction dans un très court laps de temps, réduisant la formation de produits secondaires en facilitant l'analyse cinétique de la réaction. La sélectivité d'une réaction chimique peut aussi être améliorée à l'aide du transfert de masse supérieur, rendu possible grâce aux flux laminaires et aux micro-mélangeurs.<sup>20</sup>

Outre le fait que la chimie en flux continu rend plus facile la réalisation de réactions sur petites échelles, plusieurs appareils peuvent maintenant permettre une analyse en temps réel de la réaction. Il s'agit ici d'intégrer un module pouvant suivre l'évolution de la réaction lors de la diffusion du mélange dans le réacteur. Plusieurs ont donc utilisé la spectroscopie Raman, la spectroscopie infrarouge (**Figure 6**) et la spectroscopie de masse pour pouvoir suivre leur réaction.<sup>21</sup>



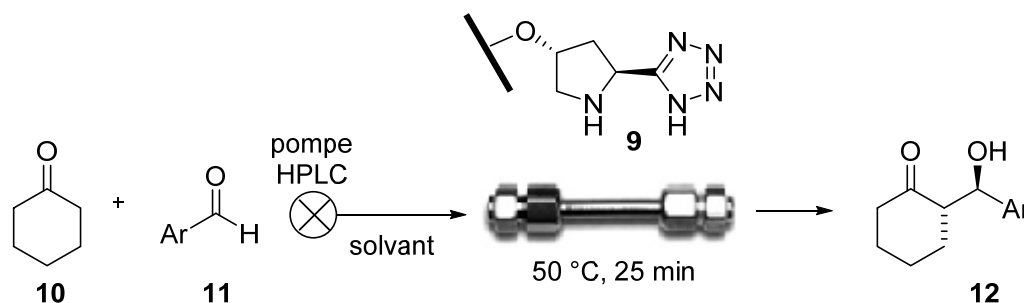
**Figure 6.** Exemple d'analyse en temps réel par spectroscopie IR-ATR

Plus récemment, des systèmes commencent également à être développés avec une analyse RMN en continu.<sup>22</sup> Ces nouvelles techniques permettent non seulement d'obtenir de précieuses informations concernant l'ordre et le mécanisme possible de la réaction, mais aussi de pouvoir réduire la production de déchets. L'analyse en temps réel de la réaction permet de découvrir rapidement toutes déviations du processus attendu et donc de corriger la situation avant de gaspiller de grandes quantités de produits. Il s'agit également d'une mesure de sécurité importante lorsque des réactions sont effectuées à l'échelle de production. Il est ainsi

facile de concevoir pourquoi la chimie en flux continu a une belle perspective d'avenir en chimie verte.

L'objectif principal de la chimie verte demeure la réduction de la production de déchets, et pour y répondre, plusieurs systèmes employant des réactifs immobilisés ont été développés.<sup>23</sup> Malgré leur manque de degré de liberté, ces réactifs ont l'avantage de pouvoir être utilisés sur des dizaines de réactions consécutives. De plus, ils facilitent le processus de purification en n'étant pas présent dans le brut réactionnel. Par exemple, la réaction d'aldol stéréosélective décrite par Bortolini *et al.*<sup>24</sup> est effectuée en présence d'un catalyseur organique immobilisé (**Schéma 3**).

**Schéma 3.** Réaction d'aldol stéréosélective en présence d'un catalyseur organique immobilisé

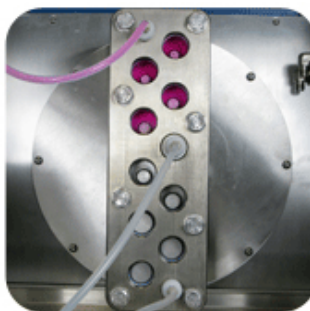


Cette technique permet la réutilisation du catalyseur en plus d'accélérer le processus et d'améliorer les rendements par rapport à la même réaction en chimie conventionnelle par lots.

## 1.5 Limitations et perspectives

Bien que plusieurs avantages aient été démontrés quant à l'utilisation de la chimie en flux continu, plusieurs limitations liées à l'utilisation de cette technologie demeurent. Probablement la plus importante, la solubilité est un problème persistant en la chimie en flux continu. En effet, les réactifs et les produits doivent demeurer dans une phase liquide, sans quoi ils risquent de boucher le système. Il est donc nécessaire de limiter les systèmes de solvants réactionnels à ceux qui permettent la dissolution complète à la fois des substrats, des réactifs et des produits finaux. Toutefois, plusieurs appareils commencent à rendre possible la manipulation de suspensions solides dites « slurries ». L'exemple le plus populaire est l'appareil Coflore®<sup>25</sup> d'AM Technologies (**Figure 7**) qui permet la manipulation de suspension en raison d'agitateurs libres présents dans une succession de microréacteurs. Les

applications de cette alternative sont cependant spécifiques<sup>26</sup> à certaines réactions et sont peu flexibles quant à l'échelle qui peut être utilisée.



**Figure 7.** Appareil de chimie en flux continu Coflore®<sup>25</sup>

La réalisation des réactions à basse température est une autre difficulté associée à la chimie en flux continu. L'utilisation d'une grande quantité de liquide cryogénique est souvent nécessaire, tout comme elle l'est dans la chimie conventionnelle. Heureusement, certains dispositifs commencent à être développés pour résoudre ce problème. Un système de réfrigération a par exemple été conçu par le Professeur Ley et son groupe.<sup>27</sup> Appelé *Polar Bear*<sup>28</sup> (**Figure 8**), leur système utilise une technologie ayant recourt à un réfrigérateur compact afin de maintenir de basses températures.



**Figure 8.** Appareil de chimie en flux continu *Polar Bear*<sup>28</sup>

Il est donc maintenant possible avec ce genre d'appareil d'obtenir une meilleure efficacité énergétique comparativement à la chimie conventionnelle par lots lorsque l'on effectue des réactions à basse température. Il faut néanmoins avoir recours à une alimentation électrique pour y arriver.

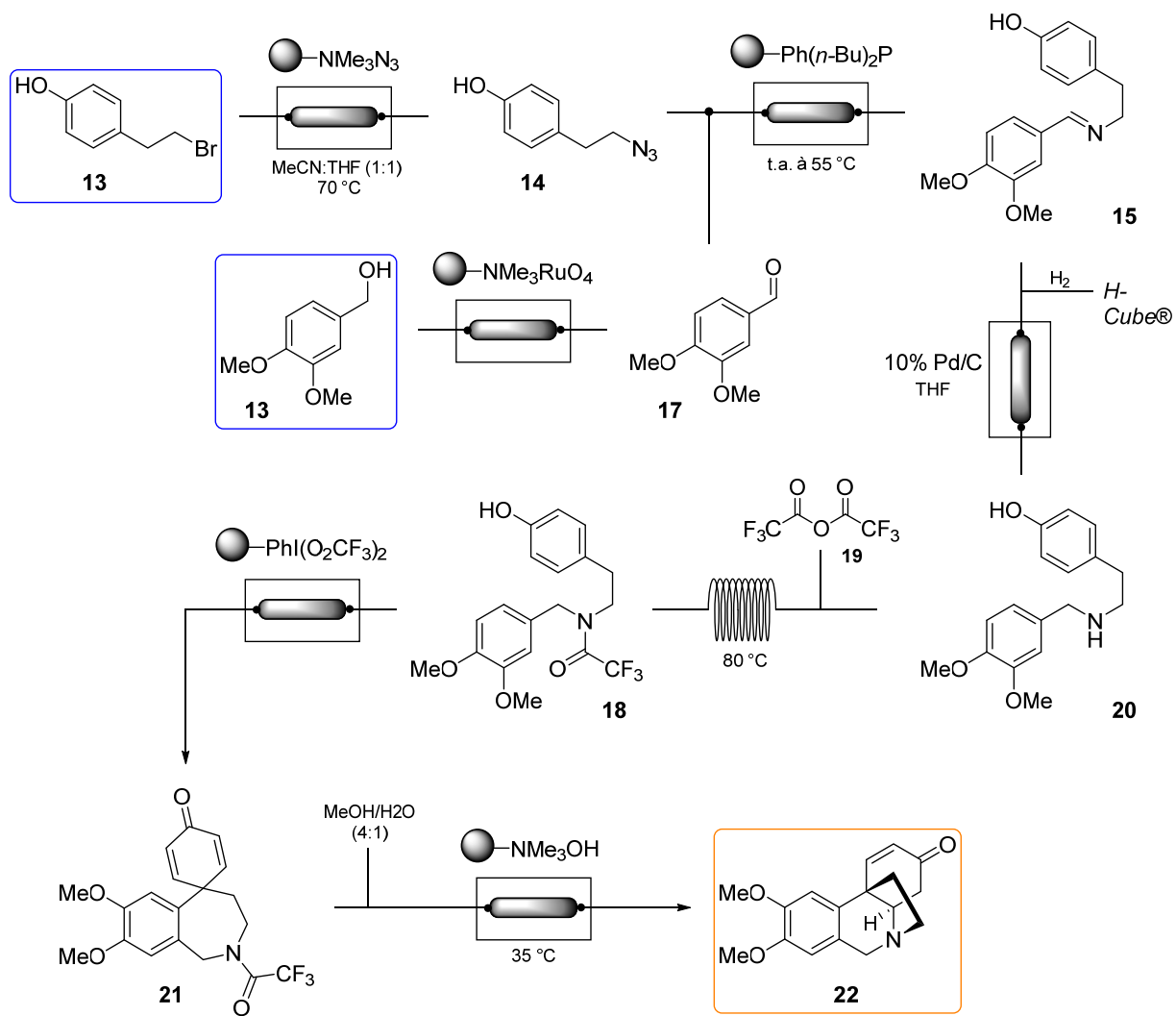
Il est également possible de constater que l'incorporation de la chimie en flux continu en recherche et développement à petite échelle est très lente, autant dans l'industrie que dans le milieu académique. Ce phénomène est principalement dû aux coûts élevés associés avec le

changement de technologie que représente la chimie en flux continu. Malgré ces coûts et le fait que la chimie en flux continu ne pourra jamais entièrement remplacer la chimie par lots, nous estimons qu'elle procure des outils inestimables à la communauté scientifique. Un exemple concret pouvant représenter l'apport de la chimie en flux continu en synthèse organique est illustré par la synthèse de l'oxomaritidine **22** effectuée par le Pr Ley et son groupe (**Schéma 4**).<sup>29</sup>

Cette synthèse est encore vue aujourd'hui comme un modèle d'application dans le domaine. L'oxomaritidine, un alcaloïde cytotoxique, a été choisi afin d'accomplir la première synthèse d'un produit naturel entièrement effectuée en chimie en flux continu. Pour y arriver, plusieurs réactifs supportés, une cartouche de catalyseur compacté ainsi qu'un réacteur ont été utilisés sur sept étapes synthétiques. Le rendement total de cette synthèse est de plus de 40% avec une pureté du produit final dépassant les 90%. En utilisant ce procédé de chimie en flux continu, il a été possible d'effectuer la synthèse en seulement six heures, tandis que l'équivalent en chimie conventionnelle par lots demande environ 3 jours. Ces résultats démontrent le potentiel de la chimie en flux continu dans la synthèse de molécules importantes en augmentant l'automatisation et l'efficacité des procédés synthétiques.

Inspirés par les avantages de cette nouvelle technologie, nous avons décidé d'incorporer cet outil dans la synthèse de petites molécules. Les dérivés phénoliques ont été ciblés comme étant des candidats idéaux. En effet, ils se retrouvent dans une multitude de produits importants tout en nécessitant parfois des synthèses longues et laborieuses. L'objectif principal visé a été de développer d'une méthodologie de synthèse rapide et efficace utilisant la chimie en flux continu.

**Schéma 4.** Synthèse de l'oxomaritidine utilisant la chimie en flux continu

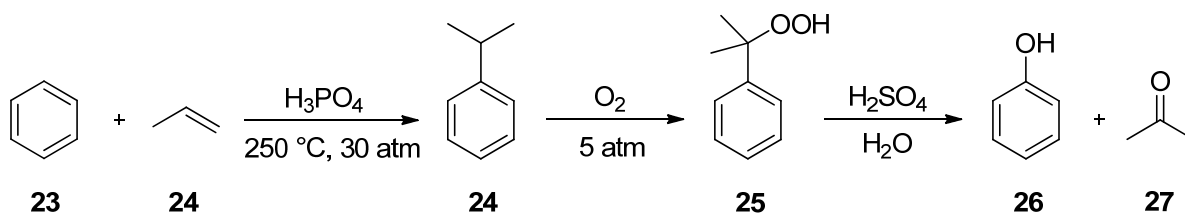


## Chapitre 2 : Hydroxylation d'halogénures d'aryle : utilités et précédents.

### 2.1 Utilité des phénols

Le phénol est un produit industriel utilisé depuis plus de 50 ans. Il participe à la fabrication de dizaines de produits finis tels que des plastiques (polycarbonates), de la phénolphtaléine (indicateur de pH) et de l'aspirine tout en étant utilisé comme solvant, agent de conservation et antiseptique.<sup>30</sup> Environ 9 millions de tonnes de phénol sont produits dans le monde annuellement. Même encore aujourd'hui, cette procédure repose principalement sur le procédé Hock (**Schéma 5**), une méthode découverte en 1944 par Heinrich Hock.<sup>31</sup>

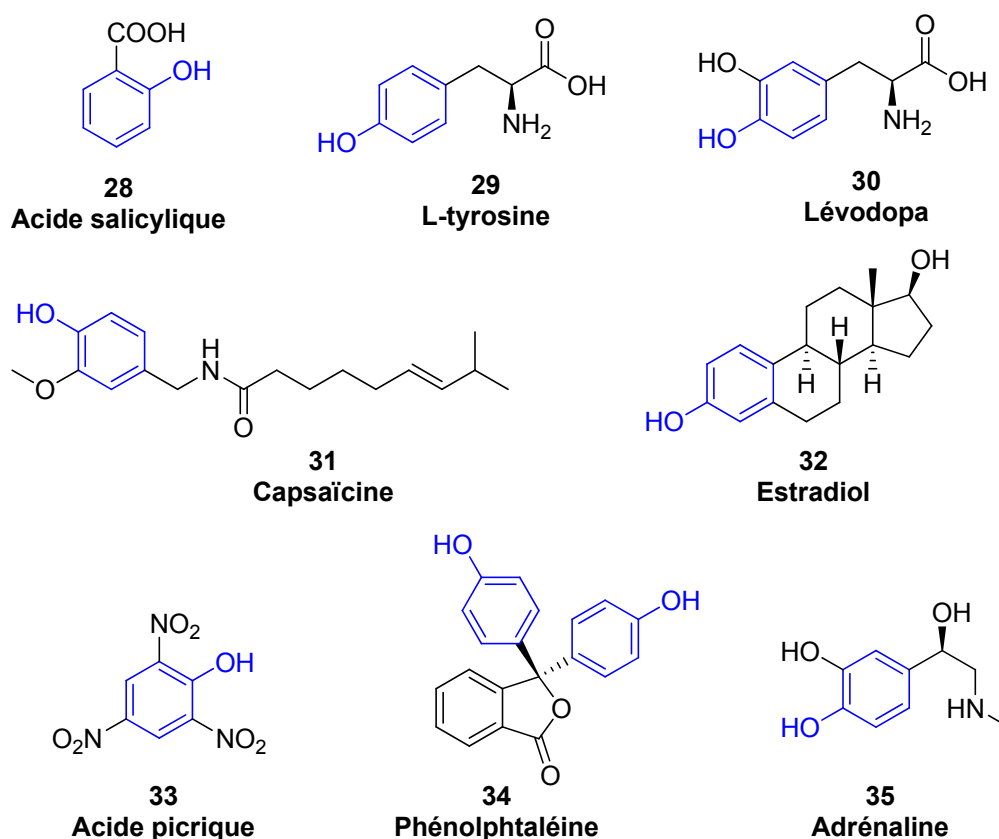
**Schéma 5.** Synthèse du phénol par le procédé Hock



Ce procédé est avantageux industriellement puisqu'il utilise le benzène et le propène comme produits de départ, des composés peu dispendieux. Ces derniers sont utilisés dans une réaction de type Friedel-Crafts utilisant l'acide phosphorique comme activant (préférable aux sels d'aluminium sur grande échelle). Cependant, cette réaction demande des conditions de températures et de pressions élevées.<sup>32</sup> Ensuite, l'étape clé de ce procédé est l'oxydation du cumène en utilisant l'oxygène comme oxydant. Cette réaction de type radicalaire demande des installations particulières pour rester sécuritaire lorsqu'exécutée à grande échelle. Finalement, l'intermédiaire **25** est hydrolysé en milieu acide afin de former le phénol **26** désiré. La synthèse génère également l'acétone **27**, un autre produit à valeur commerciale. Toutefois, cette synthèse requiert une demande énergétique importante ainsi que des installations conçues pour faire face à ces conditions extrêmes, une situation toujours préoccupante au niveau de la sécurité. De plus, le phénol n'est synthétisé que dans un rendement global faible (environ 5%). Pour ces raisons, cette méthode est à éviter sur petite échelle d'autant plus qu'elle utilise des

gaz (propène et oxygène), ce qui complexifie les manipulations et augmente les risques d'accident. Un autre problème de cette voie de synthèse est la difficulté d'étendre la réaction à d'autres substrats en raison des conditions extrêmes employées.

On retrouve la structure de base du phénol dans plusieurs molécules naturelles et synthétiques d'importance, par exemple l'acide salicylique (précurseur de l'aspirine),<sup>33</sup> la tyrosine (un acide aminé), la lévodopa (un médicament contre la maladie de Parkinson),<sup>34</sup> la capsaïcine (composé actif du piment),<sup>35</sup> l'estradiol (un dérivé naturel du cholestérol nécessaire à la fertilité de la femme),<sup>36</sup> l'acide picrique (un explosif),<sup>37</sup> la phénolphtaléine (un indicateur de pH)<sup>38</sup> et l'adrénaline (un neurotransmetteur)<sup>39</sup> (**Figure 9**).



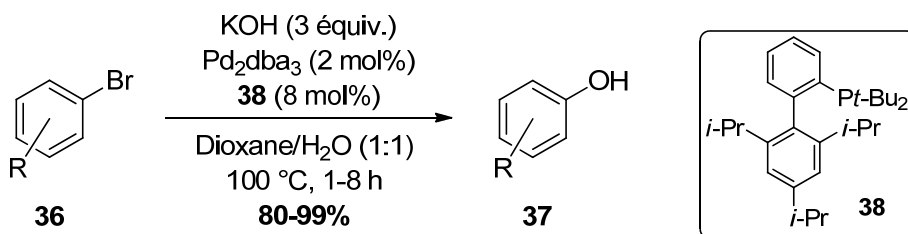
**Figure 9.** Produits naturels et synthétiques possédant le noyau phénol

Ces exemples montrent l'importance de l'unité phénol et c'est pourquoi plusieurs nouvelles méthodes de synthèse ont été récemment rapportées.<sup>40</sup>

## 2.2 Hydroxylation catalysée au palladium

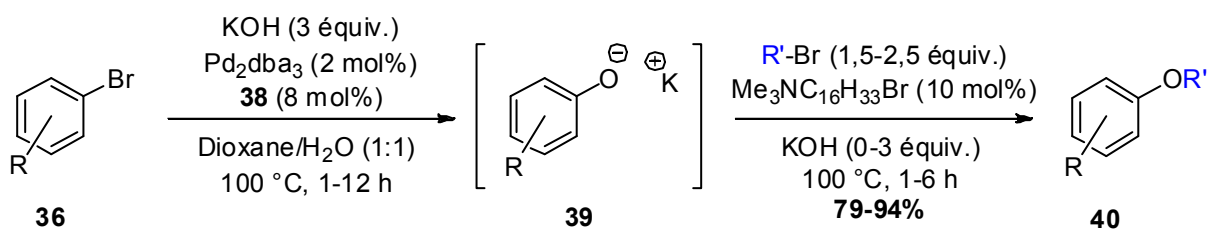
La synthèse de dérivés phénoliques a longtemps été un processus ardu ne procédant pas par une voie de synthèse directe et générale.<sup>41</sup> Les processus disponibles avant le milieu de la première décennie du 21<sup>e</sup> siècle présentent des limitations importantes, telles que la nécessité d'avoir des groupements fonctionnels préinstallés, l'utilisation de conditions extrêmes ou la nécessité d'effectuer plusieurs étapes. Pour ces raisons, ces méthodes ne seront pas vues en détail et l'accent sera porté sur les réactions d'hydroxylation catalysées rapportées plus récemment. En 2006, le groupe du Pr Buchwald a mis au point une méthode directe pour la synthèse de phénols à partir d'halogénures d'aryle (**Schéma 6**).<sup>42</sup>

**Schéma 6.** Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée par un complexe de palladium



Cette nouvelle méthodologie utilisant comme catalyseur un complexe de palladium et un ligand phosphine encombrée, a révolutionné la synthèse de phénols. La réaction est efficace avec plusieurs substrats tout en ayant des conditions assez douces en comparaison des méthodes précédentes. De plus, cette méthode est compatible avec l'alkylation de l'ion phénolate formé, donnant accès à des éthers d'aryle en un seul pot (**Schéma 7**).<sup>42</sup>

**Schéma 7.** Synthèse d'éthers d'aryle en un seul pot

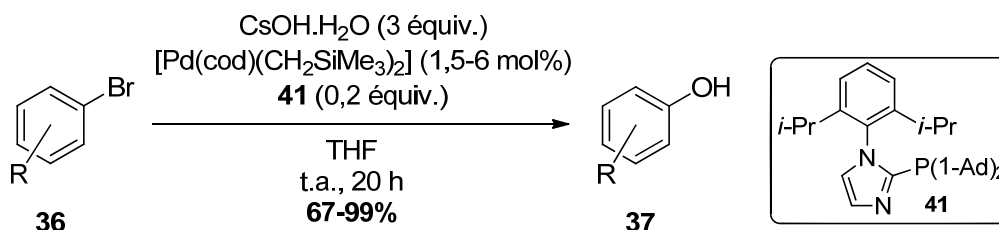


Ce genre de composés (**40**) étaient auparavant synthétisés dans de faibles rendements par le couplage au palladium entre un alcool et un halogénure d'aryle.<sup>43</sup> Cette méthodologie est donc encore plus attrayante puisqu'elle permet la synthèse de ces dérivés avec des



rendements élevés. Sans surprise, cette méthode d'hydroxylation catalysée par un complexe de palladium a attiré beaucoup d'attention dans les dernières années et plusieurs groupes ont contribué à l'amélioration de celle-ci.<sup>44</sup> Une contribution intéressante a été apportée par le groupe du Pr Beller en 2009 (**Schéma 8**).<sup>45</sup>

**Schéma 8.** Hydroxylation d'halogénures d'aryle à température ambiante



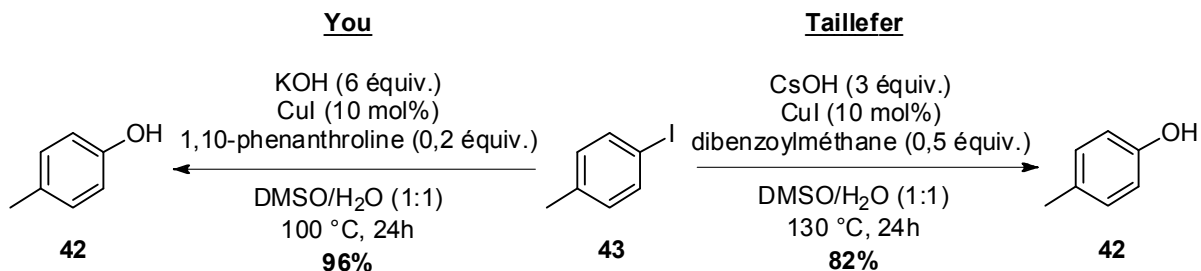
Ces derniers ont développé un système, toujours en utilisant un catalyseur de palladium et une phosphine encombrée comme ligand, efficace à température ambiante. Ceci constitue une véritable avancée dans le domaine, puisque comme cité plus haut, les méthodes de synthèse de dérivés phénoliques précédentes employaient généralement des conditions extrêmes. En comparaison, il faut employer une température de 250 °C et une pression de 30 atm pour pouvoir effectuer l'oxydation du benzène dans le procédé Hock montré au schéma 5. De plus, la réaction de Beller possède l'avantage de n'utiliser qu'une petite quantité de catalyseur (environ 2% dans la plupart des cas).

Cette réaction catalysée par un complexe de palladium, malgré sa grande efficacité, est malheureusement sujette à poser problème lorsque réalisée sur plus grande échelle. Comme plusieurs réactions similaires, le fait d'utiliser du palladium y ajoute un coût non négligeable, d'autant plus que le coût du palladium augmente sans cesse.<sup>46</sup> Un autre problème réside dans le fait que les catalyseurs de palladium et les ligands à base de phosphine sont connus pour contaminer les ingrédients pharmaceutiques actifs ou pour empoisonner le cycle catalytique des réactions lorsqu'employés à grande échelle.<sup>47</sup> De ce fait, il subsiste un intérêt pour le développement de nouvelles méthodes catalytiques utilisant un complexe métallique moins toxique et moins dispendieux.

## 2.3 Hydroxylation catalysée par un complexe de cuivre

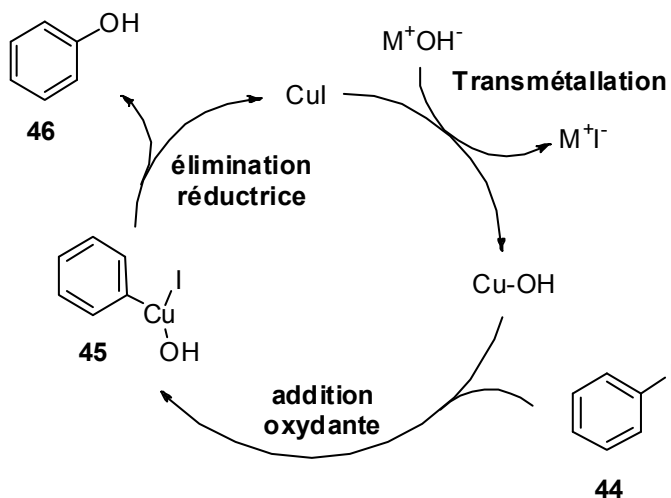
De façon à faciliter la réaction d'hydroxylation d'halogénures d'aryle à grande échelle, les groupes du Pr Taillefer et du Pr You ont développé en 2009, de façon indépendante, une version catalysée par un complexe de cuivre (**Schéma 9**).<sup>48</sup>

**Schéma 9.** Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée par un complexe de cuivre



Cette alternative à la catalyse avec des complexes de palladium utilise le CuI, un catalyseur moins dispendieux pour effectuer une hydroxylation efficace avec plusieurs substrats. Le mécanisme de cette réaction n'a toujours pas été élucidé en détail, mais il est possible de croire qu'il passe selon un mécanisme de type Ullmann modifié<sup>49</sup> qui a beaucoup été étudié avec une amine ou un amide en tant que nucléophile.<sup>50</sup> Une proposition mécanistique générale pour ce processus est présentée ci-dessous (**Schéma 10**), afin de mieux comprendre les différentes conditions réactionnelles présentées dans ce chapitre.

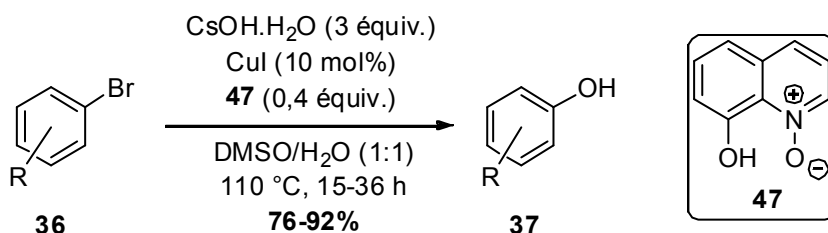
**Schéma 10.** Proposition mécanistique pour l'hydroxylation catalysée au cuivre



Pour ce type de réaction, le mécanisme généralement accepté est un mécanisme de couplage croisé utilisant un cycle catalytique allant du cuivre (I) au cuivre (III).

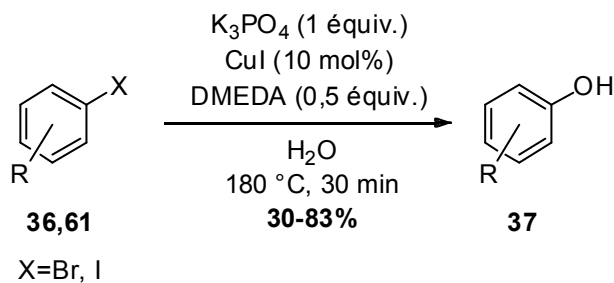
Cependant, une différence importante entre ces réactions catalysées par un complexe de cuivre avec leurs homologues catalysées par un complexe de palladium est qu'elles nécessitent un iodure aromatique ou un bromure aromatique activé. Par conséquent, il est généralement plus difficile d'obtenir le produit de départ correspondant à faible coût. Pour remédier à cette limitation, le Pr Jiang et son groupe ont criblé plusieurs ligands pour finalement obtenir un système plus réactif permettant la transformation de bromures (et même de chlorures) d'aryle (**Schéma 11**).<sup>51</sup>

**Schéma 11.** Hydroxylation de bromures d'aryle catalysée au cuivre



Une autre préoccupation importante dans ce genre de réaction est la durée réactionnelle souvent très longue. En effet, il faut généralement une journée entière afin de rendre ces réactions à compl\u00e9tion. Dans le but d'y rem\u00e9dier, le groupe du Pr Leadbeater a utilis\u00e9 l'irradiation aux micro-ondes pour d\u00e9velopper une nouvelle m\u00e9thodologie effectuant l'hydroxylation d'halog\u00e9nures d'aryle (**Sch\u00e9ma 12**).<sup>52</sup> L'utilisation de micro-ondes permet entre autres de chauffer un solvant au-dessus de sa temp\u00e9rature d'\u00e9bullition en effectuant la r\u00e9action sous pression de mani\u00e8re \u00e0 acc\u00e9l\u00e9rer celle-ci.<sup>53</sup>

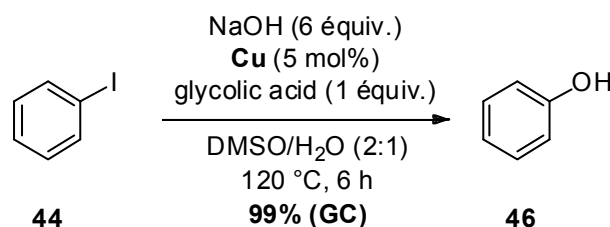
**Sch\u00e9ma 12.** Hydroxylation d'halog\u00e9nures d'aryle sous irradiation aux micro-ondes



Cette réaction a été complétée en seulement 30 minutes, une grande amélioration par rapport aux longs temps réactionnels habituellement nécessaires pour cette transformation. L'étendue réactionnelle de cette méthode est cependant très limitée et plusieurs substrats donnent des rendements faibles. Un autre fait à mentionner est que le groupe de recherche a utilisé un ligand différent de celui précédemment reporté. L'hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée par un complexe de cuivre tolère différents ligands et plusieurs autres systèmes ont été publiés.<sup>54</sup>

D'un autre côté, la grande majorité des systèmes utilisent le CuI comme source de cuivre pour cette réaction. Quelques exemples ont toutefois été décrits dans la littérature utilisant la poudre de cuivre (0) comme catalyseur.<sup>55</sup> Ce dernier a l'avantage d'être plus disponible et moins dispendieux que le CuI tout en étant plus stable<sup>56</sup>. Un exemple du groupe du Pr Chae en 2013 utilisant l'acide glycolique comme ligand est illustré au **Schéma 13**.<sup>53a</sup>

**Schéma 13.** Hydroxylation d'halogénures d'aryle catalysée au cuivre (0)



Cependant, seul un rendement déterminé par chromatographie gazeuse a été rapporté pour cette réaction intéressante. De plus, un équivalent de ligand est utilisé, ce qui diminue le côté vert de la réaction (voir chapitre 1.4) en plus de complexifier la séparation. Cette réaction intrigante utilisant du cuivre (0) est plus difficile à comprendre et ne peut s'expliquer par le simple cycle catalytique montré au schéma 10. Toutefois, il a été démontré par voltampérométrie que des complexes de cuivre (I) pouvaient être générées en solution à partir d'un complexe de cuivre (0) comportant un ligand bidentate.<sup>57</sup>

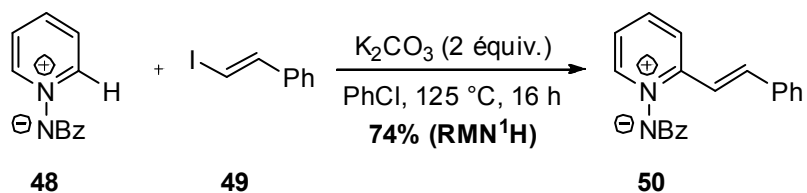
Finalement, la réaction d'hydroxylation d'halogénures d'aryle a reçu beaucoup d'attention lors des dernières années, principalement lorsque catalysée par un complexe de cuivre. Les différentes méthodologies développées ont cependant le désavantage de nécessiter un chargement élevé en catalyseur et en ligand, ce qui rend moins intéressante leur utilisation à grande échelle.

## 2.4 Utilisation d'un réacteur en cuivre

Les réactions catalysées par un complexe de cuivre sont nombreuses et très importantes en chimie organique. De ce nombre, plusieurs sont catalysées par des complexes de cuivre (0). La poudre de cuivre (0) est une source très disponible, peu dispendieuse et très stable de ce métal. Dernièrement, plusieurs groupes de recherche ont commencé à innover en utilisant des réacteurs faits en cuivre pour effectuer différentes réactions. De cette façon, il est possible d'obtenir une grande surface de contact avec le substrat de départ tout en évitant de devoir enlever de grosses quantités de cuivre à la fin de la réaction. Il est également possible de réutiliser le même réacteur pour plusieurs réactions consécutives, ce qui vient jouer le même rôle qu'un catalyseur supporté. Ce genre de réacteur est donc prisé en chimie verte pour sa faible génération de déchets.

Ce procédé a été utilisé dans notre groupe de recherche pour la réaction d'alcénylation d'ylure de *N*-Iminopyridinium (Schéma 14).<sup>58</sup>

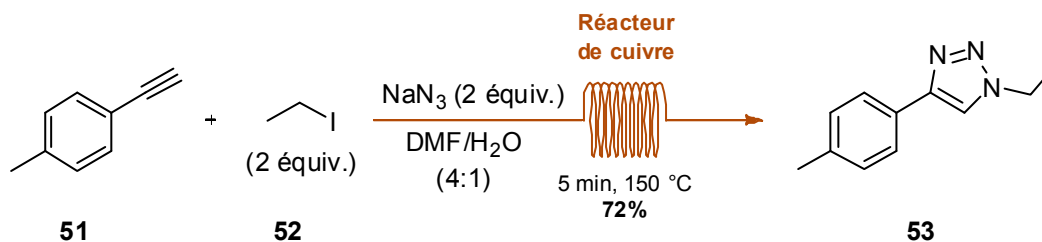
**Schéma 14.** Alcénylation d'ylure de *N*-Iminopyridinium utilisant un réacteur de cuivre



Cette réaction, réalisée dans un réacteur de cuivre, ne nécessite aucune autre source de métal. Cependant, dû à la plus faible réactivité du cuivre (0) par rapport aux catalyseurs à base de cuivre (I) et de cuivre (II), ces réacteurs sont souvent délaissés.

Une approche de plus en plus populaire est l'application de ce principe à la chimie en flux continu. En utilisant un réacteur de cuivre combiné à la chimie en flux continu, il est possible de tirer avantage des aspects verts reliés à un catalyseur supporté, tout en tirant profit des températures élevées possibles en chimie en flux continu pour contrer la faible réactivité du cuivre (0). La compagnie Pfizer a utilisé un réacteur en cuivre ainsi que la chimie en flux continu pour développer une réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (0) accompagnée d'une alkylation en un seul pot (Schéma 15).<sup>59</sup>

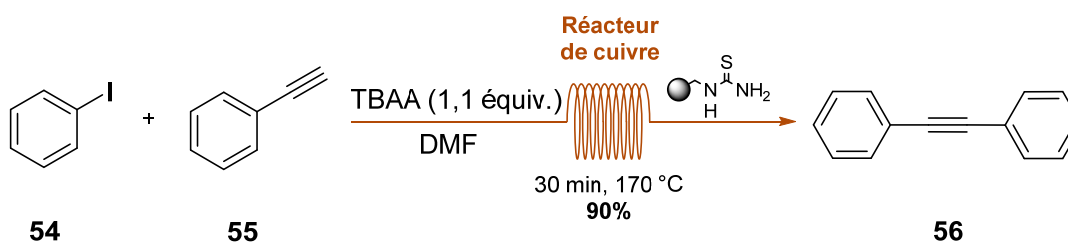
**Schéma 15.** Cycloaddition azoture-alcyne promue par un réacteur de cuivre en chimie en flux continu



Cette méthodologie permet la synthèse de triazoles en utilisant 5 minutes de temps de résidence, ainsi que le réacteur de cuivre comme seule source de métal pour promouvoir la réaction. Cette réaction est d'autant plus importante à grande échelle puisqu'elle peut limiter la manipulation d'azotures d'alkyle, des composés pouvant être instables, en les générant *in situ*.<sup>60</sup> Par la suite, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à développer davantage les réactions de cycloaddition azoture-alcyne catalysées par un complexe de cuivre.<sup>61</sup>

L'utilisation de réacteurs en cuivre dans un système de chimie en flux continu a aussi été étendue à d'autres types de transformations. Entre autres, le groupe du Pr Jamison a développé des réactions de condensations d'Ullmann, de Sonogashira et de décarboxylation utilisant un réacteur de cuivre dans leur système de chimie en flux continu.<sup>62</sup> Un exemple de leur réaction de Sonogashira est présenté au schéma 16 pour laquelle un catalyseur de palladium n'a pas été nécessaire.

**Schéma 16.** Couplage de Sonogashira dans un réacteur de cuivre utilisant la chimie en flux continu



Dans cette étude, il a été démontré qu'il était possible d'utiliser une thiourée supportée sur un polymère pour enlever le cuivre du milieu réactionnel. Après avoir agité le mélange

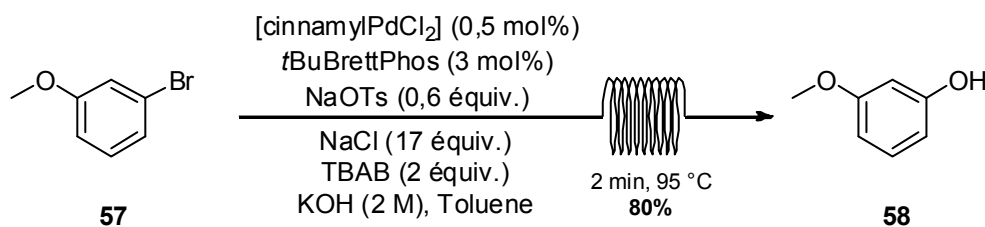
réactionnel pendant deux heures avec la thiourée supportée, il ne restait que 44 ppm de cuivre, tel que déterminé par spectrométrie d'absorption atomique.<sup>62</sup>

Aucune synthèse de phénol n'a été reportée jusqu'à maintenant en chimie en flux continu utilisant un complexe de cuivre comme catalyseur. Cependant, des méthodes utilisant d'autres types de catalyseurs pour la synthèse de phénols ont été développées à l'aide de cette technologie et seront présentées.

## 2.5 Synthèse de phénols utilisant la chimie en flux continu

L'hydroxylation d'halogénures d'aryle nécessitant des températures élevées et des longs temps de réaction, il s'agit d'une réaction idéale pour utiliser les avantages de la chimie en flux continu. Cependant, il est nécessaire d'avoir un mélange homogène pour utiliser cette technologie. Dans le cas précis d'une hydroxylation d'halogénures d'aryle, on retrouve généralement un catalyseur et un sel servant de base qui peuvent être très dur à solubiliser dans un solvant organique. En 2013, le groupe du Pr Jensen a réussi à développer un système de chimie en flux continu pour réaliser l'hydroxylation d'un bromure d'aryle (**Schéma 17**).<sup>63</sup>

**Schéma 17.** Hydroxylation d'un bromure d'aryle utilisant la chimie en flux continu

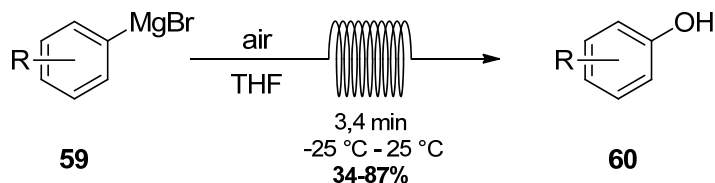


Ce système a été développé pour pouvoir récupérer le catalyseur à la fin de la réaction. En effet, en utilisant un séparateur de phase, il est possible de récupérer le catalyseur et le ligand dans la phase organique, alors que le produit **58** déprotonné se retrouve dans la phase aqueuse. En utilisant ce procédé, il est possible de réutiliser le catalyseur jusqu'à cinq fois en cycle sans perte de rendement notable. Cette méthodologie requiert cependant plusieurs additifs stœchiométriques et une configuration complexe pour pouvoir bien fonctionner, laissant place à l'amélioration.

Un autre exemple important de synthèse de phénols en chimie en flux continu a été réalisé dernièrement par le Pr Jamison et son groupe. S'inspirant du fait que les réactifs

d'alkyles de Grignard s'oxydent facilement en présence d'oxygène moléculaire pour former l'alcool correspondant<sup>64</sup>, ils ont réalisé la synthèse de phénols en utilisant des espèces d'arylmagnésium (**Schéma 18**)<sup>65</sup>.

**Schéma 18.** Oxydations de réactifs de Grignard en chimie en flux continu



L'avantage de cette méthode est l'utilisation de l'air comme oxydant, une source évidemment peu dispendieuse. Cependant, celle-ci emploie des réactifs aryles de Grignard qui demandent souvent une préparation fastidieuse et présentent des risques de sécurité à grande échelle. Finalement, malgré que la chimie en flux continu semble attrayante pour la synthèse de phénols, aucune méthodologie développée à ce jour ne semble être suffisamment attrayante pour être employée à grande échelle en remplacement du procédé Hock. Comme illustré au chapitre 2.1, afin de pallier aux lacunes de ce dernier, une nouvelle méthode de synthèse des dérivés phénoliques permettant une production sécuritaire à grande échelle serait fortement souhaitable.



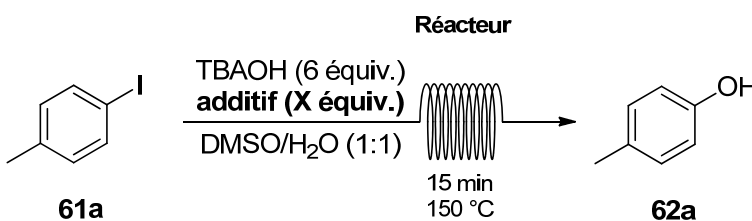
# Chapitre 3 : Hydroxylation d'iodures d'aryle utilisant la chimie en flux continu

Référence principale : Cyr, P.; Charette, A. B. *Synlett* **2014**, 25, 1409.

## 3.1 Études préliminaires et optimisation

Les dérivés phénoliques se retrouvent dans une multitude de produits importants, mais requièrent souvent des synthèses longues et laborieuses. Lorsqu'ils sont préparés à partir d'halogénures d'aryles, de long temps réactionnels ainsi que des chargements en catalyseur et en ligand élevés sont souvent nécessaires. La chimie en flux continu a donc été utilisée afin de développer une méthode de synthèse n'étant pas limitée par ces contraintes. Le plus gros défi au début de ce projet consistait à trouver un système homogène pour ne pas occasionner une obstruction d'un tuyau. Pour y parvenir, plusieurs solvants ont été testés et un mélange 1:1 d'eau et de DMSO à une concentration de 0,125 M permet de solubiliser à la fois le produit de départ **61** et l'hydroxyde de tétra-*n*-butylammonium (TBAOH).

**Tableau 1.** Premiers essais d'hydroxylation utilisant la chimie en flux continu



Entrée	Additif (équiv.)	Réacteur	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	-	acier inoxydable	1
2	-	Cuivre	37
3	Acide glycolique (1.1)	Cuivre	38
4	Acide glycolique (0.3)	Cuivre	40
5	-	Cuivre	64 <sup>b</sup>

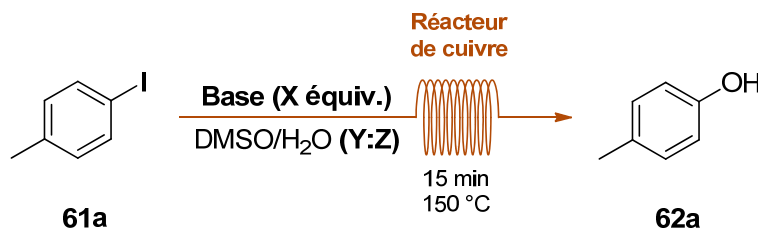
<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

<sup>b</sup> Amélioration du traitement post-réactionnel (voir texte).

Les premiers essais ont été conduits en utilisant l'appareil de chimie en flux continu commercial *R-Series*<sup>66</sup> de Vapourtec Ltd. (**Tableau 1**). Tout d'abord, il a été possible de constater que le réacteur en cuivre est essentiel pour effectuer la réaction, donnant un rendement de 37% (entrée 4) tandis que le réacteur en acier inoxydable n'a donné que 1% (entrée 1). Ensuite, l'ajout d'un ligand (ici, l'acide glycolique a été choisi) n'a pas augmenté le rendement de façon significative (entrées 3 et 4). Tout en étant très surprenante, cette observation nous a permis de concentrer nos efforts à développer la première hydroxylation d'iodures d'aryle catalysée au cuivre sans ligand. Finalement, le rendement a également pu être amélioré en optimisant le traitement post-réactionnel. Plutôt que de faire des lavages aqueux pour enlever le DMSO tout en gardant le produit dans l'acétate d'éthyle (entrées 1-4), il a été décidé d'utiliser l'éther diéthylique pour extraire le produit du mélange réactionnel sans autres lavages (entrée 5), ce qui a permis d'améliorer le rendement jusqu'à 64%.

Par la suite, l'optimisation de la réaction a été poursuivie en essayant de trouver une meilleure alternative au TBAOH comme source d'ions hydroxydes (**Tableau 2**).

**Tableau 2.** Optimisation de la source d'ions hydroxydes



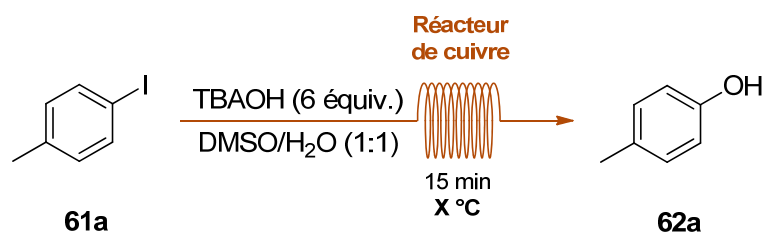
Entrée	Base (équiv.)	Solvant (DMSO/H <sub>2</sub> O)	Rendement <sup>a</sup> (%)	Observations
1	TBAOH (6)	1:1	64	meilleures conditions
2	TMBAOH (6)	3:2	50	homogène
3	TMAOH (3)	2:1	-	non homogène
4	CsOH (3)	2:1	-	non homogène
5	KOH (3)	2:1	-	non homogène
6	NaOH (3)	2:1	-	non homogène
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	2:1	-	non homogène

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Comme prévu, l'utilisation d'une autre source d'ions hydroxydes et ne donne pas une solution homogène. En fait, seul l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium (TMBAOH) donne des résultats avec un rendement de 50% du produit **62a** (entrée 2).

Ayant ces conditions en main, il a ensuite été possible d'optimiser le solvant de transport (**Tableau 3**). Ce dernier est un nouveau paramètre à optimiser lorsque l'on utilise la chimie en flux continu. Il s'agit du solvant pompé servant à propulser le segment contenant le mélange réactionnel tout au long du réacteur. Le solvant de transport est donc en contact permanent avec le solvant réactionnel et est susceptible de diluer ce dernier par des processus de diffusion. Ainsi, c'est pour réduire cette diffusion qu'il est important d'optimiser celui-ci.

**Tableau 3.** Optimisation du solvant de transport



Entrée	Température (°C)	61a restant (%)	Rendement <sup>a</sup> (%)	Solvant de transport
1	150	11	64	DMSO/H <sub>2</sub> O 1:1
2	180	5	58	DMSO/H <sub>2</sub> O 1:1
3	180	8	55	DMSO/H <sub>2</sub> O 1:1 + 2 mL MeCN
4	180	8	66	DMSO/H <sub>2</sub> O 4:1
5	180	traces	19	DMSO/H <sub>2</sub> O/ACN 1:1:1
6	180	3	55	DMSO/H <sub>2</sub> O/THF 1:1:1
7	180	5	12	ACN/THF 2:1
8	150	18	63	DMSO/H <sub>2</sub> O 4:1 + 2 mL THF
9	150	2	56	DMSO/THF 4:1
10	150	20	59	DMSO

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Après un long criblage de différents solvants de transport, un mélange 4:1 DMSO/H<sub>2</sub>O s'est avéré le plus efficace, engendrant un rendement de 66% (entrée 3). Cependant, il a été possible de remarquer que 8% de produit de départ était toujours présent, un problème qui sera

discuté plus loin. Un autre fait très intéressant a été la différence de rendement notée lorsque la température a été modifiée de 150 à 180 °C (entrées 1 et 2). La prochaine étape logique a donc été de faire une optimisation de la température réactionnelle (**Tableau 4**).

**Tableau 4.** Optimisation de la température de réaction

Cc1ccc(I)cc1 (61a)  $\xrightarrow[\text{DMSO/H}_2\text{O (1:1)}]{\text{TBAOH (6 \text{ \u00e9quiv.})}}$  Cc1ccc(O)cc1 (62a)

Réacteur de cuivre  
  
 10 min  
 X °C

Entrée	Température (°C)	61a restant (%)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	125	41	25
2	150	20	55
3	160	10	68
4	165	16	75
5	165 <sup>b</sup>	5	76
6	170	9	70
7	175	5	69
8	185	5	68
9	200	9	56
10	225	18	33

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

<sup>b</sup> 15 minutes de temps de résidence

Pour avoir une meilleure idée de la température idéale, le temps de résidence a été baissé à 10 minutes pour les fins du criblage. Une température de 165 °C, permettant un rendement de 75%, s'est révélée optimale (entrée 4). Une température plus élevée entraîne une diminution du rendement et le substrat de départ **61a** a également été récupéré (entrées 6 à 10). Il semble qu'une réaction de dégradation soit en compétition avec la réaction désirée. De plus, lorsque le temps de résidence a été augmenté à 15 minutes, sensiblement le même rendement a été obtenu alors que la quantité de substrat récupéré avait diminué (entrée 5). Pour expliquer ce plafonnement inattendu de la conversion, nous avons émis l'hypothèse que le TBAOH pouvait se dégrader dans les conditions réactionnelles à température élevée. Due à la basicité

de l'ion hydroxyle, la voie la plus probable de dégradation du TBAOH à ces températures élevées est une élimination de Hofmann.<sup>67</sup> La réduction de la diffusion pourrait augmenter les chances du TBAOH de réagir avec le produit de départ avant de se dégrader. L'influence importante du solvant de transport tel que présenté au Tableau 3 vient appuyer cette hypothèse, puisque ce dernier a un effet direct sur la diffusion.<sup>68</sup> Afin de limiter le plus possible cette diffusion, un solvant fluoré, le perfluorodécane,<sup>5</sup> insoluble dans le mélange réactionnel et le solvant de transport, a été inséré entre ces deux segments (**Tableau 5**).

**Tableau 5.** Impact lors de l'ajout d'un solvant fluoré

Cc1ccc(I)cc1 (61a)  $\xrightarrow[\text{DMSO/H}_2\text{O (1:1)}]{\text{TBAOH (6 \text{ \text{equiv.}})} \text{Réacteur de cuivre}}$  Cc1ccc(O)cc1 (62a)

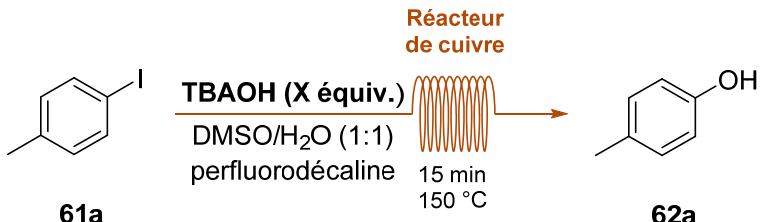
X min  
165 °C

Entrée	Temps de Résidence (min)	61a restant (%)	Rendement <sup>a</sup> (%)	Solvant fluoré
1	10	16	75	non
2	10	8	84	oui
3	15	5	76	non
4	15	7	87	oui

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

L'ajout de ce solvant fluoré a permis une augmentation significative du rendement de la réaction pour obtenir 87% du produit **62a** après 15 minutes de temps de résidence (entrée 4). Il a donc été possible de passer à l'optimisation du nombre d'équivalents de TBAOH et de la concentration (**Tableau 6**).

Six équivalents de TBAOH et une concentration de 0,125 M (entrée 1) sont requis pour l'obtention d'un rendement optimal (87%). Avec ces conditions en main, nous étions prêts à évaluer l'étendue réactionnelle de cette nouvelle méthode d'hydroxylation promue par un réacteur en cuivre et utilisant la chimie en flux continu.

**Tableau 6.** Optimisation de la quantité de TBAOH et de la concentration

Entrée	TBAOH (équiv.)	Concentration DMSO/H <sub>2</sub> O (M)	61a restant (%)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	TBAOH (6)	0,125	7	87
2	TBAOH (6)	0,175	10	77
3	TBAOH (5)	0,150	4	71
4	TBAOH (5)	0,210	11	53
5	TBAOH (7)	0,107	6	82
6	TBAOH (7)	0,150	11	65
7	TBAOH (8)	0,094	3	49
8	TBAOH (8)	0,131	4	43

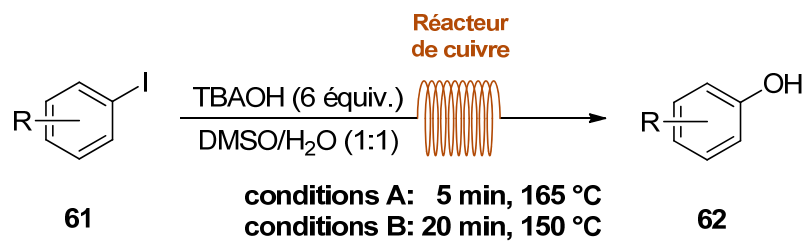
<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

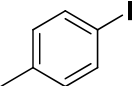
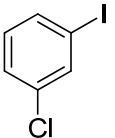
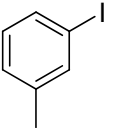
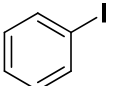
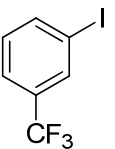
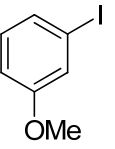
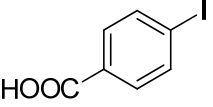
### 3.2 Étendue réactionnelle et limitations

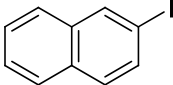
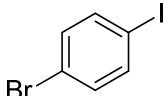
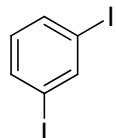
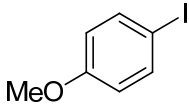
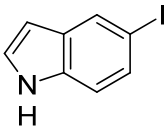

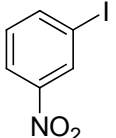
Pour étudier l'étendue réactionnelle de la réaction, différents iodures d'aryle ont été testés dans nos conditions réactionnelles à l'échelle du gramme. De cette façon, il a été possible de démontrer l'efficacité de notre méthode à moyenne échelle. À cette échelle, l'utilisation d'un solvant fluoré n'est plus nécessaire. En effet, la diffusion totale entre le mélange réactionnel et le solvant de transport reste la même peu importe l'échelle utilisée si le même réacteur est employé. La proportion du mélange réactionnel en contact avec le solvant de transport est plus petite lorsqu'une grande quantité de matériel est utilisée. L'impact de la diffusion est donc moindre. L'effet positif de l'ajout d'un solvant fluoré sur le rendement devient alors négligeable. Sans ce dernier, la méthode développée est d'ailleurs moins dispendieuse et encore plus verte, puisqu'elle respecte davantage le principe d'économie d'atomes.

L'étendue réactionnelle a été étudiée en utilisant les conditions optimales développées et une série d'iodures d'aryle différents (**Tableau 7**).

**Tableau 7.** Étude de l'étendue réactionnelle à l'échelle du gramme



Entr\u00e9e	Iodure d'aryle	Conditions	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	<b>61a</b> 	B	81
2	<b>61b</b> 	A	88
3	<b>61c</b> 	B	84
4	<b>61d</b> 	B	78
5	<b>61e</b> 	A	90
6	<b>61f</b> 	B	86
7	<b>61g</b> 	B	76

8	<b>61h</b>		B	87
9	<b>61i</b>		A	83 <sup>b</sup>
10	<b>61j</b>		A	64 (75) <sup>c</sup>
11	<b>61k</b>		B	40
12	<b>61l</b>		B	0
13	<b>61m</b>		B	0
14	<b>61n</b>		B	0

<sup>a</sup> Rendement du produit isolé après chromatographie.

<sup>b</sup> Le mélange réactionnel a été injecté en étant dans un bain à ultrason.

<sup>c</sup> Un temps de résidence de 4 minutes a été utilisé.

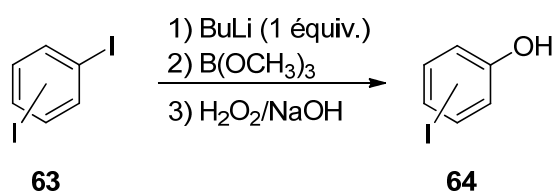
Il a été possible de constater que les iodures d'aryle portant un groupement électro-attracteur pouvaient être convertis en leur phénol correspondant en seulement 5 minutes de temps de résidence dans le réacteur, ce qui correspond aux conditions A (entrées 2, 5 et 9-10). Les produits portant des groupements légèrement électro-donneurs ou neutres (entrées 1, 3-4 et 6-8) ont quant à eux été synthétisés dans un rendement plus élevé lorsque la température a été réduite à 150 °C, ce qui correspond aux conditions B. Un substrat comportant un groupement électro-donneur, le groupement méthoxy, en position para a également été testé (entrée 11). Cependant, la conversion s'est révélée plus lente et seulement 40% du produit désiré a pu être isolé après 20 minutes de temps de résidence. De leur côté, les hétérocycles



**61l** et **61m** (entrées 12 et 13) ont mené à des produits de dégradation. De plus, un groupement nitro s'est révélé non compatible avec les conditions réactionnelles (entrée 14).

La mono-hydroxylation directe d'un dérivé diiodobenzène n'a jamais été réussie précédemment, excepté pour quelques substrats très spécifiques.<sup>69</sup> Cette transformation est généralement obtenue en utilisant une procédure de trois étapes employant une réaction d'échange d'halogènes, un piégeage à l'aide d'une source de bore et complétée par une hydrolyse via un parachèvement oxydatif (**Schéma 19**).<sup>70</sup>

**Schéma 19.** Mono-hydroxylation classique d'un dérivé diiodobenzène

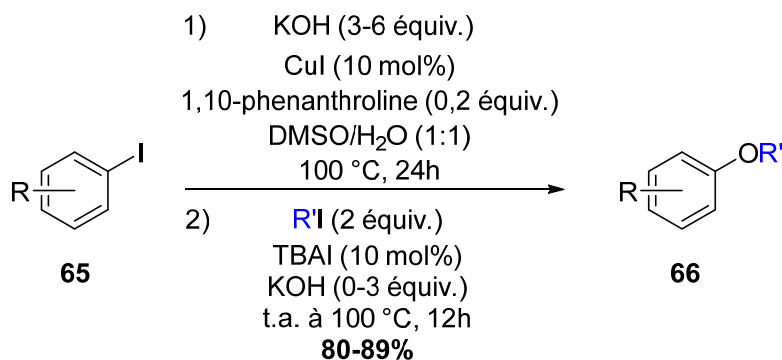


Une voie de synthèse alternative plus courte et demandant moins de précautions au niveau des manipulations serait grandement appréciée. En utilisant les conditions standards A, le produit dérivé du 1,3-diiodobenzène a été isolé avec 64% de rendement (entrée 10). De plus, le rendement a pu être amélioré à 75% en diminuant le temps de résidence à 4 minutes. Cette méthodologie constitue ainsi la première hydroxylation sélective d'un composé diiodobenzène de façon directe et efficace.

### 3.3 Possibilité de piéger l'intermédiaire phénolate formée

Nous avons ensuite voulu vérifier la possibilité de piéger l'intermédiaire phénolate formé dans la réaction de façon continue, toujours utilisant le système *R-Series* de Vapourtec Ltd. La raison de cet intérêt est que la chimie traditionnelle par lots ne permet pas une synthèse rapide et verte des dérivés d'éthers d'aryle. La voie de synthèse décrite dans la littérature consiste tout d'abord à synthétiser le phénol correspondant par l'une des méthodes présentées dans le chapitre 2.3. Ensuite, une alkylation est effectuée en utilisant un électrophile fort (**Schéma 20**).<sup>51,54a</sup> Bien que de bons rendements puissent être obtenus par cette voie, cette stratégie présente plusieurs désavantages majeurs, ce qui n'en fait pas une méthode de choix pour la synthèse d'éthers d'aryle.

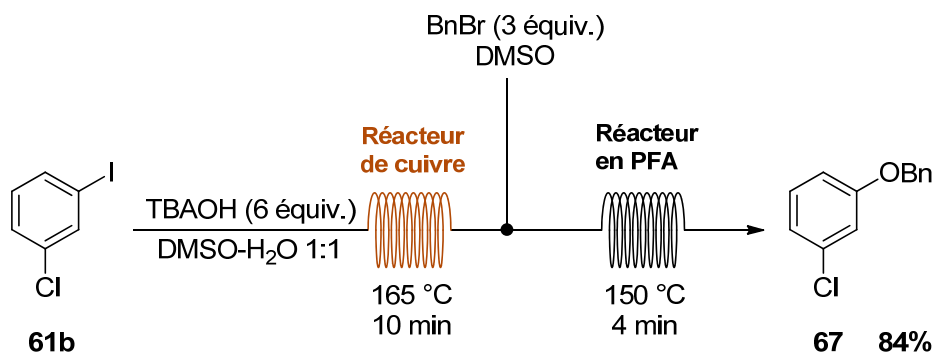
**Schéma 20.** Exemple de piégeage de l'intermédiaire phénolate dans la littérature<sup>48b</sup>



En effet, il est bien souvent nécessaire de refroidir le milieu réactionnel avant le piégeage. De plus une quantité de base supplémentaire, une quantité catalytique d'iodure de tétra-*n*-butylammonium (TBAI) doivent être ajoutées et généralement la réaction requière des temps réactionnels très longs. Ces exigences en font une méthode peu attrayante au niveau de l'économie d'atomes (plusieurs réactifs nécessaires) et au niveau de la synthèse sur grande échelle (plusieurs heures de réaction nécessaires).

Nous avons donc essayé de piéger de façon *in situ* l'intermédiaire phénolate formé, à l'aide du bromure de benzyle comme électrophile, en utilisant la chimie en flux continu (**Schéma 21**).

**Schéma 21.** Piégeage de l'ion phénolate *in situ* à l'intérieur du système en flux continu



Cette procédure en deux étapes a pu être réalisée en insérant un deuxième réacteur, connecté en série avec le réacteur de cuivre. À la fin de ce dernier, le produit phénol est entièrement déprotonné par l'excès de TBAOH utilisé et se retrouve donc sous forme d'ion phénolate. Il a donc été possible d'y combiner 3 équivalents de bromure de benzyle dans une solution de DMSO à l'aide d'une deuxième pompe. Ensuite, seulement 4 minutes de

chauffage à 150 °C ont été nécessaires pour obtenir 84% de l'éther d'aryle correspondant. Ce résultat, obtenu sans aucune optimisation de la réaction d'alkylation, est très prometteur pour la synthèse de ces dérivés à grande échelle. Effectivement, seulement 14 minutes de temps de résidence sont nécessaires pour la complétion combinée de l'hydroxylation et de l'alkylation. Ceci constitue une amélioration substantielle comparée à la méthode traditionnelle demandant plus de 36 heures pour le même résultat.

### 3.4 Conclusion

En résumé, l'hydroxylation directe d'iodures d'aryle utilisant la chimie en flux continu a été développée et optimisée pour synthétiser facilement les dérivés phénoliques correspondants. À l'aide des avantages de la chimie en flux continu, cette transformation a pu être réalisée sans ajouter de ligands ni de catalyseurs externes lorsqu'un réacteur en cuivre est utilisé. De plus, les courts temps de réaction nécessaires constituent une première dans le domaine et proposent une alternative attrayante pour la synthèse des dérivés phénoliques à grande échelle.

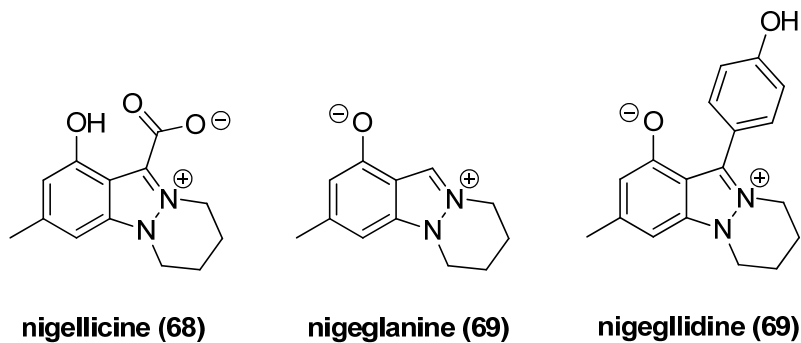
L'application de cette méthodologie à un dérivé diiodobenzène s'est révélée utile pour développer la première mono-hydroxylation directe et efficace de ces dérivés. De plus, un piégeage *in situ* de l'ion phénolate formé, par un électrophile dans le système en flux continu est une séquence synthétique intéressante, efficace et rapide pour la synthèse d'éthers d'aryle.

# Chapitre 4 : Les 3-aminoindazoles et les outils disponibles pour l'activation de liens

## 4.1 Les 3-aminoindazoles : utilités et synthèses

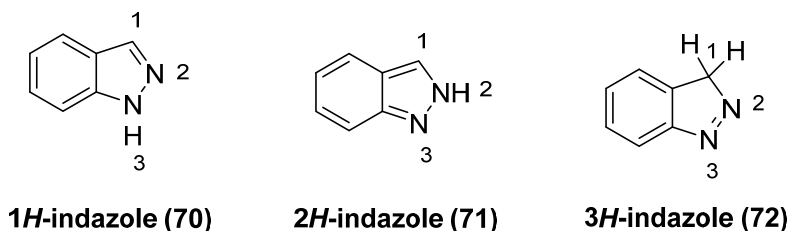
### 4.1.1 Applications et utilités des 3-aminoindazoles

La structure indazole a reçu énormément d'attention depuis les vingt dernières années en raison de ses activités biologiques intéressantes.<sup>71</sup> L'industrie pharmaceutique est le principal secteur qui a un intérêt pour la synthèse des indazoles, puisque de nombreux médicaments contiennent cette structure (*vide infra*). Toutefois, seulement trois molécules naturelles possédant cet hétérocycle ont été découvertes (**Figure 10**). Le premier membre de cette famille de molécules, la nigellicine **68**, a été isolé en 1985 de la graine du *Nigella sativa*.<sup>72</sup>



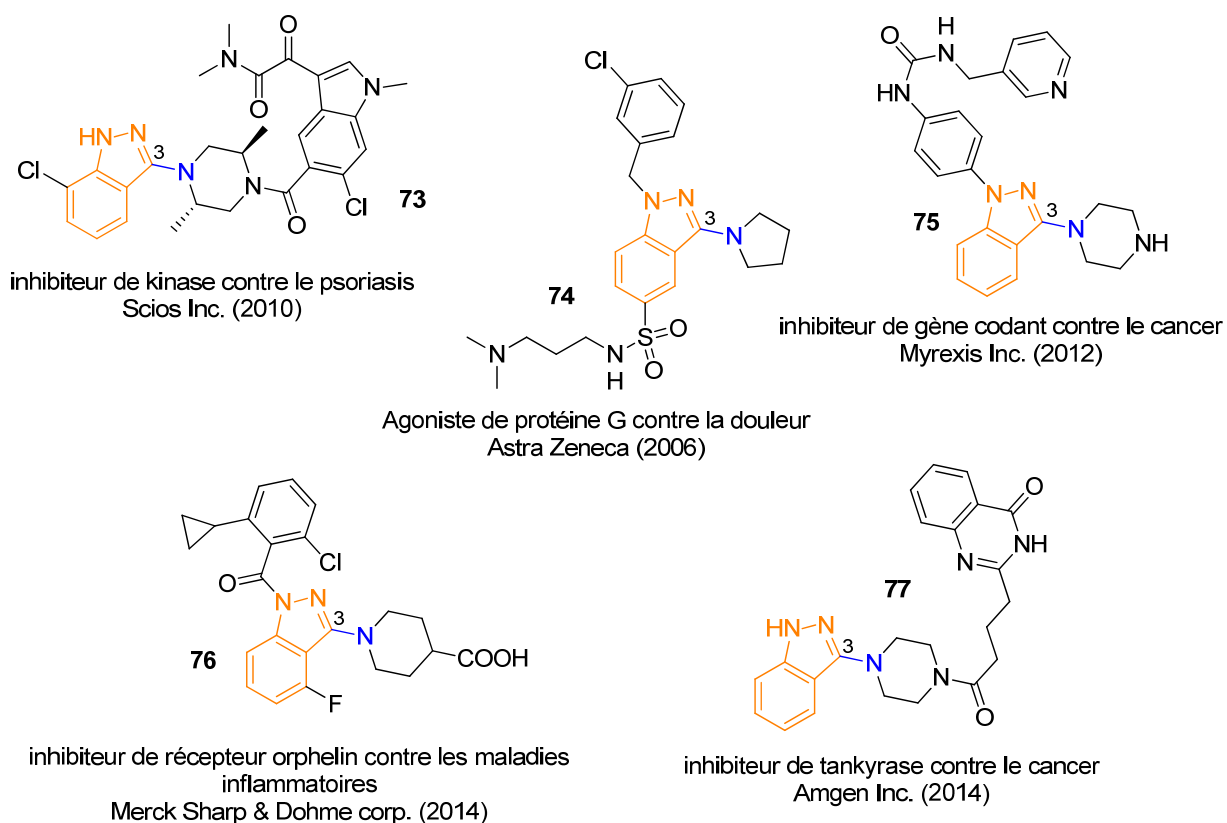
**Figure 10.** Molécules naturelles possédant la structure indazole

Des travaux de synthèses totales ont également été réalisés pour synthétiser ces molécules naturelles zwitterioniques.<sup>73</sup> Notons que les indazoles possèdent plusieurs tautomères (**Figure 11**). La tautomérisation de ces molécules a été étudiée en détail de façon théorique et synthétique. Le 1*H*-indazole est la forme tautomérique la plus stable (environ 2,3 kcal/mol plus stable que le dérivé 2*H*-indazole).<sup>74</sup>



**Figure 11.** Formes tautomériques des indazoles

La synthèse des indazoles a été grandement étudiée dans les dernières années et plusieurs méthodes robustes et efficaces sont maintenant disponibles. Ceci est dû à leur grande utilité en chimie médicinale où des dizaines de molécules ayant cet hétérocycle se sont révélés biologiquement actives.<sup>71</sup> Il est également possible de remarquer qu'un certain nombre de celles-ci comporte un azote trisubstitué en position 3, en bleu ci-dessous (**Figure 12**).



**Figure 12.** Quelques 3-aminoindazoles ayant des propriétés biologiques intéressantes<sup>75</sup>

En effet, plusieurs composés ayant un fragment 3-aminoindazoles comportent des propriétés biologiques très diversifiées. Ces dernières sont entre autres utilisées pour le traitement du cancer, des maladies inflammatoires et du psoriasis, ainsi que contre la douleur.

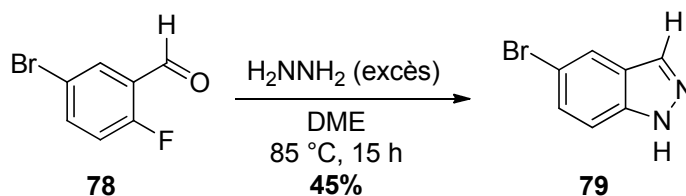
Ces molécules prometteuses sont toutes le résultat de recherches très récentes et il est facile d'imaginer que la demande pour ce genre de structure ira en grandissant.

L'ajout d'un azote trisubstitué en position 3 d'un indazole comporte un défi synthétique supplémentaire important. Les voies synthétiques disponibles pour préparer ces hétérocycles, contrairement à leurs homologues indazoles, sont très limitées en nombre, et comportent de sérieux désavantages. Nous avons donc orienté notre recherche afin de pallier à ce manque et de développer la méthodologie la plus générale et la plus efficace possible.

#### 4.1.2 Synthèse des 1*H*-indazoles

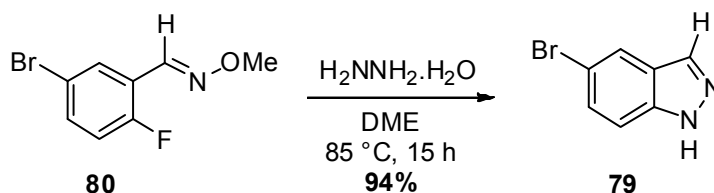
En raison de l'attrait des compagnies pharmaceutiques pour les indazoles, des efforts considérables ont été consacrés à la synthèse de ceux-ci. Probablement une des méthodes les plus classiques est la substitution nucléophile aromatique (**Schéma 22**).<sup>76</sup>

**Schéma 22.** Réaction de substitution nucléophile aromatique pour la synthèse d'indazoles



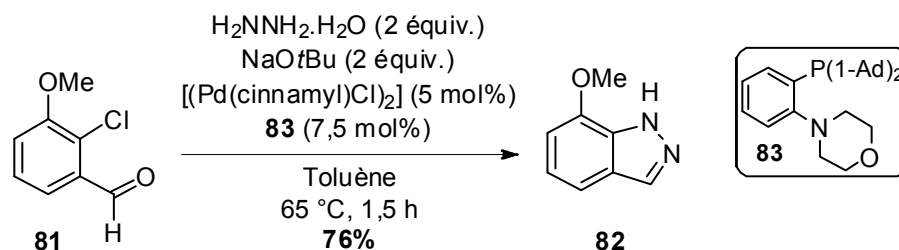
Cette voie synthétique est cependant limitée aux aromatiques portant un groupement électro-attracteur et/ou demande des températures élevées de cyclisation tout en fournissant des rendements souvent moyens.<sup>77</sup> Cependant, plusieurs groupes de recherche ont développé des variantes pour rendre cette approche plus accessible. Par exemple, la compagnie *Abbott Laboratories* a développé une alternative partant de l'oxime de l'aldéhyde correspondant permettant d'obtenir de meilleurs rendements de cyclisation (**Schéma 23**).<sup>76</sup> La réaction secondaire de réduction de Wolf-Kishner, observée lorsque la cyclisation se fait à partir d'un aldéhyde et l'hydrazine, n'est plus un problème.

**Schéma 23.** Formation d'indazoles via un dérivé méthyloxime



Beaucoup d'efforts ont également été déployés afin d'élargir l'étendue réactionnelle de cette transformation qui nécessite un aromatique activé. Un exemple intéressant a été réalisé par le Pr Stradiotto et son groupe qui ont utilisé une réaction catalysée par un complexe de palladium, pour synthétiser des indazoles à partir de dérivés 2-chlorobenzaldéhydes (**Schéma 24**).<sup>78</sup>

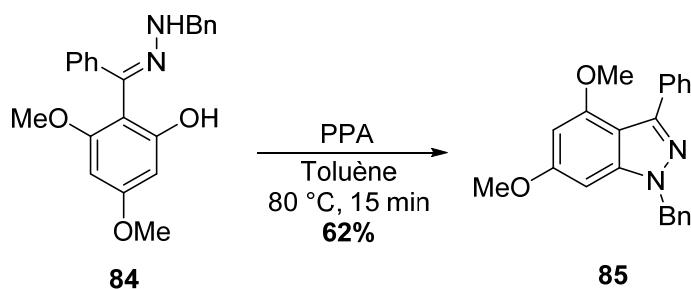
**Schéma 24.** Synthèse d'indazoles par catalyse avec un complexe de palladium



Cette méthode permet une synthèse des indazoles beaucoup plus rapide et à plus basse température. Il est donc maintenant possible d'obtenir un indazole via l'aldéhyde correspondant, sans qu'un groupement électro-attracteur supplémentaire sur l'aromatique soit nécessaire. Cependant, cette méthode utilise un catalyseur de palladium et un ligand phosphine assez dispendieux, ce qui limite l'utilisation de cette méthode à grande échelle.

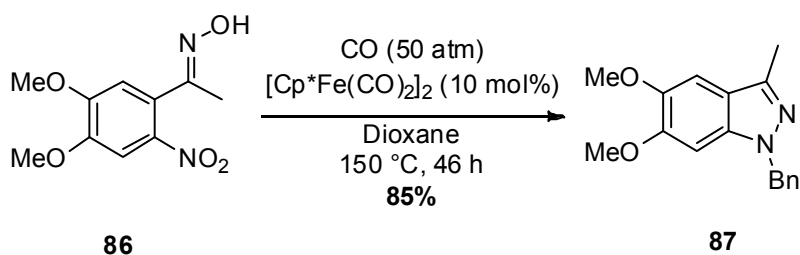
Une approche similaire, développée par le groupe du Pr Xianming, utilise un phénol comme substrat (**Schéma 25**).<sup>79</sup> Cette méthode permet l'utilisation d'un plus grand nombre de précurseurs pour la formation d'indazoles tout en ne nécessitant pas de coûteux catalyseurs.

**Schéma 25.** Formation d'indazoles via un phénol



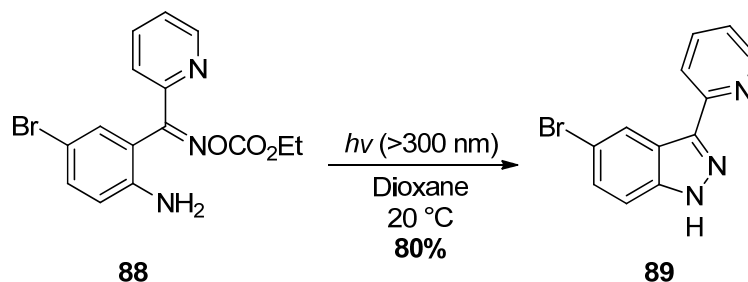
D'autres groupements partants, utilisés lors de la cyclisation, ont été étudiés. Par exemple, le groupe du Pr Nicholas a décrit en 2004 une cyclisation utilisant un groupement nitro comme « groupement partant » sur l'aromatique (**Schéma 26**).<sup>80</sup>

**Schéma 26.** Formation d'indazoles via un dérivé nitrobenzène



Cette dernière méthode est cependant limitée par de longs temps réactionnels, des pressions et des températures élevées. Plusieurs autres protocoles de cyclisations menant à la formation d'un indazole ont également été développés. Par exemple, il est possible d'effectuer la cyclisation de l'aniline **88** sous irradiation UV pour mener à l'indazole désiré (**Schéma 27**).<sup>81</sup>

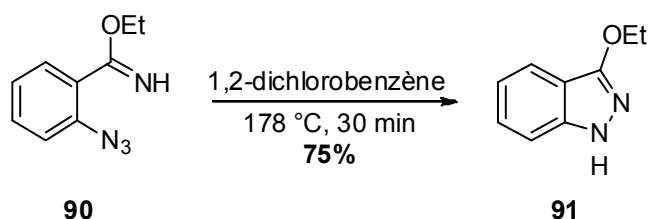
**Schéma 27.** Synthèse d'indazoles par cyclisation sous irradiation UV





C'est donc dire qu'en plus de pouvoir synthétiser les indazoles à partir des halogénures d'aryle, des phénols et des nitrobenzènes, il est maintenant possible d'utiliser les anilines. De plus, la cyclisation à partir d'un groupement azoture, toujours positionné en ortho du centre  $sp^2$  a également été rapportée (**Schéma 28**).<sup>82</sup>

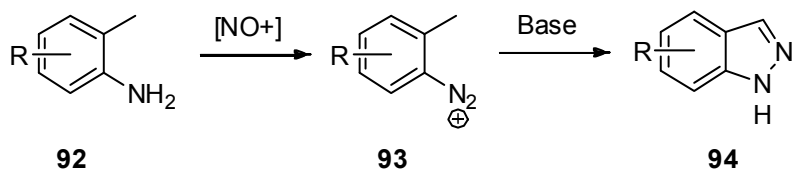
**Schéma 28.** Formation d'indazoles à partir d'un azoture



Cette réaction demande cependant des températures très élevées et possède donc une étendue réactionnelle plutôt limitée.

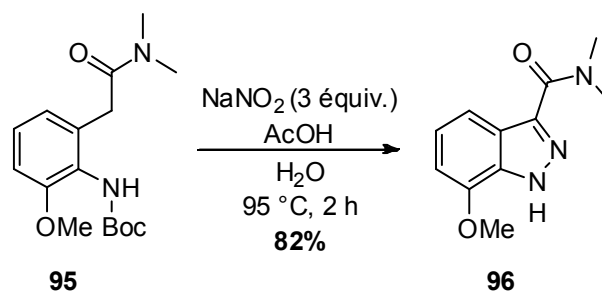
Une autre voie de synthèse ayant reçue beaucoup d'attention est le couplage d'un groupement diazonium avec un méthyle en position ortho (**Schéma 29**). Celle-ci constitue probablement le plus vieux procédé synthétique pour préparer des indazoles.

**Schéma 29.** Couplage intramoléculaire d'un groupement diazonium



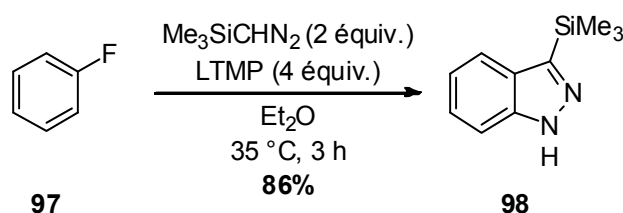
Plusieurs groupes de recherche ont travaillé sur l'exploitation de cette réaction afin de l'optimiser et de la rendre plus générale. Le groupe du Pr Jacobson a apporté une modification importante lorsqu'ils ont découvert que l'acétylation de l'aniline précédant la formation du diazonium pouvait grandement favoriser la réaction.<sup>83</sup> De plus, cette stratégie permet l'obtention d'un indazole déjà protégé après la cyclisation. Des conditions ont par la suite pu être développées pour permettre une acétylation de façon *in situ*.<sup>84</sup> Plus récemment, cette méthode a été appliquée à la synthèse d'indazoles portant un carbonyle à la position 3, permettant ainsi une possibilité supplémentaire de post-transformation (**Schéma 30**).<sup>85</sup>

**Schéma 30.** Synthèse d'indazoles par nitrosation modifiée



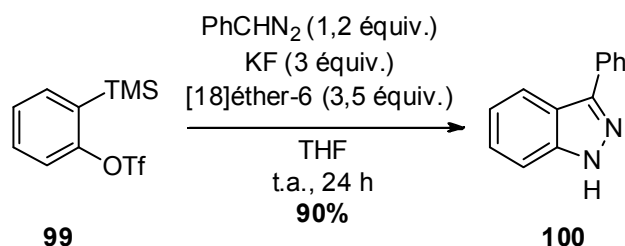
Par ailleurs, plusieurs réactions de cycloaddition ont été rapportées pour la synthèse d'indazoles. En 2004, un travail impressionnant a été fait par le groupe du Pr Aoyama utilisant un intermédiaire benzyne pour effectuer une réaction de [3+2] (**Schéma 31**).<sup>86</sup>

**Schéma 31.** Cycloaddition [3+2] menant à la formation d'indazoles



Cette réaction, employant des conditions très douces par rapport à plusieurs autres méthodes de formation d'indazoles, est très attrayante. Elle permet entre autres de générer un indazole ayant un groupement fonctionnel à la position 3. Cependant, des problèmes de régiosélectivité sont obtenus lorsque des substituants sont présents sur l'aromatique. Malgré tout, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à cette réaction et ont développé des variantes.<sup>87</sup> En utilisant le précurseur de Kobayashi, le groupe du Pr Yamamoto a mis au point une réaction pouvant tolérer plusieurs diazo différents (**Schéma 32**).<sup>88</sup>

**Schéma 32.** Formation d'indazoles via le précurseur de Kobayashi

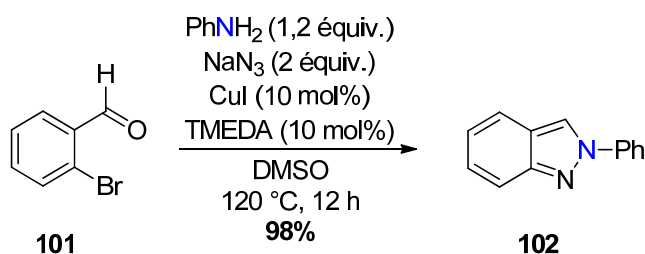


Finally, several other methods of indazole synthesis are available in the literature and this domain is in constant growth. A few examples do not want to be a comprehensive summary of the available synthetic routes, but rather a glimpse of these.

### 4.1.3 Synthesis of 2H-indazoles

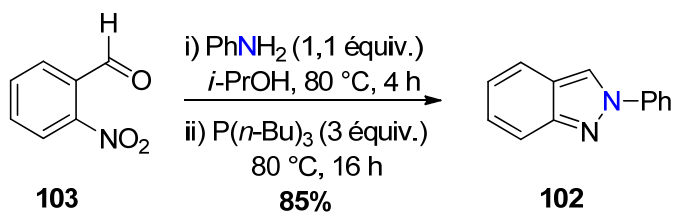
The present section, dedicated to 2H-indazoles, aims to highlight the similarity between the synthesis of these by comparison to their tautomer. Moreover, despite their lower stability, several methods have recently been developed in order to better control their synthesis. An example is the coupling of an azide with an aryl bromide followed by an *in situ* cyclization, two synthetic steps catalyzed by a copper complex (Scheme 33).<sup>89</sup>

**Scheme 33.** Formation of 2H-indazoles via a coupling of azide followed by its cyclization



By substituting the position 2 of the indazole during its formation, this reaction forces the synthesis of the less stable tautomer. Using the same strategy, it is also possible to start from 2-nitrobenzaldehyde instead of 2-bromobenzaldehyde (Scheme 34).<sup>90</sup>

**Scheme 34.** Synthesis of 2H-indazole via the formation of a nitrone

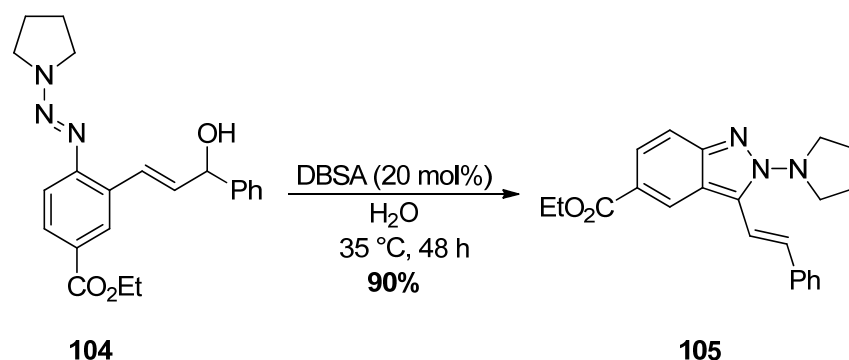


Instead of using the character at the same time nucleophilic and electrophilic of an azide, this methodology uses the same trick by using a nitro group, here proposed by the

auteurs comme étant un précurseur de nitrène. On arrive donc à former le même genre de composé, mais cette fois-ci à des températures moins élevées.

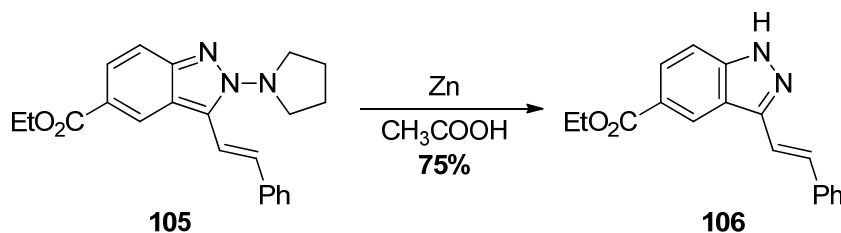
De plus, la synthèse des 2-aminoindazoles est aussi possible à partir de précurseurs comportant déjà une amine substituée. En 2013, un bel exemple a été démontré par le Pr Ren et son groupe en utilisant une réaction de substitution nucléophile (**Schéma 35**).<sup>91</sup>

**Schéma 35.** Formation de 2-aminoindazole par substitution nucléophile



Cette réaction permet également la réduction du lien N-N à l'aide du Zn (0) afin de mener à l'espèce 1*H*-indazole correspondante (**Schéma 36**).<sup>91</sup> Cette méthode est donc une excellente stratégie pour accéder à des 3-alcénylindazoles.

**Schéma 36.** Réduction d'un lien N-N et formation de 3-alcénylindazole

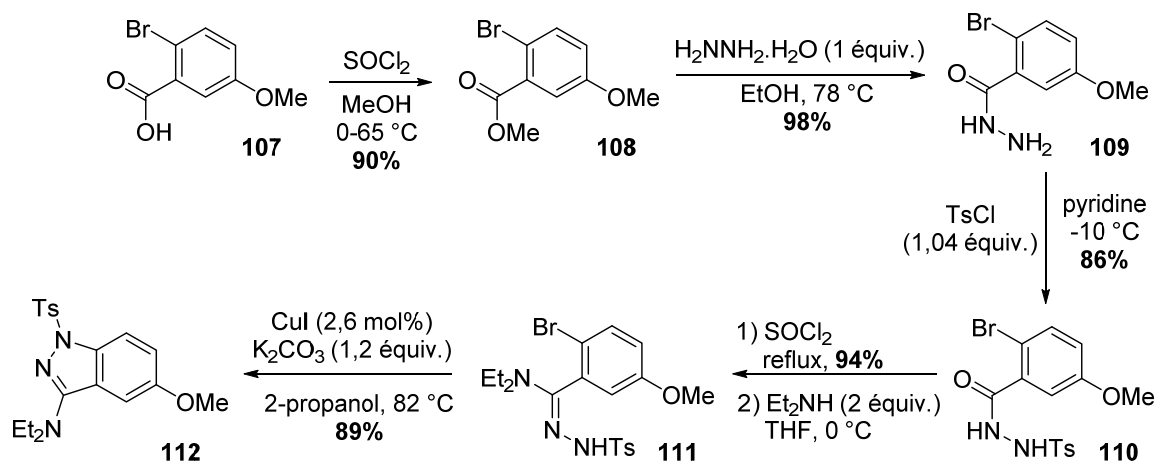


#### 4.1.4 Synthèse des 3-aminoindazoles

Contrairement à la famille générale des indazoles, peu de méthodes ont été développées pour la synthèse des 3-aminoindazoles. L'installation de ces trois azotes positionnés sur seulement quatre atomes constitue un défi synthétique appréciable. Pour bien comprendre l'évolution de la synthèse de ces composés, il est important d'analyser la voie synthétique classique empruntée par plusieurs compagnies pharmaceutiques (**Schéma 37**).<sup>92</sup>

Cette stratégie de synthèse est utilisée pour accéder aux azotes trisubstitués en position 3, les dérivés 3-aminoindazoles les plus difficiles à obtenir. La force de cette synthèse est sans contredits les rendements élevés obtenus utilisant de la chimie simple et efficace. L'étape clé de cyclisation menant au produit **112** a aussi été améliorée par le groupe du Pr Venkateswarlu en utilisant conjointement un catalyseur de palladium et de cuivre.<sup>93</sup>

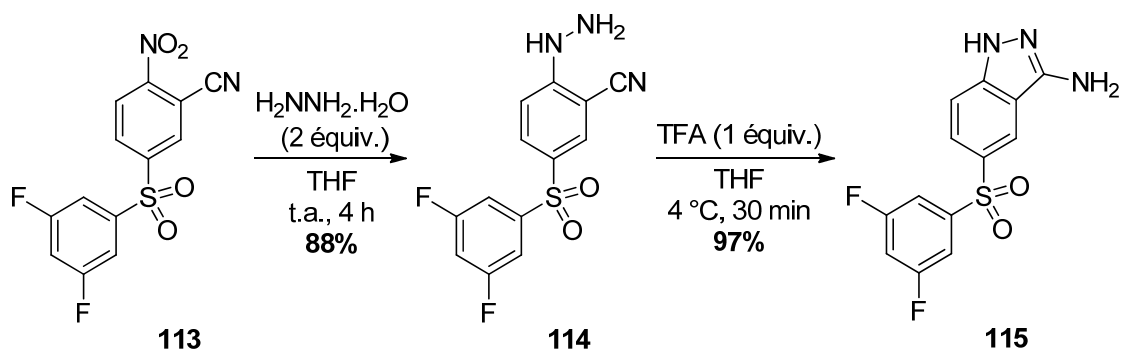
**Schéma 37.** Synthèse classique de 3-aminoindazoles en chimie médicinale



En contrepartie, cette voie synthétique demande énormément de temps parce qu'elle comporte plusieurs étapes synthétiques. De plus, il est possible de constater que le produit de départ indiqué au schéma 37 nécessite déjà d'être fonctionnalisé.

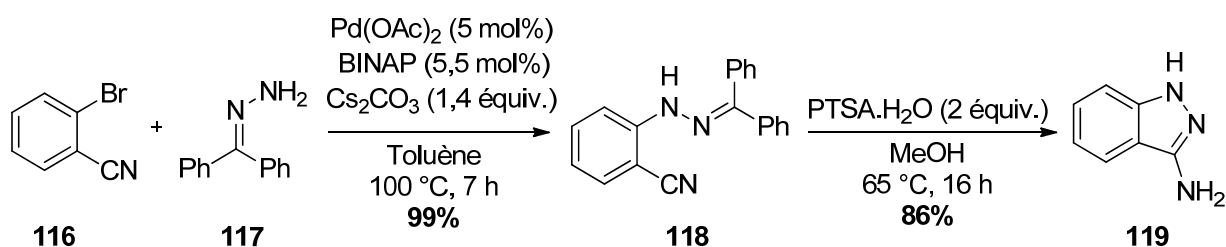
Une alternative à cette méthode a été développée en passant par la formation des 3-aminoindazoles ayant un azote monosubstitué en position 3 (**Schéma 38**)<sup>94</sup>, un intermédiaire beaucoup plus facile à obtenir.

**Schéma 38.** Synthèse de 3-aminoindazoles via un dérivé nitrobenzène



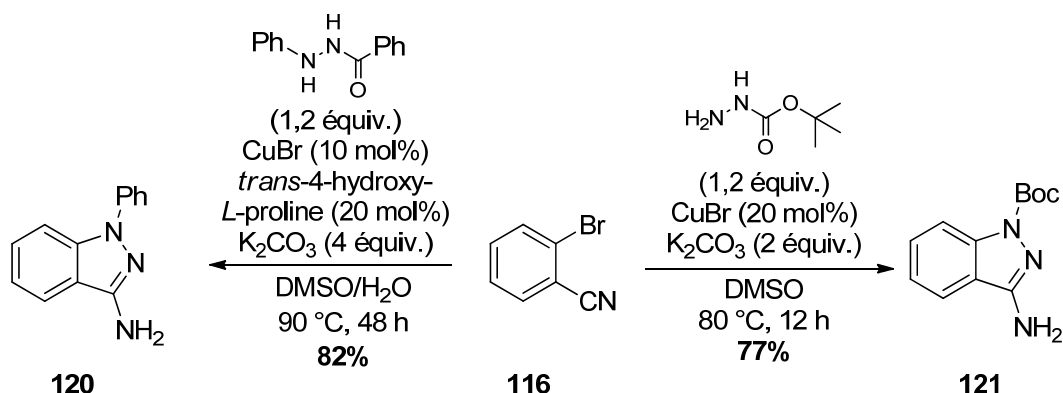
Cette procédure est caractérisée par sa simplicité et ses temps de réaction courts. Toutefois, le produit de départ est déjà fonctionnalisé et peut nécessiter quelques étapes de synthèse préalables. Pour tenter de résoudre ce problème, le groupe du Pr Fabis a développé une variante utilisant un bromure en remplacement du groupement nitro sur le benzonitrile (**Schéma 39**).<sup>95</sup>

**Schéma 39.** Synthèse du 3-aminoindazole à partir du 2-bromobenzonitrile



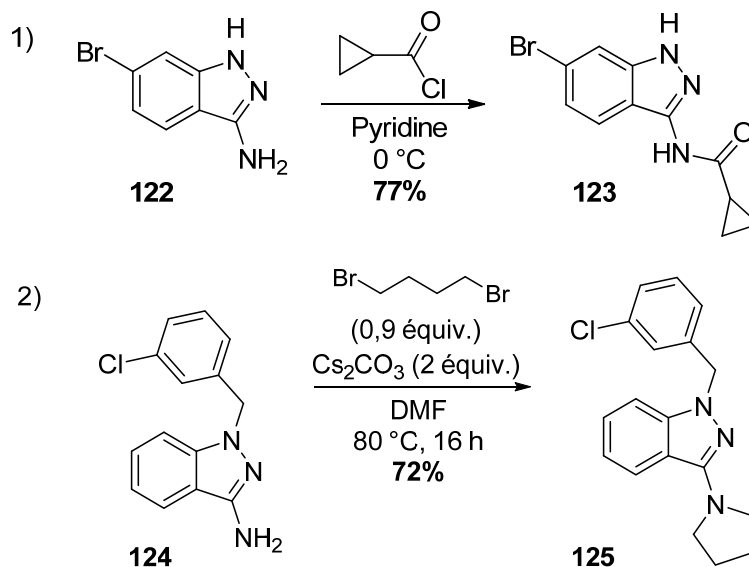
Ainsi, il devient plus facile de préparer le produit de départ menant à la formation du 3-aminoindazole. De plus, il a été possible de développer une stratégie pouvant effectuer la déprotection de l'hydrazone **118** *in situ* lors de la cyclisation. L'azote en position 1 n'étant pas protégé, il faudra cependant une étape de protection supplémentaire afin d'effectuer une substitution quelconque sur l'azote en position 3. En effet, l'azote faisant partie du cycle est plus nucléophile et réagit généralement plus rapidement en présence d'un électrophile que celui à la position 3. De façon à rendre la synthèse de dérivés de 3-aminoindazoles plus expéditive, le groupe du Pr Ma a travaillé sur une méthodologie similaire. Leur approche consiste à effectuer le couplage d'un hydrazide en présence d'un catalyseur de cuivre suivi d'une cyclisation en un seul pot (**Schéma 40**)<sup>96</sup>. Il est ainsi possible d'obtenir, en une seule étape, le produit 3-aminoindazole déjà substitué en position 1 avec un carbamate ou un aromatique.

**Schéma 40.** Formation de 3-aminoindazole en un seul pot



La principale limitation de cette méthode se situe dans la substitution post-cyclisation de l'azote en position 3. En effet, celui-ci étant peu nucléophile, des électrophiles forts sont nécessaires pour le faire réagir. Sans disposer d'une méthode générale pour le faire, quelques exemples ont été rapportés par des chimistes œuvrant en chimie médicinale (Schéma 41).<sup>97,75b</sup>

**Schéma 41.** Exemples de substitutions nucléophiles d'un 3-aminoindazole

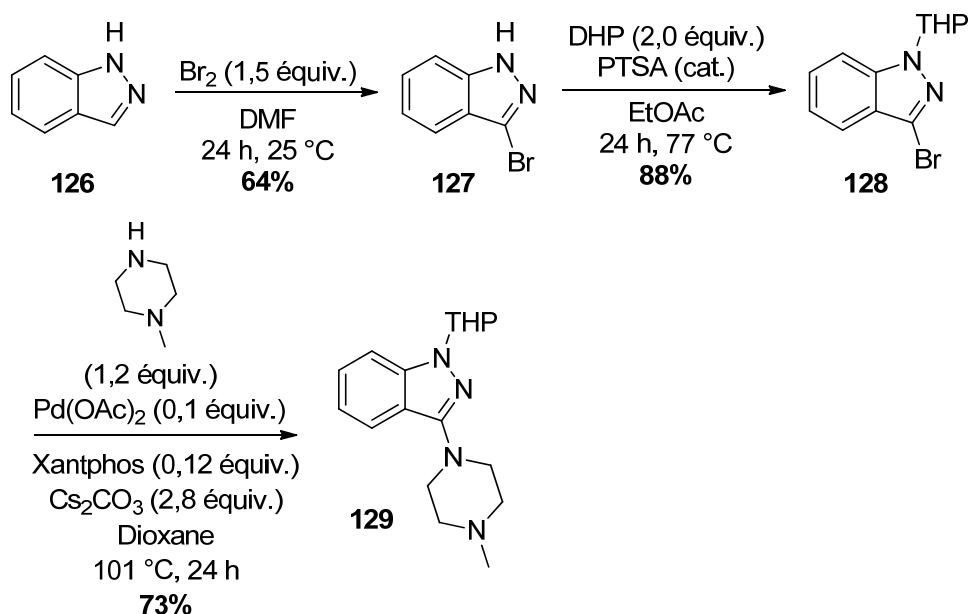


L'exemple 1 constitue d'ailleurs une des rares réactions ayant une sélectivité pour l'addition sur l'azote en position 3. Ceci peut être expliqué par deux effets combinés. Premièrement, l'effet électro-attracteur du brome sur l'azote en position 1 diminue la nucléophilicité de ce dernier. Deuxièmement, l'encombrement stérique supérieur de l'azote à

la position 1 défavorise celui-ci face à l'attaque d'un électrophile encombré. Plus généralement, ce genre de réaction mène à un mélange de produits.

En résumé, il s'agit d'une méthode peu pratique pour la synthèse d'indazoles substitués par un azote tertiaire en position 3. Une approche préférable consiste à installer l'azote substitué directement sur l'indazole préformé. Une telle procédure a été développée il y a quelques années en utilisant un couplage C-N de Buchwald-Hartwig (**Schéma 42**).<sup>98</sup>

**Schéma 42.** Accès direct à des indazoles possédant une amine trisubstituée en position 3



Cette séquence de trois réactions est probablement la méthode existante pour la synthèse d'indazoles possédant une amine tertiaire en position 3, qui est la plus versatile. Cependant, il faut noter que le noyau indazole constitue le substrat de départ. De plus, les trois réactions impliquées requièrent généralement des temps réactionnels de plusieurs heures, ce qui en fait une méthode assez lente. Les rendements obtenus pour les étapes de bromination et de couplage catalysé par un complexe de palladium sont également très dépendants du substrat.

En résumé, aucune voie synthétique n'est actuellement disponible afin de pouvoir obtenir des indazoles ayant des azotes trisubstitués en position 3 de façon rapide, efficace et générale. Il devient donc important d'avoir accès à une méthode répondant à ces critères.



Notre groupe de recherche a donc déployé des efforts afin de développer une telle méthodologie.

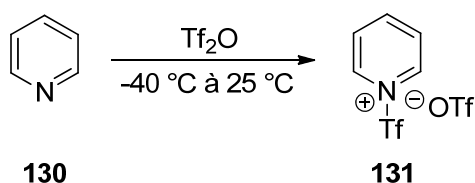
## 4.2 Activation d'amides avec l'anhydride triflique

### 4.2.1 Activation d'amides secondaires

Les amides sont des groupements fonctionnels stables et très peu électrophiles. En effet, la donation électronique de l'azote dans le carbonyle diminue grandement l'électrophilie de l'amide.<sup>99</sup> Ceci explique pourquoi il est nécessaire d'activer un amide avec un électrophile fort afin de le rendre susceptible à une attaque nucléophile. Depuis près d'un siècle, plusieurs agents activant ont été développés pour une multitude d'applications.<sup>100</sup> Cependant, l'anhydride triflique est devenu la référence en termes d'activation d'amide en raison de son impressionnante réactivité et chimiosélectivité. Tout d'abord, l'accent sera porté sur l'activation d'amides secondaires puisqu'elle a été étudiée en profondeur.

De façon à mieux apprécier les différentes utilisations de l'anhydride triflique, il est essentiel de bien comprendre son mécanisme d'activation. Michel Grenon, durant ses travaux de doctorat dans notre groupe de recherche, a exploré le mécanisme d'activation des amides avec l'anhydride triflique et la pyridine (**Schéma 43**).<sup>101</sup>

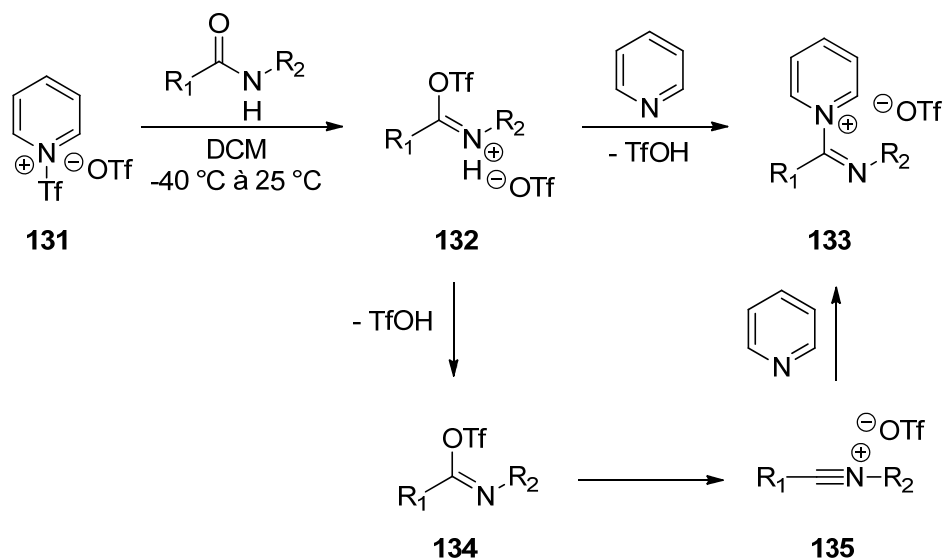
**Schéma 43.** Réaction entre l'anhydride triflique et la pyridine



Après avoir prouvé que l'agent activant était en réalité le triflate de *N*-trifloylpyridinium **131** lorsque l'on utilise de la pyridine, il a été démontré que ce dernier réagit quantitativement pour former un sel de pyridinium stable (**Schéma 44**).<sup>101</sup> Ces études mécanistiques ont été effectuées avec 3 équivalents de pyridine et 1,2 équivalent d'anhydride triflique par rapport à l'amide. Dans ces conditions, l'intermédiaire **132** n'a jamais pu être observée, ce qui indique la rapidité de la réaction avec la pyridine en excès. De plus, deux possibilités mécanistiques peuvent être considérées pour la formation de l'ion pyridinium **133**,

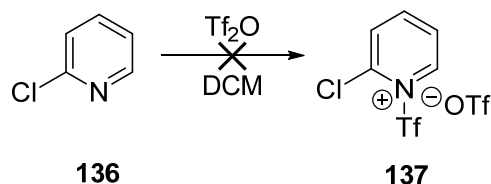
soit par une substitution nucléophile sur un groupement acyle standard ou par un mécanisme d'élimination-addition passant par un intermédiaire nitrilium **135**.

**Schéma 44.** Réaction entre un amide et le triflate de *N*-trifloylpyridinium



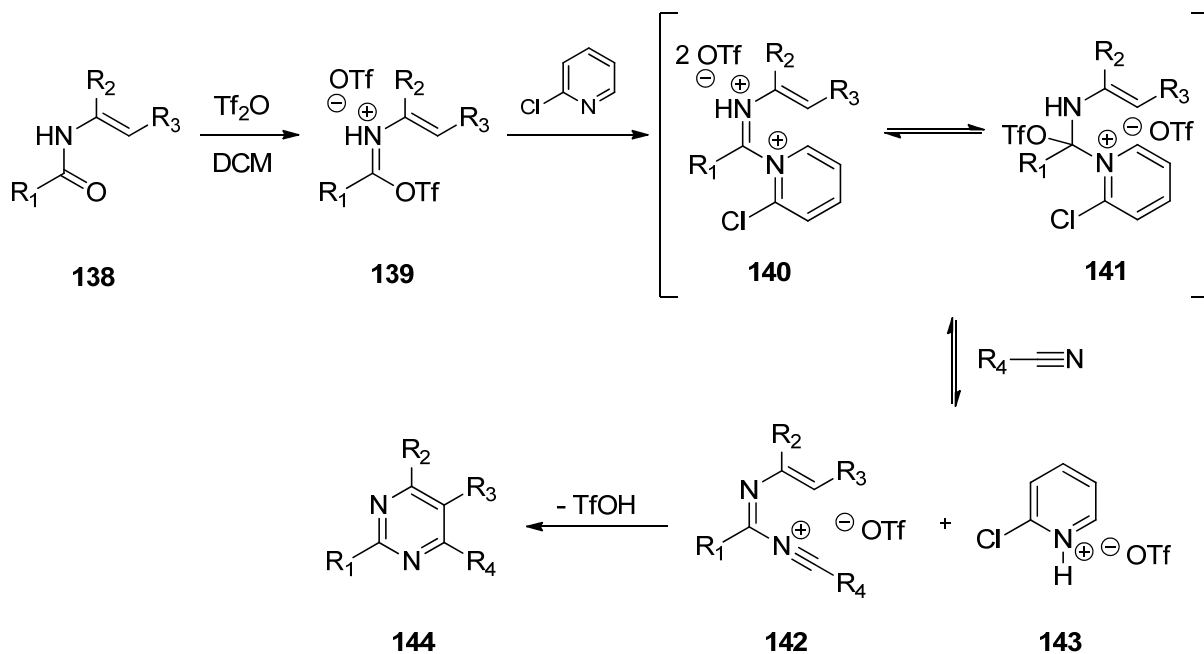
Plusieurs méthodologies ont par la suite été développées utilisant d'autres dérivés de pyridine comme base lors d'activations d'amides. La 2-chloropyridine a souvent été préférée en raison de sa réactivité peu nucléophile et peu basique.<sup>102</sup> Le groupe du Pr Movassaghi a étudié la différence du mécanisme d'activation entre la pyridine et la 2-chloropyridine.<sup>103</sup> Une première différence importante a été la découverte que la 2-chloropyridine n'était pas suffisamment nucléophile pour réagir avec l'anhydride triflique (**Schéma 45**).<sup>103</sup>

**Schéma 45.** Absence de réaction entre l'anhydride triflique et la 2-chloropyridine



La formation de pyrimidine a été choisie pour illustrer le mécanisme de l'activation d'amides en présence de cette base (**Schéma 46**).<sup>103</sup>

#### Schéma 46. Mécanisme de la formation de pyrimidines



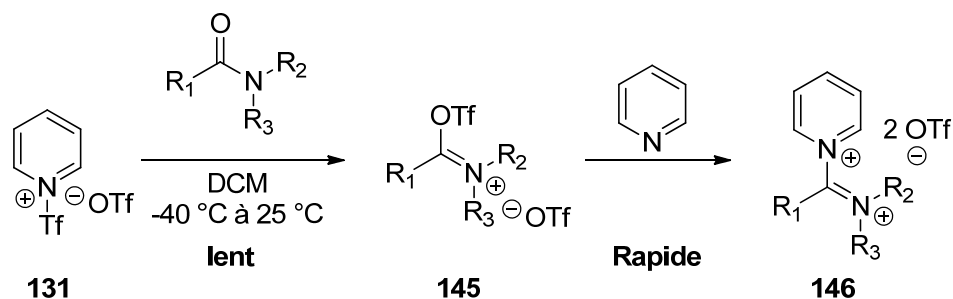
Tout d'abord, puisque la 2-chloropyridine ne réagit pas avec l'anhydride triflique, ce dernier est donc l'agent de triflation qui réagit directement avec l'amide. Ensuite, il a été démontré que la 2-chloropyridine est en mesure de réagir avec l'amide activé pour former un sel de pyridinium dicationique qui est également en équilibre avec le sel monocationique. Par la suite, l'ajout d'un nucléophile, ici un nitrile, déplace la 2-chloropyridine protonnée pour former l'intermédiaire nitrilium **142**. Selon les auteurs,<sup>103</sup> l'électrophilie supérieure apportée par la 2-chloropyridine permet la réaction avec des nucléophiles moins puissants tels des nitriles. Il s'en suit ultérieurement une cyclisation produisant la pyrimidine correspondante. Il a aussi été remarqué qu'un excès de 2-chloropyridine avait un effet d'inhibition sur la réaction alors que l'ajout d'une plus grande quantité du nitrile avait quant à lui un effet bénéfique. Ces résultats sont en accord avec le mécanisme proposé voulant que la formation de **143** soit en équilibre. Tout en gardant ces informations en tête, il serait maintenant utile d'essayer de comprendre le fonctionnement de l'activation d'un amide tertiaire.

#### 4.2.2 Activation d'amides tertiaires

L'activation d'amides tertiaires, bien que moins étudiée que celle des amides secondaires, a suscité beaucoup d'intérêt dans la littérature.<sup>104</sup> En 2001, Michel Grenon a

également exploré les différences de mécanismes associés à l'activation d'un amide tertiaire. Une des premières observations qu'il a pu effectuer a été que les amides tertiaires étaient beaucoup plus lents à réagir avec un triflate de *N*-trifloylpyridinium **131** (Schéma 47).<sup>101</sup> En effet, il a été rapporté qu'une durée de 4 h était nécessaire pour la conversion complète du diéthylbenzamide en son sel de pyridinium **146** correspondant. Encore une fois, l'intermédiaire **145** n'a pu être observé en raison de sa conversion rapide en sel de pyridinium.

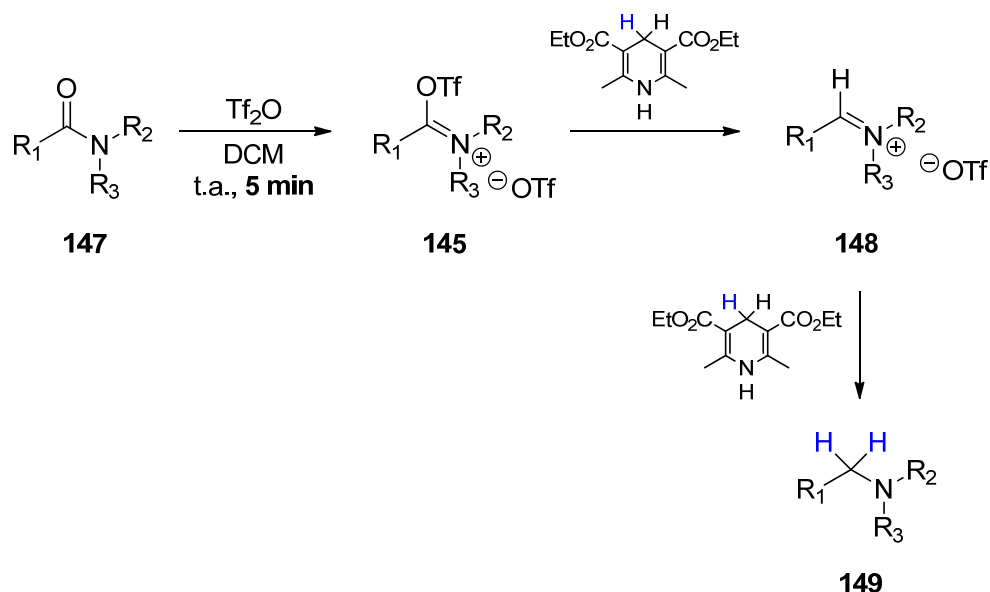
**Schéma 47.** Activation d'amide tertiaire en présence de pyridine



À la lumière de ces résultats, une façon d'accélérer l'activation d'amides tertiaires serait de ne pas utiliser la pyridine comme base afin de ne pas former le triflate de *N*-trifloylpyridinium **131**. La logique derrière cette hypothèse est que la pyridine, ayant un pK<sub>a</sub> de 5,25, est vraisemblablement un moins bon groupe partant qu'un triflate, ayant un pK<sub>a</sub> d'environ -13.<sup>105</sup> Ainsi, l'utilisation de l'anhydride triflique comme agent de triflation devrait accélérer la réaction puisqu'il s'agit d'un meilleur électrophile. Cette hypothèse a été vérifiée dans notre groupe de recherche par Guillaume Barbe dans la réduction d'amides tertiaires utilisant l'ester de Hantzsh (HEH) (Schéma 48).<sup>106</sup>

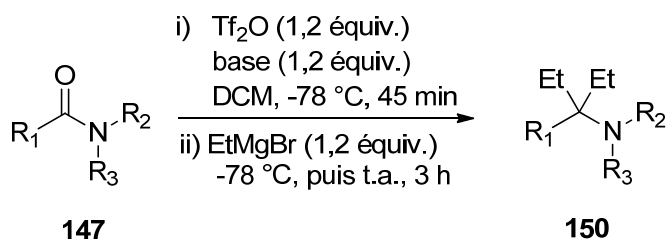
Comme supposée, l'activation d'amides s'est révélée beaucoup plus rapide (seulement 5 minutes ont été nécessaires) sans l'ajout de pyridine. De plus, même si une espèce dicationique n'est formée à aucun moment lors de la réaction, l'amide activé **145** s'est révélé amplement électrophile pour réagir avec le HEH, un nucléophile très faible.<sup>107</sup> Seulement une heure de réaction à la température ambiante a été nécessaire pour faire réagir plusieurs amides.<sup>105</sup>

**Schéma 48.** Réduction d'amides tertiaires sans pyridine



En 2013, le groupe du Pr Huang a développé une réaction d'alkylation réductive d'amides tertiaires utilisant cette fois une base. De façon surprenante, ils ont démontré que l'utilisation d'une base pouvait grandement améliorer le rendement de leur réaction (**Tableau 8**).<sup>108</sup> Il est possible de constater une importante augmentation du rendement lorsque la 2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBMP) est utilisée. Les chercheurs ont malheureusement été incapables de proposer un mécanisme expliquant cette surprenante amélioration.

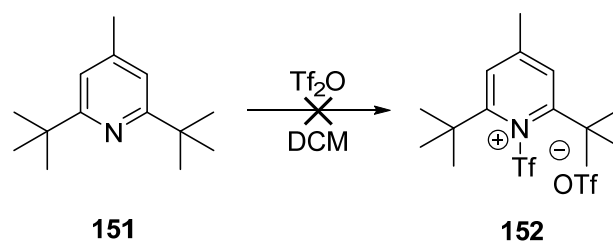
**Tableau 8.** Alkylation réductive d'amides tertiaires



Entrée	Base	Rendement (%)
1	pyridine	20
2	-	63
3	DTBMP	87

Un élément important de réflexion est qu'il a été démontré que la DTBMP est trop encombrée pour former un intermédiaire triflate de *N*-trifloylpyridinium (**Schéma 49**).<sup>109</sup> L'agent de triflation était donc l'anhydride triflique et la vraie contribution de la DTBMP reste inconnue. Malgré tout, plusieurs travaux ont été publiés avec cette base pour l'activation d'amides tertiaires.<sup>104a,b,d-f</sup>

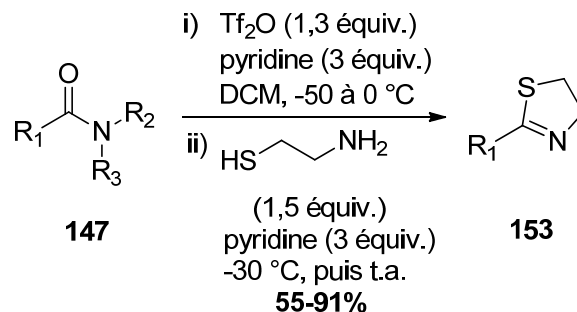
**Schéma 49.** Réaction entre l'anhydride triflique et la DTBMP



### 4.1.3 L'activation d'amides dans la synthèse d'hétérocycles

Maintenant que les renseignements principaux quant aux mécanismes impliqués lors de l'activation d'un amide avec l'anhydride triflique ont été présentés, un survol de l'utilisation de cette technique dans la formation d'hétérocycles est de mise. Notre groupe de recherche a été dans les premiers à s'intéresser à ce domaine en effectuant la synthèse de thiazolines (**Schéma 50**).<sup>110</sup>

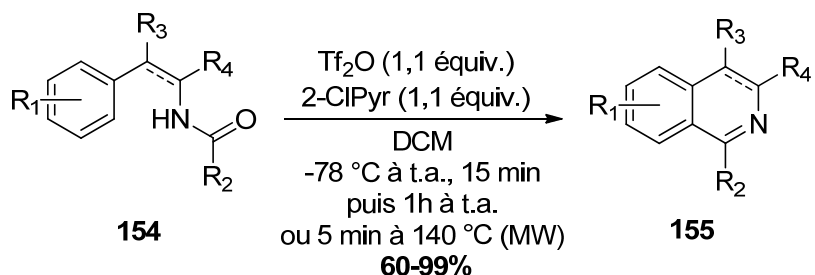
**Schéma 50.** Synthèse de thiazolines via l'activation d'amides



Par la suite, plusieurs méthodologies ont été développées en utilisant des alternatives à la pyridine comme base. Par exemple, le groupe du Pr Movassaghi a développé une méthode de synthèse des isoquinolines et des  $\beta$ -carbolines, en utilisant la 2-chloropyridine comme base

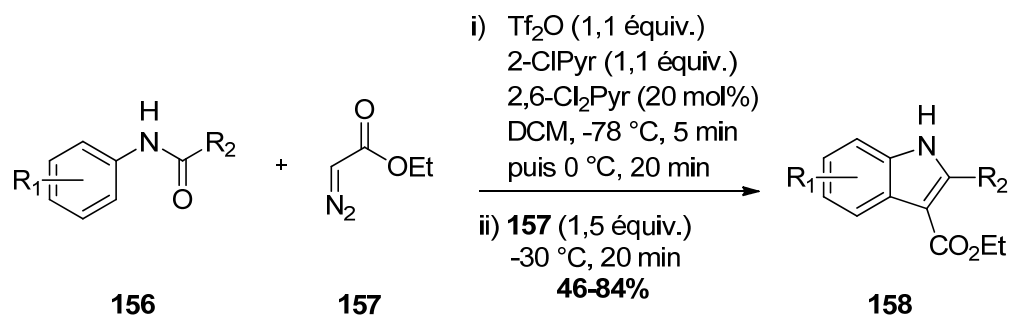
(Schéma 51).<sup>111</sup> Pour effectuer cette réaction, les chercheurs ont utilisé un réacteur aux micro-ondes afin d'accéder à des températures élevées durant une courte période de temps.

**Schéma 51.** Synthèse d'isoquinolines et de  $\beta$ -carboline via l'activation d'amides



La même année, un autre groupe de recherche a développé une méthodologie pour la synthèse d'indoles à partir de *N*-arylamides (Schéma 52).<sup>112</sup>

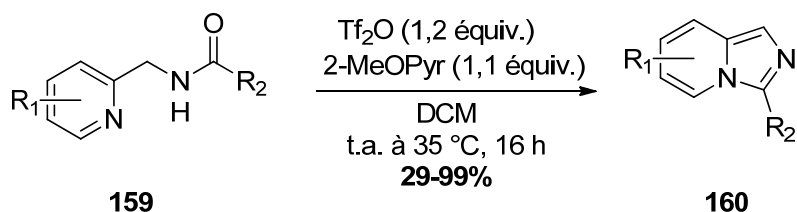
**Schéma 52.** Synthèse d'indoles via l'activation d'amides



Cette procédure a la particularité d'utiliser une quantité catalytique de 2,6-dichloropyridine. Il a été postulé que celle-ci augmentait l'électrophilie de l'amide activé et permettait ainsi au diazoacétate, un nucléophile faible, de réagir plus rapidement.

Finalement, un exemple récent d'utilisation de l'anhydride triflique dans la synthèse d'hétérocycle a été développé dans notre groupe de recherche par Guillaume Pelletier. Ses travaux ont mené à la synthèse d'imidazo[1,5-*a*]azines (Schéma 53).<sup>113</sup> Contrairement à la majorité des réactions impliquant une activation d'amides par l'anhydride triflique, celle-ci a nécessité un temps réactionnel de plusieurs heures pour pouvoir obtenir un rendement optimal. Par ailleurs, une large étendue réactionnelle a été explorée pour la formation de cette structure hétérocyclique.

**Schéma 53.** Synthèse d'imidazo[1,5-*a*]azines via l'activation d'amides



Il est difficile de rendre justice à la contribution de l'anhydride triflique dans la synthèse d'hétérocycles avec seulement quelques exemples. Cependant, son utilisation a été grandement étudiée et continue d'être un outil prisé dû à ses avantages exploitables dans le développement de structures biologiquement actives.<sup>114</sup>

### 4.3 L'activation de liens C–H dans la synthèse d'hétérocycles

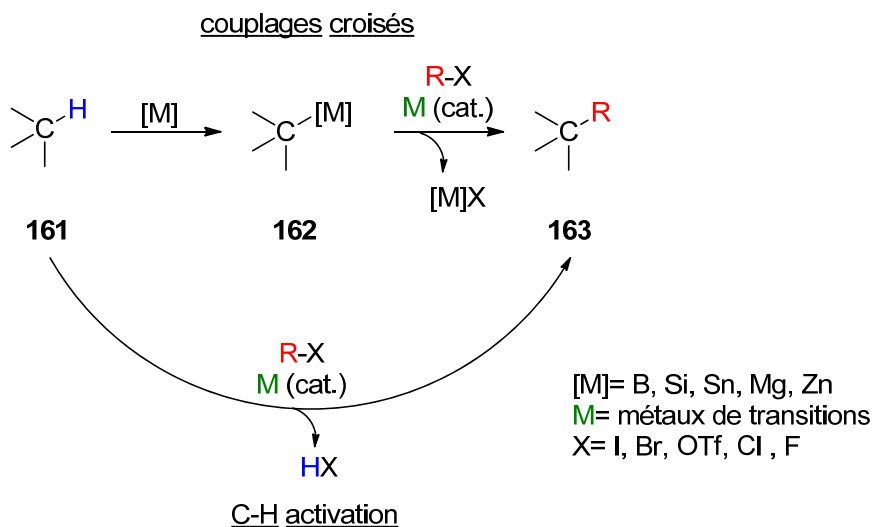
#### 4.3.1 Présentation et utilités

L'activation de liens C–H, ou fonctionnalisation de liens C–H, peut être décrite par le remplacement de lien C–H fort avec un lien plus faible, plus fonctionnalisé ou plus réactif.<sup>115</sup> L'activation de liens C–H est devenue très populaire depuis quelques années en raison de ses nombreux avantages. Tout d'abord, elle peut être appliquée en accord avec les principes de la chimie verte en utilisant la catalyse afin de diminuer la génération de déchets par économie d'atomes. L'utilisation de la catalyse peut aussi contribuer à réduire l'utilisation de produits toxiques, dispendieux ou très réactifs. Rappelons aussi que l'activation de liens C–H a comme but principal de ne pas requérir la pré-fonctionnalisation de la molécule de départ (**Schéma 54**).<sup>116</sup> De cette façon, cette dernière est plus facilement accessible et le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse d'un produit peu être diminué, sauvant déchets, temps et argent.

Ensuite, les liens C–H sont très nombreux dans la plupart des molécules organiques et sont souvent les liens les plus facilement accessibles. Des réactions impliquant ces derniers peuvent également mener à la formation de nouvelles déconnexions qui ne sont pas facilement accessibles par d'autres méthodes.



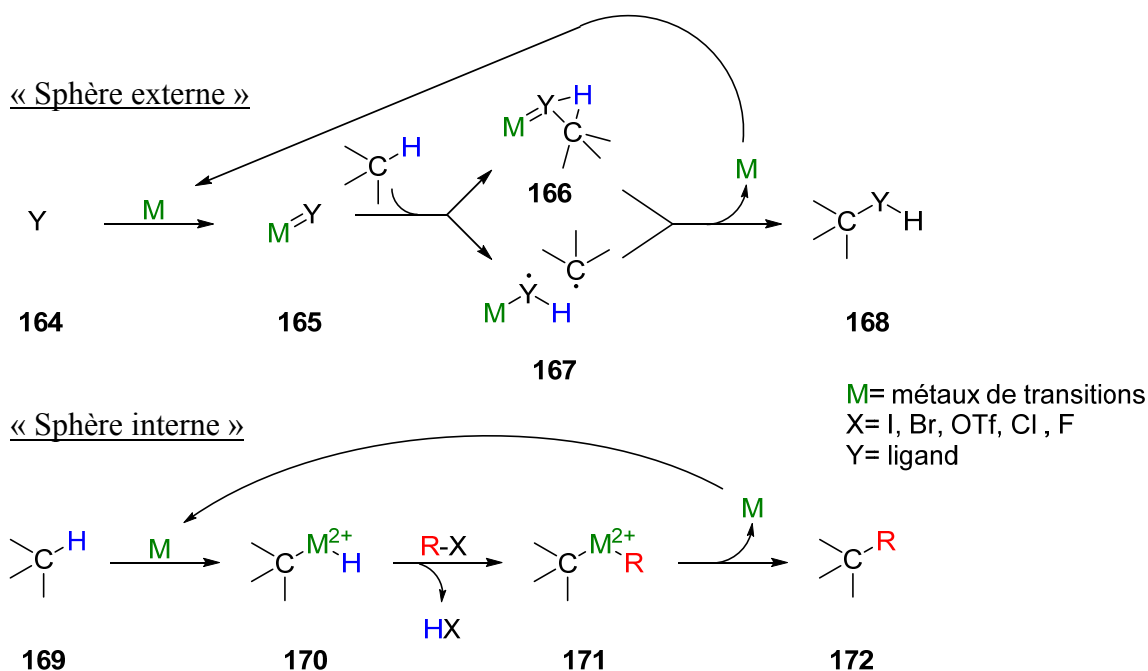
**Schéma 54.** Comparaison entre l'activation de liens C–H et les couplages croisés



L'activation de liens C–H comporte cependant des défis d'envergure. En effet, un lien carbone-hydrogène est peu polarisé et très stable, et comporte une barrière d'énergie d'activation très grande pour être brisé (55 kJ/mol pour le méthane)<sup>117</sup>. On peut ensuite prévoir des problèmes de chimiosélectivité avec des groupements fonctionnels plus réactifs ailleurs dans la molécule. Finalement, la régiosélectivité est également un problème dans l'activation de liens C–H puisqu'il y a souvent plusieurs liaisons C–H dans une molécule organique et une discrimination parmi elles peut être difficile.

La fonctionnalisation directe de liens C–H peut être représentée par deux mécanismes différents. Un mécanisme de « sphère interne » implique le bris d'une liaison C–H afin de former une espèce organométallique où l'atome de carbone sera directement rattaché au métal. Un réactif externe peut alors être ajouté (si la réaction est intermoléculaire) pour déplacer le métal et former un nouveau produit fonctionnalisé. De son côté, un mécanisme de « sphère externe » dépend de l'interaction du substrat avec un ligand coordonné au métal. Ce ligand ou bien s'insère dans le lien C-H, via un processus concerté, ou bien réalise l'abstraction d'un hydrogène, suivi par une recombinaison des deux espèces, selon un processus radicalaire (Schéma 55).<sup>118</sup> Dans le présent document, l'attention sera uniquement portée sur les activations de liens C–H par « sphère interne ».

**Schéma 55.** Comparaison entre un mécanisme d'activation de liens C–H par sphère interne et externe



Les procédés impliquant l'activation d'un lien C–H ont été étudiés énormément dans les cinquante dernières années et sont de plus en plus nombreux. Pour cette raison, seuls les processus comportant un azote comme nucléophile, que l'on appellera aminations de liens C–H, seront survolés.

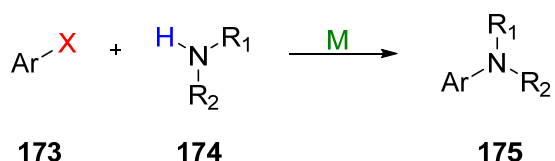
### 4.3.2 Réactions d'amination de liens C–H

La formation de liens carbone-azote est très recherchée en raison de la grande prépondérance des composés azotés dans les molécules naturelles de type alcaloïdes et dans les molécules d'intérêt pharmaceutique. La méthode la plus étudiée et la plus versatile à ce jour est l'amination de Buchwald et Hartwig (Schéma 56).<sup>119</sup> Cette extension des couplages croisés classiques utilise un atome d'azote comme nucléophile. Elle est également catalysée par un complexe de palladium 0 et implique l'insertion oxydante de ce dernier dans un lien carbone-halogène pour amorcer son cycle catalytique. Afin d'élargir l'étendue possible de la réaction d'amination de Buchwald et Hartwig à plus de substrats, plusieurs groupes de

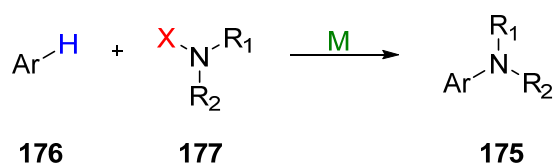
recherche ont travaillé sur l'activation de l'atome d'azote plutôt que sur celle de l'atome de carbone (**Schéma 56**).

**Schéma 56.** Comparaison de deux modes de pré-activation pour la réaction d'amination

Activation du carbone (amination de Buchwald et Hartwig)



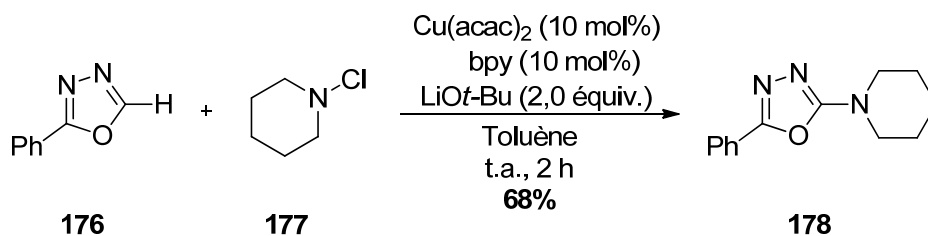
Activation de l'azote



M= métaux de transitions  
X= groupement activant

En activant un réactif azoté, il est donc possible de rendre l'azote électrophile plutôt que nucléophile et le faire réagir avec une liaison C–H, souvent considérée comme un pseudo-nucléophile. Comme le métal employé peut effectuer une insertion oxydante dans le lien N–X, aucun oxydant externe n'est nécessaire. Ceci permet généralement l'utilisation de conditions plus douces et procure une meilleure sélectivité. En 2010, le Pr Miura et son groupe ont développé une réaction de condensation des 1,2,3-oxadiazoles en utilisant cette stratégie (**Schéma 57**).<sup>120</sup>

**Schéma 57.** Condensation de 1,2,3-oxadiazole sur des chloramines

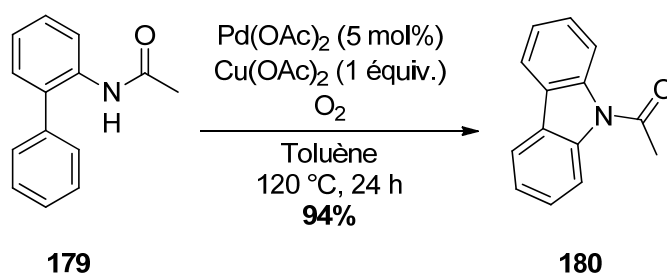


Pour ce faire, ils utilisent une chloramine afin de rendre l'azote électrophile et de faciliter la réaction d'amination. Cette réaction, catalysée par un complexe de cuivre, possède la particularité de pouvoir se faire à température ambiante. Ceci est rendu possible par la

grande acidité du proton aromatique de l'oxadiazole. Cette transformation est donc un exemple de nouvelles possibilités synthétiques qu'apporte ce genre de stratégie quant à la fonctionnalisation de molécules aromatiques.

Malgré la grande efficacité des réactions d'amination utilisant des substrats où l'azote est activé, beaucoup d'efforts ont été portés afin de développer des réactions formant des liens C-N sans pré-activation, appelée couplages croisés déhydrogénatifs. Cette méthode constituant un énorme défi, renferme des avantages évidents tels que la diminution des étapes synthétiques et une économie d'atomes améliorée. Pour effectuer une telle réaction, il est nécessaire d'ajouter un oxydant externe afin de piéger le sous-produit H<sub>2</sub> formé (ici, il s'agit d'une molécule de H<sub>2</sub> formelle). En 2005, le groupe du Pr Buchwald a utilisé cette stratégie afin de synthétiser plusieurs carbazoles (**Schéma 58**).<sup>121</sup>

**Schéma 58.** Synthèse de carbazoles par amination de liens C-H intramoléculaire

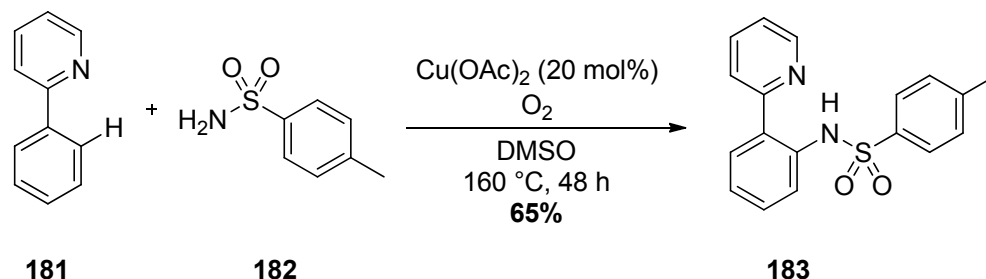


Cette réaction a été un des premiers exemples prouvant l'applicabilité du concept de couplage croisé déhydrogénatif menant à la formation de lien C-N. Cette réaction intramoléculaire est catalysée par un complexe de palladium et utilise une combinaison de cuivre (II) et d'oxygène moléculaire comme oxydant. Ce dernier à l'avantage d'être une source facilement disponible et non dispendieuse d'agent oxydant.

Des exemples intermoléculaires de couplage croisé déhydrogénatif commencent également à voir le jour. Cependant, l'applicabilité de ces réactions est souvent limitée par les conditions extrêmes nécessaires à leur réalisation. De plus, des chargements en catalyseur élevés sont généralement essentiels au bon fonctionnement de la réaction. En 2011, le Pr Nicholas et son groupe ont développé une méthodologie donnant accès au couplage entre une phénylpyridine et une tosylamine (**Schéma 59**).<sup>122</sup> Malgré le défi mécanistique énorme qui est relevé en effectuant ce genre de transformation de façon intermoléculaire, beaucoup de travail

reste à faire avant de pouvoir rendre cette approche très attrayante. En effet, peu de groupements fonctionnels peuvent tolérer ce genre de conditions (160 °C pour 48 h).

**Schéma 59.** Couplage croisé déhydrogénatif entre une phénylpyridine et une tosylamine

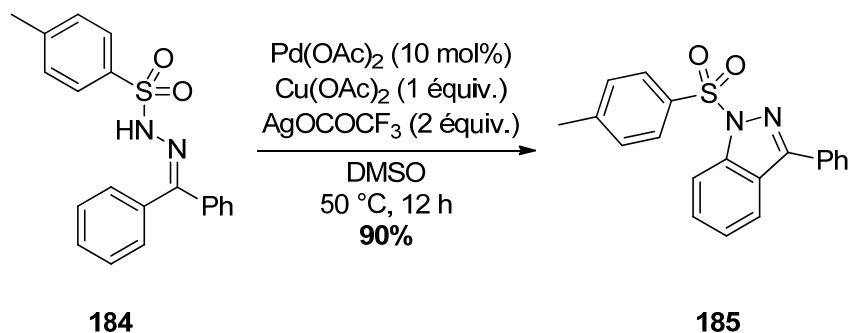


Cette méthode de fonctionnalisation ne demeure pas moins attrayante et plusieurs la voient comme une réponse à bien des problèmes synthétiques.

### 4.3.3 Formation d'indazoles par amination de liens C–H

Suivant les progrès effectués dans le domaine de l'amination de liens C–H, plusieurs méthodologies ont été développées pour la synthèse d'indazoles. Afin de mieux comprendre les bases du projet qui sera présenté au chapitre 5, les principales méthodes seront résumées ici. La première synthèse d'indazoles utilisant cette approche a été développée en 2007, grâce au travail du Pr Hiroya et son groupe de recherche (**Schéma 60**).<sup>123</sup>

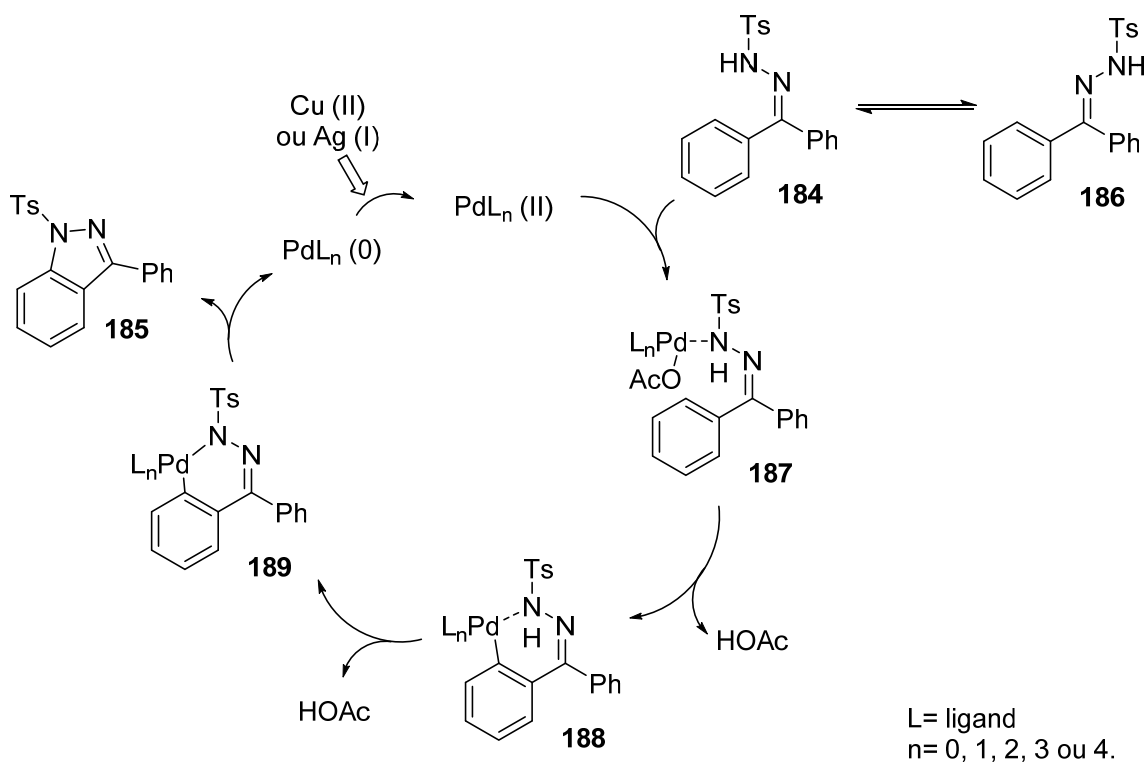
**Schéma 60.** Formation d'indazoles par amination de liens C–H catalysée par un complexe de palladium



Les chercheurs ont obtenu des indazoles via une cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe de palladium. Cette réaction s'est révélée très attrayante de par ses conditions

plutôt douces et ses bons rendements. Sans fournir d'explications précises, les auteurs mentionnent également la capacité bénéfique de combiner des sels de cuivre et d'argent comme sources d'oxydant. En l'absence de preuves mécanistiques, les chercheurs proposent un mécanisme passant par l'abstraction du lien C–H (**Schéma 61**).<sup>123</sup>

**Schéma 61.** Proposition mécanistique pour la synthèse d'indazoles catalysée au palladium

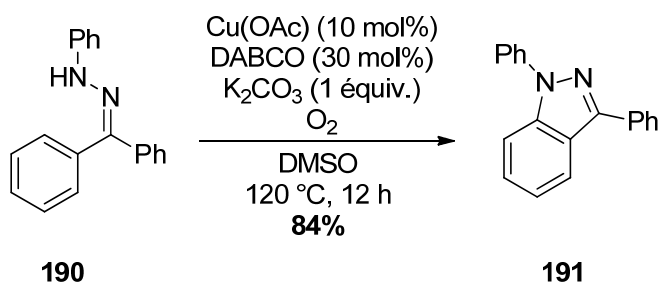


Pour ce genre de transformation, un mécanisme de métallation-déprotonation concertée<sup>124</sup> est souvent suggéré et serait envisageable ici. Sans s'avancer sur la question, les auteurs proposent l'insertion d'un lien C–H comme étape initiale. Il s'ensuit une élimination double d'acide acétique pour former le *palladacycle* **189**. Puis, une élimination réductrice mène au produit désiré et régénère un complexe de palladium (0). Ce dernier doit ensuite être oxydé en palladium (II), soit par le sel de cuivre ou le sel d'argent présent, pour boucler le cycle catalytique. Il est également intéressant de constater que les auteurs proposent un équilibre entre les formes *E* et *Z* des hydrazones **184** et **186** de départ, même si la température réactionnelle n'est que de 50 °C.

Cependant, des problèmes de chimiosélectivités importants sont apparus lorsque les deux aromatiques du dérivé de benzophénone ne sont pas identiques. Cette limitation vient donc grandement restreindre l'utilité potentielle de cette méthode.

Inspirés par ce travail, plusieurs groupes ont par la suite essayé d'effectuer cette transformation en utilisant un catalyseur moins dispendieux et moins toxique qu'un complexe de palladium tout en cherchant à élargir l'étendue réactionnelle. En 2013, le groupe de recherche du Pr Jiang a développé une alternative sans palladium en utilisant un complexe de cuivre (I) comme catalyseur (**Schéma 62**).<sup>125</sup>

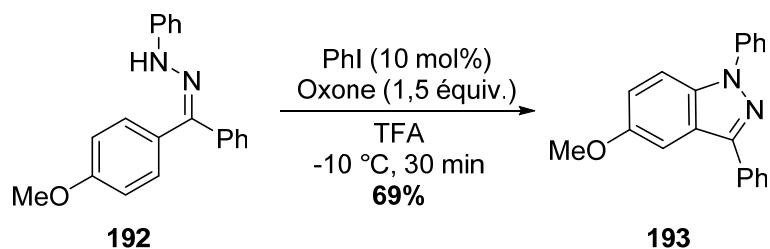
**Schéma 62.** Synthèse d'indazoles par amination de liens C–H catalysée au cuivre



Bien qu'utilisant un sel de cuivre moins dispendieux et moins toxique, cette méthodologie nécessite des températures réactionnelles plus élevées. Un autre inconvénient est qu'elle ne mène qu'à l'obtention d'un indazole ayant un aromatique sur l'azote à la position 1. Cette méthode ne permet donc pas d'obtenir un groupement protecteur commun à cette position comme c'était le cas avec le tosylo. Encore une fois, des problèmes importants de chimiosélectivité sont malheureusement rencontrés lorsque les deux aromatiques du dérivé de benzophénone sont différents.

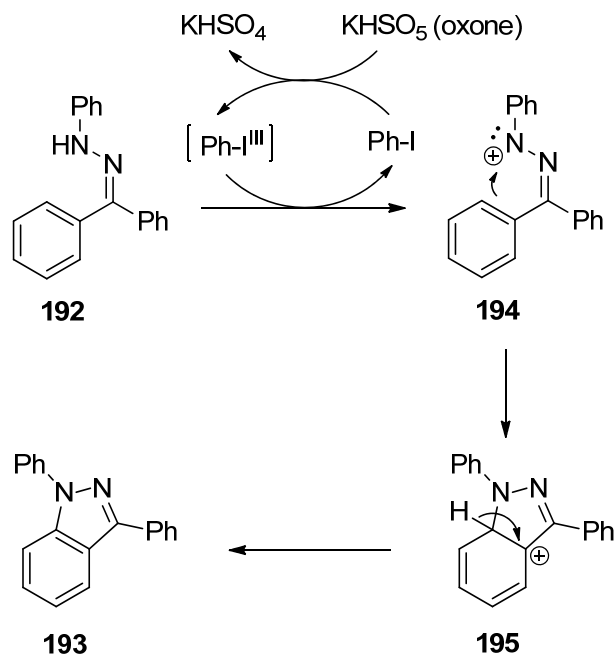
Récemment, le groupe du Pr Tanimori a réussi à développer des conditions réactionnelles n'employant pas de métaux de transitions, une amélioration du point de vue environnemental (**Schéma 63**).<sup>126</sup> Cette méthode est attrayante puisqu'elle s'effectue à basse température. Elle permet également pour la première fois de discriminer entre les deux aromatiques du dérivé de benzophénone, permettant d'avoir de bonnes chimiosélectivités pour la cyclisation.

**Schéma 63.** Formation d'indazoles par amination de liens C–H sans métal



Pour expliquer ces résultats sans la nécessité d'un métal, les auteurs proposent un mécanisme complètement différent passant par un ion nitrénium (**Schéma 64**).<sup>123</sup> Les chercheurs proposent une oxydation de l'iodobenzène par l'oxone afin d'accéder à une espèce d'iode (III) hypervalent. Cette dernière servirait à oxyder le produit de départ afin de produire l'intermédiaire nitrénium. Une cyclisation intramoléculaire de cette espèce, suivie d'une abstraction de proton donnerait le produit final. Malheureusement, cette réaction ne fonctionne toujours pas en présence de groupement autre qu'un aromatique sur l'azote en position 1 de l'indazole, ce qui limite son applicabilité.

**Schéma 64.** Proposition mécanistique pour la synthèse d'indazoles de Tanimori



Quelques méthodes présentes dans la littérature utilisent quant à elles une stratégie utilisant un bris homolytique du lien N-H.<sup>127</sup> Ces approches radicalaires ne seront pas



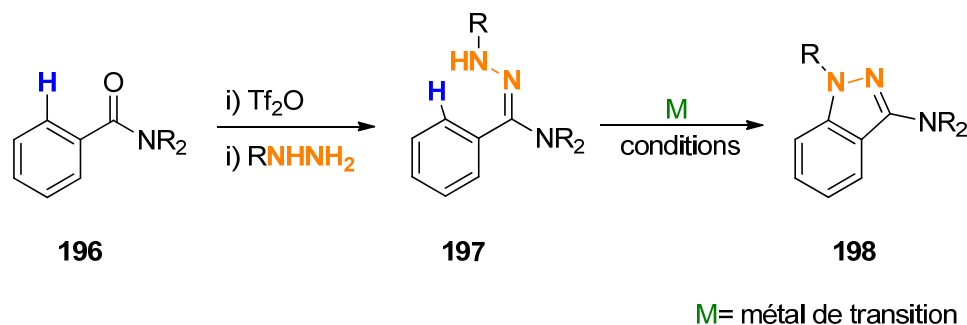
discutées ici, mais apportent une autre dimension à considérer parmi les possibilités de formations d'indazoles par activation de lien C-H.

# Chapitre 5 : Développement d'une méthodologie pour la synthèse de 3-aminoindazoles

## 5.1 Présentation de la stratégie

Après avoir pris conscience du besoin présent dans la littérature pour une synthèse plus rapide et plus efficace des 3-aminoindazoles, une stratégie a été établie pour le développement d'une nouvelle méthodologie. Pour répondre à ces besoins, il a été envisagé de combiner les avantages liés à l'activation d'amides à l'aide de l'anhydride triflique avec ceux de l'activation de liens C–H, deux domaines très étudiés dans notre groupe de recherche.<sup>128,129</sup> Pour la synthèse des 3-aminoindazoles, des amides aromatiques simples ont été imaginés comme substrats de départ (**Schéma 65**).

**Schéma 65.** Stratégie envisagée pour la synthèse des 3-aminoindazoles



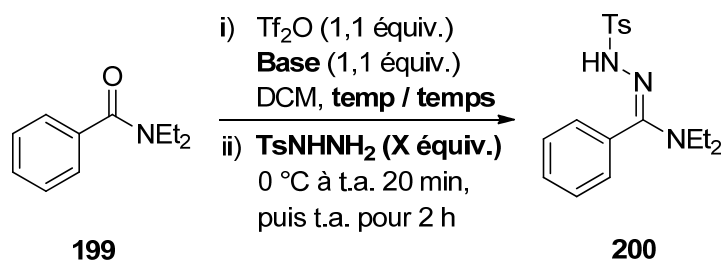
Cette approche permettrait ainsi la synthèse de dérivés 3-aminoindazoles en seulement deux étapes. De plus, si un dérivé de benzamide plus complexe est désiré, une simple amidation, par un couplage de type peptidique par exemple, peut être réalisée à partir de l'acide benzoïque correspondant. L'activation du dérivé de benzamide par l'anhydride triflique permettrait la formation des hydrazonamides **197** en utilisant une simple hydrazine comme nucléophile. Ayant l'hydrazonamide en main, il sera ensuite possible d'effectuer une réaction d'activation de liens C–H en formant la 3-aminoindazole désirée par une cyclisation intramoléculaire.

Cette proposition synthétique serait le moyen le plus rapide et le moins dispendieux d'obtenir un dérivé 3-aminoindazole comportant un azote trisubstitué en position 3. Cependant, sa réalisation représente un grand défi et l'optimisation des deux réactions a été basée sur les précédents similaires discutés au chapitre 4.

## 5.2 Activation d'amides à l'aide de l'anhydride triflique

La *N,N*-diéthylbenzamide **199** a été choisie comme produit de départ pour l'optimisation de l'activation de l'amide avec l'anhydride triflique. Ce choix a été effectué en raison de la simplicité de l'aromatique ainsi que de l'encombrement stérique moyen sur l'azote qui a été jugé représentatif d'une grande proportion d'amides aromatiques. Ensuite, le choix de l'hydrazine s'est arrêté sur la tosylhydrazide. Ce choix s'est basé sur l'avantage que procurerait le groupement protecteur tosyloxy par rapport à un groupement aromatique pour une fonctionnalisation subséquente. De plus, le tosyloxy servira à baisser le  $pK_a$  du lien N-H, ce qui devrait faciliter la cyclisation à la prochaine étape. Puisque les amides tertiaires sont connus pour pouvoir être activés par l'anhydride triflique en l'absence de base, il a été décidé de commencer avec ces conditions (**Tableau 9**).

**Tableau 9.** Premiers essais d'optimisation sur l'activation d'amides

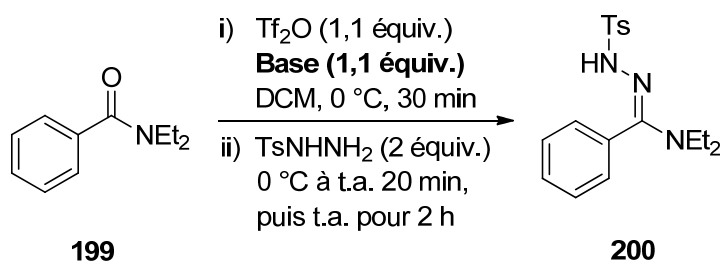


Entrée	Base (équiv.)	TsNHNH <sub>2</sub> (équiv.)	Température (°C) / temps d'activation	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	-	2	0 / 30 min	31
2	-	2	0 – t.a. / 5 min	39
3	-	2	0 – t.a. / 30 min	31
4	2-Fpyr (1.1)	2	0 / 30 min	57
5	2-Fpyr (1.1)	5	0 / 30 min	56

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

En utilisant deux équivalents de tosylhydrazide comme nucléophile, un rendement de 31% a été observé (entrée 1). Il a cependant été rapidement noté que l'ajout de 2-fluoropyridine améliorait significativement le rendement de la réaction (entrée 4). Un seul précédent a été trouvé dans la littérature utilisant la 2-fluoropyridine comme base dans l'activation d'amides tertiaire,<sup>104b</sup> la DTBMP étant généralement utilisée. Puisqu'il nous apparaissait attrayant de développer notre méthodologie avec une base moins dispendieuse que la DTBMP, un criblage de pyridines ortho substituées a été effectué (**Tableau 10**).

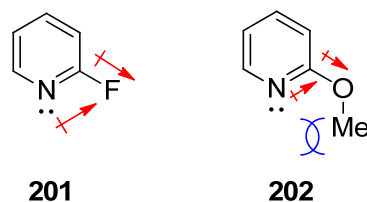
**Tableau 10.** Criblages de différentes bases ortho substituées



Entrée	Base	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	2,6-Lutidine	38
2	2,4,6-Collidine	40
3	2-Chloropyridine	50
4	2-Méthoxypyridine	74
5	2,6-Dichloropyridine	43
6	2-Bromopyridine	55

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Toutes les bases utilisées ont eu un impact positif sur le rendement de la réaction vis-à-vis du 31% obtenu sans base (tableau 10, entrée 1). Cependant, une seule a permis d'améliorer le rendement par rapport à l'utilisation de la 2-fluoropyridine (tableau 10, entrée 4), soit la 2-méthoxypyridine avec un rendement de 74% (entrée 4). À ce stade, nous n'avons aucune certitude quant à la raison de l'amélioration procurée par cette base. Cependant, la caractéristique commune des deux meilleures bases obtenues, soit la 2-fluoropyridine et la 2-méthoxypyridine, est la très faible nucléophilie de celles-ci (**Figure 13**).<sup>130</sup>

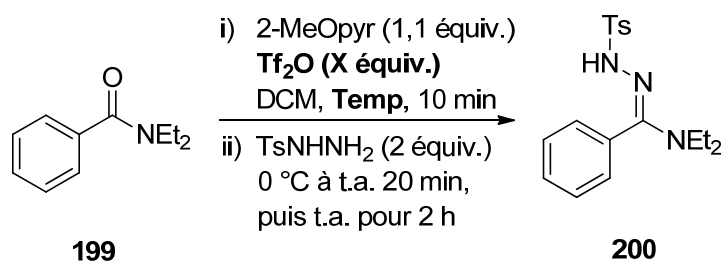


**Figure 13.** Explication de la faible nucléophilie de la 2-fluoropyridine et la 2-méthoxypyridine

Le faible  $pK_a$  de la 2-fluoropyridine, dû à l'effet inductif du fluor, explique la faible disponibilité du doublet d'électrons de l'azote. De son côté, l'encombrement stérique de la 2-méthoxypyridine joue un rôle déterminant quant à sa faible nucléophilie. En effet, il a été démontré par des études de RMN et de modélisation que la conformation majoritaire de la 2-méthoxypyridine orientait le méthyle parallèle au doublet d'électrons de l'atome d'azote.

Poursuivant l'optimisation de cette réaction, il a ensuite été décidé d'optimiser l'ordre d'addition des réactifs (**Tableau 11**). Précédemment, l'amide était dissous dans le dichlorométhane suivi de l'addition successive de l'anhydride triflique et de la base dans l'ordre (entrée 1).

**Tableau 11.** Optimisation de l'ordre d'addition des réactifs



Entrée	Ordre d'addition	Tf <sub>2</sub> O (équiv.)	Température d'activation (°C)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	amide, Tf <sub>2</sub> O, base	1,1	0	74
2	amide, base, Tf <sub>2</sub> O	1,1	0	88
3	amide, base, Tf <sub>2</sub> O	1,1	-78 à 0	85
4	amide, base, Tf <sub>2</sub> O	1,3	0	57
5	base, Tf <sub>2</sub> O, amide	1,1	0	75
6	base, Tf <sub>2</sub> O, amide	1,1	-78 à 0	78

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Le fait d'ajouter la base avant l'addition de l'anhydride triflique a permis d'augmenter le rendement de la réaction à 88% (entrée 2). Cet effet bénéfique pourrait être expliqué par la stabilisation de l'amide activé par la pyridine ou bien par la neutralisation de traces d'acide triflique. Une addition inverse (entrées 5 et 6) a aussi été testée sans succès. Ayant ces résultats en main, il a été possible d'optimiser le nombre d'équivalents de nucléophile utilisés (Tableau 14).

**Tableau 12.** Optimisation des équivalents de TsNHNH<sub>2</sub>

CCN(CC)C(=O)c1ccccc1 **199**
 $\xrightarrow[\text{ii) TsNHNH}_2 \text{ (X \u00e9quiv.)}]{\text{i) 2-MeOpyr (1,1 \u00e9quiv.)}, \text{ Tf}_2\text{O (1,1 \u00e9quiv.)}, \text{ DCM, 0 }^\circ\text{C, 10 min}}$ 
CCN(CC)C(=Nc1ccc(C)cc1)c2ccccc2 **200**

Entr\u00e9e	TsNHNH <sub>2</sub> (\u00e9quiv.)	Temps d'activation	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	1,2	2 h	49
2	1,5	2 h	89
3	1,2	16 h	88
4 <sup>b</sup>	1,5	2 h	96 (90) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triph\u00e9nylm\u00e9thane comme standard interne.

<sup>b</sup> 2-MeOpyr distill\u00e9e sur du sulfate de magn\u00e9sium anhydre.

<sup>c</sup> Rendement isol\u00e9 apr\u00e8s purification.

Il a \u00e9t\u00e9 possible de remarquer qu'une quantit\u00e9 de 1,5 \u00e9quivalent de nucl\u00e9ophile est la quantit\u00e9 minimale n\u00e9cessaire pour obtenir un bon rendement. M\u00eame si l'augmentation du temps de r\u00e9action \u00e0 16 h a permis un rendement de 88% (entr\u00e9e 3) avec seulement 1,2 \u00e9quivalent de TsNHNH<sub>2</sub>, un temps de r\u00e9action plus court a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9f\u00e9r\u00e9. Finalement, la distillation de la 2-m\u00e9thoxyypyridine avant son utilisation a permis l'isolement du produit d\u00e9sir\u00e9 avec un rendement de 90% (entr\u00e9e 4). Satisfait de ce r\u00e9sultat, il a ensuite \u00e9t\u00e9 possible de s'attaquer \u00e0 la r\u00e9action de cyclisation par activation de liens C-H.

### 5.3 Formation d'un 3-aminoindazole par activation de liens C–H

Comme présenté au chapitre 4.2, plusieurs réactions d'activations de liens C–H ont été développées dans la littérature sur des substrats similaires. Les catalyseurs à base de palladium sont les plus utilisés dans la littérature pour les réactions d'aminations de liens C–H intramoléculaires. Les premiers efforts ont donc été concentrés sur l'utilisation d'un complexe de palladium comme catalyseur. Ensuite, le diacétate de cuivre a été choisi comme oxydant pour permettre la réoxydation du palladium (0) (voir le schéma 61).

**Tableau 13.** Optimisation du solvant pour la formation de 3-aminoindazoles

**200**  **201**

Entrée	Solvant	Température (° C)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	DMSO	110	4
2	DMF	110	4
3	AcOH	110	0
4	MeCN	110	2
5	Dioxane	110	17
6	DCE	110	35
7	EtOH	110	0
8	DME	110	14
9	DMSO	110	2
10	PhCl	110	23
11	Benzène	110	32
12	Toluène	110	41
13	CHCl <sub>3</sub>	85	3
14	Hexane	85	0

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Puisque la plupart des réactions d'activations de liens C–H sont sensibles aux choix de solvant, ce paramètre a été le premier à être optimisé (**Tableau 13**). Le toluène s'est révélé comme étant le meilleur solvant, puisqu'un rendement de 41% pour la cyclisation a été obtenu (entrée 12). L'ajout d'un atome d'azote supplémentaire dans la molécule de départ par rapport aux travaux précédents dans la littérature pourrait donc être suffisamment pour conduire à un mécanisme différent. Puisque le mécanisme demeure inconnu, il est donc important de cribler plusieurs conditions différentes afin d'obtenir le plus d'informations possible.

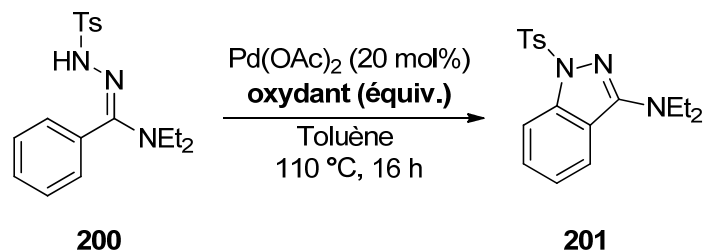
Une optimisation de l'oxydant utilisé a été effectuée afin de trouver une meilleure alternative au diacétate de cuivre (**Tableau 14**).

Malheureusement, cette étude nous a simplement permis de constater que le diacétate de cuivre est l'oxydant idéal pour cette réaction. Fait étrange, il semble que seul ce dernier soit capable de réoxyder le palladium (0) dans notre système, puisqu'il est le seul permettant d'obtenir un rendement supérieur au chargement de catalyseur. Une explication alternative plus probable serait que l'utilisation d'un oxydant plus fort que le diacétate de cuivre mène à des réactions secondaires plus rapidement en oxydant directement le substrat de départ. Pour appuyer cette observation, la majorité des réactions ont mené à la récupération de l'amide **199** de façon majoritaire.

De plus, contrairement à quelques publications dans le domaine,<sup>121,123</sup> l'ajout de sels d'argent ou d'oxygène a inhibé complètement la réaction d'activation de liens C–H (entrées 10 à 15). L'ajout de deux équivalents de diacétate de cuivre à la place d'un seul a également diminué le rendement (entrée 1).



**Tableau 14.** Optimisation de l'agent oxydant

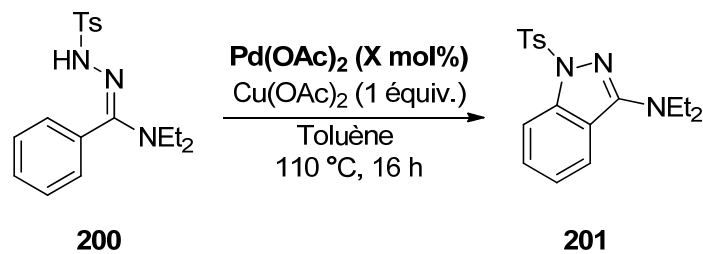


Entrée	Oxydant 1 (équiv.)	Oxydant 2 (équiv.)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2)	-	32
2	Cu(O <sub>2</sub> SPh) <sub>2</sub> (1)	-	12
3	Cu(OH) <sub>2</sub> (1)	-	12
4	CuCl <sub>2</sub> (1)	-	0
5	Cu(OTs) <sub>2</sub> (1)	-	13
6	Cu(OTf) <sub>2</sub> (1)	-	0
7	Cu(OMe) <sub>2</sub> (1)	-	7
8	Cu(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1)	-	1
9	Cu(OH)F (1)	-	8
10	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	AgOCOCF <sub>3</sub> (2)	0
11	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	AgOAc (2)	0
12	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	AgBF <sub>4</sub> (2)	0
13	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	AgNO <sub>3</sub> (2)	0
14	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	AgOTf (2)	0
15	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1)	O <sub>2</sub> (1 atm)	0
16	MnO <sub>2</sub> (1)	-	11
17	Benzoquinone (1)	-	14
18	<i>p</i> -Chloranil (1)	-	0
19	<i>o</i> -Chloranil (1)	-	0
20	Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (1)	-	2
21	Me <sub>3</sub> pyrF.BF <sub>4</sub> (1)	-	0
22	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1)	-	5
23	TBHP (1)	-	0
24	Oxone (1)	-	8

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Afin de mieux comprendre la dépendance de la réaction en chargement de catalyseur, la quantité de palladium ajoutée au mélange réactionnel a ensuite été criblée (**Tableau 15**).

**Tableau 15.** Optimisation du chargement de palladium



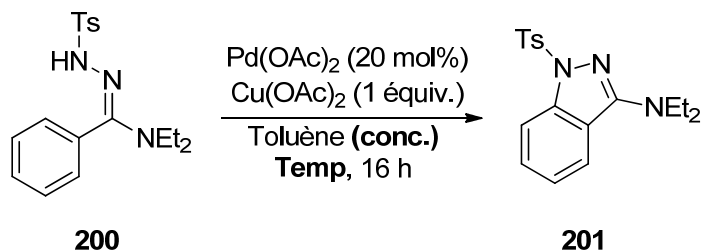
Entrée	Pd(OAc) <sub>2</sub> (équiv.)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	0,05	3
2	0,1	12
3	0,2	34
4	0,3	41
5	0,5	54
6	1	34

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Il est possible de constater une augmentation du rendement pratiquement proportionnelle avec la quantité de catalyseur ajoutée. Cependant, à un équivalent de palladium, le rendement chute à 34% (entrée 6), indiquant ainsi une inhibition lorsque la quantité de palladium en solution est trop élevée.

Par la suite, les prochains paramètres ayant été analysés ont été la concentration et la température (**Tableau 16**). Un criblage de concentration a permis de déterminer qu'une concentration de 0,1 M était optimale pour la réaction. Cette concentration a donc été utilisée pour toutes les expériences subséquentes. Une augmentation ou une diminution de la température réactionnelle a malheureusement mené à la diminution du rendement (entrées 7 et 8).

**Tableau 16.** Optimisation de la concentration et de la température



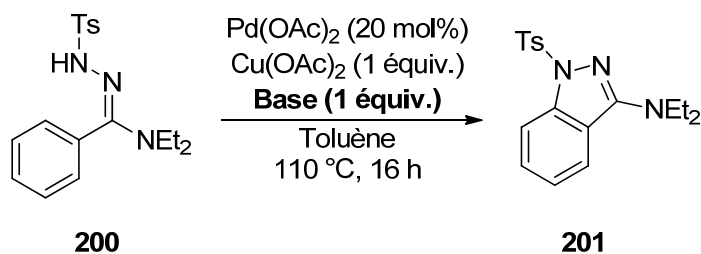
Entrée	Température (°C)	Concentration (M)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	110	0,01	23
2	110	0,02	25
3	110	0,05	34
4	110	0,1	43
5	110	0,2	34
6	110	0,5	41
7	100	0,05	7
8	130	0,1	24

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Ensuite, la molécule de départ ayant un proton acide situé sur l'azote participant à la cyclisation, l'addition d'une base a été envisagée de façon à augmenter le rendement. Plusieurs bases ont donc été criblées afin de vérifier la validité de cette hypothèse (**Tableau 17**).

À la lumière de ces résultats, il est possible de penser qu'une base inhibe la réaction désirée. En effet, dans la plupart de ces réactions, le produit majoritaire recueilli a été le produit de départ (entre 21 et 66% par analyse RMN du brut), appuyant cette dernière proposition.

**Tableau 17.** Criblage de bases pour la réaction d'activation de liens C–H

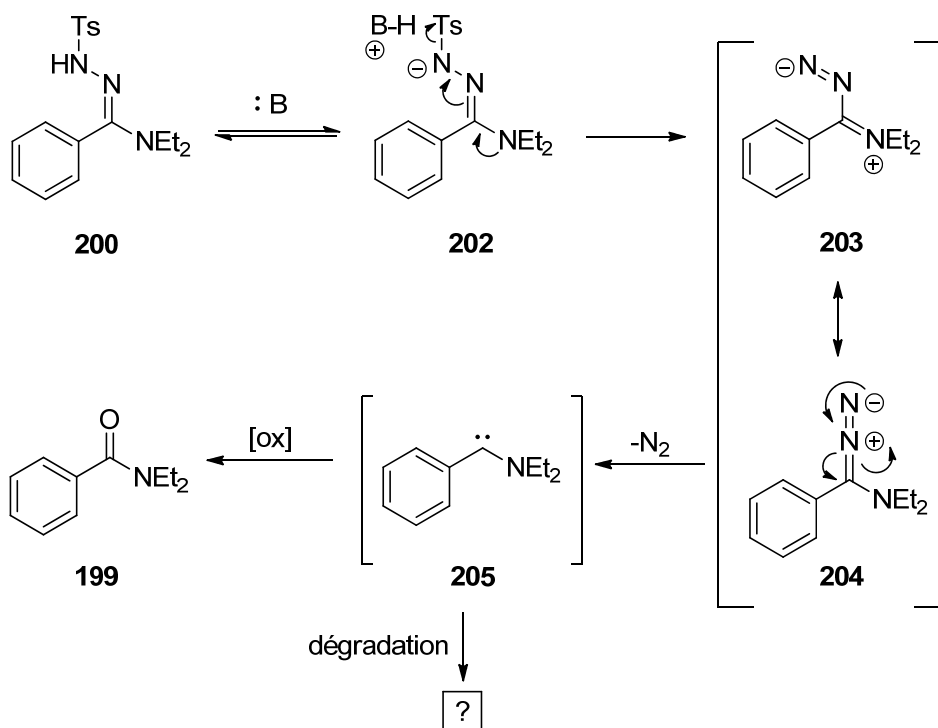


Entrée	Base	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5
2	KOAc	25
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8
4	DBU	4
5	Et <sub>3</sub> N	9
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2
7	KOtBu	2
8	NaHCO <sub>3</sub>	17

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

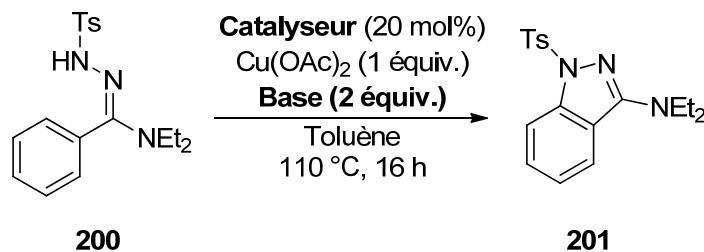
Cependant, une hypothèse également probable serait qu'une base favorise la formation d'un intermédiaire réactif, ce dernier pouvant mener à différents produits de dégradation, incluant l'amide **199** (Schéma 66). Ce dernier a également été isolé (entre 5 et 37% par analyse RMN du brut) dans toutes les réactions utilisant une base. De plus, d'autres produits de dégradation ont été observés dans plusieurs de ces réactions. Malgré plusieurs tentatives, aucun de ces produits n'a malheureusement pu être isolé pour appuyer l'hypothèse selon laquelle le substrat se dégrade par la voie illustrée dans le schéma 66.

**Schéma 66.** Dégradation possible du produit de départ en présence d'une base



Par la suite, des efforts ont été mis dans le but de trouver un catalyseur plus actif que le diacétate de palladium (**Tableau 18**). Seulement 1% de rendement a été observé en utilisant le ditrifluoroacétate de palladium (entrée 2). Une hypothèse expliquant ce résultat serait que l'ion trifluoroacétate n'est probablement pas suffisamment basique pour déprotoner le substrat de départ. Par ailleurs, la plupart des autres sources de palladium (II) ne possédaient pas de ligands pouvant également servir de base. L'ajout d'une base serait donc nécessaire afin de pouvoir effectuer la réaction d'activation du lien C-H, spécialement si un mécanisme de métallation-déprotonation concertée<sup>125</sup> est impliqué. Cependant, les différents catalyseurs essayés ont donné de faibles rendements en présence de base, déjà connue pour diminuer le rendement de la réaction désirée (**Tableau 17**).

Un fait intéressant a cependant été observé lorsqu'un ligand supplémentaire a été associé au palladium tout en gardant les ligands acétates (entrée 3). Ayant deux triphénylphosphines liés au métal, il a été possible d'obtenir 40% de rendement, soit environ le même rendement que sans triphénylphosphine. L'ajout d'un ligand pouvait donc être toléré dans la réaction.

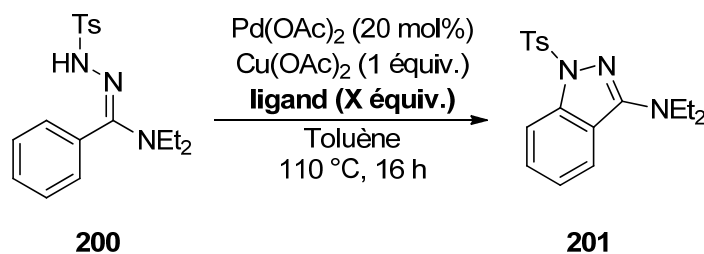
**Tableau 18.** Optimisation du catalyseur

Entrée	Catalyseur	Base (2 équiv.)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	PdCl <sub>2</sub>	KOAc	2
2	Pd(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	1
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	40
4	Pd(Phen) <sub>2</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	0
5	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KOAc	5
6	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KOAc	0
7	Pd(DPPE)Cl <sub>2</sub>	KOAc	2
8	Pd(DPPF)Cl <sub>2</sub> .DCM	KOAc	7

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

Il devenait important de vérifier si l'ajout d'un ligand à la réaction pouvait contribuer à une hausse du rendement (**Tableau 19**). Bien que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (DPPF) s'est également révélé à être toléré dans la réaction (entrée 1), le rendement n'a pas pu être augmenté. À ce stade, d'autres ligands devront être essayés afin de mieux comprendre leur mode d'action et de déterminer s'il y a une possibilité d'améliorer le rendement de la réaction. Compte tenu des résultats peu satisfaisants quant aux premiers essais, il a cependant été décidé de suspendre l'optimisation de cette réaction d'activation de liens C-H afin d'essayer de trouver un substrat de départ possédant un groupement protecteur plus robuste.

**Tableau 19.** Criblage de ligands pour la réaction d'activation de liens C–H



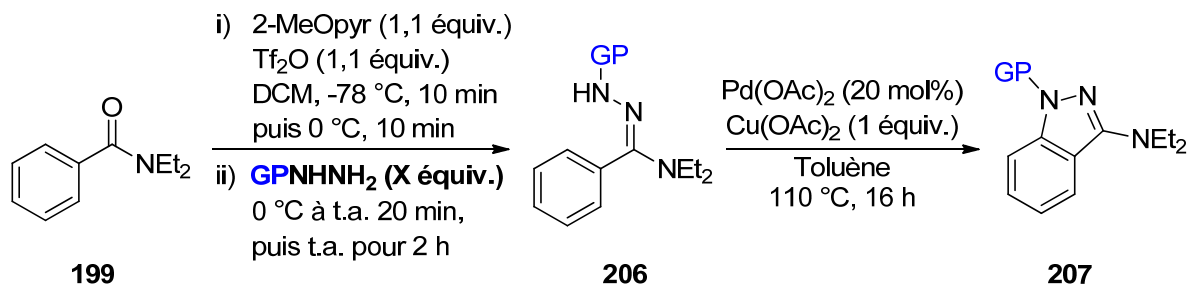
Entrée	Ligand (équiv.)	Rendement <sup>a</sup> (%)
1	DPPF (0,2)	40
2	Phen (0,2)	10
3	2,4,6-Collidine (0,4)	13
4	PPh <sub>3</sub> (0,4)	26
5	PivOH (0,4)	21
6	AcOH (1)	36

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne.

## 5.4 Recherche d'un meilleur groupement protecteur

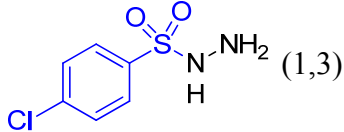
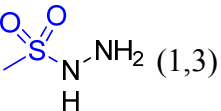
Afin de réduire la dégradation du substrat en compétition avec la réaction désirée, il a été décidé de cribler différents groupes protecteurs sur l'hydrazine. De cette façon, il devrait être possible de déterminer si un autre groupement protecteur peut favoriser la cyclisation menant au 3-aminoindazole (**Tableau 20**). Tout d'abord, des carbamates ont été essayés de manière à remplacer le groupement tosyle (entrées 1 et 2). Tandis qu'ils ont été tolérés dans la réaction d'activation à l'anhydride triflique, des rendements décevants ont été obtenus pour la réaction de cyclisation. Une hypothèse pour expliquer ceci est le fait que l'acidité du proton de l'hydrazonamide **206** correspondant était insuffisante. De plus, l'utilisation d'une hydrazine substituée par un groupement aromatique (entrée 3) a mené à aucune formation de produit désiré lors de l'activation avec l'anhydride triflique. En raison de l'importante évidence du groupement protecteur dans la méthodologie, il a été décidé de cribler des dérivés de sulfones afin de se rapprocher de la structure du tosyle.

**Tableau 20.** Ciblage de différents groupes protecteurs dans la synthèse de 3-aminoindazoles



Entrée	Hydrazine (équiv.)	Rendement 206 <sup>a</sup> (%)	Rendement 207 <sup>a</sup> (%)
1	208a  (1,5)	66 <sup>b</sup>	0
2	208b  (1,5)	83 <sup>b</sup>	9
3	208c  (1,5)	0	-
4	208d  (1,3)	<5 <sup>c</sup>	-
5	208e  (1,3)	86	32
6	208f  (1,3)	80	0
7	208g  (1,3)	75	40



8	<b>208h</b>		(1,3)	71	38
9	<b>208i</b>		(1,3)	70	25

<sup>a</sup> Rendement du produit isolé après chromatographie.

<sup>b</sup> L'ajout de Tf<sub>2</sub>O s'est fait à 0 °C, puis le mélange réactionnel a été agité pendant 10 minutes.

<sup>c</sup> Le produit n'a pas pu être isolé sous forme pure ni caractérisé.

L'utilisation d'un groupement protecteur plus encombré comme le mésityle (entrée 6) a mené à une inhibition complète de la réactivité lors de la réaction d'activation du lien C–H. Essayant d'utiliser cette information, le groupement protecteur mésyle a ensuite été essayé dû à son encombrement stérique moindre vis-à-vis du groupement tosyle. Le rendement observé pour la cyclisation n'a cependant été que de 25% (entrée 9). Poursuivant le criblage de groupements protecteurs, la phénylsulfone a de façon surprenante procurée un rendement de seulement 32% (entrée 5), comparativement à 43% pour le tosyle dans les mêmes conditions. La seule différence entre ces deux groupements protecteurs étant la moindre richesse électronique du tosyle, le 4-méthoxyphénylsulfone a été essayé comme groupement protecteur pour enrichir davantage la sulfone (entrée 7). Malheureusement, un rendement similaire de 40% a été obtenu pour la réaction de cyclisation. Un rendement de 38% a quant à lui été observé pour une sulfone plus pauvre (entrée 8), indiquant le faible impact sur le rendement relié à ces faibles changements de pK<sub>a</sub>.

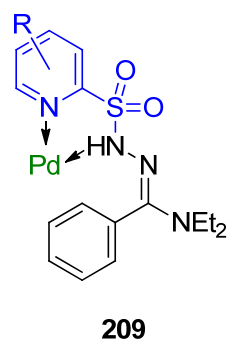
Suite à l'obtention de ces résultats, il est possible de déduire quelques informations importantes. Entre autres, il a été possible de déterminer que le groupement protecteur a une importance primordiale dans la méthodologie et peu de latitude est tolérée quant à sa structure, principalement au niveau de son encombrement stérique et de l'acidité du proton de l'hydrazonamide généré.

## 5.5 Conclusion et perspectives

Malgré le fait que la réaction d'activation de liens C–H soit toujours plafonnée à 40% de rendement, on peut ressortir plusieurs points positifs de cette étude. Premièrement, il s'agit

de la méthode la plus rapide disponible pour synthétiser un 3-aminoindazole contenant un azote tertiaire en position 3 via l'amide ou l'acide aromatique correspondant. Deuxièmement, cette méthode permet la formation d'un 3-aminoindazole comportant déjà un groupement protecteur pouvant faciliter les transformations futures. Troisièmement, plusieurs facettes de la réaction de cyclisation peuvent encore être optimisées afin d'obtenir de meilleurs rendements avec cette méthodologie.

Une des informations toujours manquantes dans cette étude est le comportement face à des substrats différents. En effet, il serait très intéressant de voir quel genre de substrats convient le mieux à la réaction de façon à avoir une meilleure idée du mécanisme pour mieux pouvoir optimiser le processus. De plus, d'autres ligands pourraient être criblés afin de trouver un système catalytique plus actif envers le produit de départ et plus spécifique envers la réaction désirée. D'autres groupements protecteurs pourraient également être testés de manière à améliorer le rendement de la réaction. Pour ce faire, un design de groupement protecteur comportant un double chélate<sup>131</sup> favorisant l'activation de liens C–H pourrait être envisagé (**Figure 14**).

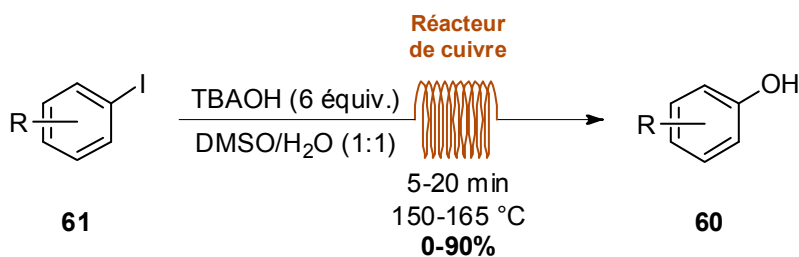


**Figure 14.** Exemple de groupement protecteur apportant une double chélation

## Chapitre 6 : Conclusion générale

Dans la première partie du présent mémoire, le développement d'une réaction d'hydroxylation d'halogénures d'aryle a été démontré en utilisant la chimie en flux continu. Cette technologie a permis la synthèse de phénols par une réaction d'hydroxylation promue par un réacteur de cuivre sans aucun ligand, une première dans la littérature. De plus, il a été possible d'obtenir une synthèse très rapide de ces dérivés, seulement entre 5 et 20 minutes de temps de résidence étant nécessaires (**Schéma 67**).

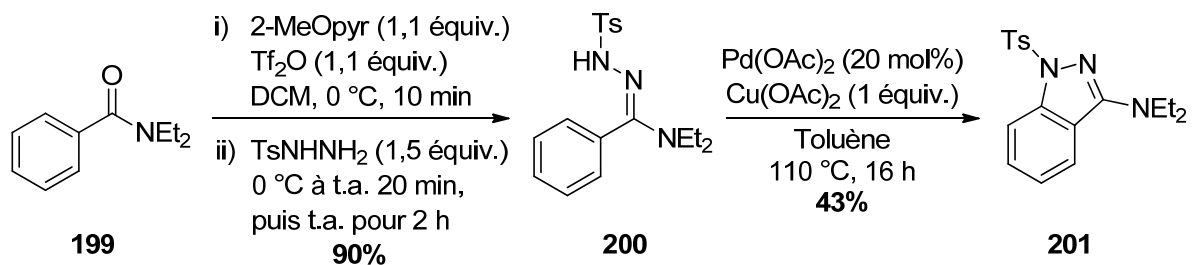
**Schéma 67.** Résumé de la réaction d'hydroxylation effectuée en chimie en flux continu



Cette méthodologie a également l'avantage de faciliter la synthèse à grande échelle de dérivés phénolique et plusieurs dérivés différents ont été synthétisés à l'échelle du gramme afin de démontrer le caractère robuste de cette méthode. Finalement, il a également été démontré que le piégeage de façon efficace de l'ion phénolate de façon *in situ* dans le système de chimie en flux continu était possible avec un électrophile comme le bromure de benzyle.

Dans la seconde partie de ce mémoire, une nouvelle méthodologie pour la synthèse de 3-aminoindazoles a été développée. L'accent a été porté sur l'optimisation de conditions réactionnelles menant à la formation de 3-aminoindazoles portant un azote tertiaire à la position 3, dû au peu de méthodes disponibles dans la littérature pour les synthétiser. La méthode développée utilise des techniques récentes d'activation telles que l'activation d'amides par l'anhydride triflique et l'activation de liens C-H. Bien que l'optimisation de l'étape d'activation d'amides a mené à un rendement de 90%, l'étape d'activation de liens C-H n'a malheureusement pas pu être optimisée à plus de 43% de rendement (**Schéma 68**).

**Schéma 68.** Résumé de la méthodologie accédant à des 3-aminoindazoles



Ceci \u00e9tant dit, il s'agit tout de m\u00eame du moyen le plus direct d'acc\u00e9der \u00e0 des 3-aminoindazoles \u00e0 partir d'amides ou d'acides aromatiques. Finalement, quelques possibilit\u00e9s de travaux futurs ont \u00e9t\u00e9 discut\u00e9es afin d'am\u00e9liorer cette m\u00e9thodologie et d'accro\u00eetre son potentiel.

## Chapitre 7 : Partie expérimentale

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards.<sup>132</sup> Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products, Matrix Scientific, Maybridge et Akzo Nobel Chemicals et sont de qualité « réactif ou technique ». Le TBAOH a été utilisé en solution aqueuse 40% m/m (~1,5 M) et a été titré avant utilisation en utilisant une solution de HCl et de la phénolphthaléine comme indicateur. Les solvants usuels proviennent de VWR, Fisher ou Anachemia et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres THF, Et<sub>2</sub>O, DCM, Benzène, Toluène, Hexane, MeCN et DMF ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après chromatographie éclairée sur un système automatisé Isco Rf Combiflash. Toutes les réactions du chapitre 3 ont été effectuées à l'aide de l'appareil commercial *R-Series* de Vapourtec Ltd. (modules R2/R4). Les tuyaux en cuivre et en PFA ont tous été obtenus de Vapourtec Ltd. et utilisés dans leur enceinte de verre isolé où ils peuvent être chauffés par une circulation d'air chaud.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés par absorbance UV ou encore par un révélateur de permanganate de potassium en solution aqueuse. Les points de fusion ont été obtenus en utilisant un appareil à point de fusion Buchi et sont non corrigés. Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum One FTIR et sont rapportés en nombre d'onde (cm<sup>-1</sup>). Les spectres de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H(CHCl<sub>3</sub>, δ 7.27 ppm) ou <sup>1</sup>H(DMSO, δ = 2.50 ppm)). Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet and br = broad), constante de couplage, intégration et assignation. Les déplacements chimiques pour les spectres C<sup>13</sup> sont rapportés en partie par million par rapport au signal du tétraméthylsilane en utilisant le pic du

deutérochloroforme (77.16 ppm) comme standard interne. Tous les spectres ont été obtenus avec découplage complet du proton. Les spectres de masse haute résolution ont été mesurés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

# Bibliographie

- <sup>1</sup> (a) Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 573. (b) Haswell, S. J.; Middleton, R. J.; O'Sullivan, B.; Skelton, V.; Watts, P.; Styring, P. *Chem. Commun.* **2001**, 391.
- <sup>2</sup> (a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1261. (b) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927. (c) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.
- <sup>3</sup> Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- <sup>4</sup> [http://www.vapourtec.co.uk/overview\\_fr](http://www.vapourtec.co.uk/overview_fr), consulté le 16 février 2013.
- <sup>5</sup> (a) Hatekeyama, T.; Chen, D. L.; Ismagilov, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2518. (b) Benali, O.; Deal, M.; Farrant, E.; Tapolczay, D.; Wheeler, R. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1007.
- <sup>6</sup> Tsai, W.-T. *Aerosol Air Qual. Res.* **2011**, *11*, 903.
- <sup>7</sup> Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300.
- <sup>8</sup> Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010.
- <sup>9</sup> Glasnov, T. N.; Findening, S.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1001.
- <sup>10</sup> (a) Bradley, D.; Williams, G.; Lombard, H.; Holzapfel, C. W. *Syn. Com.* **2001**, *31*, 2077. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- <sup>11</sup> Sato, M.; Matsushima, K.; Kawanami, H.; Ikushima, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6284.
- <sup>12</sup> (a) Hartman, R. L.; Naber, J. R.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 899. (b) Deadman, B. J.; Battilocchio, C.; Sliwinski, E.; Ley, S. V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2050. (c) Sanchez-Dasi, M. J.; Garrigues, S.; Cervera, M. L.; de la Guardia, M. *Anal. Chim. Acta* **1998**, *361*, 253.
- <sup>13</sup> <http://www.thalesnano.com/products/h-cube>, consulté le 18 septembre 2013.
- <sup>14</sup> Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 55.
- <sup>15</sup> (a) Bourne, R. A.; Skilton, R. A.; Parrott, A. J.; Irvine, D. J.; Poliakoff, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 932. (b) Parrott, A.; Bourne, R. A.; Akien, G. R.; Irvine, D. J.; Poliakoff, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3788. (c) Fabry, D. C.; Sugiono, E.; Rueping, M. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 341.
- <sup>16</sup> McMullen, J. P.; Stone, M. T.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076.
- <sup>17</sup> Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- <sup>18</sup> (a) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38. (b) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- <sup>19</sup> Cyr, P.; Deng, S. T.; Hawkins, J. M.; Price, K. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4342.
- <sup>20</sup> Nauman, E. B.; Nigam, A. *Chem. Eng. Res. Des.* **2007**, *85*, 612.

- <sup>21</sup> McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19.
- <sup>22</sup> Bart, J.; Kolkman, A. J.; Oosthoek-de Vries, A. J.; Koch, K.; Nieuwland, P. J.; Janssen, H.; van Bentum, J.; Ampt, K. A. M.; Rutjes, F.; Wijmenga, S. S.; Gardeniers, H.; Kentgens, A. P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5014.
- <sup>23</sup> (a) Myers, R. M.; Roper, K. A.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. «The Evolution of Immobilized Reagents and their Application in Flow Chemistry for the Synthesis of Natural Products and Pharmaceutical Compounds» in *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules 2012*, (eds J. Cossy and S. Arseniyadis), John Wiley & Sons, Inc. (b) Zhao, D.; Ding, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 928. (c) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Chiroli, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1790.
- <sup>24</sup> Bortolini, O.; Caciolli, L.; Cavazzini, A.; Costa, V.; Greco, R.; Massi, A.; Pastiba, L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 992.
- <sup>25</sup> <http://www.amtechuk.com/Products.aspx>, consulté le 21 septembre 2013.
- <sup>26</sup> Browne, D. L.; Deadman, B.J.; Ashe, R.; Baxendale, I. R.; Ley, S.V. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 693.
- <sup>27</sup> Browne, D. L.; Baumann, M.; Harji, B. H.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3312.
- <sup>28</sup> <http://www.cambridgereactor design.com/advanced-hot-plate-stirrer.html>, consulté le 20 septembre 2013.
- <sup>29</sup> Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2006**, 2566.
- <sup>30</sup> <http://www.ineos.com/businesses/ineos-phenol/company>, consulté le 4 août 2014.
- <sup>31</sup> Hock, H.; Lang, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257.
- <sup>32</sup> (a) Tlili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8725. (b) Schmidt, R. J. *Applied Catal., A: Gen.* **2005**, *280*, 89.
- <sup>33</sup> (a) Paterson, J.R.; Baxter, G.; Dreyer, J.S.; Halket, J.M.; Flynn, R.; Lawrence, J.R. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11648. (b) Vane, J.R. *Nat. New Biol.* **1971**, *231*, 232.
- <sup>34</sup> Merims, D.; Giladi, N. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2008**, *14*, 273.
- <sup>35</sup> Bennett, D. J.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1968**, 442.
- <sup>36</sup> Pentikäinen, V.; Erkkilä, K.; Suomalainen, L.; Parvinen, M.; Dunkel, L. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 2057.
- <sup>37</sup> Woulfe, P. *Phil. Trans.* **1771**, *61*, 114.
- <sup>38</sup> Cheng, P.-T. *J. Invest. Dermatol.* **1968**, *51*, 484.
- <sup>39</sup> Berecek, B. M.; Brody, M. J. *Am. J. Physiol.* **1982**, *242*, 593.
- <sup>40</sup> (a) Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3402. (b) Dibakar, M.; Prakash, A.; Selvakumar, K.; Ruckmani, K.; Sivakumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5338. (c) Joseph, P. J. A.; Priyadarshini, S.; Kantam, M. L.; Maheswaran, H. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 582.



- <sup>41</sup> (a) George, T.; Mabon, R.; Sweeney, G.; Sweeney, J. B.; Tavassoli, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2529. (b) Hanson, P.; Jones, J. R.; Taylor, A. B.; Walton, P. H.; Timms, A.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1135. (c) Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Synlett* **2003**, 127. (d) Sweeney, J. B. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 435. (e) Hale, W. J.; Britton, E. C. *Ind. Eng. Chem.* **1928**, 20, 114. (f) Boudakian, M. M.; Eber, R. J.; Kuehlewind, W. E.; McArthur, R. E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4641. (g) Rogers, J. F.; Green, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3585.
- <sup>42</sup> Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10694.
- <sup>43</sup> (a) Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8146. (b) Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10770.
- <sup>44</sup> (a) Chen, G.; Chan, A. S.; Kwong, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 473. (b) Yu, C.; Chen, G. S.; Huang, C.; Chern, J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3688. (c) Lavery, C. B.; Rotta-Loria, N. L.; McDonald, R.; Stradiotto, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 981.
- <sup>45</sup> Sergeev, A. G.; Schulz, T.; Torborg, C.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 7731.
- <sup>46</sup> [www.stillwatermining.com/market/the-case-for-palladium-2011-update.html](http://www.stillwatermining.com/market/the-case-for-palladium-2011-update.html), consulté le 6 août 2014.
- <sup>47</sup> Ripin, D. H. B.; Bourassa, D. E.; Brandt, T.; Castaldi, M. J.; Frost, H. N.; Hawkins, J.; Johnson, P. H.; Massett, S. S.; Neumann, K.; Phillips, J.; Raggon, J. W.; Rose, P. R.; Rutherford, J. L.; Sitter, B.; Stewart, A. M., III; Vetelino, M. G.; Wei, L. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 440. (b) Jiang, X.; Lee, G. T.; Prasad, K.; Repic, O. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 1137. (c) Caron, S.; Vazquez, E.; Stevens, R. W.; Nakao, K.; Koike, H.; Murata, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4104. (d) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177.
- <sup>48</sup> (a) Tlili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8725. (b) Zhao, D.; Wu, N.; Zhang, S.; Xi, P.; Su, X.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8729.
- <sup>49</sup> Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10338.
- <sup>50</sup> (a) Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1496. (b) Franc, G.; Jutand, A. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7873. (c) Zhang, S.; Ding, Y. *Organometallics* **2011**, 30, 633. (d) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4120.
- <sup>51</sup> Yang, K.; Li, Z.; Wang, Z.; Yao, Z.; Jiang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4340.
- <sup>52</sup> Mehmood, A.; Leadbeater, N. E. *Catal. Commun.* **2010**, 12, 64.
- <sup>53</sup> (a) Bhargava, N.; **1980**. CA 1127999, **1982**. (b) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279. (c) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- <sup>54</sup> (a) Paul, R.; Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *Synthesis* **2010**, 4268. (b) Maurer, S.; Liu, W.; Zhang, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Synlett* **2010**, 976. (c) Chen, J.; Yuan, T.; Hao, W.; Cai, M. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 1463. (d) Xu, H.; Liang, Y.; Cai, Z.; Qi, H.; Yang, C.; Feng, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2296. (e) Yang, D.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2366. (f) Jing, L.; Wei, J.; Zhou, L.; Huang, Z.; Li, Z.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4767.
- <sup>55</sup> (a) Xiao, Y.; Xu, Y.; Cheon, H.; Chae, J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5804. (b) Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4728.
- <sup>56</sup> Mu Gu, J. Z.; Pandey, R. *Appl. Surf. Sci.* **2013**, 268, 87.
- <sup>57</sup> Mansour, M.; Giacomazzi, R.; Quali, A.; Taillefer, M.; Jutand, A. *Chem. Commun.* **2008**, 6051.

- <sup>58</sup> Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115.
- <sup>59</sup> Bogdan, A. R.; Sach, N. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849.
- <sup>60</sup> Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- <sup>61</sup> (a) Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060. (b) Ötvös, S. B.; Mándity, I. M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 800.
- <sup>62</sup> Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280.
- <sup>63</sup> Li, P.; Moore, J. S.; Jensen, K. F. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1729.
- <sup>64</sup> (a) Kharasch, M. S.; Reynolds, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 501. (b) Goebel, M. T.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1693.
- <sup>65</sup> He, Z.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3353.
- <sup>66</sup> <http://www.vapourtec.co.uk/products/rseriesystem>, consulté le 11 août 2014.
- <sup>67</sup> Cope, A. C.; Bach, R. D. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 315.
- <sup>68</sup> Song, H.; Tice, J. D.; Ismagilov, R. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 768.
- <sup>69</sup> (a) Sarma, K. D.; Maitra, U. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4965. (b) Galevskaia, T. P.; Moroz, A. A.; Myasnikova, R. N.; Shvartsberg, M. S. *J. Org. Chem. USSR (English Translation)* **1988**, *24*, 358.
- <sup>70</sup> (a) Laliberté, D.; Maris, T.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1776. (b) Diemer, V.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 327.
- <sup>71</sup> (a) Schmidt, A.; Beutler, A.; Snovydyovych, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073. (b) Thangadurai, A.; Minu, M.; Wakode, S.; Agrawal, S.; Narasimhan, B. *Med Chem Res* **2012**, *21*, 1509.
- <sup>72</sup> Atta-ur-Rahman; Malik, S.; He, C.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2759.
- <sup>73</sup> (a) Elliott, E. L.; Bushdell, S. M.; Cavero, M.; Tolan, B.; Kelly, T. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2449. (b) Inamoto, K.; Katsuno, W.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2695.
- <sup>74</sup> Minkin, V. I.; Garnovskii, D. G.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 157.
- <sup>75</sup> (a) Tan, X.; Tester, R. W.; Luedtke, G. R.; Chakravarty, S.; Mavunkel, B. J.; Perumattam, J. J.; Lu, Q.; Nashashibi, I.; Jung, J.; Hu, J.; Licican, A.; Almirez, R.; Tabora, J.; Tran, V.; Laney, M.; Levy, D. E.; Dugar, S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 828. (b) WO **2006/052190** A1, 32. (c) WO **2012/177782** A1, 77. (d) WO **2014/028600** A2, 80. (e) WO **2014/036022** A1, 250.
- <sup>76</sup> Lukin, K.; Hsu, M. C.; Fernando, D.; Leanna, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8166.
- <sup>77</sup> Stadlbauer, W. *Science of Synthesis* **2002**, *12*, 227.
- <sup>78</sup> Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686.
- <sup>79</sup> Guofu, Q.; Jiangtao, S.; Xichun, F.; Lamei, W.; Wenjin, X.; Xianming, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 601.

- <sup>80</sup> O'Dell, D. K.; Nicholas, K. M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 373.
- <sup>81</sup> Ukhin, L. Y.; Orlova, G. I.; Lindemann, S. V.; Khrestalyov, V. N.; Struchkov, Y. T.; Prokofev, A. I. *Russ. Chem. Bl.* **1994**, *43*, 1034.
- <sup>82</sup> Arkadani, M. A.; Smalley, R. K.; Smith, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2501.
- <sup>83</sup> Jacobson, P.; Huber, L.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 660.
- <sup>84</sup> Sun, J.-H.; Teleha, C. A.; Yan, J.-S.; Rodgers, J. D.; Nugiel, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5627.
- <sup>85</sup> Wroblewski, S. T.; Chen, P.; Hynes Jr, J.; Lin, S.; Norris, D. J.; Pandit, C. R.; Spergel, S.; Wu, H.; Tokarski, J. S.; Chen, H. S.; Gillooly, K. M.; Kiener, P. A.; McIntyre, K. W.; Patilkoota, V.; Shuster, D. J.; Turk, L. A.; Yang, G.; Leftheris, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2110.
- <sup>86</sup> Shoji, Y.; Hari, Y.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1769.
- <sup>87</sup> (a) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11232. (b) Li, P.; Zhao, J.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3340. (c) Yamazaki, T.; Baum, G.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4421.
- <sup>88</sup> Jin, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3323.
- <sup>89</sup> Kumar, M. R.; Park, A.; Park, N.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3542.
- <sup>90</sup> Genung, N. E.; Wei, L.; Aspnes, G. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3114.
- <sup>91</sup> Yang, W.; Yang, Z.; Xu, L.; Zhang, L.; Xu, X.; Miao, M.; Ren, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14135.
- <sup>92</sup> Watson, T. J.; Ayers, T. A.; Shah, N.; Wenstrup, D.; Webster, M.; Freund, D.; Horgan, S.; Carey, J. P. *et al. Org. Process Res. Dev.*, **2003**, *7*, 521.
- <sup>93</sup> Suryakiran, N.; Prabhakar, P.; Venkateswarlu, Y. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1370.
- <sup>94</sup> Candiani, I.; D'Arasmo, G.; Heidempergher, F.; Tomasi, A. *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 456.
- <sup>95</sup> Lefebvre, V.; Cailly, T.; Fabis, F.; Rault, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2730.
- <sup>96</sup> Xu, L.; Peng, Y.; Pan, Q.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3400.
- <sup>97</sup> Deng, X.; Zhou, W.; Weisberg, E.; Wang, J.; Zhang, J.; Sasaki, T.; Nelson, E.; Griffin, J. D.; Jänne, P. A.; Gray, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4579.
- <sup>98</sup> Lohou, E.; Collot, V.; Stiebing, S.; Rault, S. *Synthesis* **2011**, *16*, 2651.
- <sup>99</sup> Robin, M. B.; Bovey, F. A.; Basch, H. Molecular and electronic structure of the amide group. In *The Chemistry of Amides*; Zabicky, J. Ed.; Interscience, New York, 1970, 1-72.
- <sup>100</sup> (a) Pace, V.; Holzer, W. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 507. (b) Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *2*, 777. (c) Kantlehner, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2530. (d) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119. (e) Ugi, I.; Beck, F.; Fetzer, U. *Ber.* **1962**, *95*, 126. (f) Buyle, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4217. (g) Speziale, A. J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1805. (h) Vaughan, W. R.; Carlson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 769. (i) Baumann, F.; Bienert, B.; Rösch, G.; Vollmann, H.; Wolf, W. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 133. (j) Ulrich, H.; Kober, E.; Schroeder, H.; Rätz, R.; Grundmann, C. *J. Org. Chem.* **1962**, *32*, 2585. (k) Rao, H. K. S.; Wheeler, T. S. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1643. (l) Arvin, J. A.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1983.

- <sup>101</sup> Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- <sup>102</sup> (a) Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592. (c) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096.
- <sup>103</sup> Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254.
- <sup>104</sup> (a) Lévesques, F.; Bélanger, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4939. (b) Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968. (c) Xiang, S.-H.; Xu, J.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, *12*, 1829. (d) Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037. (e) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12792. (f) Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6665.
- <sup>105</sup> (a) Robert, L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 290. (b) Raamat, E.; Kaupmees, K.; Ovsjannikov, G.; Trummal, A.; Kütt, A.; Saame, J.; Koppel, I.; Kaljurand, I.; Lipping, L.; Rodima, T.; Pihl, V.; Koppel, I. A.; Leito, I. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 162.
- <sup>106</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.
- <sup>107</sup> (a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1. (b) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141. (c) Stout, D. M. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223. (c) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- <sup>108</sup> Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Xia, X.-E.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13075.
- <sup>109</sup> Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, M. L. R. *Synthesis* **1982**, 85.
- <sup>110</sup> Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908.
- <sup>111</sup> Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3485.
- <sup>112</sup> Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526.
- <sup>113</sup> Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2290.
- <sup>114</sup> (a) WO **2010/151601** A1. (b) Estrada, A. A.; Lyssikatos, J. P.; St-Jean, F.; Bergeron, P. *Synlett* **2011**, *16*, 2387.
- <sup>115</sup> Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
- <sup>116</sup> Thansandote, P.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874.
- <sup>117</sup> Anthony, A.; Asthagiri, A.; Weaver, J. F. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 104702.
- <sup>118</sup> (a) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439. (b) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902.
- <sup>119</sup> (a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27. (c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (d) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *34*, 1348.
- <sup>120</sup> Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
- <sup>121</sup> Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560.
- <sup>122</sup> John, A.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4158.

- <sup>123</sup> Inamoto, K.; Saito, T.; Katsuno, M.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2931.
- <sup>124</sup> Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- <sup>125</sup> Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.
- <sup>126</sup> Kashiwa, M.; Conoda, M.; Tanimori, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4720.
- <sup>127</sup> (a) Zhang, T.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1317. (b) Hu, J.; Xu, H.; Nie, P.; Xie, X.; Nie, Z.; Rao, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3932.
- <sup>128</sup> Sélection de quelques articles récents sur l'activation d'amides du groupe Charette: (a) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228. (b) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817. (c) Barbe, G.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398.
- <sup>129</sup> Sélection de quelques articles récents sur l'activation C-H du groupe Charette: (a) Roman, D. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394. (b) Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1350. (c) Mousseau, J. J.; Vallée, F.; Lorion, M. M.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14412.
- <sup>130</sup> (a) Blonski, W. J. P.; Hruska, F. E.; Wildman, T. A. *Org. Magn. Resonance* **1984**, *22*, 505. (b) Boudakian, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 381.
- <sup>131</sup> Mei, T.-S.; Leow, D.; Xiao, H.; Laforteza, B. N.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3058.
- <sup>132</sup> Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, **1986**.

## Annexe

### Experimental section of chapter 3

#### General procedure for the optimization (small scale);

##### Example of 4-iodotoluene converted into *p*-cresol (62a)

A solution of 4-iodotoluene **61a** (60 mg, 0.275 mmol) in a mix of 1.10 mL *n*-Bu<sub>4</sub>NOH 1.5 M aqueous solution (if 6 equiv used) and 1.10 mL of DMSO (for an overall 0.125 M solution vs 4-iodotoluene) was injected using a 5 mL injection loop with a 0.5 mL of perfluorodecalin (*cis-trans* mix), as a solvent spacer (if used), injected before and after the reaction mixture. Since the injection loop was previously purged with the transport solvent (DMSO-H<sub>2</sub>O 4:1), this last one will have filled the rest of the 5 mL injection loop. Using Flow commander software, a segmented flow experiment was designed in order to control the flow stream of the pump matching the desired residence time (for a residence time of 15 minutes, the flow stream was set at 0.667 mL/min). The reagent stream was pumped into the 10 mL copper reactor (1.0 mm i.d.) and heated at the desired temperature. 2 X 8 bar back pressure regulators (BPR) were placed in series at the end of the reactor, allowing for safe heating of the solvent. 10 mL of the crude reaction solution was then collected by FC203B fraction collector into 20 mL glass vials. A reconditioning, consisting of 3 mL of DMF followed by 3 mL of a 10% aqueous acetic acid solution, was run after each experiment in order to clean the reactor. The crude reaction solution was then acidified to pH = 1 with 2 N HCl. Water (30 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. Triphenylmethane (67 mg, 0.275 mmol) was added as an internal standard and yield was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture.

## General procedure for gram scale hydroxylation (used for the scope)

### Example of 4-iodotoluene converted into *p*-cresol (62a)

A solution of 4-iodotoluene **61a** (1.05 g, 4.83 mmol) in a mix of 19.3 mL of *n*-Bu<sub>4</sub>NOH 1.5 M aqueous solution and 19.3 mL of DMSO (for an overall 0.125 M solution vs 4-iodotoluene) was prepared. Using Flow commander software, a continuous flow experiment was designed in order to control the flow stream of the pump matching 20 min of residence time (the flow stream was set at 0.50 mL/min). 37 mL of the reaction solution was injected (corresponding to 4.63 mmol of 4-iodotoluene that will be used to calculate the isolated yield; this method being used in order to maximise the reproducibility for the reported yield) using direct injection mode and the reagent stream was pumped into the 10 mL copper reactor (1.0 mm i.d.) at 150 °C. 2 X 8 bar back pressure regulators (BPR) were placed in series at the end of the reactor, allowing safe heating of the solvent. 48 mL of the crude reaction solution was then collected into 100 mL glass vial. A reconditioning, consisting of 3 mL of DMF followed by 3 mL of a 10% aqueous acetic acid solution, was run after the experiment in order to clean the reactor. The crude reaction solution was then acidified to pH = 1 with 2 N HCl. Water (150 mL) was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 150 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by automated flash column chromatography using a 24 g column and a 30-80% DCM/Hexanes gradient affording 406 mg of **62a** (81% yield).

NOTE: Jamison *et al.*<sup>62</sup> developed a simple methodology using a resin to remove the leached copper present in the crude mixture when using these copper coils. They monitored the presence of copper by Graphite Furnace atomic absorption to show the utility of their technique. Since the amount of copper present is very low, we didn't take any special precaution to remove it in this work.

## General procedure for aryl benzyl ether synthesis

### Synthesis of benzyl 3-chlorophenyl ether (67)

A first solution (A) of 1-chloro-3-iodobenzene (0.50 g, 2.10 mmol) in a mix of 8.4 mL of *n*-Bu<sub>4</sub>NOH 1.5 M aqueous solution and 8.4 mL of DMSO (for an overall 0.125 M solution vs 1-

chloro-3-iodobenzene) was prepared. A second solution (B) consisting of benzyl bromide (0.62 mL, 6.30 mmol) in 8 mL of DMSO was made. Using Flow commander software, a continuous flow experiment was designed in order to control the flow stream of the pumps matching 10 min of residence time in the first reactor (the flow stream of solution A was set at 1.00 mL/min) and 4 min of residence time in the second reactor (the flow stream of solution B was set at 0.25 mL/min). Solution A was injected using direct injection mode and the reagent stream was pumped into the first reactor (10 mL copper coil of 1.0 mm i.d.) at 165 °C. Then, solution B was injected using direct injection mode and mixed in a t-mixer with solution A after the latter add passed the first reactor. The mixture passes the second reactor (5 mL PFA coil of 1.0 mm i.d.) at 150 °C afterwards. 2 X 8 bar back pressure regulators (BPR) were placed in series at the end of the second reactor, allowing safe heating of the solvent. 23 mL of the crude reaction solution was then collected into 100 mL glass vial. A reconditioning, consisting of 3 mL of DMF followed by 3 mL of a 10% aqueous acetic acid solution, was run after the experiment in order to clean the reactor. The crude reaction solution was then diluted with water (100 mL) and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 X 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by automated flash column chromatography using a 12 g column and a 0-30% DCM/Hexanes gradient affording 385 mg of **67** (84% yield) as a yellow solid.

### **Characterization and special notes for the synthesized aryls**

***p*-Cresol (62a)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>48b</sup> values for this compound.

**3-Chlorophenol (62b)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>51</sup> values for this compound.



***m*-Cresol (62c)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>32a</sup> values for this compound.

**Phenol (62d)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>48b</sup> values for this compound.

**3-(Trifluoromethyl)phenol (62e)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>54b</sup> values for this compound.

**3-Methoxyphenol (62f)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>51</sup> values for this compound.

**4-Hydroxybenzoic acid (62g)** was synthesized using the general procedure described earlier. However, the crude mixture was purified using an Et<sub>2</sub>O/DCM gradient (instead of DCM/Hexanes) during the automated flash chromatography. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in DMSO and consistent with literature<sup>48b</sup> values for this compound.

**Naphthalen-1-ol (62h)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>48b</sup> values for this compound.

**4-Bromophenol (62i)** was synthesized using the general procedure described earlier. However, the reaction mixture was injected in the flow system while being in a sonic bath in order to keep everything in solution. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>32a</sup> values for this compound.

**3-Iodophenol (62j)** was synthesized using the general procedure described earlier, affording a yellow liquid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.6 Hz), 6.96 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.80 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.5, 0.9 Hz), 4.80 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 156.1, 131.2, 130.2, 124.7, 115.0, 94.4. **HRMS** (APCI, Neg): calcd for C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>IO [M-H]<sup>-</sup>: 218.9312 m/z, found: 218.9308 m/z.

**4-Methoxyphenol (62k)** was synthesized using the general procedure described earlier. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR were taken in CDCl<sub>3</sub> and consistent with literature<sup>48b</sup> values for this compound.

**Benzyl 3-chlorophenyl ether (67)** was synthesized using the general procedure described earlier, affording a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.41-7.34 (m, 5H), 7.21 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.00 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.88 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz), 5.05 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.6, 136.6, 135.0, 130.4, 128.8, 128.3, 127.6, 121.3, 115.4, 113.5, 70.3. **HRMS** (APCI, Neg): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClO [M-H]<sup>-</sup>: 217.0426 m/z, found: 217.0427 m/z.

## Experimental section of chapter 5

### General procedure for the formation of hydrazonamides

#### Conditions A:

##### Exemple of the synthesis of (E)-N,N-Diethyl-N'-tosylbenzohydrazonamide (200)

To a flame dried round bottom flask was added diethylbenzamide **199** (51 mg) in 1.44 mL of anhydrous DCM followed by 2-methoxypyridine (33  $\mu$ L, 1.1 equiv.) under argon. Then, triflic anhydride (52  $\mu$ L, 1.1 equiv.) was added dropwise at 0 °C and keep at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was transfer to an ice bath at 0 °C and stirred another 10 min at 0 °C under argon. Then, 4-methylbenzenesulfonyl hydrazide (80 mg, 1.5 equiv.) was added in one portion and the solution was stirred 10 min at 0 °C. The ice bath was removed to let the reaction mixture warmed up to room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Saturated NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and DCM (10 mL) were added, the mixture was transferred to an extraction funnel and the organic phase was extracted. The aqueous phase was further extracted two times with DCM (10 mL). The organic layers were combined, dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness using a rotary evaporator. The crude mixture was purified by automatic chromatography using a 12 g gold column and a 20% EtOAc/Hex gradient to afford 89 mg of a white solid as the desired product (90% yield).

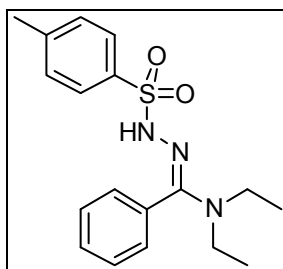
#### Conditions B:

##### Exemple of the synthesis of (E)-N,N-Diethyl-N'(phenylsulfonyl)benzohydrazonamide (206e)

To a flame dried round bottom flask was added diethylbenzamide **199** (1.00 g) in 28 mL of anhydrous DCM followed by 2-methoxypyridine (0.65 mL, 1.1 equiv.) under argon. Then, triflic anhydride (1.03, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C and keep at -78 °C for 10 min. The reaction mixture was transfer to an ice bath at 0 °C and stirred another 10 min at 0 °C under argon. Then, benzenesulfonyl hydrazide (1.26 g, 1.3 equiv.) was added in one portion and the solution was stirred 10 min at 0 °C. The ice bath was removed to let the

reaction mixture warmed up to room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. Saturated NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and DCM (60 mL) were added, the mixture was transferred to an extraction funnel and the organic phase was extracted. The aqueous phase was further extracted two times with DCM (60 mL). The organic layers were combined, dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness using a rotary evaporator. The crude mixture was purified by automatic chromatography using a 40 g gold column and a 20% EtOAc/Hex gradient to afford 1.62 g of a white solid as the desired product (86% yield).

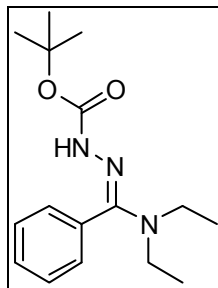
**(E)-N,N-Diethyl-N'-tosylbenzohydrazonamide (200)**



**Conditions A** : White solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.75 (dt, 2H, *J* = 8.2, 1.7 Hz), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.09 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (s, 3H), 0.97 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 159.5, 143.5, 135.7, 130.8, 129.9, 129.5, 129.3, 128.4, 128.0, 42.2, 21.8, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 346.15979 m/z, found: 346.15837 m/z; **mp** : 117-118 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3113, 2980, 2937, 1541, 1330, 1159, 1087.

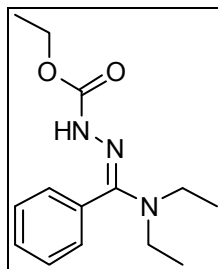
**(E)-tert-Butyl 2-((diethylamino)(phenyl)methylene)hydrazinecarboxylate (206a)**



**Conditions A** : Yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.57 (br s, 1H), 3.18 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.06 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 156.0, 153.4, 131.4, 129.7, 129.5, 128.2, 79.7, 41.8, 28.5, 13.2; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 292.20195 m/z, found: 292.20336 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3375, 2974, 2872, 1733, 1487, 1364, 1159, 1045, 1026.

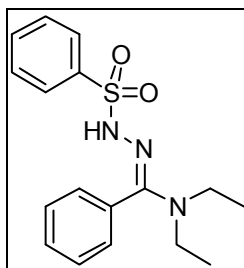
**(E)-Ethyl 2-((diethylamino)(phenyl)methylene)hydrazinecarboxylate (206b)**



**Conditions B** : Pale yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.52-7.45 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.12, br s, 2H), 3.20 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 1.20 (br s, 3H), 1.08 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 156.4, 154.0, 131.1, 129.8, 129.6, 128.0, 60.9, 41.7, 14.7, 13.2; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (40% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 264.17065 m/z, found: 264.17186 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3372, 2974, 2932, 1736, 1499, 1217, 1039.

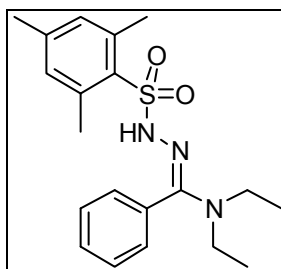
**(E)-N,N-Diethyl-N'-(phenylsulfonyl)benzohydrazonamide (206e)**



**Conditions B** : White solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.87 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.09 (br s, 1H), 3.09 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 0.96 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 159.7, 138.6, 132.7, 130.6, 130.0, 126.6, 128.7, 128.4, 127.9, 42.3, 13.2; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 332.14272 m/z, found: 332.14381 m/z; **mp** : 117-118 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3232, 3064, 2969, 2931, 1543, 1314, 1158, 1091.

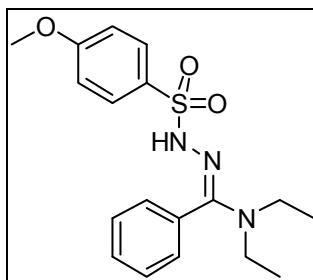
**(E)-N,N-Diethyl-N'-(mesitylsulfonyl)benzohydrazonamide (206f)**



**Conditions B** : White solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.46-7.44 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.26 (br s, 1H), 3.04 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 2.53 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 157.8, 142.2, 140.3, 132.7, 131.7, 130.6, 130.0, 129.6, 128.1, 42.2, 23.3, 21.1, 13.2; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 374.18967 m/z, found: 374.19072 m/z; **mp** : 78-79 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3247, 2963, 2927, 1583, 1366, 1324, 1160.

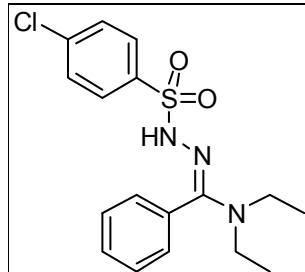
**(E)-N,N-Diethyl-N'-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)benzohydrazonamide (206g)**



**Conditions B** : yellow solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.81 (dt, 2H, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.04 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 0.98 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 163.1, 159.6, 130.7, 130.5, 130.3, 129.9, 129.5, 128.0, 113.8, 55.7, 42.3, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (25% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 362.15329 m/z, found: 362.15457 m/z; **mp** : 126-128 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3208, 2975, 2932, 1556, 1296, 1156, 1016.

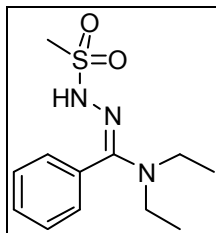
**(E)-N'-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)-N,N-diethylbenzohydrazonamide (206h)**



**Conditions B** : Pale yellow solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.82 (dt, 2H, *J* = 8.8, 2.3 Hz), 7.49 (t, 1H, *J* = 2.3), 7.46-7.43 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 3.10 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 0.99 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 167.1, 143.8, 135.5, 131.7, 130.4, 129.6, 128.6, 128.4, 128.3, 31.4, 21.7; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (20% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 366.10375 m/z, found: 366.10448 m/z; **mp** : 115-117 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3211, 3060, 2964, 2927, 1572, 1316, 1165, 1086.

**(E)-N,N-Diethyl-N'-(methylsulfonyl)benzohydrazonamide (206i)**

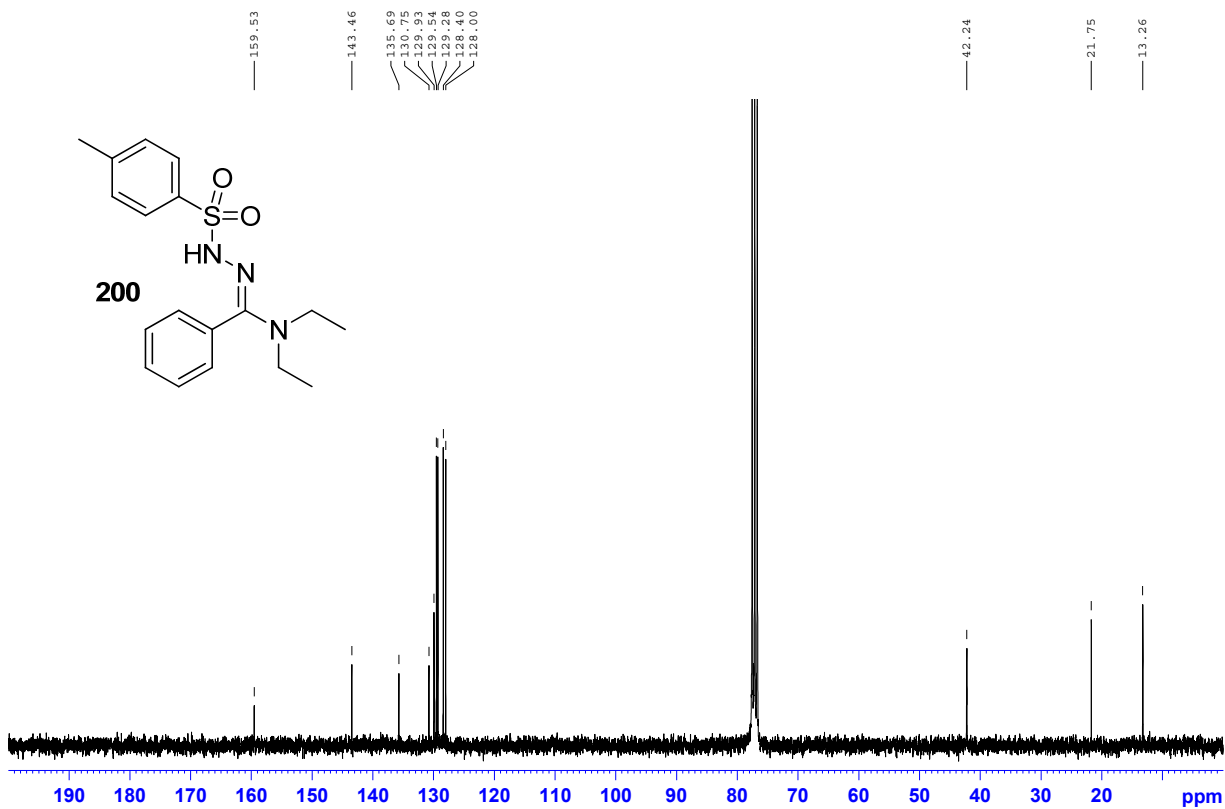
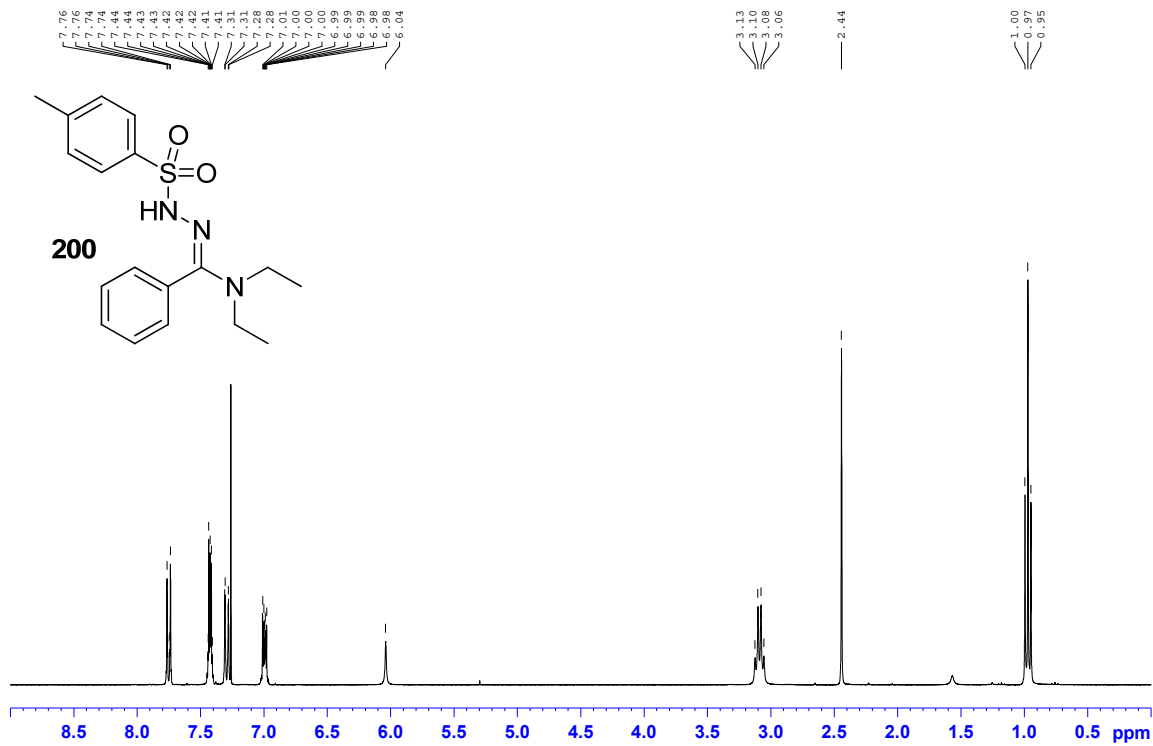


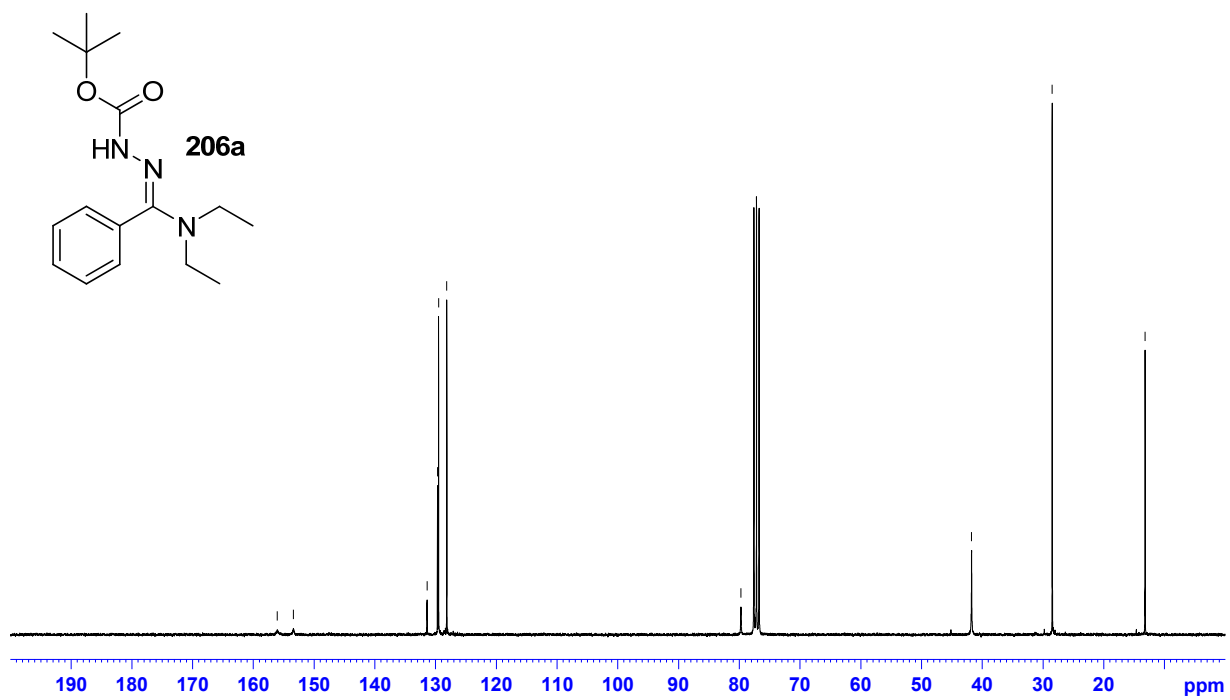
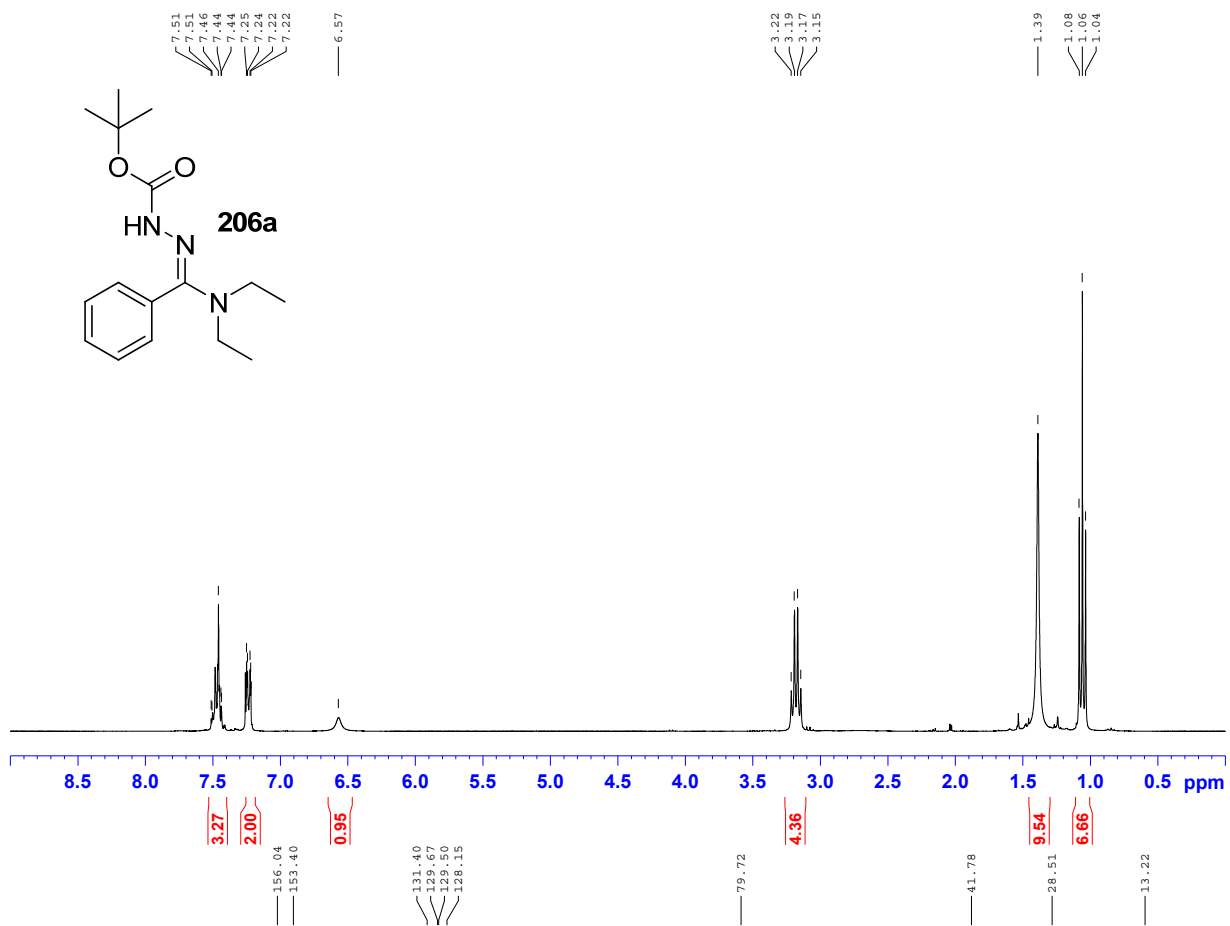
**Conditions B** : Beige solid

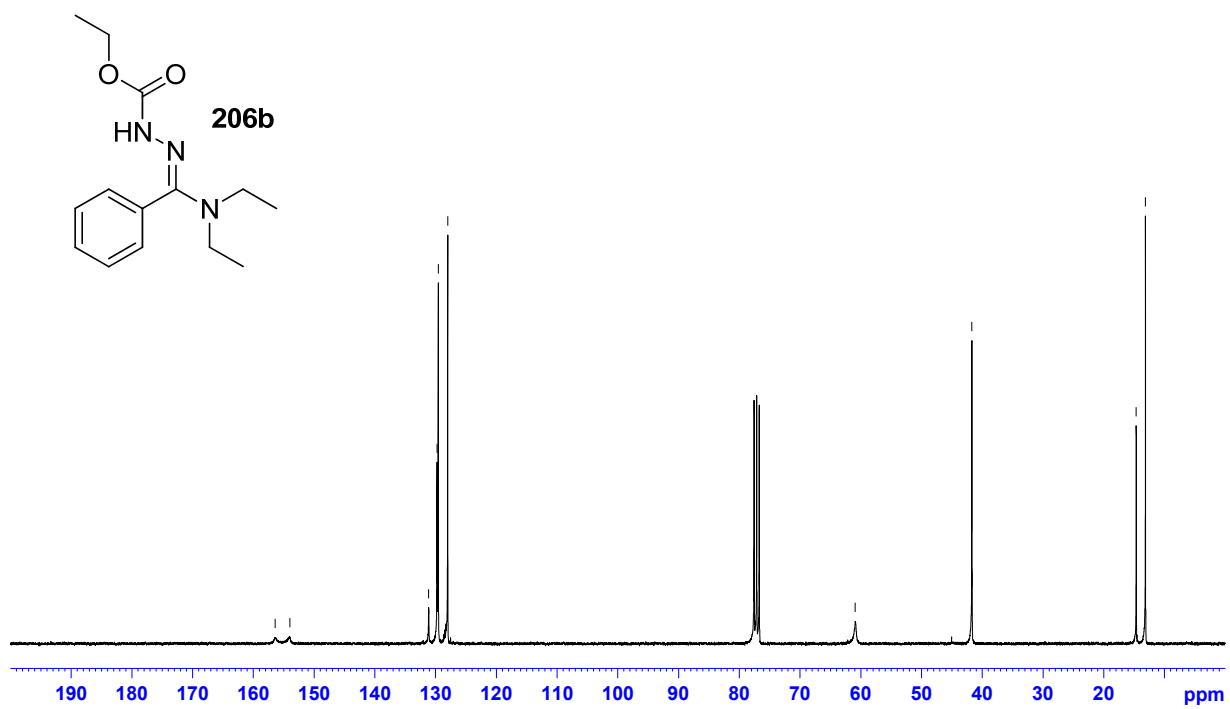
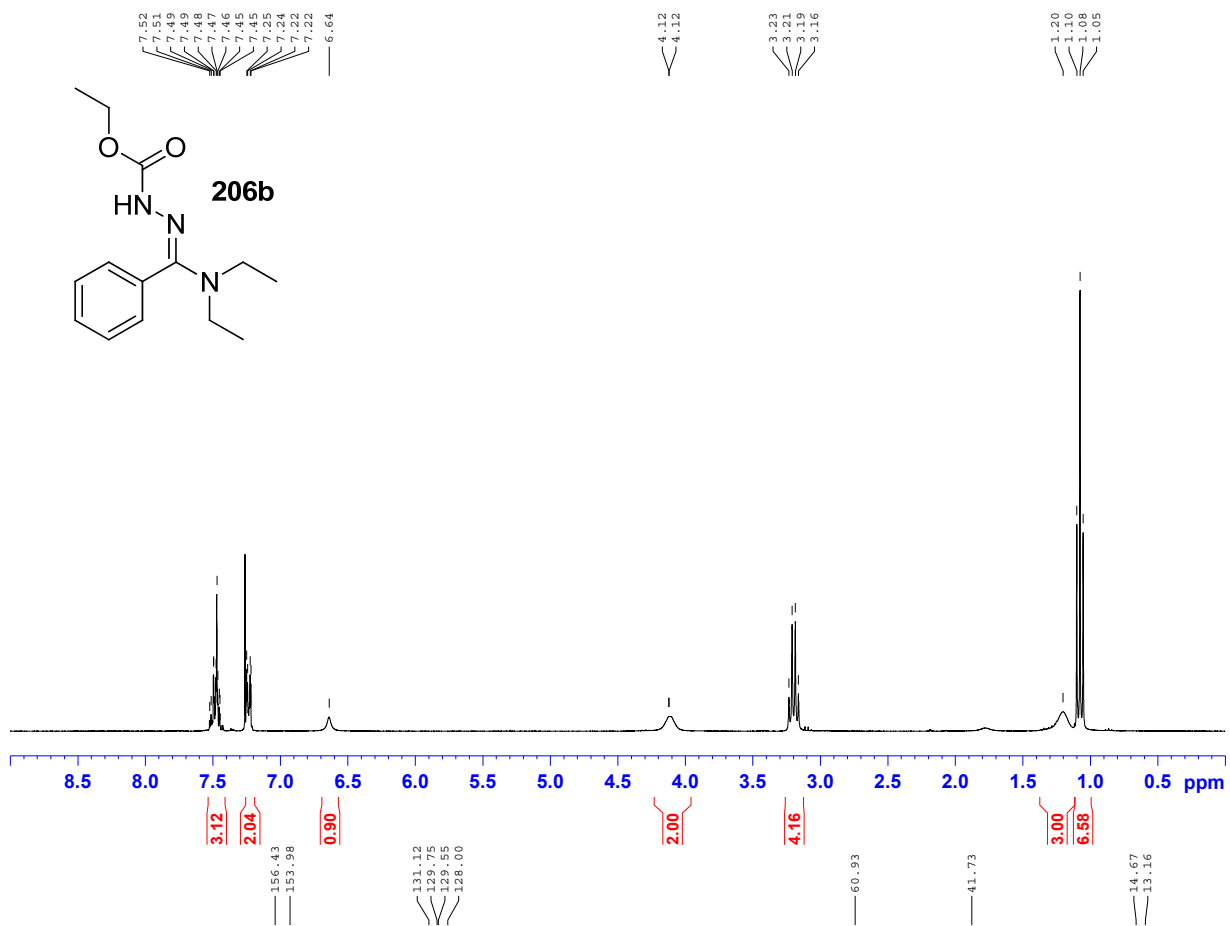
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.48-7.42 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 3.19 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 3.00 (s, 3H), 1.08 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 160.9, 131.1, 129.8, 129.4, 128.0, 42.4, 37.2, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (30% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 270.12707 m/z, found: 270.12793 m/z; **mp** : 77-78 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3188, 3062, 2970, 2933, 1428, 1311, 1291, 1163.

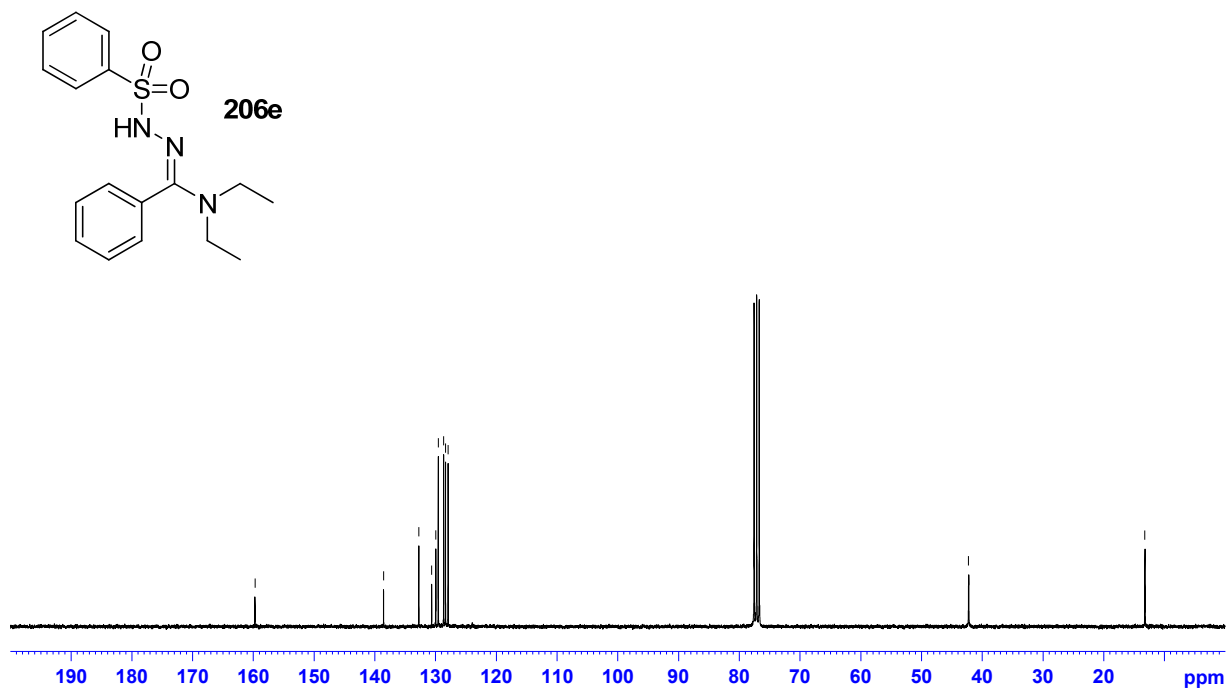
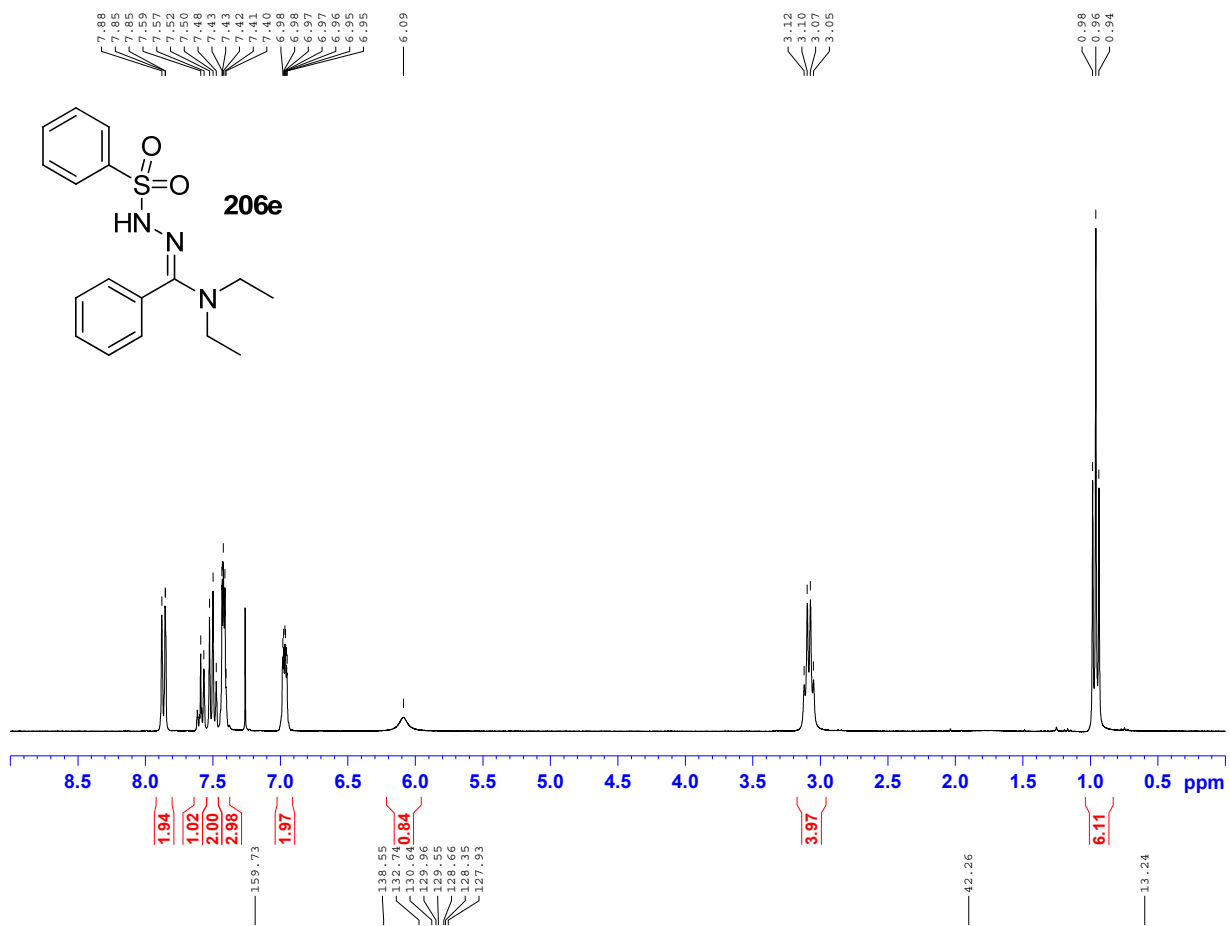


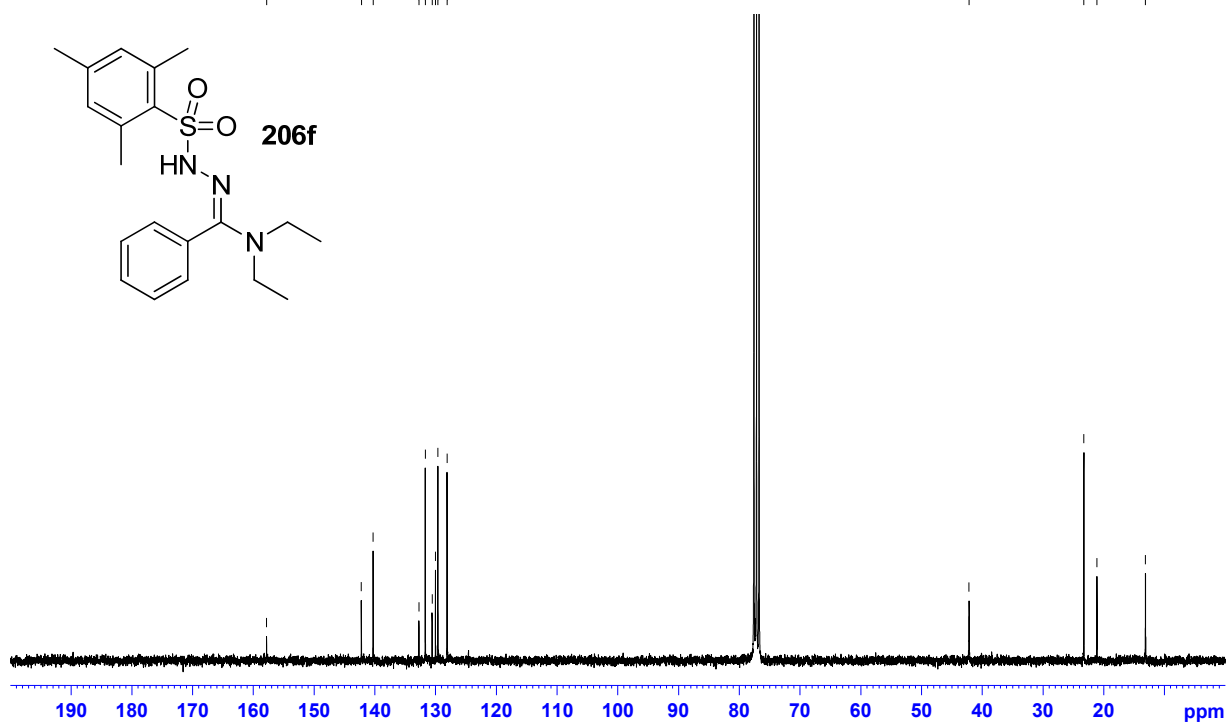
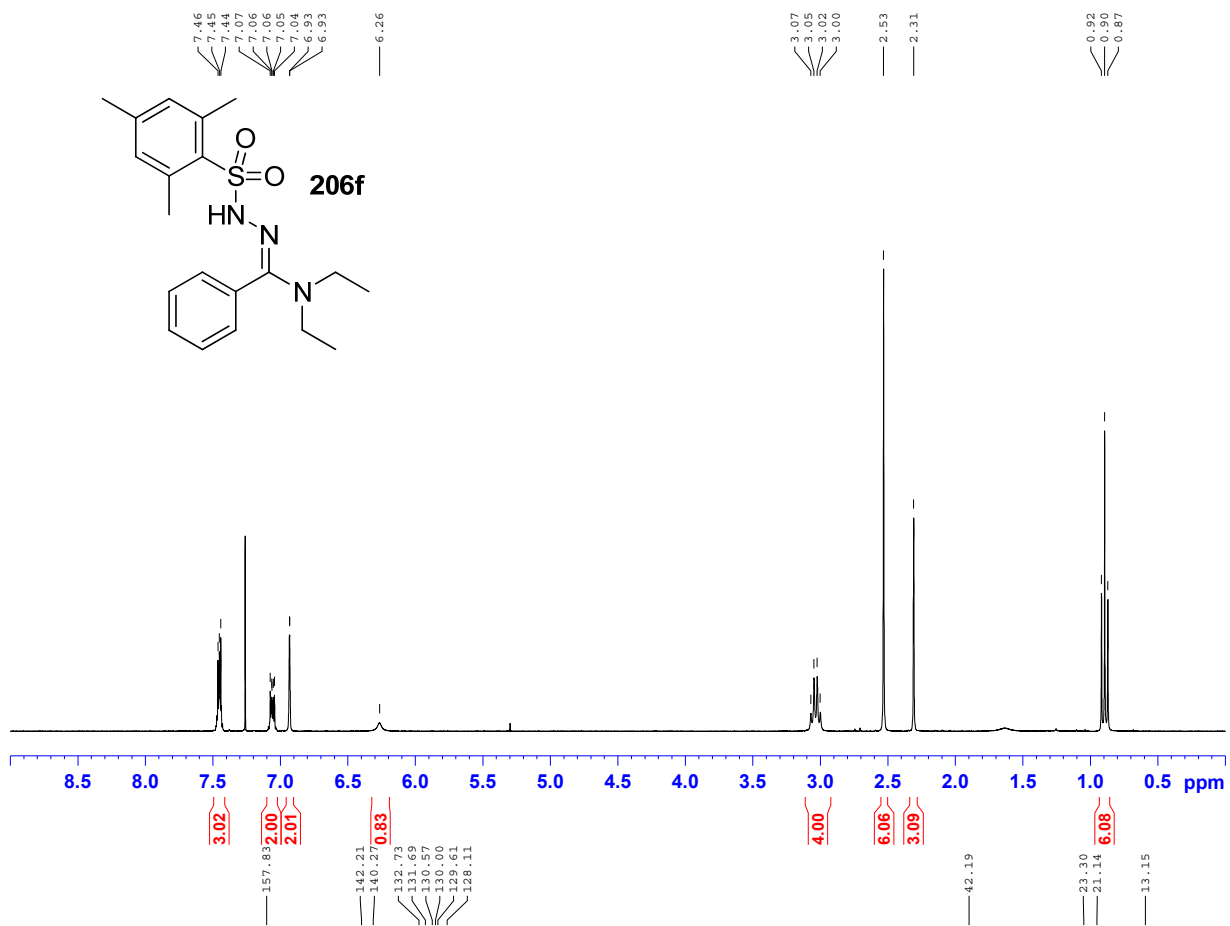
# $^1\text{H}$ NMR and $^{13}\text{C}$ NMR respectively

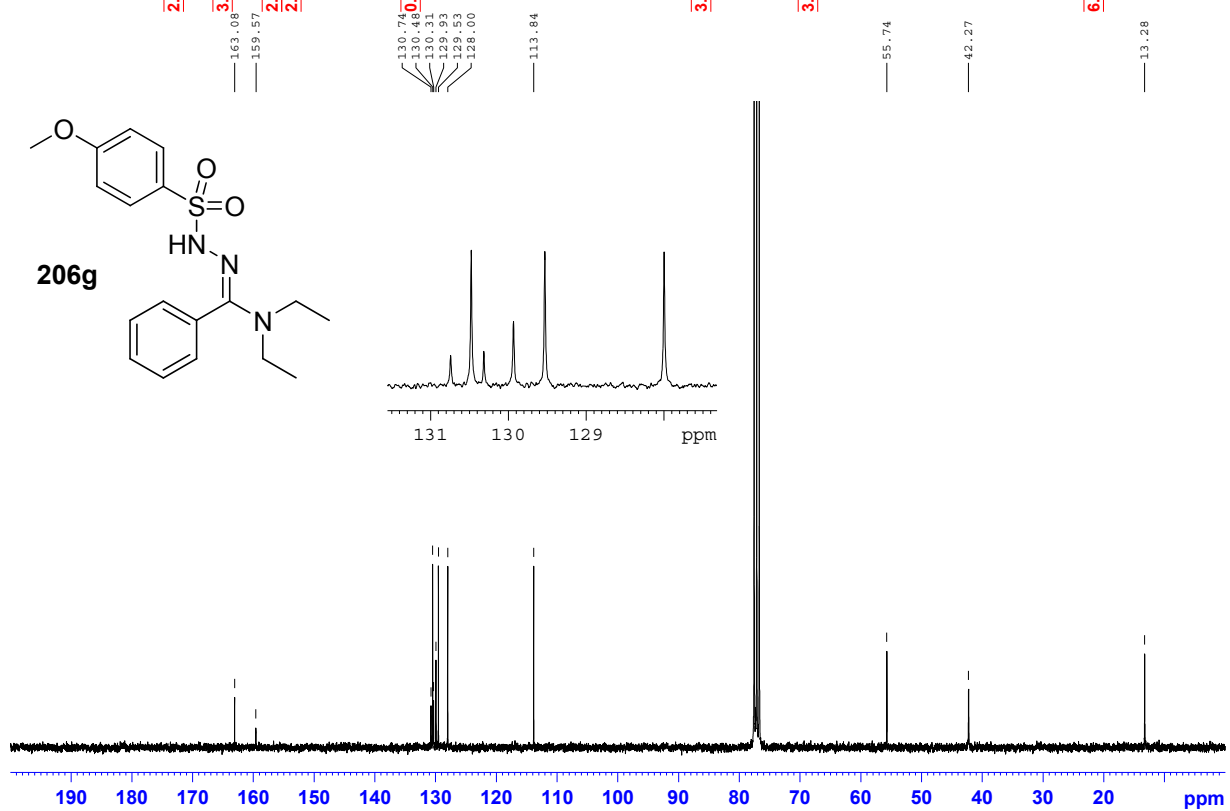
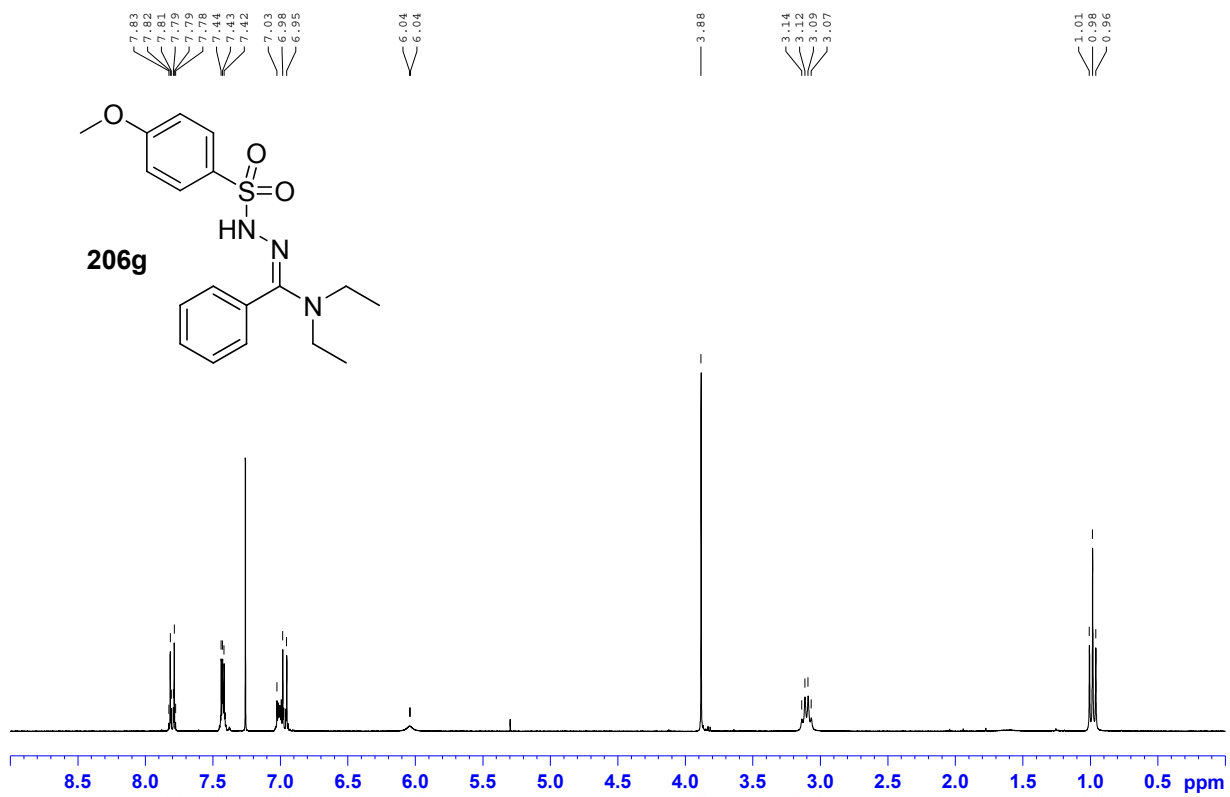


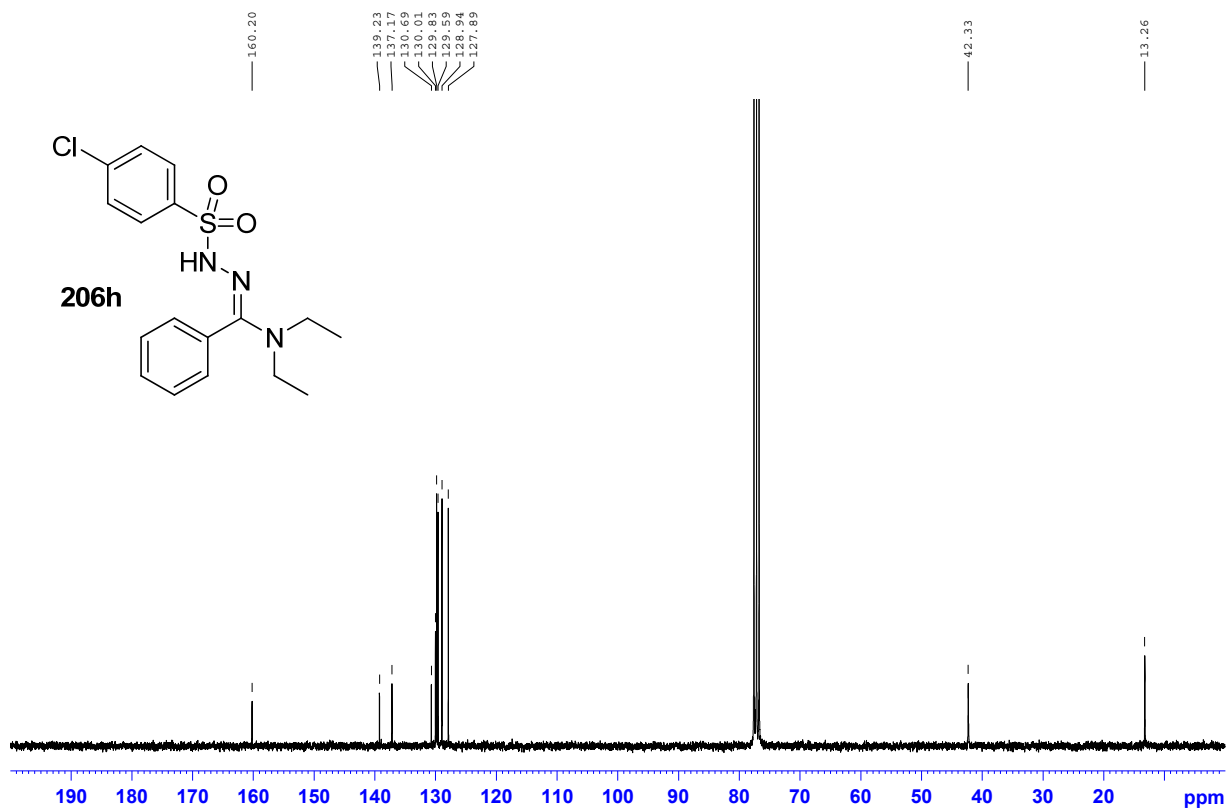
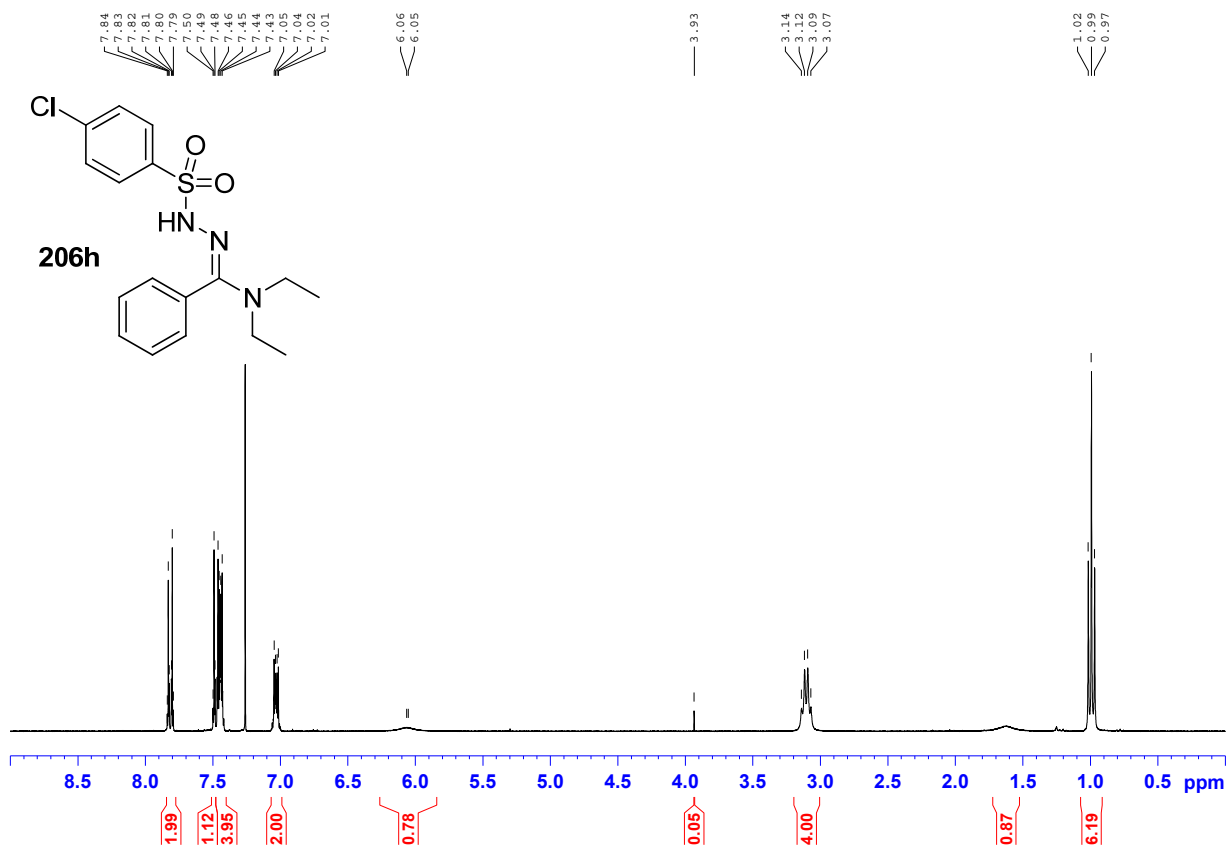


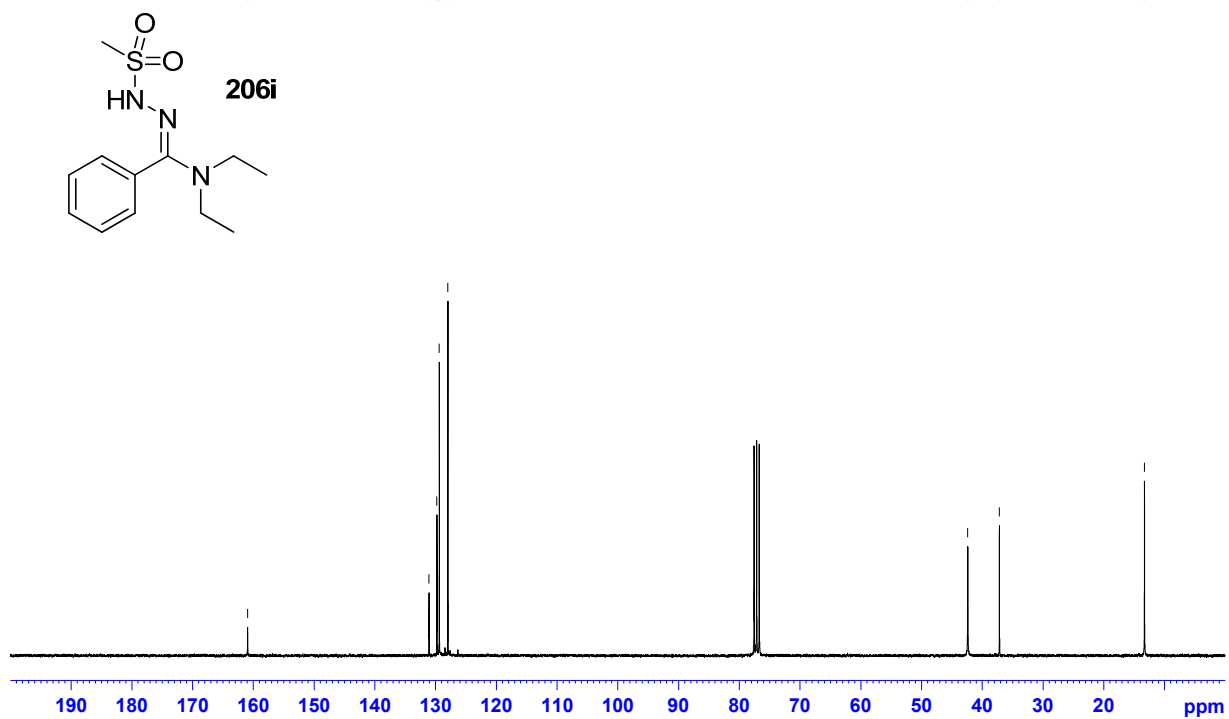
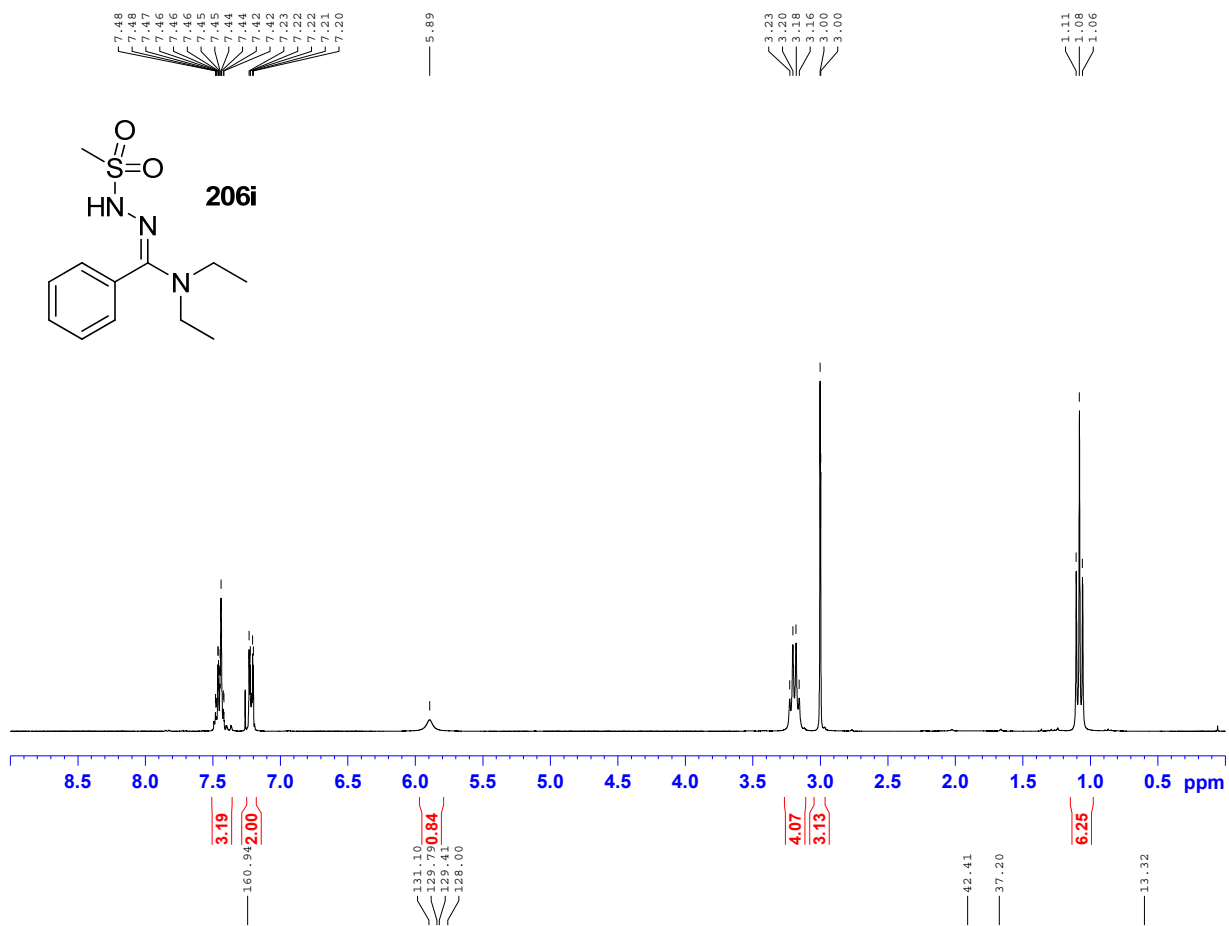












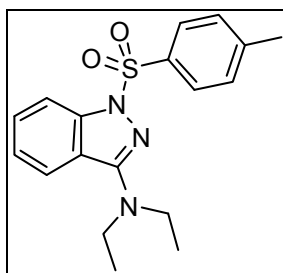


## General procedure for the formation of 3-aminoindazoles

### Exemple of the synthesis of *N,N*-Diethyl-1-tosyl-1*H*-indazol-3-amine (201)

To a flame dried microwave vial charged with (*E*)-*N,N*-diethyl-*N'*-tosylbenzohydrazonamide **200** (1.00 g) was added, in a glovebox under argon, Cu(OAc)<sub>2</sub> (26 mg, 1 equiv) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.5 mg, 0.2 equiv). Then, 1.4 mL of anhydrous Toluene was added to the vial under argon. The vial was closed with a sealed cap and the reaction mixture was stirred at 110 °C overnight using an oil bath. The reaction mixture was cooled down to room temperature and the solvent was evaporated using a rotary evaporator. The crude mixture was purified by automatic chromatography using a 40 g gold column and a 10% EtOAc/Hex gradient to afford 21 mg of a pale yellow liquid-solid as the desired product (43% yield).

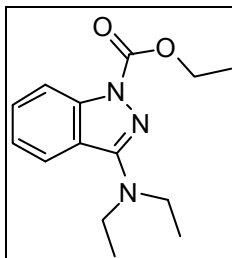
### *N,N*-Diethyl-1-tosyl-1*H*-indazol-3-amine (201)



Pale yellow liquid-solid

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.54 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.18 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 155.6, 144.4, 143.9, 133.9, 129.3, 128.8, 127.8, 123.7, 122.1, 120.5, 114.9, 44.6, 21.7, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (10% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 344.14272 m/z, found: 344.14400 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3233, 3189, 3059, 2971, 2932, 1552, 1366, 1161.

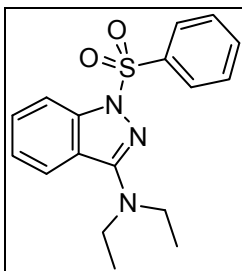
**Ethyl 3-(diethylamino)-1H-indazole-1-carboxylate (207b)**



Colorless viscous oil

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.20 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.52 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.64 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.48 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.28 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 153.8, 151.2, 141.9, 128.9, 122.9, 122.0, 119.6, 115.3, 63.2, 44.3, 14.7, 13.4; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (10% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 262.15500 m/z, found: 262.15576 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2972, 2931, 1715, 1552, 1377, 1243, 1045.

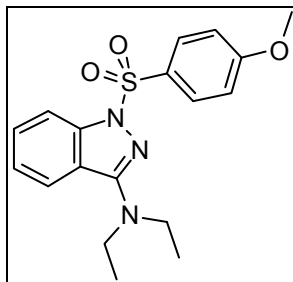
***N,N*-Diethyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-3-amine (207e)**



Pale yellow liquid-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.47 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.54 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.17 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 155.7, 144.0, 136.8, 133.5, 129.0, 128.7, 127.7, 123.8, 122.2, 120.6, 115.0, 44.6, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (10% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 330.12707 m/z, found: 330.12868 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3064, 2971, 2932, 1552, 1447, 1365, 1174.

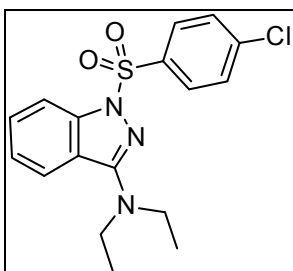
***N,N*-Diethyl-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1*H*-indazol-3-amine (207g)**



Pale yellow liquid-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.76 (dt, 2H, *J* = 9.1, 2.1 Hz), 7.60 (s, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.80 (dt, 2H, *J* = 9.0, 2.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.54 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.18 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 163.6 155.6, 144.0, 130.0, 128.8, 128.5, 123.7, 122.1, 120.5, 115.0, 113.9, 55.7, 44.6, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (10% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 360.13764 m/z, found: 360.13943 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3088, 2976, 2928, 1557, 1366, 1187, 1160.

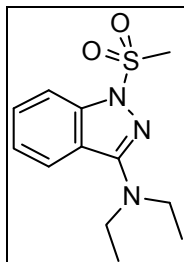
**1-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)-*N,N*-diethyl-1*H*-indazol-3-amine (207h)**



Pale yellow solid

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.14 (dt, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz), 7.76 (dt, 2H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.61 (dt, 1H, *J* = 8.2, 0.9 Hz), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.32 (dt, 2H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.27-7.21 (m, 1H), 3.54 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.19 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 155.8, 143.9, 140.1, 135.1, 129.2, 129.1, 129.0, 124.1, 122.3, 120.6, 114.9, 44.6, 13.3; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (10% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 364.08810 m/z, found: 364.08903 m/z; **mp** : 72-73 °C; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3088, 2977, 2923, 1542, 1449, 1366, 1184, 1168, 1085.

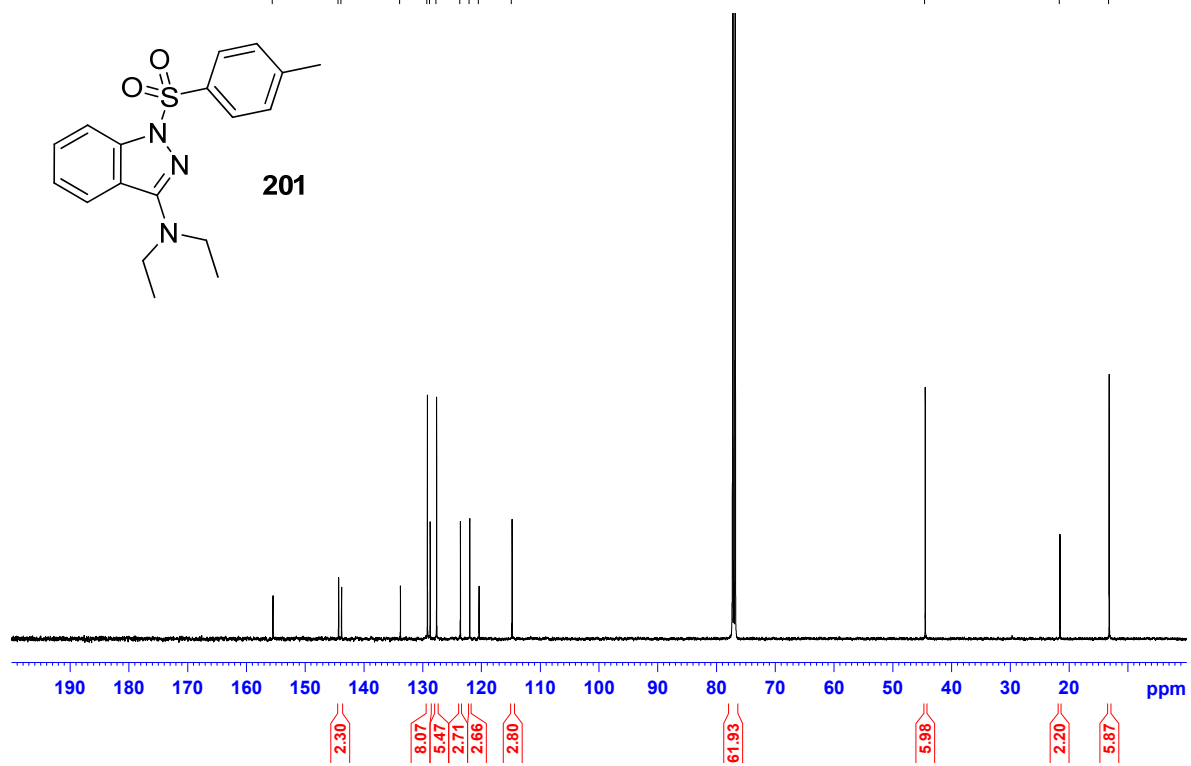
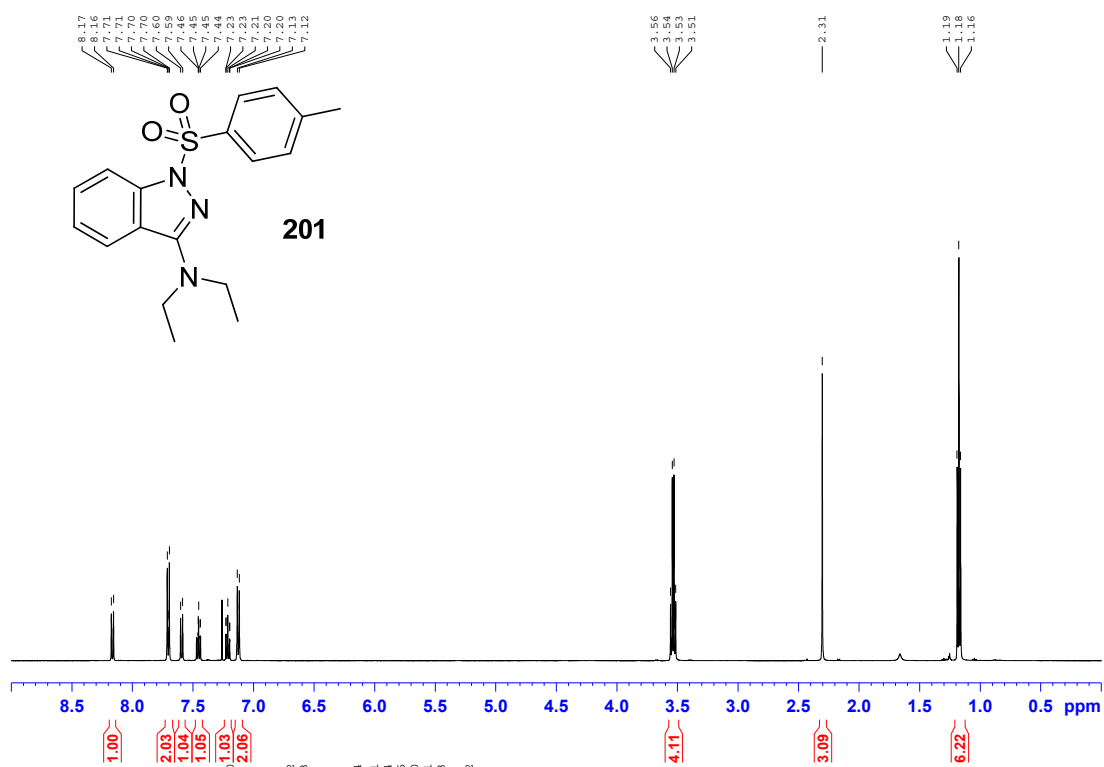
***N,N*-Diethyl-1-(methylsulfonyl)-1*H*-indazol-3-amine (207i)**

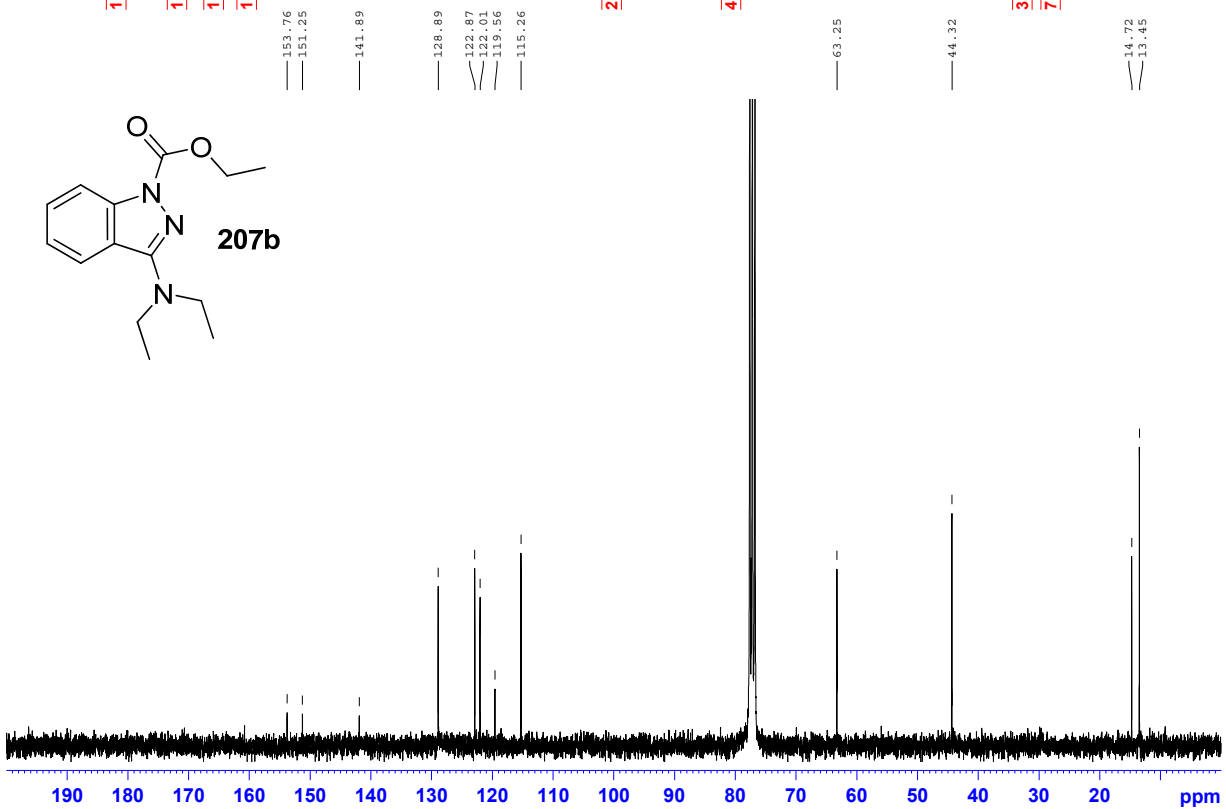
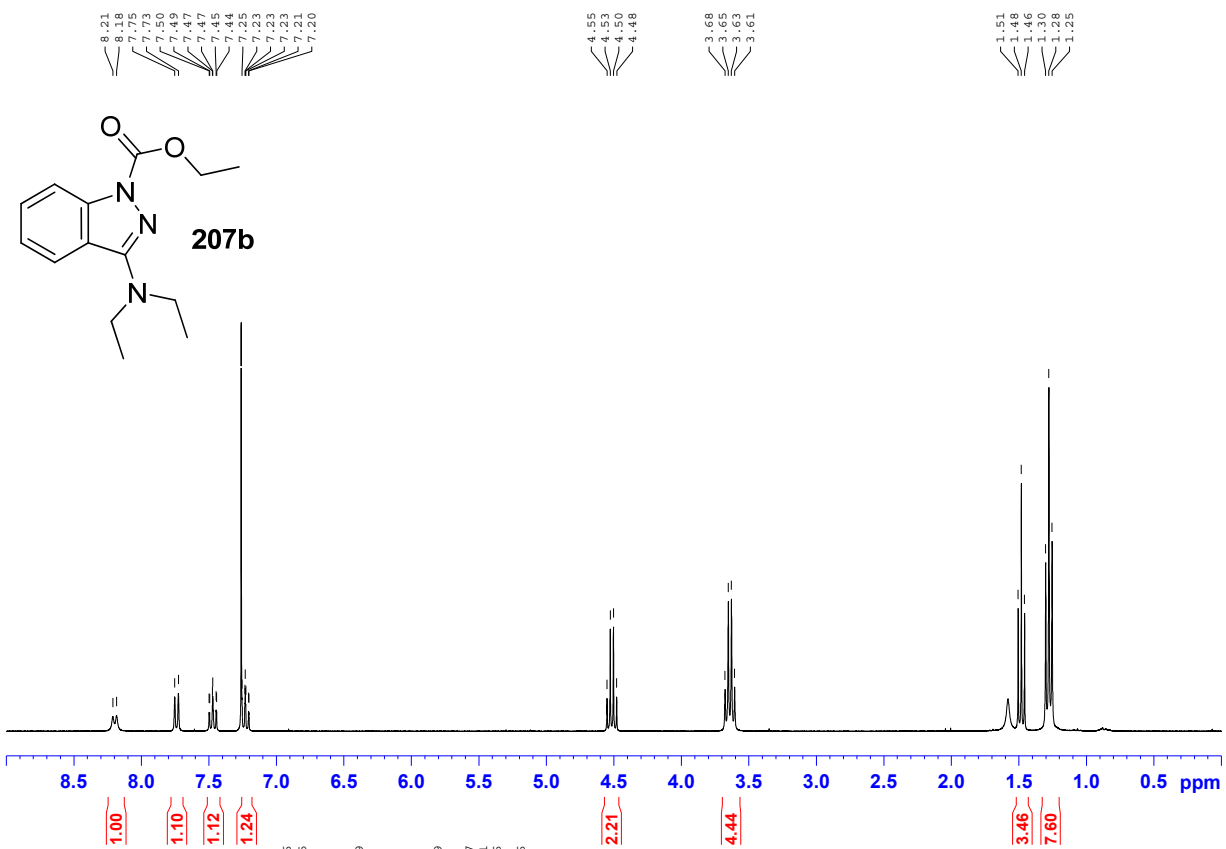


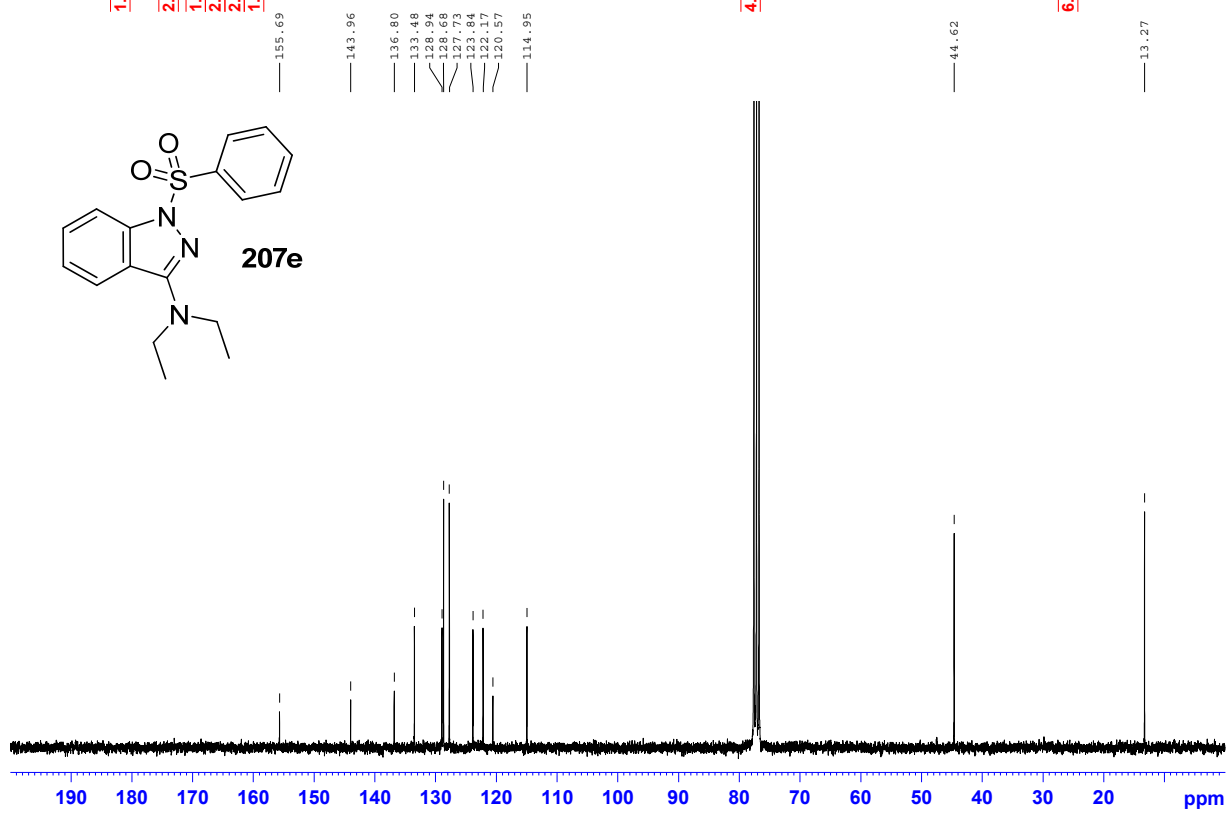
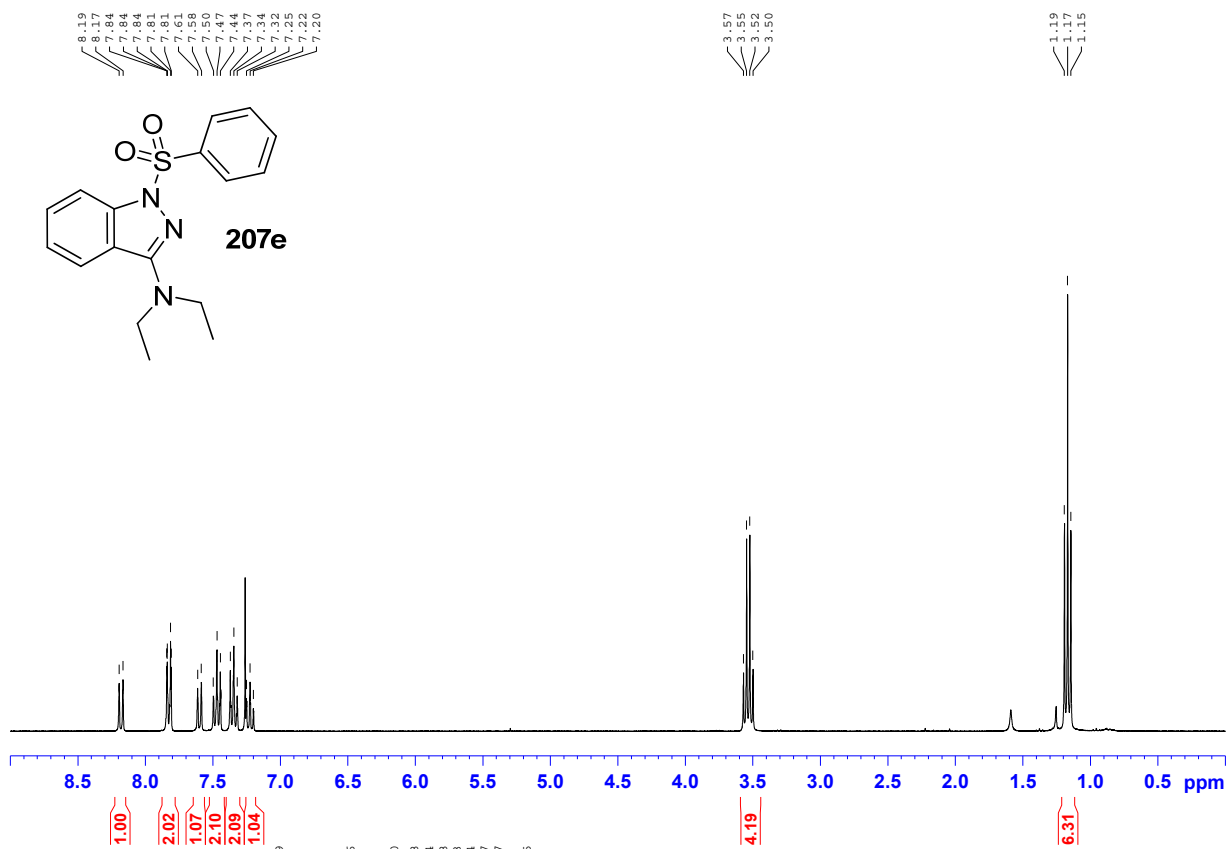
Colorless oil

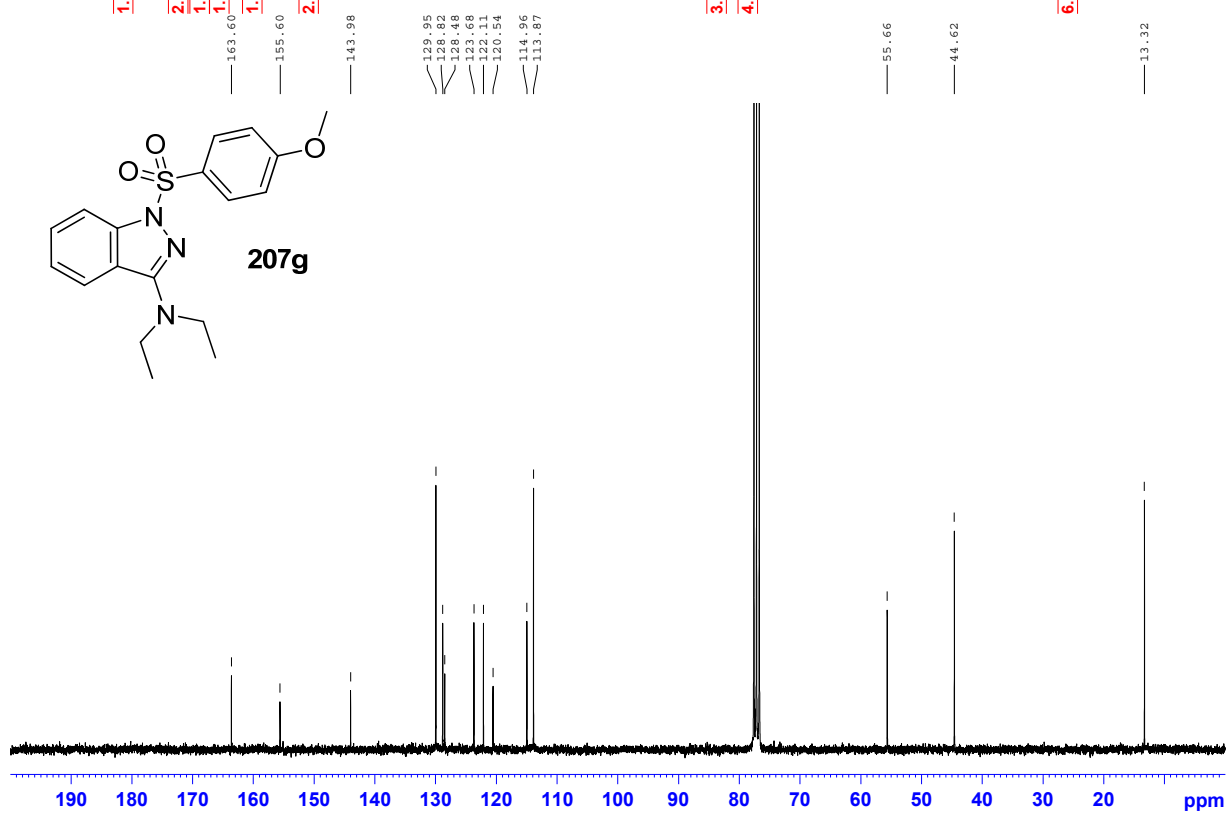
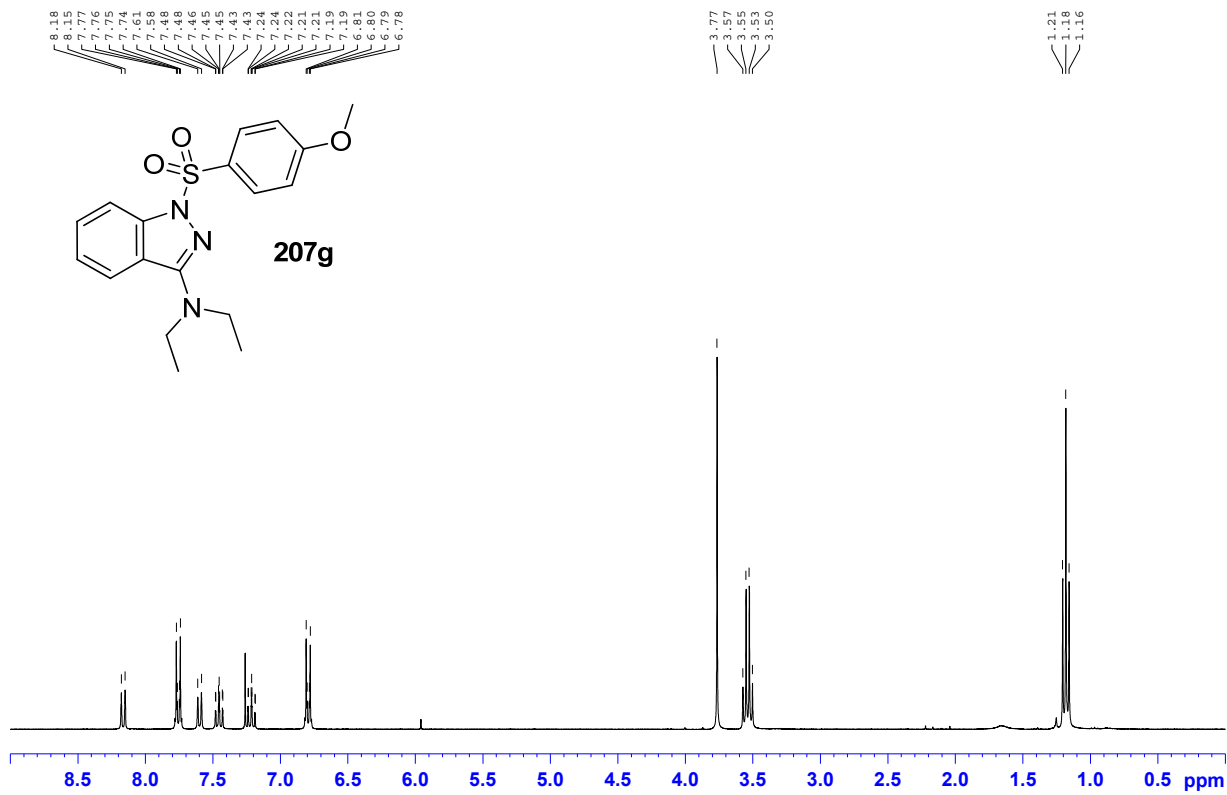
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.02 (dt, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz), 7.74 (dt, 1H, *J* = 8.2, 0.9 Hz), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.64 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz), 2.97 (s, 3H), 1.29 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 155.5, 143.7, 129.1, 123.8, 122.3, 120.0, 114.6, 44.6, 38.1, 13.5; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (15% EtOAc/Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 268.11142 m/z, found: 268.11214 m/z; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2973, 2932, 1553, 1359, 1169, 983.

# <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR respectively



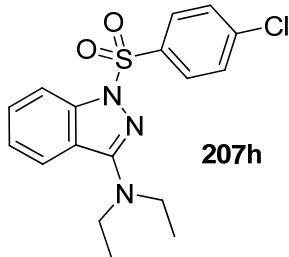






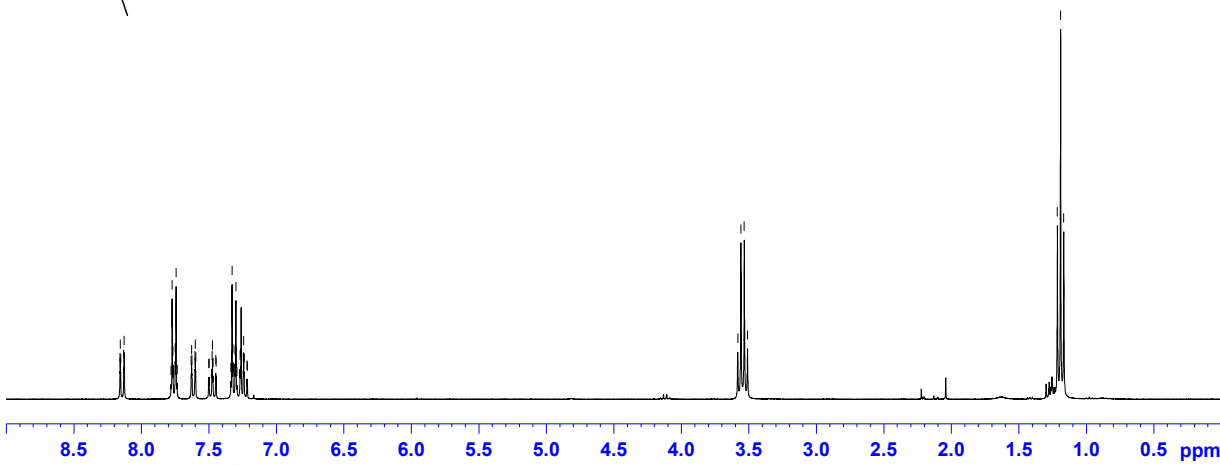


7.78  
7.77  
7.76  
7.75  
7.74  
7.73  
7.63  
7.62  
7.60  
7.50  
7.50  
7.48  
7.47  
7.47  
7.45  
7.45  
7.34  
7.33  
7.32  
7.31  
7.30  
7.29  
7.27  
7.24  
7.24  
7.24  
7.22  
7.21



3.58  
3.56  
3.53  
3.51

1.22  
1.19  
1.17



1.00

2.06

1.07

2.08

1.50

4.19

6.34

155.84  
143.87  
140.13  
135.13  
129.16  
129.11  
129.02  
128.30  
127.34  
120.63  
114.90

44.62

13.32

