

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :

Vincent GUTIERREZ

soutenue le : 15 mars 2021

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

Synthèse de fluorophores organiques dérivés des triazapentalènes et tétrazapentalènes : étude de leurs propriétés spectroscopiques pour une éventuelle application en conversion d'énergie

THÈSE dirigée par :

M. SUZENET Franck

Professeur des Universités, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

M. GROS Philippe

Directeur de recherche CNRS, Université de Nancy

M. PERRIO Stéphane

Maître de conférences, Université de Caen Normandie

JURY :

M. GROS Philippe

Directeur de recherche CNRS, Université de Nancy

Mme HIEBEL Marie-Aude

Maître de conférences, Université d'Orléans

M. INACK NGI Samuel

Directeur Général, Ikamba Organics

M. PERRIO Stéphane

Maître de conférences, Université de Caen Normandie

M SPECHT Alexandre

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

M. SUZENET Franck

Professeur des Universités, Université d'Orléans

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'université d'Orléans, sous la direction du Pr. Franck Suzenet.

Je tiens à remercier dans un premier temps mon directeur de thèse le Pr. Franck Suzenet de m'avoir accordé sa confiance pour ce projet de thèse. Merci pour tous ces conseils et explications d'un point de vue théorique comme expérimental, ces résolutions de problème lors de produits obtenus non désirés, et difficilement identifiables. Merci pour les différents axes exploités, qui m'ont appris les notions de persévérance et de patience. Enfin, merci pour tes qualités humaines, même si ce projet de thèse était difficile, tu as toujours été là pour proposer des solutions et relativiser par rapport aux échecs que j'ai pu rencontrer, et tout cela m'a permis de jubiler lors de l'obtention d'un moindre résultat positif. Enfin merci d'avoir pris le temps de corriger mon manuscrit de thèse.

Je remercie également le Dr. Marie-Aude Hiebel, qui m'a soutenu et suivi quotidiennement, avec tous les conseils donnés. Merci pour ton côté humain, ton écoute, et pour le sourire que tu propageais dans le labo. Merci pour les beignets de carnivals que tu nous préparais de temps à autre (lorsqu'il y en avait encore... ahah). Enfin merci pour les nombreuses corrections de ce manuscrit de thèse.

Je remercie ensuite le Dr. Philippe Gros et le Dr. Stéphane Perrio d'avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs.

Je remercie également le Dr. Alexandre Specht et le Dr. Samuel Inack d'avoir participé à mon jury de thèse.

Je tiens à remercier la société Ikamba Organics pour les tests effectués sur les différentes molécules synthétisées.

Je tiens à remercier les collègues du labo 2 et 3.

Merci aux collègues devenus amis pendant ces trois années de thèse. Dr. Cosmin qui a été le premier doctorant à l'époque à m'accueillir, à m'aider avec toute la paperasse, à m'orienter au sein de l'ICOA, et aussi pour m'avoir expliqué le fonctionnement du labo. Un merci spécial au Dr. Matthieu pour ces conseils sur la synthèse des triazapentalènes, à la nouvelle voie d'accès que tu as développée, à ces moments de pétage de câble au labo, ces musiques partagées. Merci aux anciens, les Dr. Floris et Dr. Loïc pour leurs joies de vivre. Un grand merci au Dr. Joana pour ton sourire, ton aide et aussi pour le micro-ondes que j'ai utilisé au cours de ma thèse.

Merci à Thibault Brisker, pour tes vanes en tout genre. Mention spéciale au Dr. Omar, avec qui j'ai conversé en espagnol, et aux fous rires donnant lieu à « mais attention, ce n'est que la partie visible de l'iceberg ».

Merci à vous tous de m'avoir supporté/soutenu dans les moments les plus difficiles.

Merci à Françoise Archambault et Fabienne Meducin de m'avoir permis d'enseigner au niveau L1 en TP.

Merci aux copains de mon groupe de musique, qui sont comme une famille. Car la vie à l'extérieur du labo est aussi importante. Merci à toi Mika, pour ta qualité de composition (que ce soit au niveau de la guitare comme au niveau de certains rythmes de batterie), pour ta spontanéité, ta générosité incommensurable, tes bières à foison, et surtout tes expressions inventées sur le moment, je suis vraiment admiratif. Merci à toi Lolo, pour ta rondeur de jeu, tes trous de mémoire par rapport aux chansons (on peut pas t'en vouloir, t'es bassiste), ta franchise, ta sérénité, ton charisme de papa tout simplement. A toi Toto, Ed Sheeran de toujours, pour tes conseils, ta vision que tu as sur le monde, la complicité qu'on a eu pendant ces moments chantés, mais aussi par rapport aux délires intergénérationnels avec nos confrères guitariste et bassiste alias « les anciens ». Merci à vous tout

simplement, qui m'avez permis de décompresser avec les répétitions, soirées et concerts (et oui, les concerts existaient encore à cette époque).

Je tiens à remercier ma famille, qui malgré la distance, est toujours présente dans les bons moments comme dans les mauvais : que ce soit mes parents dans l'est de la France, ou encore mon frère dans le sud-est. Merci de m'avoir toujours soutenu, et de croire en moi pour tous les projets que j'ai entrepris et pour ceux à venir. Merci infiniment.

Je remercie également mes amis de l'est, qui ont toujours été là, me soutiennent quotidiennement depuis 10 ans, et m'ont permis de garder la motivation durant cette période de thèse. Merci pour tout.

Sigles et abréviations

A

ACN : Acétonitrile

C

CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CIE : Commission Internationale de l'Eclairage
CuAAC : Cycloaddition azoture-alcyne catalysé au cuivre(+I)
CuTC : Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)

D

DCM : Dichlorométhane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde

E

EBL : Couche de blocage d'électrons
EIL : Couche d'injection d'électrons
EML : Couche émissive
EQ : équivalent
ETL : Couche transporteuse d'électrons

G

GEA : Groupement électro attracteur
GED : Groupement électro donneur

H

HBL : Couche de blocage de trous
HIL : Couche d'injection de trous
HOMO : High Occupated Molecular Orbital
HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution
HTL : Couche transporteuse de trous

I

IR : Infra rouge
ITO : Oxyde d'indium étain

L

LCD : Liquid Crystal Display
LUMO : Lower Unoccupied Molecular Orbital

M

***m*-CPBA** : Acide métachloroperbenzoïque
M.O : Micro-ondes

N

NBS : *N*-bromosuccinimide
NCS : *N*-chlorosuccinimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

O

ODCB : Orthodichlorobenzène
OLED : Organic Light Emitting Diode

P

PLED : Polymeric-LED

Q

Quant. : quantitatif

R

R_f : Rapport frontal
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

S

Salox : Salicylaldoxime
S_EAr : Substitution électrophile aromatique
SMOLED : Small Molecule OLED
S_NAr : Substitution nucléophile aromatique
S_N2 : Substitution nucléophile bimoléculaire

T

TA : Température ambiante
TADF : Thermally Activated Delayed Fluorescence
TAP : 1, 3a, 6a-triazapentalène
TBAF : Fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBDMSCl : Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle
TBTA : tris(benzyltriazolylamine)
THF : Tetrahydrofurane
TIPS : Triisopropylsilyle

TMS : Triméthylsilyle
Tf : Température de fusion

U

UV : Ultra-violet

Autres

ϵ : Coefficient d'extinction molaire
 ϕ : Rendement quantique
 λ_{abs} : Longueur d'onde d'absorption
 λ_{exc} : Longueur d'onde d'excitation
 λ_{em} : Longueur d'onde d'émission
 Δ **Stokes** : Déplacement de Stokes

SOMMAIRE

Remerciements	3
Sigles et abréviations	5
SOMMAIRE	7
Introduction générale	11

Partie 1 : Introduction

Chapitre 1 : Préambule à l'énergie	15
1) L'énergie et ses différentes formes	15
▪ Etymologie et définition	15
▪ Conversion	15
2) L'OLED, un dispositif prometteur	16
▪ Présentation de l'OLED	16
▪ Principe de fonctionnement	16
▪ Composition de l'OLED	20
▪ Historique de l'OLED	22
▪ Caractéristiques de l'OLED	23
3) Fluorescence à l'état solide et couleur bleue	24
4) Matrices	25
5) Les molécules organiques utilisées comme EML	25
▪ Matériaux hôtes bleus fluorescents	27
▪ Matériaux dopants bleus fluorescents	32
6) Formation de films	36
7) Problématique de l'OLED	38
Chapitre 2 : Le motif 1, 3a, 6a-triazapentalène : dérivés et voies de synthèse	40
1) Le 1, 3a, 6a-triazapentalène	40
▪ Présentation	40
▪ Voies de synthèses	40
2) Stratégie de synthèse des dérivés de 1, 3a, 6a-triazapentalène fusionné (TAP fusionné)	44
2.1) Synthèse par formation de liaison N-N	44
▪ L'espèce nitrène	45
▪ Précurseurs de nitrènes	45
▪ Obtention des tricycles par voie nitro	46
▪ Obtention des tricycles par voie azoture	49
▪ Obtention des tricycles par voie amine	51

2.2) Synthèse par formation de liaison C-N	54
--	----

Partie 2 : Synthèse de fluorophores tricycliques analogues du 1, 3a, 6a-triazapentalène

Chapitre 1 : Contexte du sujet	59
1) Travaux antérieurs du laboratoire	59
2) Objectifs et molécule cible	60
▪ Molécules visées	60
Chapitre 2 : Synthèse du tricycle pyrimidinotriazapentalène	61
1) Obtention de l'intermédiaire bicyclique 10	61
▪ Création de liaison C-N aromatique : état de l'art	62
▪ Synthèse de l'azoture bicyclique 10 selon la voie 1	63
▪ Obtention de l'azoture bicyclique 10 selon la voie 2	64
2) Cyclisation par thermolyse	67
Chapitre 3 : Synthèse du tricycle à base thiopyrimidine	68
1) Objectif	68
2) Analyse rétrosynthétique du tricycle à noyau thiopyrimidine	71
3) Voie A : approche azoture	72
▪ Préparation du précurseur iodé	72
▪ Couplage avec le 1,2,4-triazole	73
▪ Préparation des précurseurs azotures	73
▪ Insertion du 1,2,4-triazole par S_NAr	76
▪ Insertion du 1,2,4-triazole par couplage	77
▪ Approche alternative avec la forme thiol	78
▪ Approche par diazotation	79
4) Voie B : approche amine	81
▪ Préparation du dérivé aminé	81
▪ Insertion du 1,2,4-triazole par couplage	82
▪ Cyclisation du précurseur aminé	82
▪ Diazotation du dérivé aminé en azoture	85

Partie 3 : Synthèse de fluorophores 1,2,6,6a-tétrazapentalènes fusionnés

Chapitre 1 : Préliminaires et objectifs	91
1) Réaction de type cycloaddition [3+2]	91
▪ Terminologie	91

▪ Historique	92
▪ Etude mécanistique	94
▪ Sources de cuivre	96
▪ Obtention de l'isomère 1,5 : RuAAC	96
2) Objectifs visés	97
3) Rétrosynthèse proposée	97
Chapitre 2 : Synthèse des tricycles 1,2,6,6a-tétrazapentalènes fusionnés à une pyrazine	99
1) Voie A : cyclisation oxydante	99
2) Voie B : cyclisation par thermolyse	101
▪ Synthèse du précurseur 46	102
▪ Réaction de cycloaddition [3+2] appliquée au composé 46	103
▪ Optimisation de l'étape de cycloaddition en utilisant l'azoture de phényle 47	106
▪ Essais sur des azotures aromatiques para-substitués	107
▪ Introduction de groupements aliphatiques	108
▪ Approche alternative	109
▪ Réaction de cycloaddition	110
▪ Obtention des azotures par diazotation	113
▪ Obtention des azotures par action de NaN_3	115
▪ Cyclisation par thermolyse	117
▪ Cyclisation par catalyse métallique	122
▪ Généralisation des tricycles à base 1,2,6,6a-tétrazapentalènes	123
Partie 4 : Analyses spectrophotométriques	
Chapitre 1 : Notions théoriques de fluorescence	129
1) Introduction	129
2) Caractéristiques des molécules fluorescentes	130
▪ Déplacement de Stokes	130
▪ Rendement quantique de fluorescence	131
▪ Brilliance	131
▪ Temps de vie de fluorescence	131
Chapitre 2 : Détermination du rendement quantique par méthode relative	132
Partie expérimentale	139

Introduction générale

Au cours de ces dernières décennies, les technologies opto-électroniques (composants électroniques tels que les capteurs ou diodes) ont connu un essor considérable avec l'élaboration de l'OLED (*Organic Light Emitting-Diode*). Ce procédé repose sur la conversion d'énergie électrique en énergie lumineuse et possède de nombreuses applications telles que les écrans de télévision, les affichages numériques, les montres digitales, les téléphones portables. Cette technique permet une meilleure résolution d'image, un meilleur contraste, une économie d'énergie comparée à son prédécesseur LCD (*Liquid Crystal Display*).

En 1963, des travaux préliminaires ont montré l'émission de lumière d'un matériau organique après application de tensions élevées, de l'ordre de 400 volts. Le rendement lumineux obtenu était très faible. La première OLED a été créée en 1987 par Tang et VanSlyke (société Eastman Kodak), avec l'utilisation de couches semi-conductrices plus fines. Ce changement a permis une diminution de la tension de l'appareil atteignant une valeur de 6 volts, et une augmentation de luminosité.¹

Outre la tension du procédé et l'épaisseur des couches, d'autres facteurs ont été étudiés ultérieurement tels que la nature des composés chimiques que composent la couche émissive : molécule organique ou inorganique. Les molécules organiques ont la particularité d'être facilement modulables (réactions de substitution, oxydation...).

Parmi les molécules organiques, les dispositifs d'OLED sont divisés en deux catégories : les PLED (*Polymeric Light Emitting Diode*) à base de polymère et les SMOLED (*Small Molecule Organic Light Emitting Diode*) à base de petites molécules. Ces dernières sont représentées entre autre par des anthracènes, distyrylarylènes, des fluorènes ou encore des dérivés de pyrazoles.²

Leur stabilité thermique est parfois faible, l'efficacité du dispositif reste modeste, et la durée de vie des appareils est parfois courte. Ce dernier aspect est dû à la durée de vie du pixel bleu, qui s'avère être plus courte que celle du rouge et du vert.³ Cette limite motive les travaux de recherche à étudier la fluorescence bleue des molécules organiques, dans l'espoir d'optimiser le processus.

Dans ce contexte, le fil conducteur de ces travaux de thèse est fondé sur la synthèse de composés organiques hétérocycliques possédant des propriétés de fluorescence bleue à l'état liquide. Dans cette optique, le motif 1,3a, 6a-triazapentalène « TAP » (Figure 1) semble être intéressant pour l'application OLED. De plus, c'est une structure peu exploitée dans la littérature, qui propose des propriétés de fluorescence prometteuses, comme l'a démontré l'équipe de Namba⁴.

Beaucoup de questions restent encore en suspens sur le potentiel des TAPs. La fluorescence peut être modulée à l'état liquide mais qu'en est-il de l'état solide ? Est-il stable d'un point de vue photochimique ? Présente-t-il des propriétés de solubilité compatibles avec la fabrication du dispositif OLED ?

A travers ce manuscrit, nous tenterons d'obtenir des réponses avec pour objectif principal de synthétiser des analogues du motif 1,3a,6a-triazapentalène. La perspective de ces travaux sera l'utilisation de ces molécules hétérocycliques pour le dispositif de l'OLED.



Figure 1 : Motif 1,3a, 6a-triazapentalène fluorescent

¹ Tang C. W., VanSlyke S. A. Organic electroluminescent diodes. *Applied Physics Letters* **51**, 913-915 (1987)

² Su S., Herron N. and Meng H. Organic Small-Molecule Materials for Organic Light-Emitting Diodes.

³ <https://www.oled-info.com/oled-lifetime>

⁴ Namba K., Osawa A., Ishizaka S., Kitamura N., Tanino K. Direct Synthesis of Fluorescent 1,3a, 6a-Triazapentalene Derivatives via Click-Cyclization-Aromatization Cascade Reaction. *Journal of the American chemical society* **133**, 11466-11469 (2011)

Le travail présenté dans ce manuscrit se divise en quatre parties :

La première partie fait appel à des notions physico-chimiques, telles que la conversion d'énergie. Nous nous intéresserons à une brève description de l'énergie, à des concepts fondamentaux de conversion. Nous continuerons par la description du dispositif de l'OLED, ainsi que des molécules organiques actuelles qui la compose. Enfin, nous terminerons par la présentation des dérivés de la famille des 1,3a,6a-triazapentalènes, en nous focalisant sur leurs différentes voies d'accès.

La deuxième partie est consacrée à l'élaboration de structures tricycliques triazapentaléniques, à base de noyau pyrimidine possédant différents substituants, dans le but d'étudier l'impact de ces groupements sur la fluorescence bleue recherchée.

La troisième partie repose sur la synthèse d'une nouvelle famille tricyclique « tétrazapentalène » dérivée du motif 1,3a, 6a-triazapentalène, dans le but d'obtenir différents composés bleus fluorescents à l'état liquide et solide.

La quatrième partie est dédiée aux notions théoriques de fluorimétrie, ainsi qu'à l'analyse spectroscopique de fluorescence des différentes molécules organiques obtenues.

Partie 1 : Introduction

Chapitre 1 : Préambule à l'énergie

Ce premier chapitre a pour objectif d'expliciter la notion de conversion d'énergie en nous intéressant particulièrement au phénomène de l'électroluminescence. Nous nous focaliserons sur le dispositif OLED et sur les différents types de matériaux organiques associés. Nous verrons dans un deuxième temps la chimie des tricycles polyazotés qui peuvent être prometteurs pour cette application, et les différentes stratégies pour y accéder.

1) L'énergie et ses différentes formes

▪ Etymologie et définition

Le terme « énergie » vient du grec « énergeia » signifiant « force en action ». L'énergie est un concept abstrait qui a longtemps été défini comme une force, ou assimilée à une puissance.

Ces grandeurs citées précédemment sont étroitement liées puisque la puissance d'un système correspond à une quantité d'énergie fournie par unité de temps, à un autre système.

L'énergie caractérise la capacité avec laquelle un système change d'état, produit un travail, un rayonnement électromagnétique ou encore de la chaleur.

Elle se retrouve sous plusieurs formes telles que :

- L'énergie électrique (lié au mouvement de charges électriques)
- L'énergie cinétique (liée au mouvement d'un corps)
- L'énergie thermique (liée à l'agitation des molécules)
- L'énergie nucléaire (libérée par des réactions de fusion de noyaux)

Ces énergies se manifestent de multiples façons et peuvent se convertir d'une forme à l'autre.

▪ Conversion

Les énergies, présentes sous différents aspects peuvent être converties *via* différents procédés. C'est ainsi qu'une même énergie pourra subir diverses conversions en fonction du dispositif utilisé (Figure 2). Nous voyons à travers la figure ci-dessous que le concept d'énergie est très vaste et peut mener à une multitude d'applications physiques telles que les piles, la combustion, l'effet joule etc.

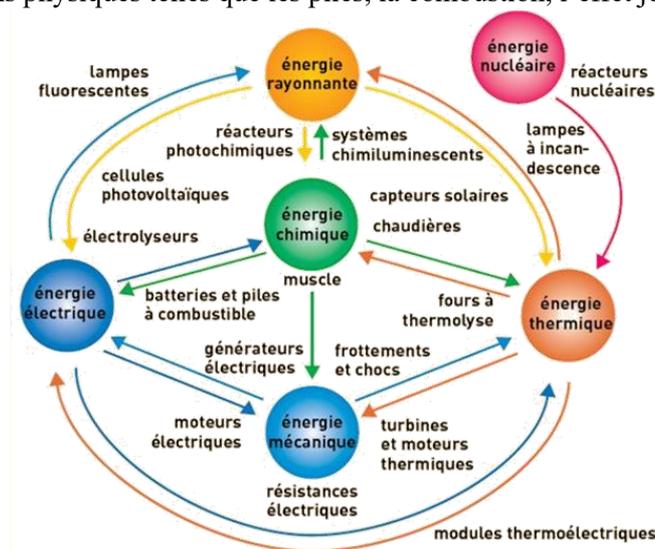


Figure 2 : Conversion de différentes énergies⁵

⁵ <http://www.energieplanete.fr/conversion-energie-types.html>

Donnons en exemple l'énergie chimique pouvant se convertir en énergie électrique. Il s'agit d'un procédé, que l'on retrouve dans les batteries et piles, qui repose sur le phénomène d'oxydoréduction. C'est le cas de la pile Daniell (Figure 3), inventée par John Daniell en 1836, où les ions présents en solution vont induire un courant électrique.

En effet, à la borne négative, l'oxydation de Zn en Zn^{2+} (anode) va entraîner les électrons libérés vers la borne positive. Par conséquent, l'ion Cu^{2+} présent à la cathode sera réduit en Cu.

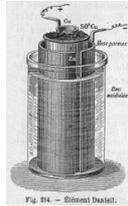


Figure 3 : Illustration de la pile réalisée en 1836

L'énergie chimique peut être convertie en énergie thermique : c'est le cas de la combustion, qui résulte de l'oxydation d'un combustible par un comburant (O_2 dans la majorité des cas). Cette oxydation s'accompagne d'une libération d'énergie thermique.

L'énergie rayonnante est susceptible d'être convertie en énergie électrique : il s'agit de l'effet photovoltaïque utilisé pour les panneaux photovoltaïques, constitués de semi-conducteurs. Ces semi-conducteurs vont permettre la création d'un courant électrique sous l'action des rayons lumineux.

Dans le cadre de notre projet, c'est la conversion opposée (énergie électrique en énergie rayonnante) qui va nous intéresser.

Un des dispositifs permettant cette transformation est l'OLED (*Organic Light-Emitting Diode*).

2) L'OLED, un dispositif prometteur

▪ Présentation de l'OLED

L'OLED, ou diode électroluminescente organique, est un dispositif dont les composants sont à base d'atomes de carbone. Il permet de produire de la lumière et est utilisé dans les écrans de télévision, les téléphones portables et bien d'autres encore.

Il présente de nombreux avantages comparé à son prédécesseur « LCD », tels que : un meilleur contraste, une meilleure brillance, une faible consommation électrique et une épaisseur du dispositif plus fine. Il ne nécessite aucun rétroéclairage, puisque ce sont les diodes elles-mêmes qui émettent de la lumière.

▪ Principe de fonctionnement

Le dispositif d'OLED de base est constitué d'une couche émissive organique (EML, Emitting Layer) qui est séparée par une anode et une cathode (Figure 4). Une couche de verre encapsule l'appareil car ce dernier est sensible à l'oxydation et à l'humidité. Après application d'une tension électrique, des électrons sont injectés dans la cathode (souvent constituée d'un alliage de métaux LiF/Al, Mg etc). Ces électrons vont se loger dans la LUMO du composé organique se trouvant dans la couche émissive. En parallèle, l'anode (souvent l'oxyde d'indium-étain ITO) attire les électrons de l'HOMO du matériau organique afin de créer des entités positives appelées « trous ». Ces deux charges recombinaison sont à l'origine de l'émission de la lumière.

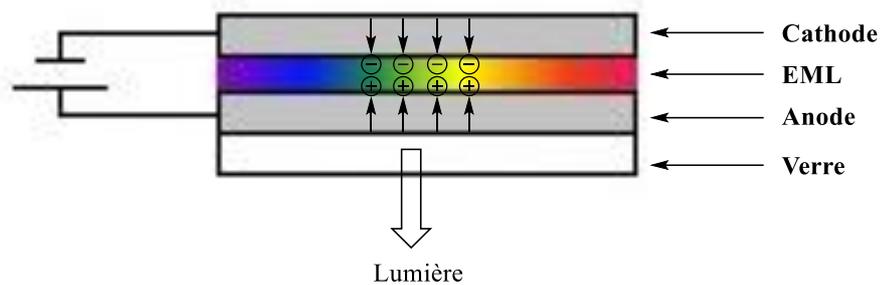


Figure 4 : Représentation de l'OLED

Lorsque la molécule organique de la couche émissive EML perd un électron sous l'action de l'anode (Figure 5, flèche rouge), cela se traduit par une charge positive résultante au sein de l'EML. Par convention, les électrons attirés par l'anode et provenant de l'EML sont symbolisés par une injection de charges positives appelées « trous » dans cette même couche EML (Figure 5, flèche noire).

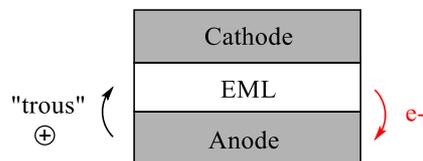


Figure 5 : Circulation des trous

Cet apport de charges positives/négatives dans la couche émissive EML est parfois limité. Pour compenser ce faible apport, des sous couches sont rajoutées afin d'optimiser le nombre de charges trous/électrons apportées à l'EML.

Ainsi, une couche transporteuse de « trous » (HTL) et une couche transporteuse d'électrons (ETL) peuvent être utilisées afin d'améliorer le procédé avec la disposition suivante (Figure 6) :

- L'HTL se trouve entre l'anode (ITO) et l'EML
- L'ETL se situe entre la cathode (alliage de LiF/Al par exemple) et l'EML

Pour que le transport de « trous » soit favorisé, les niveaux d'énergie de l'anode (ITO : -4,7 eV), des HOMO de l'HTL et celle de l'EML doivent être similaires. L'anode attirera plus facilement les électrons du composé organique, décrit comme une série d'oxydation.

De la même manière, les niveaux d'énergie de la cathode (LiF/Al : -3,6 eV), des LUMOs de l'ETL et celle de l'EML doivent être proches pour que le transport d'électrons soit favorisé jusqu'à l'EML.

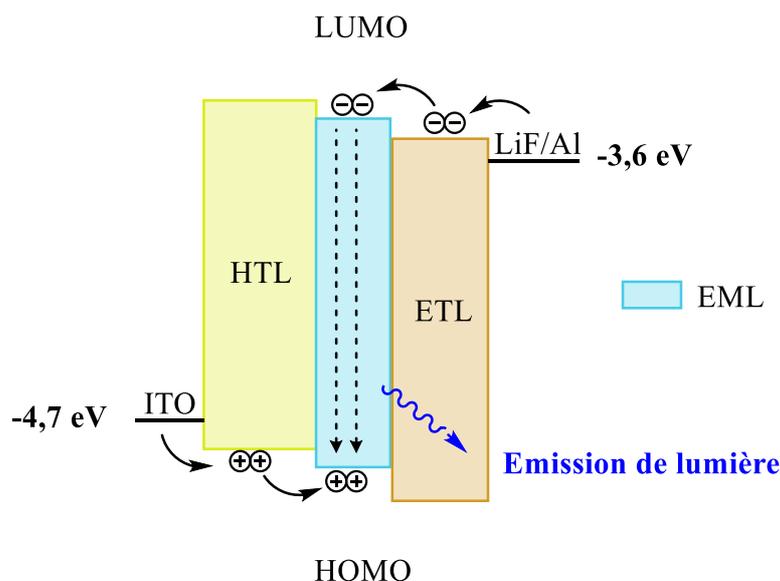


Figure 6 : Amélioration du transport de charges

L'anode doit avoir une HOMO d'énergie élevée (< -4 eV) afin de favoriser l'injection de trous. L'ITO est parfaitement adaptée puisque son HOMO se situe à $-4,7$ eV. De façon analogue, la cathode doit posséder une LUMO d'énergie faible pour faciliter l'injection d'électrons. Les cathodes couramment utilisées sont constituées d'alliage de : LiF/Al ($-3,6$ eV), Mg/Ag ($-2,9$ eV), Ba/Al ($-2,6$ eV) etc. Ainsi, les molécules candidates servant d'EML devraient posséder une HOMO proche de -5 eV et une LUMO proche de -2 eV. Le GAP HOMO/LUMO est donc proche de 3 eV et la couleur émise dépend des propriétés de la molécule organique choisie comme EML.

Ainsi, l'électron est injecté par la cathode, migre vers l'ETL qui peut le transporter jusqu'à la LUMO de la molécule organique contenue dans l'EML. Cette dernière est transformée en polaron négatif (ou « électron »). De la même façon, la perte d'électrons de la molécule organique la transforme en polaron positif (ou « trou »).

On peut également noter que les niveaux d'énergie du polaron négatif et du polaron positif sont légèrement décalés par rapport à l'HOMO et LUMO de la molécule organique (Figure 7).

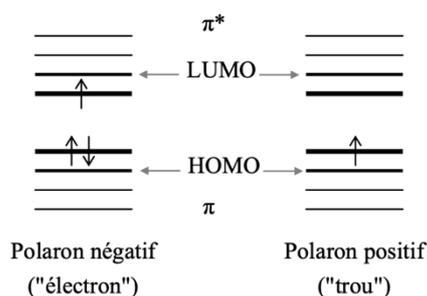


Figure 7 : Représentation énergétique des polarons

Lorsque ces polarons négatifs et positifs se rencontrent dans la couche émissive, des molécules à l'état excité appelées « excitons » vont se former. L'exciton est dit « singulet » si les spins des deux électrons célibataires sont antiparallèles, et « triplet » s'ils sont parallèles (Figure 8).

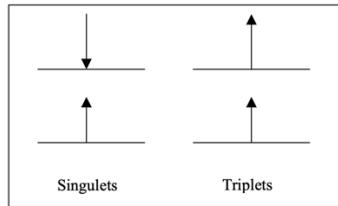


Figure 8 : Représentation des excitons singulets et triplets

La nature de l'exciton (singulet ou triplet) imposera le type de lumière émise. En effet, en considérant le diagramme énergétique de Perrin-Jablonski, si l'électron se situe dans un état excité singulet, il pourra revenir à l'état fondamental avec une émission de photons sous forme fluorescente. S'il se trouve dans un état excité triplet (état de spin contraire), il ne pourra pas se désexciter en revenant directement à l'état fondamental. Le principe de Pauli interdit cette transition puisqu'une case quantique ne peut avoir deux électrons de même spin. Dans ce cas, il devra subir une inversion de spin, afin de repasser à l'état fondamental : il s'agit du phénomène de phosphorescence, qui est un processus plus lent que la fluorescence (Figure 9).

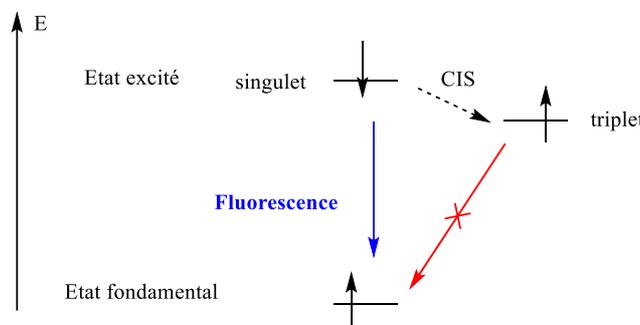


Figure 9 : Différences énergétiques des états singulet et triplet

La proportion d'états singulets et d'états triplets est déterminée par la théorie. En effet, l'exciton peut se combiner de quatre façons différentes à partir des polarons + et - :

$$\begin{aligned}
 &1/\sqrt{2} (\uparrow\downarrow - \downarrow\uparrow) \text{ (singulet)} \\
 &\quad \uparrow + \uparrow \text{ (triplet),} \\
 &\quad \downarrow + \downarrow \text{ (triplet),} \\
 &1/\sqrt{2} (\uparrow\downarrow + \downarrow\uparrow) \text{ (triplet)}
 \end{aligned}$$

On voit ainsi que le ratio de triplet/singulet est de 3/1, soit 75% d'états triplets et 25% pour l'état singulet. Pour une OLED, l'exciton à l'état singulet est le seul à se désexciter en émettant de la fluorescence tandis que les états triplets ne sont pas pris en compte et sont totalement perdus.⁶ Ainsi, le rendement maximal d'émission d'excitons singulets est de 25% pour une OLED.

Un phénomène permet d'améliorer la proportion d'états singulets : il s'agit du processus TADF (*Thermally Activated Delayed Fluorescence*) où une molécule incorpore de l'énergie thermique afin de changer les états de spin. Ceci implique des molécules à l'état triplet, qui ne peuvent pas émettre de la fluorescence. Avec le TADF, les molécules excitées à l'état triplet absorbent de l'énergie thermique afin qu'elles puissent être converties en état singulet par un phénomène d'annihilation des états triplets.

⁶ a) Monkman A. P., Rothe C. and King S. M. Singlet Generation Yields in Organic Light-Emitting Diodes. *Proceedings of the IEEE* **97**, 1597-1605 (2009) b) Sugimoto T. & Fukutani K. Electric-field-induced nuclear-spin flips mediated by enhanced spin-orbit coupling. *Nature Physics* **7**, 307-310 (2011) c) Monkman A. P. Singlet Generation from Triplet Excitons in Fluorescent Organic Light-Emitting Diodes. *Materials Science* **2013**, 1-19 (2012)

Ces états singlets formés pourront à leur tour émettre de la lumière fluorescente (Figure 10).

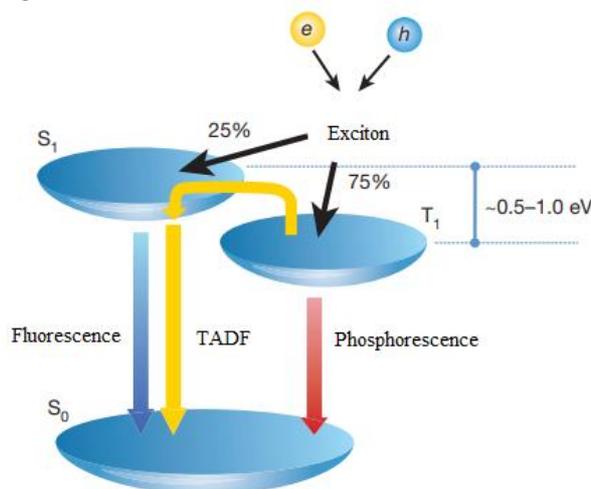


Figure 10 : Amélioration du nombre d'états singlets par le processus TADF

Kido et Iizumi ont pu améliorer le taux d'excitons singlets en atteignant une valeur de 40%, par l'annihilation d'un triplet combiné à un autre triplet pour reformer un singlet.⁷

Plus tard, Uoyama *et al* ont fait l'étude de molécules bicyanobenzènes décorés par des carbazoles (CDCBs) afin de mettre en évidence ce phénomène TADF.⁸

Les molécules choisies possèdent un écart très faible entre les niveaux d'énergie singlet/triplet. Plus cet écart est faible, plus le processus TADF sera favorisé. Ainsi, afin de prouver que l'état triplet est impliqué dans la luminescence de CDCBs, une expérience a été faite pendant 10 min en envoyant un flux d'oxygène sur ces molécules dissoutes dans une solution de toluène : l'oxygène a quenché les propriétés de fluorescence qui ont été divisées par 9. De plus, le temps de demi-vie initial de 91 ns d'un des CDCBs a été fortement réduit à 6,9 ns. Ceci montre que le processus de fluorescence retardée (issue de TADF) a été inhibé et que ces molécules sont des matériaux de type « TADF ».

De cette façon, nous voyons qu'il est possible d'optimiser ce rendement d'émission de fluorescence, en diminuant la proportion d'états triplets. Cette émission de fluorescence ainsi que le rendement de l'OLED peuvent être aussi améliorés en ajoutant des couches supplémentaires au dispositif.

▪ Composition de l'OLED

Comme évoqué précédemment, deux électrodes séparent de part et d'autre la couche émissive EML. Dans la majorité des cas, les plus employées sont l'ITO (oxyde d'indium-étain) pour l'anode, et des métaux ou alliage (Ca, Mg, Mg/Ag...) pour la cathode. En effet, afin d'observer la lumière émise, il faut que l'une des deux électrodes soient transparentes. C'est le cas de l'ITO, qui est également conductrice, et est également compatible avec la plupart des matériaux semi-conducteurs organiques.

Nous avons vu que l'OLED de base est constituée d'une EML. Néanmoins, le rendement d'émission correspondant est souvent faible. En conséquence, des OLEDs à structure multi couches peuvent permettre au dispositif d'améliorer ses propriétés émissives.

⁷ Kido J. & Iizumi Y. Fabrication of highly efficient organic electroluminescent devices. *Applied Physics Letters* **73**, 2721-2723 (1998)

⁸ Uoyama H. *et al*. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nature* **492**, 234-240 (2012)

Ces couches peuvent être de différents types (Figure 11) :

- Couche d'injection d'électrons (Electrons Injection Layers, EIL)
- Couche de transport d'électrons (Electrons Transport Layers, ETL)
- Couche de blocage des trous (Hole Blocking Layers, HBL)
- Couche émissive (EMitting Layers, EML)
- Couche de blocage d'électrons (Electron Blocking Layer, EBL)
- Couche de transport de trous (Hole Transport Layers, HTL)
- Couche d'injection de trous (Hole injection Layers, HIL)

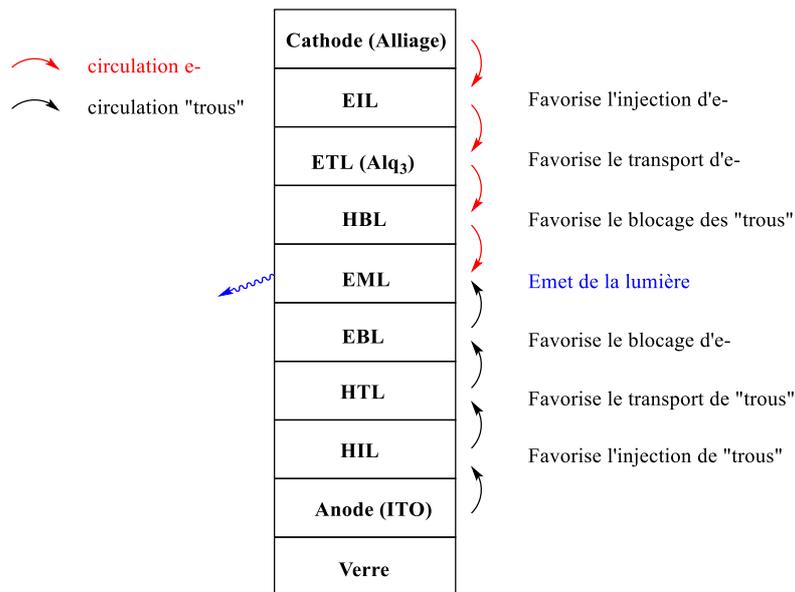


Figure 11 : Composition d'une OLED

Nous avons vu que l'ETL et l'HTL permettent de transporter plus facilement les charges négatives et positives de l'électrode vers l'EML.

La couche d'injection de trous HIL favorise l'injection de trous de l'anode vers la couche de transport de trous HTL, ce qui implique une diminution de la tension nécessaire au fonctionnement de l'appareillage. En parallèle, la couche d'injection d'électrons EIL favorise l'injection d'électrons de la cathode vers la couche ETL.

Dans la plupart des systèmes, l'ETL utilisée est le tris(8-hydroxyquinoléine)aluminium(III), abrégé en Alq₃ (Figure 12). En effet, cette molécule présente une très grande stabilité thermique (T_f : 415 °C), une valeur élevée de rendement quantique, et est compatible avec la plupart des matériaux organiques utilisés.

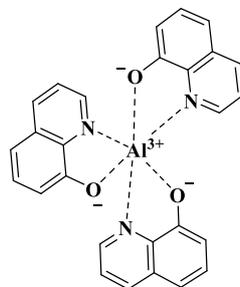


Figure 12 : Structure d'une couche ETL : le tris(8-hydroxyquinoléine)aluminium(III) (Alq₃)

Enfin, la couche bloqueuse de trous HBL permet le confinement des trous dans la couche émissive EML, et d'empêcher l'accès à la cathode. De la même façon, la couche bloqueuse d'électrons EBL permet le confinement des électrons dans la couche émissive EML, et d'empêcher l'accès à la l'anode. Ce confinement des charges a pour but d'accroître la probabilité de recombinaison radiative au sein de la couche émissive, et donc d'obtenir un meilleur rendement d'émission.

▪ Historique de l'OLED

En 1963, des premiers travaux ont été effectués sur l'électroluminescence. Pope et son équipe se sont intéressés à un cristal d'anthracène⁹. Mais peu de lumière émise a été observée lorsqu'un courant est appliqué avec une tension de 400 volts.

Plus tard, en 1987, le premier dispositif électroluminescent organique appelé « OLED » a été inventé par Tang et Van Slyke, sous la société « Eastman Kodak ».

Précédemment, nous avons vu que l'Alq₃ était utilisé comme ETL pour la plupart des OLEDs. Cependant, la première OLED l'a utilisé en tant que couche émissive EML, avec une diamine qui a servi de couche injectrice de trous HIL (Figure 13)¹. Ces deux molécules organiques ont été encadrées par une anode (ITO) et une cathode (Mg : Ag), puis déposées sur du verre. Tang et Van Slyke ont constaté que la couche organique Alq₃ émettait de la lumière après application d'une tension de l'ordre de quelques volts.

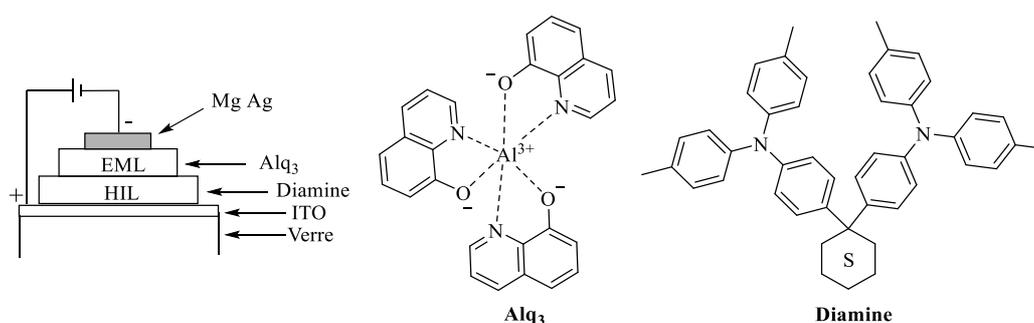


Figure 13 : Schéma du premier dispositif de l'OLED

En parallèle, en 1990, l'équipe de Friend a développé une PLED à base de polymère, le poly(*p*-phénylène vinylène) ou PPV¹⁰, qui joue le rôle de couche émissive. Le polymère a la particularité d'améliorer la stabilité structurale des matériaux organiques. Néanmoins le rendement d'émission de cet objet reste relativement modeste. Un polymère de type poly[2-méthoxy-5-(2-éthyl-hexyloxy)-1,4-phénylène-vinylène] ou MEH-PPV¹¹ a été utilisé par l'équipe d'Heeger en 1991 (Figure 14). Ce dernier offre l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques. Cette propriété a facilité la fabrication de la couche émissive sous forme de films.

⁹ Pope M., Kallman H. P., Magnante P. Electroluminescence in Organic Crystals. *The Journal of Chemical Physics* **38**, 2042-2043 (1963)

¹⁰ Friend R.H. et al. Light-emitting diodes based on conjugated polymers. *Nature* **347**, 539-541 (1990)

¹¹ Heeger A. J., Braun D. Visible light emission from semiconducting polymer diodes. *Applied Physics Letters* **58**, 1982-1984 (1991)

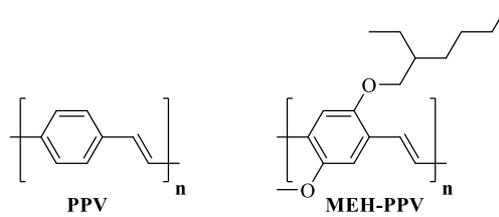


Figure 14 : Premiers polymères utilisés comme dispositif d’OLED

▪ **Caractéristiques de l’OLED¹²**

L’OLED possède plusieurs caractéristiques essentielles afin d’évaluer son efficacité en tant que dispositif.

Le **rendement quantique interne** (η_{int}) représente le nombre de photons émis par rapport au nombre de charges injectées aux électrodes :

$$\eta_{\text{int}} = \beta \cdot \rho \cdot \eta_{\text{PL}}$$

Où β correspond au rendement de combinaison, c’est-à-dire le rendement de formation des excitons

ρ correspond au nombre d’excitons susceptibles d’émettre de la lumière (25% pour les émetteurs fluorescents)

η_{PL} correspond au rendement quantique du fluorophore

Expérimentalement, cette grandeur est difficilement accessible car les indices de réfraction des matériaux et substrats sont différents, rendant l’estimation de la lumière émise laborieuse.

C’est pourquoi le rendement quantique externe η_{ext} est défini.

Le **rendement quantique externe** (η_{ext} ou EQE) se traduit par le produit du coefficient d’extraction de la lumière et du rendement quantique interne :

$$\eta_{\text{ext}} = \eta_{\text{int}} \cdot \eta_{\text{extraction}} = \beta \cdot \rho \cdot \eta_{\text{PL}} \cdot \eta_{\text{extraction}}$$

Le coefficient d’extraction $\eta_{\text{extraction}}$ a une valeur proche de 0,2 pour les substrats en verre, indiquant que 80% de la lumière produite est perdue. Dans le cas des molécules organiques fluorescentes le nombre d’excitons théorique ρ est de 25%, ce qui signifie qu’un matériau ayant une valeur de η_{PL} de 100%, et une valeur de β de 100%, aura une valeur η_{ext} maximale de 5%.

Afin d’accroître ce rendement quantique externe, il faudra améliorer le nombre théorique d’excitons ρ . Comme énoncé précédemment, Kido et Iizumi ont optimisé ce paramètre ρ en atteignant 40% d’excitons singulets par annihilation d’états triplets. Ce phénomène a permis d’améliorer le rendement quantique externe en atteignant une valeur de 7,1%.⁷

La luminance (L) correspond à l’intensité lumineuse d’une source sur une surface donnée. Elle s’exprime en candéla par mètre carré ($\text{cd} \cdot \text{m}^{-2}$).

Le **rendement lumineux en courant** ($\eta_{\text{cd/a}}$) permet de définir l’efficacité d’une source lumineuse en tenant compte de la vision photopique (vision diurne) de l’Homme. Il s’exprime en $\text{cd} \cdot \text{A}^{-1}$.

¹² Farinola G. M. & Ragni R. Electroluminescent materials for white organic light emitting diodes. *Chemical Society Reviews* **40**, 3467-3482 (2011)

$$\eta_{cd/a} = \frac{S.L}{I}$$

Où S représente la surface de la diode en m²
 L représente la luminance en cd.m⁻²
 I représente l'intensité du courant en A

L'efficacité lumineuse (η_p) traduit un flux lumineux émis par une source lumineuse par rapport à la puissance absorbée par la source. Elle s'exprime en lumens par watt (lm.W⁻¹).

$$\eta_p = \frac{S.\pi.L}{P}$$

Où S représente la surface de la diode en m²
 L représente la luminance en cd.m⁻²
 P représente la puissance en W

La tension de seuil est V_{on}. Elle correspond à la tension minimum nécessaire à l'émission de lumière.

Les coordonnées trichromatiques

La Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) a développé un système colorimétrique dans le but de normaliser une source lumineuse sous la forme de coordonnées trichromatiques. Cette normalisation se fait par une formule mathématique qui convertit les nuances de rouge, bleu et vert en deux coordonnées x et y. Ainsi, ces coordonnées délimitent un diagramme de coordonnées trichromatiques CIE 1931 où toutes les couleurs perceptibles par l'œil humain sont représentées (Figure 15).

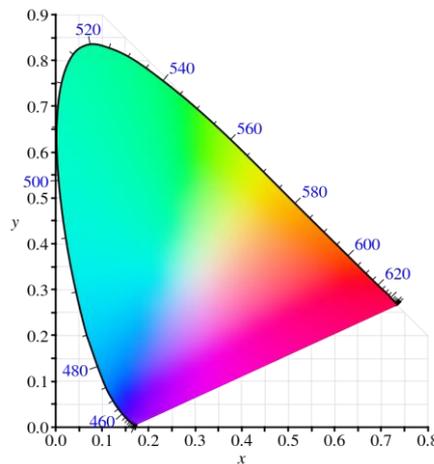


Figure 15 : Diagramme des coordonnées CIE 1931

3) Fluorescence à l'état solide et couleur bleue

La fluorescence à l'état solide est un prérequis crucial pour les molécules organiques utilisées dans des matériaux moléculaires tels que les OLEDs.

Comme vu précédemment, notre composé d'intérêt fluorescent doit se trouver sous forme de couche fine. De plus, le bleu fluorescent est une couleur fortement désirée dans ce domaine¹³⁻¹⁴⁻¹⁵, puisque les

¹³ Kim D. Y., Cho H. N., Kim C.Y. Blue light emitting polymers. *Progress in Polymer Science* **25**, 1089-1139 (2000)

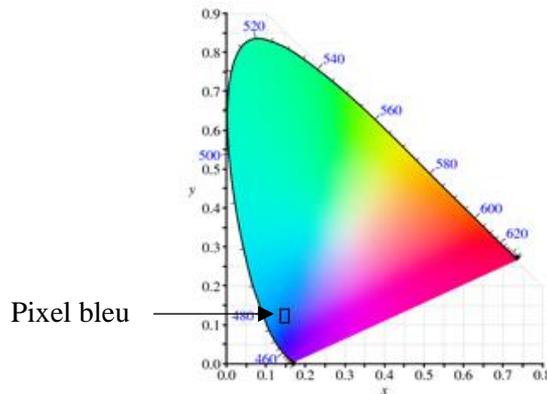
¹⁴ Neher D. Polyfluorene Homopolymers : Conjugated Liquid-Crystalline Polymers for Bright Blue Emission and Polarized Electroluminescence. *Macromolecular Rapid Communications* **22**, 1365-1385 (2001)

¹⁵ Lee J. Y. et al. Recent Progress in High-Efficiency Blue-Light-Emitting Materials for Organic Light-Emitting Diodes. *Advanced Functional Materials* **27**, 1-24 (2017)

OLEDs utilisant des molécules bleues fluorescentes n'ont pas des durées de vie efficaces pour leur mise sur le marché.

En effet, lorsque le pixel bleu perd de son intensité, les écrans OLED utilisant les pixels « Red, Green, Blue » (RGB) auront tendance à jaunir. Contrairement au pixel rouge et vert, le pixel bleu se dégrade plus rapidement.

Pour cette raison, de nombreuses molécules organiques émettant dans le bleu sont étudiées en tant que couche émissive. Les coordonnées CIE propices à cette couleur bleue sont comprises dans l'intervalle (0,14-0,16, 0,11-0,15) comme représenté sur le schéma ci-dessous.



4) Matrices

Afin de produire de la lumière blanche, les trois pixels rouge, vert et bleu sont associés entre eux et peuvent être activés de deux manières différentes : selon une matrice passive (PMOLED) ou matrice active (AMOLED).

Dans le processus de PMOLED, les pixels sont activés dépendamment les uns des autres. Ainsi, le dispositif est moins consommateur en énergie. Néanmoins, la résolution de l'image ne sera pas optimisée puisqu'aucune nuance entre les couleurs ne peut être contrôlée.

Dans le processus d'AMOLED, les pixels sont activés indépendamment les uns des autres. De cette façon, ils seront activés simultanément, avec une possibilité de contrôler les nuances. La résolution de l'image sera meilleure mais ce procédé est plus coûteux que la PMOLED.

5) Les molécules organiques utilisées comme EML

Comme énoncé précédemment, seulement 25% des excitons émettent de la fluorescence. Pour pallier le problème, il faut améliorer le rendement interne :

- 1) en faisant du « dopage électrique » de la couche émissive (c'est-à-dire rajouter des petites molécules ayant des valeurs élevées de photoluminescence) afin de réduire les pertes ohmiques.
- 2) en rendant les charges confinées dans la couche émissive avec l'utilisation de couches bloqueuses de charges EBL/HBL. En contrôlant l'apport de charges, la probabilité de recombinaison de ces dernières serait plus importante. Ainsi la création d'excitons serait plus élevée, et donc l'émission de fluorescence serait potentiellement plus importante.

Au fil des années, on remarque que ce dispositif d'OLED est un appareillage très complexe. En effet, chaque couche organique a été étudiée, et/ou rajoutée au dispositif (Figure 16).

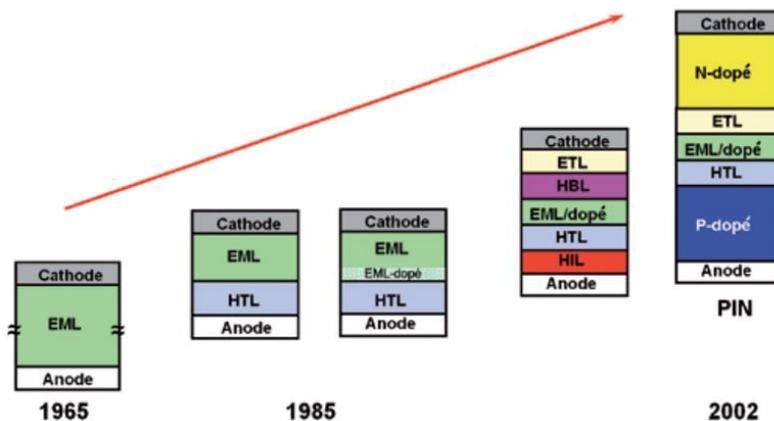


Figure 16 : Evolution des matériaux utilisés pour l’OLED¹⁶

Il est donc difficile de prédire l’efficacité d’un dispositif OLED à partir de données de fluorescence d’une molécule organique. Le rendement d’émission de lumière dépend entre autre de la combinaison des matériaux organiques rajoutés au dispositif.

Ainsi, si on considère la molécule Alq₃ présentée précédemment, on voit que les caractéristiques de l’appareil sont modulées en fonction des différentes couches ajoutées à l’OLED (Tableau 1).

Structure dispositif	Couleur	Luminance (cd.m ⁻²)	$\eta_{cd/a}$ (cd.A ⁻¹)	η_p (lm.W ⁻¹)
1		1000	5,66	-
2		42090	4,77	3,5
3		-	-	45

Tableau 1 : Caractéristiques d’OLED composées d’Alq₃¹⁷

Les dispositifs 1 à 4 sont composés sensiblement du même nombre de sous-couches :

Anode/HIL/HTL/EML/HBL/ETL/Cathode

1 : ITO/ NPB(60 nm)/Alq₃:DCM(7nm)/BCP(12 nm)/ Alq₃(36nm)/ MgAg(200 nm)

2 : ITO/m-MTDATA:MoO_x (3:1, 15 nm)/m-MTDATA (30 nm)/NPB (5 nm)/Alq₃ (50 nm)/BPhen (10 nm)/LiF (1 nm)/Al (100 nm)

3 : ITO/ α -NPD* (50 nm)/7%-Ir(ppy)₃:CBP (20 nm)/BCP (10 nm)/Alq₃ (40 nm)/Mg–Ag (100 nm)/Ag (20 nm)

¹⁶ « Les diodes électroluminescentes organiques : des sources « plates » de lumière

¹⁷ Données extraites du site <https://www.ossila.com/products/alq3?variant=7285509505>

En considérant le dispositif **1**, l'ITO sert d'anode, le NPB N,N'-Di(1-naphthyl)-N,N'-diphenyl-(1,1'-biphenyl)-4,4'-diamine et le BCP 2,9-diméthyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline servent respectivement de HTL et de HBL. L'Alq₃ sert à la fois de EML et de ETL. Le DCM (4-(C₃N₂)-2-méthyl-6-(4-diméthylaminostyryl)-4H-pyran) est utilisé en tant que dopant rouge de l'Alq₃ EML, et le MgAg en tant que cathode.

La luminance correspondante est de 1000 cd.m⁻² et le rendement lumineux en courant est de 5,66 cd.A⁻¹.

Le dispositif **2** utilise l'Alq₃ comme simple EML. Il montre une amélioration de la luminance (x 42), avec une émission d'une couleur verte cette fois-ci, correspondant à la couleur d'émission de l'Alq₃. L'efficacité lumineuse a été multipliée par 10 avec le dispositif **3**, avec un rendement quantique externe de 12% (contre 5% en valeur théorique).

Dans cette partie, et pour des raisons de facilité, seules les molécules organiques émettant une lumière bleue, et utilisées comme couche émissive EML seront abordées.

Les couches émissives EML sont pour la plupart composées de plusieurs matériaux où le matériau organique émissif est combiné à des matériaux hôtes de transport de charge.

Ce système « hôte-guest » est assez répandu dans les dispositifs SMOLED contrairement aux matériaux PLED composés d'un simple polymère. Ce dernier assure le transport de charges et l'émission dans une même couche émissive.

En résumé : la couche émissive doit transporter les charges, trous et électrons qui pourront se recombinaison ultérieurement. Une fois les charges combinées, elles vont engendrer la création d'un état excité dans le matériau organique, qui aura la capacité d'émettre de la lumière de manière radiative (fluorescence dans notre cas). Ce processus doit s'effectuer avec le minimum de perte d'énergie, c'est-à-dire en minimisant le dégagement de chaleur.

Ce dégagement de chaleur a un impact sur la durabilité du dispositif. C'est pour cette raison que les molécules organiques doivent présenter des hautes températures de transition vitreuse (T_g). Cette température représente l'intervalle pour lequel la molécule passe d'un état caoutchouteux à un état vitreux, rigide. Elle est mesurée par analyse thermique différentielle, ou méthode DSC (*Differential Scanning Calorimetry*). C'est un facteur très important pour l'efficacité du dispositif puisque les changements morphologiques des couches organiques limitent la durabilité du dispositif. En effet, il a été reporté que la luminance diminue très rapidement après avoir atteint la valeur de T_g.¹⁸

▪ Matériaux hôtes bleus fluorescents

Ces matériaux hôtes doivent avoir les propriétés suivantes :

- Conduction (« trous » et électrons), avec des stabilités thermique, chimique et électrochimique
- Adaptation des niveaux d'énergies de l'HOMO et LUMO avec la molécule « guest ». Pour des transferts efficaces, leur niveau d'énergie de l'HOMO doit être plus bas que celui de l'HOMO du guest. A l'inverse, leur niveau d'énergie de la LUMO doit être plus haut que celui de la LUMO du guest (Figure 17).
- Processus de transfert d'énergie rapide pour permettre l'émission de lumière de la molécule guest
- Compatibilité de phase avec les matériaux « guest »

¹⁸ Tokito S. *et al.* Thermal stability in oligomeric triphenylamine/tris(8-quinolinolato) aluminum electroluminescent devices. *Applied Physics Letters* **70**, 1929-1931 (1997)

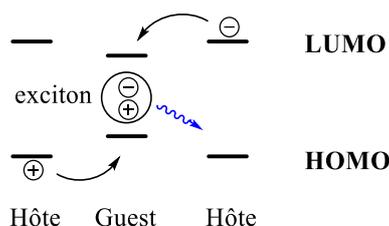


Figure 17 : HOMO/LUMO des matériaux « hôtes-guest »

Nous allons voir à travers les exemples comment les caractéristiques des OLED peuvent être améliorées à l'aide de cette association « hôte-guest ».

Les matériaux hôtes les plus largement utilisés pour l'émission de fluorescence bleue sont les dérivés d'anthracène. Le noyau anthracène est un motif attractif pour les OLEDs puisqu'il présente des propriétés électroluminescentes ainsi que des excellentes propriétés électrochimiques.¹⁹ Les matériaux dérivés d'anthracènes ont des larges gaps HOMO/LUMO et sont stables thermiquement avec des valeurs élevées de Tg. De plus, ils ont des bonnes compatibilités avec leurs guest bleus, qui sont également des dérivés d'anthracènes, amines distyryl, pérylènes, et dérivés de fluorènes.

Des dérivés disymétriques d'anthracènes ont été développés par Huang *et al* en tant que matériaux hôtes pour l'émission de la lumière bleue. L'expérience a montré que les molécules disymétriques ont tendance à moins cristalliser mais au contraire de favoriser une morphologie amorphe, se caractérisant par une meilleure stabilité. Ainsi, la valeur de Tg obtenue est plus élevée que celle des molécules symétriques.²⁰ Le MNBPA **2'** et le MBPNA **3'** ont donc été synthétisés par couplage de Suzuki et présentent des Tg similaires de 132,5 °C et 133,8 °C (Figure 18). Ces deux températures sont plus élevées que celle du composé MADN **1'** mesurée à 120°C. Ceci pourrait être attribué à la nature disymétrique des dérivés **2'** et **3'** avec la substitution du groupement biphenyle au lieu du groupement naphthyle. Cette substitution du biphenyle rend plus difficile la superposition de molécules disymétriques entre elles, et favorise une morphologie amorphe lors de la création films organiques. Ce phénomène se manifeste par une amélioration de la température Tg.

Deux premiers dispositifs OLED sans dopant (ou « guest ») ont été réalisés avec **2'** et **3'** en tant que matériau hôte. Leur rendement quantique externe est respectivement de 0,72%, et 0,82%, et la luminance associée est de 3157 cd.m⁻² et 3470 cd.m⁻².

Deux autres dispositifs ont été créés avec une molécule guest : le « **BUBD-1** » et **2'** et **3'** en tant que matériau hôte. Leur rendement quantique externe atteint une valeur améliorée de 6,34% et 4,07%, et la luminance a été mesurée à une valeur de 12090 cd.m⁻² et 8057 cd.m⁻² respectivement.²¹

¹⁹ Wu C.H. *et al.* Efficient non-doped blue-light-emitting diodes incorporating an anthracene derivative end-capped with fluorene groups. *Journal of Materials Chemistry* **19**, 1464-1470 (2009)

²⁰ Su Y. Z. *et al.* Amorphous 2,3-Substituted Thiophenes : Potential Electroluminescent Materials. *Chemistry of Materials* **14**, 1884-1890 (2002)

²¹ Huang J.H. *et al.* Unsymmetrically amorphous 9,10-disubstituted anthracene derivatives for high-efficiency blue organic electroluminescence devices. *Dyes Pigments* **89**, 155-161 (2011)

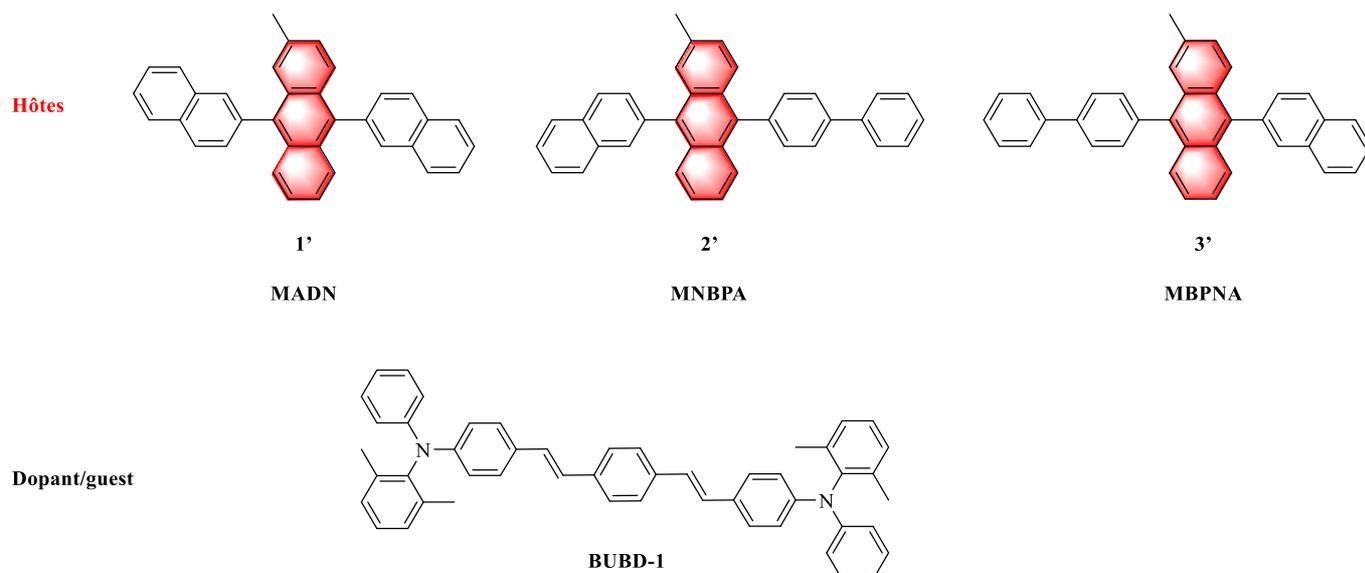


Figure 18 : Dérivés d'anthracènes biphényliques

Ces améliorations pourraient entre autre s'expliquer par une optimisation du transfert d'électron provenant de l'hôte au guest. En effet, si nous nous focalisons sur les niveaux d'énergie HOMO/LUMO donnés en valeurs absolues par convention, nous remarquons que les LUMOs des composés **2'** et **3'** ont subi une diminution d'énergie par rapport à **1'** (**2'** et **3'** : 2,6 eV et **1'** : 2,5 eV). Ces niveaux d'énergies sont similaires à celui du guest **BUBD-1** et favoriserait le transfert hôte-guest (Tableau 2).

Molécules	HOMO/LUMO (eV)
BUBD-1	5,1/2,6
1'	5,5/2,5
2'	5,58/2,60
3'	5,58/2,60

Tableau 2 : Niveaux d'énergie des anthracènes biphényliques

Un autre groupement, le spirobifluorène, a été décrit comme étant un matériau hôte efficace lorsqu'il est lié au noyau anthracène.²²

L'équipe de Lee a donc greffé des spirobifluorènes sur des naphthyle-anthracènes par couplage de Suzuki. Cette méthode a conduit aux matériaux hôtes SPAN1 **4'** et SPAN11 **5'**, où le dérivé d'anthracène est lié à la position 2 et position 4 respectivement du spirobifluorène (Figure 19). Le composé **5'** a montré une meilleure stabilité thermique comparé au composé **4'**. Néanmoins, sa structure a un effet négatif sur la densité de courant et sur l'efficacité du dispositif, lorsqu'il est utilisé en hôte avec le dopant Diphenyl-[4-(2-[1,1;4,1]terphenyl-4-yl-vinyl)-phenyl]-amine ou « **BD-1** ».²³ Ces résultats nous montrent qu'une meilleure stabilité thermique du matériau organique n'implique pas forcément une amélioration des propriétés d'émission de fluorescence.

²² Kim Y.H. *et al.* Novel Blue Emitting Materials with High Color Purity. *Advanced Materials* **13**, 1690-1693 (2001)

²³ Lee J. Y. *et al.* Thermally stable fluorescent blue organic light-emitting diodes using spirobifluorene based anthracene host materials with different substitution position. *Synthetic Metals* **160**, 1184-1188 (2010)

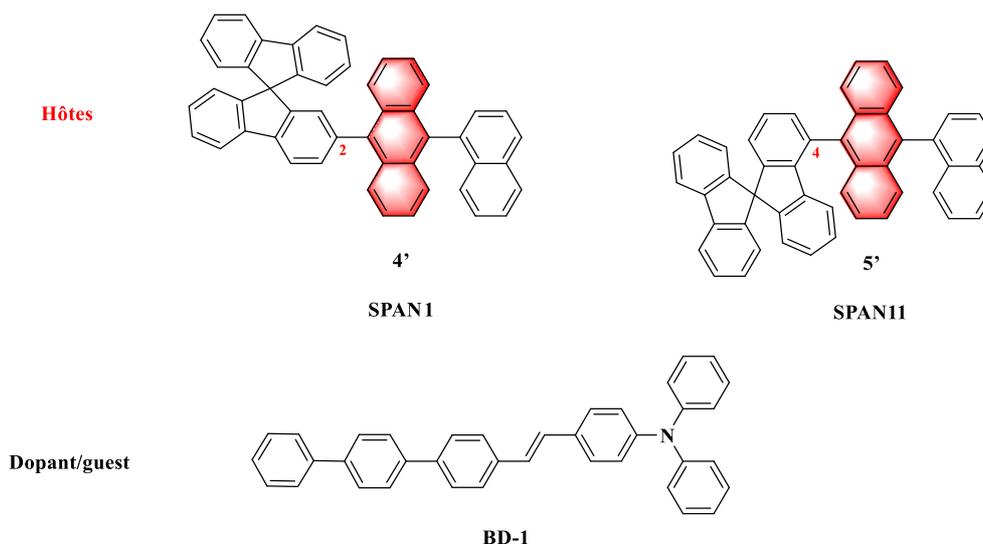


Figure 19 : Dérivés d'anthracènes avec des groupements spirobifluorènes

Par la suite le motif indène, noyau peu présent dans le domaine des OLEDs, a été investigué. Il a été choisi comme substituant, pour donner les composés DMIP-1-NA **6'** et DMIP-2-NA **7'** (Figure 20). Ces deux molécules possèdent une bonne stabilité thermique et une fluorescence élevée. Un dispositif à base du **7'** en hôte et de composé **BD-1** en guest a par exemple montré une efficacité lumineuse intense de 8,39 lm.W⁻¹.

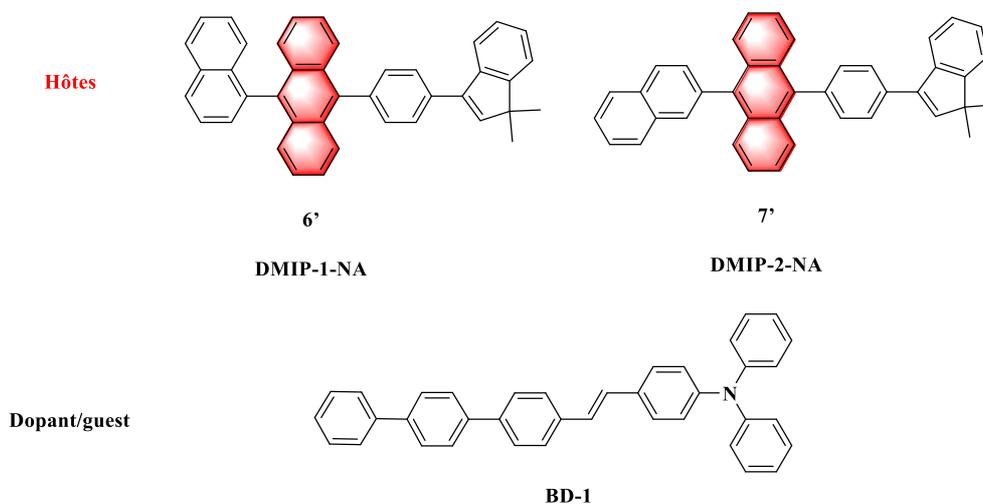


Figure 20 : Dérivés d'anthracènes avec des groupements indènes

Comme évoqué précédemment, l'utilisation d'anthracènes en tant que dispositif OLED est intéressante car ces molécules ont de très bonnes propriétés électrochimiques, d'électroluminescence. Néanmoins, il arrive que leur cristallisation complique la fabrication des films organiques avec une formation de surfaces rugueuses.²⁴

²⁴ Kim Y.H. *et al.* Novel Blue Emitting Material with High Color Purity. *Advanced Materials* **13**, 1690-1693 (2001)

Afin de pallier le problème et d'améliorer les propriétés thermiques, Lyu *et al.* ont développé des anthracènes silylés avec des structures non planaires ATSA **8'**, PATSPA **9'**, NATSNA **10'** qui ont une stabilité thermique élevée de 400 °C ainsi qu'une valeur de T_g améliorée de l'ordre de 150 °C (Figure 21). En effet, les deux unités anthracènes, ainsi que l'environnement tétraédrique du tétraphénylsilane confèrent une structure non-coplanaire aux molécules **8'**, **9'**, et **10'**. Cette géométrie empêche ainsi la cristallisation et favorise la création de films avec une morphologie amorphe. Ces trois molécules ont été combinées au « **DPAVBi** », un dopant bleu fluorescent, et a permis d'obtenir une lumière de couleur bleue (CIE de 0,142, 0,149), dont la luminance a été doublée voire triplée.²⁵

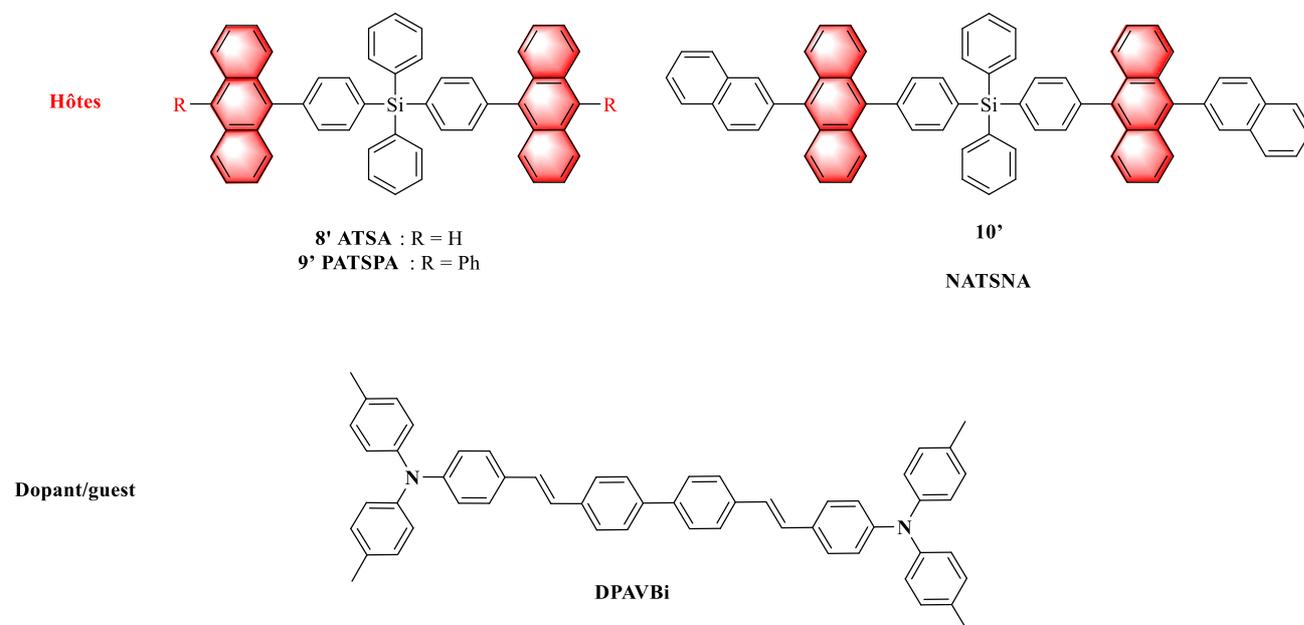


Figure 21 : Dérivés d'anthracènes silylés

Dans des travaux antérieurs, le motif dibenzothiophène a été considéré sur des diarylamines. Les molécules résultantes ont montré de bonnes propriétés de fluorescence.²⁶ Par analogie, Wang *et al.* se sont intéressés à cette entité dibenzothiophène en développant une série d'anthracènes, S-ADN **11'**, 2S-ADN **12'** et 2S-MADN **13'** comprenant ces entités riches en électrons π (Figure 22).

²⁵ Lyu Y.Y. *et al.* Silicon-cored anthracene derivatives as host materials for highly efficient blue organic light-emitting devices. *Advanced Materials* **20**, 2720-2729 (2008)

²⁶ Huang T.H. *et al.* Dipolar Dibenzothiophene S,S-Dioxide Derivatives Containing Diarylamine : Materials for Single-Layer Organic Light-Emitting Devices. *Advanced Materials* **18**, 602-606 (2006)

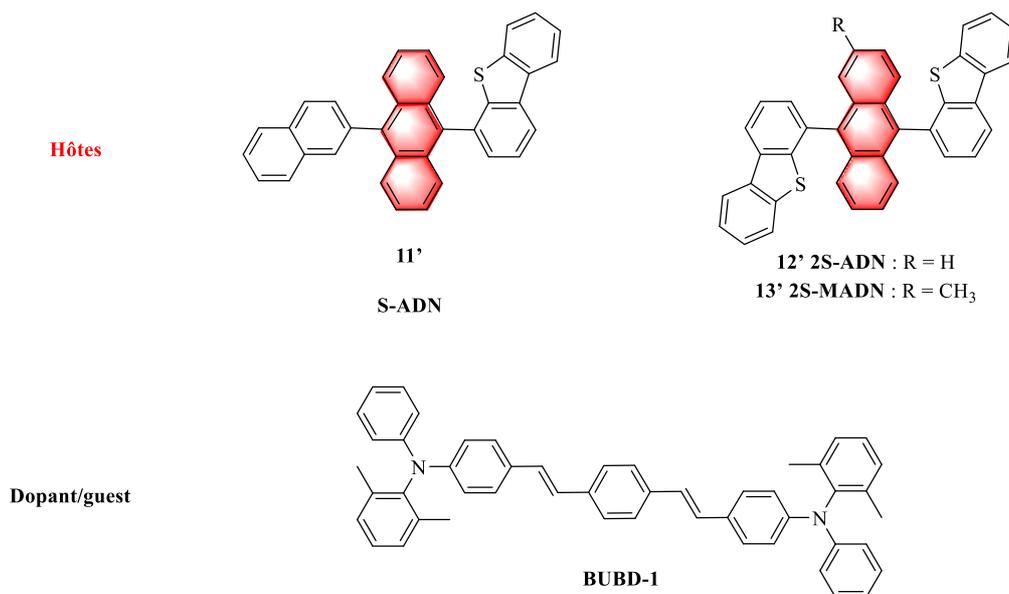


Figure 22 : Anthracènes comportant des benzothiophènes

Ces groupements ont permis d'ajuster les niveaux HOMO/LUMO pour ainsi améliorer le transport de trous et l'injection d'électrons. En effet, les niveaux d'énergies ont été comparés à ceux du composé précédent MADN **1'**. Nous remarquons que ceux de **12'** et **13'** ont diminué par rapport au composé de référence **1'** (Tableau 3). Cette diminution permet un meilleur transport de trous et d'électrons, et ainsi d'optimiser les propriétés du dispositif. Le dispositif contenant le composé **12'** dopé au **BUBD-1** possède une valeur de rendement quantique externe de 6,86% (contre 5,01% pour **11'** et 5,70% pour **13'**).²⁷

Molécules	HOMO/LUMO (eV)
1'	5,5/2,5
11'	5,5/2,55
12'	5,67/2,64
13'	5,61/2,61

Tableau 3 : Niveaux d'énergie des anthracènes comprenant des benzothiophènes

▪ Matériaux dopants bleus fluorescents

Les matériaux dopants sont associés à des matériaux hôtes afin d'optimiser les caractéristiques de l'OLED, comme nous avons vu à travers les exemples précédents. Nous allons présenter quelques exemples de matériaux dopants/guest développés et qui ont été associés à des matériaux hôtes. Pour correspondre avec les matériaux hôtes, les matériaux dopants doivent présenter les propriétés suivantes :

- Une fluorescence intense,
- Des coordonnées CIE comprises entre (0,14-0,16, 0,11-0,15),
- Leurs niveaux d'énergies HOMO/LUMO devant également être similaires à ceux des matériaux hôtes,

²⁷ Wang L. *et al.* New blue host materials based on anthracene-containing dibenzothiophene. *Organic Electronics* **12**, 595-601 (2011)

- Processus de transfert d'énergie rapide,
- Les matériaux dopants devant avoir une compatibilité de phase avec les matériaux hôtes.

Dérivés de distyrylarylènes

Hosokawa et al. ont développé des dérivés de distyrylarylènes, tels que le BCzVBI **13'** comportant des groupements carbazoles terminaux. En considérant un dispositif dopé au BCzVBI **13'**, avec le **DPVBi** comme molécule hôte, l'efficacité lumineuse η_p observée est de $1,5 \text{ lm.W}^{-1}$, représentant le double du même dispositif non dopé ($0,7\text{-}0,8 \text{ lm.W}^{-1}$)²⁸ (Figure 23). Suzuki et al. ont ensuite considéré le guest Ide 102 **14'**. Cette modification du dopant a amélioré le dispositif en présence de **DPVBi** : la valeur de η_p atteint $4,0 \text{ lm.W}^{-1}$.²⁹

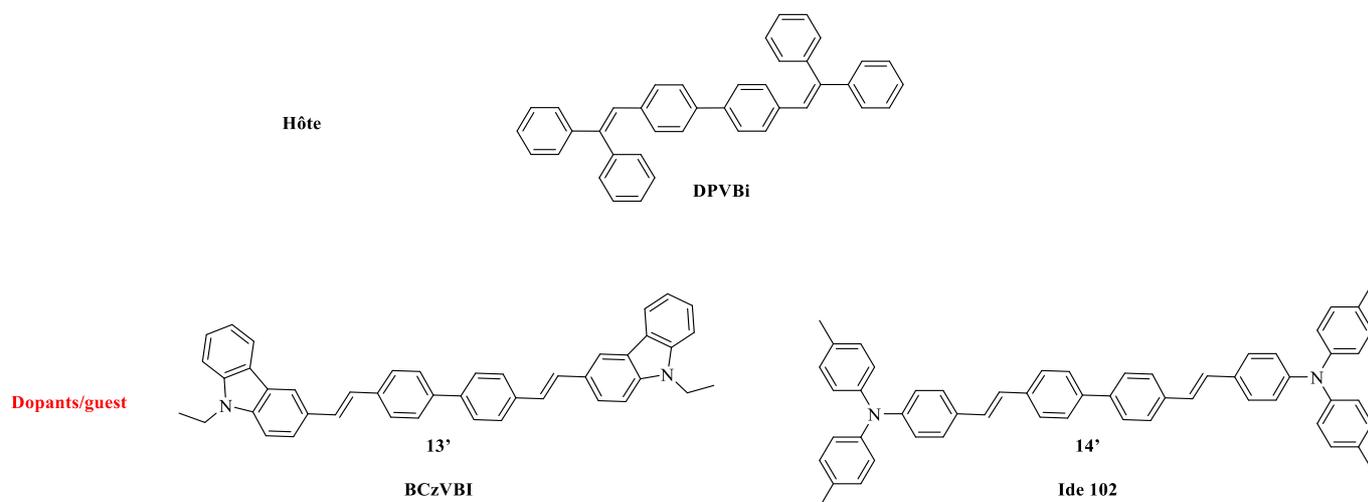


Figure 23 : Dérivés de distyrylarylènes

Les dérivés de distyrylarylènes présentent des bonnes fluorescences à l'état liquide mais celles-ci sont « quenchées » à l'état solide. Cet effet provient de la cristallisation favorisée par l'interaction intermoléculaire π - π de ces molécules planaires. Cette architecture mène à la formation de dimères qui ont un effet néfaste sur les propriétés de fluorescence à l'état solide.³⁰ Une solution pour résoudre le problème est de lier deux distyrylarylènes par la liaison « phényle-phényle » afin de former des ramifications.

Ma et al. ont ainsi développé des systèmes de configuration « tordues » pour ainsi supprimer les interactions intermoléculaires et améliorer les propriétés de fluorescence à l'état solide. Ceci a permis de synthétiser les oligophénylènes **15'** à **18'**. Cette ramification a permis d'obtenir de meilleurs rendements quantiques à l'état solide. En effet, le trimère **17'** et le dimère **16'** ont une valeur de 32% et 11% respectivement (contre 8% pour le produit **15'**) (Figure 24).³¹

²⁸ Hosokawa C. et al. Highly efficient blue electroluminescence from a distyrylarylene emitting layer with a new dopant. *Applied Physics Letters* **67**, 3853-3855 (1995)

²⁹ Suzuki K., Seno A., Tanabe H., Ueno K. New host materials for blue emitters. *Synthetic metals* **143**, 89-96 (2004)

³⁰ Würthner F. et al. Fluorescent J-type Aggregates and Thermotropic Columnar Mesophases of Perylene Bisimide Dyes. *Chemistry : A European Journal* **10**, 2245-2253 (2001)

³¹ He F. et al. Oligomeric phenylenevinylene with cross dipole arrangement and amorphous morphology : Enhanced solid-state luminescence efficiency and electroluminescence performance. *Advanced Materials* **17**, 2710-2718 (2005)

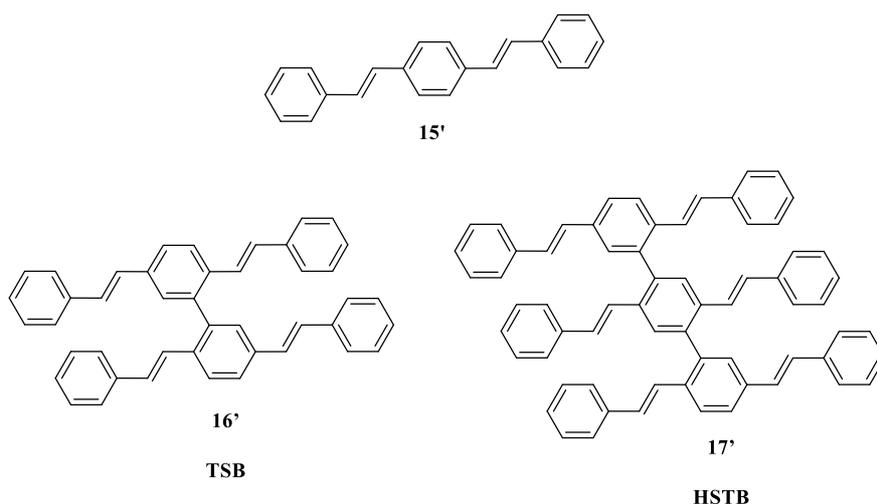


Figure 24 : Dérivés d'oligophènes

Dérivés hétérocycliques

Des dérivés contenant des motifs pyrazoles ont également montré de bonnes propriétés de fluorescence bleue dans des dispositifs OLEDs.³² Le groupe de Tao a ainsi synthétisé le composé **18'** considéré comme dopant malgré sa faible température de transition vitreuse Tg de 38 °C.³³ Le dispositif résultant possède une bonne luminance de 13 269 cd.m⁻²

Plus tard, le groupe de Wang a étudié des émetteurs bleus basés sur des 7-azaindoles.³⁴ Des dispositifs ont été fabriqués avec la molécule **19'** en tant que guest, associée à l'hôte N,N'-di-1-naphthyl-N,N'-diphényl-1,1'-biphenyl-4,4'-diamine ou **NPB**. Néanmoins, le rendement de l'OLED a été diminué en présence de cet hôte. Ainsi, le composé **19'** seul peut jouer les rôles de transporteur de « trous » et de matériau guest émissif (Figure 25).

³² Zhang X.H. *et al.* Photoluminescence and electroluminescence of pyrazoline monomers and dimers. *Chemical Physics Letters* **320**, 77-80 (2000)

³³ Tao Y. T. *et al.* Pyrazoloquinoline derivatives as efficient blue electroluminescent materials. *Journal of Material Chemistry* **11**, 768-772 (2001)

³⁴ Wu Q. G. *et al.* Novel blue luminescent/electroluminescent 7-azaindole derivatives: 1,3-di(N-7-azaindoly)benzene, 1-bromo-3,5-di(N-7-azaindoly)benzene, 1,3,5-tri(N-7-azaindoly)benzene, and 4,4'-di(N-7-azaindoly)biphenyl. *Chemistry of Materials* **13**, 71-77 (2001)

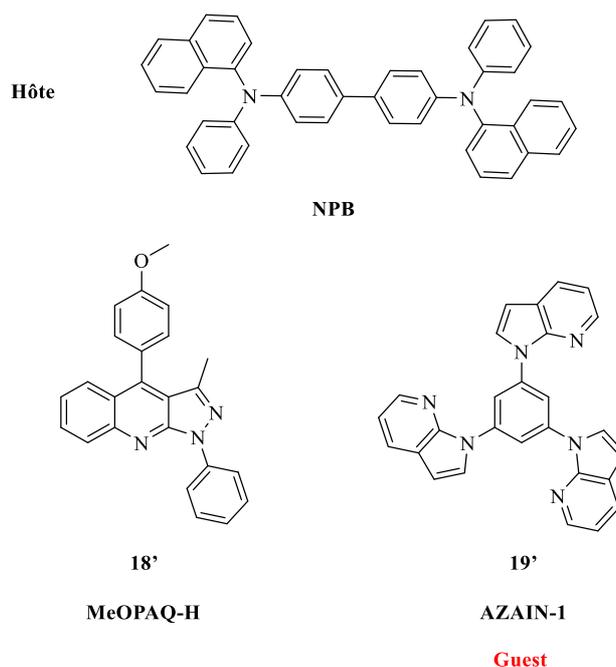


Figure 25 : Dérivés hétérocycliques

Dérivés spirocycliques

Une autre famille intéressante pour le développement du dispositif OLED est le motif spirocycle, comme vu précédemment. Le centre adopte une géométrie tétraédrique et impose une perpendicularité entre les deux chromophores oligophényles (Figure 26). Cette structure non plane rend les molécules moins aptes à cristalliser, et diminue la probabilité de « quenching » de la fluorescence à l'état solide au sein des films formés.

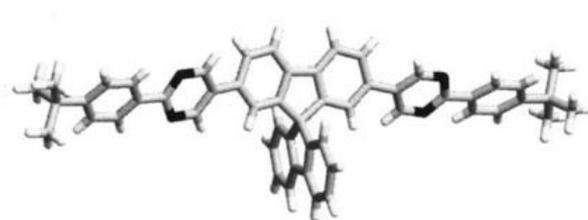


Figure 26 : Structure RX du spirocycle TBPSF

Wu *et al.* ont développé un composé guest **20'** présentant ce motif spirocyclique avec une partie hexa aryle qui régit les propriétés électroniques, de par la délocalisation des électrons π . Des groupements *t*-butyle sont également présents pour générer de la gêne stérique et ainsi favoriser la morphologie amorphe du film.³⁵

Ce composé **20'** possède une valeur très élevée de T_g mesurée à 195°C, compatible avec la fabrication de film amorphe. Un dispositif comprenant le NCB en hôte a montré une luminance de 80 000 cd.m⁻² pour un dispositif dopé à **20'** (contre 30 000 cd.m⁻² pour le dispositif non dopé) (Figure 27). Les valeurs de rendement quantique externe EQE sont de 4% pour le dopé (avec $\eta_{cd/a} = 5,2 \text{ cd.A}^{-1}$) et 2,3% pour le non dopé (avec $\eta_{cd/a} = 1,6 \text{ cd.A}^{-1}$).

³⁵ Wu C. C. *et al.* Highly bright blue organic light-emitting devices using spirobifluorene-cored conjugated compounds. *Applied Physics Letters* **81**, 577-579 (2002)

Qiu et son équipe a décidé d'apporter une gêne stérique supplémentaire avec la présence d'un deuxième centre spiro (composé **21'**) dans le but d'améliorer la stabilité thermique du composé. Ils ont donc synthétisé la molécule dihydroanthracène **21'**, dont les valeurs de CIE sont (0,17, 0,15) et correspondent à une couleur bleue. Une analyse DSC a été réalisée pour évaluer sa stabilité thermique. Néanmoins, aucune valeur de Tg n'a été observée de -50 °C à 417 °C (valeur de décomposition), suggérant une stabilité des films amorphes. Un dispositif a été fabriqué avec le **NPB** en hôte et le composé **21'** en guest. L'efficacité lumineuse η_p a atteint 4,73 lm.W⁻¹ (contre 0,25 et 0,45 lm.W⁻¹ pour deux autres dispositifs possédant un hôte différent et dopés au même produit **21'**).³⁶

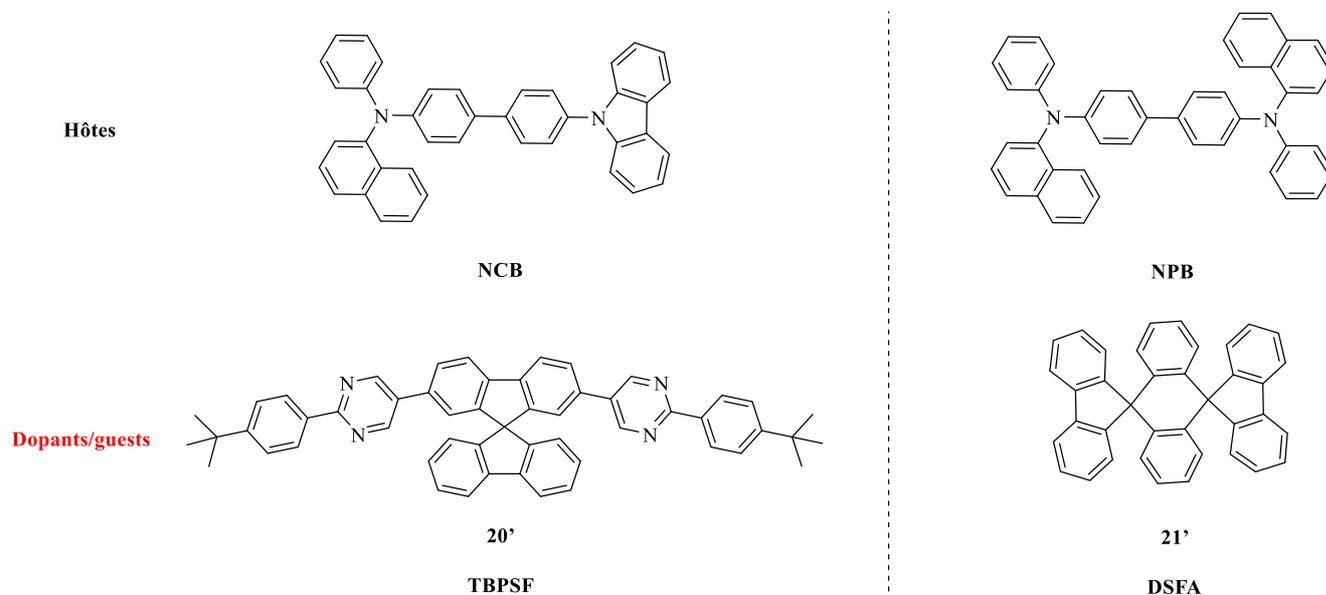


Figure 27 : Dérivés spirocycliques

A travers ces exemples, la lumière restituée et l'efficacité du dispositif (relatif au rendement quantique externe EQE) dépendent de nombreux paramètres notamment : la nature des matériaux organiques rajoutés, pouvant avoir un effet négatif sur le rendement du dispositif (comme évoqué avec l'exemple **19'**), l'association « hôte-guest », la température de transition vitreuse Tg du matériau organique (ce dernier étant disposé sous forme de films).

6) Formation de films

Afin de prétendre à un dispositif OLED, les molécules organiques doivent être déposées sous forme de film. Si le produit cristallise, le chauffage par effet joule du dispositif va rendre le composé organique cassant, et réduira la durabilité de l'appareillage OLED. C'est pour cette raison que le film doit être uniforme, et amorphe. Afin de réaliser des films amorphes, plusieurs techniques sont possibles : le dépôt par évaporation sous vide et le dépôt par voie humide.³⁷

Evaporation sous vide

Il s'agit de la méthode la plus commune pour la fabrication d'OLED. Dans ce procédé, le matériau organique solide se trouvant dans un creuset passe sous l'état gazeux après chauffage sous pression réduite. Les molécules gazeuses sont alors déposées sous forme de solide sur un substrat dont la température est plus faible (Figure 28).

³⁶ Li B. *et al.* Spiro-annulated compound as stable and high-efficiency blue host light-emitter. *Japanese Journal of Applied Physics* **41**, 5599-5601 (2002)

³⁷ OLED Fabrication Process 103-116

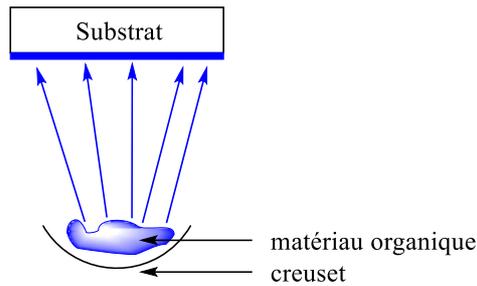


Figure 28 : Méthode d'évaporation sous vide

Malheureusement, c'est une technique coûteuse³⁸ et elle ne s'applique qu'à des substrats de taille petite à moyenne (taille limite de 730x920 mm). En effet, à cause de la distance substrat-matériau, la plupart du matériau n'est pas déposé sur le substrat mais sur les parois de l'appareil sous vide avec moins de 10% déposé sur le substrat. C'est pourquoi la formation de film par voie humide semble être un meilleur compromis.

Voie humide

C'est une méthode qui consiste à préparer les films à partir de la molécule organique en solution. Une des plus répandues est celle d'enduction centrifuge (ou « spin coating »). La molécule, dissoute dans un solvant volatil, est déposée sur un plateau tournant à vitesse constante. L'épaisseur de la couche créée dépendra de la vitesse angulaire. La couche se formera petit à petit par action de la force centrifuge, après évaporation du solvant volatil (Figure 29). L'épaisseur de la couche dépend de plusieurs facteurs : la quantité de produit déposé, la concentration, la masse molaire, la volatilité du solvant, et la vitesse angulaire de l'appareil³⁹.

C'est un procédé qui a l'avantage de former des couches uniformes, mais qui nécessite une bonne quantité de produit. En effet, ce dernier est perdu sur les parois de l'appareil lors de la fabrication du film par rotation.

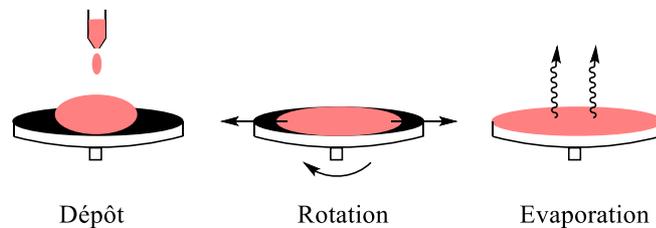


Figure 29 : Principe du « spin coating » schématisé

³⁸ Islam A. *et al.* A Review on Fabrication Process of Organic Light Emitting Diodes. *Department of Electrical and Electronic Engineering*

³⁹ Scriven L. E. Physics and applications of dip coating and spin coating coating and spin coating. *Materials Research Society* **121**, 717-729 (1988)

7) Problématique de l'OLED

L'OLED présente un inconvénient majeur : c'est un dispositif encore onéreux dont la durée de vie reste limitée (10 000-50 000 heures soit entre 1 et 5 ans).⁴⁰

La durée de vie de l'OLED peut être approximée par la mesure de la luminance L en fonction du temps selon l'équation suivante :

$$L(t) = L_0 \exp[-\ln(1/2)(t/t_{1/2})^\chi]$$

Où L_0 est la luminance à l'état initiale, $t_{1/2}$ est le temps pour atteindre la moitié de la luminance initiale et χ un paramètre de forme, c'est-à-dire qu'il donne l'allure de la courbe.

On voit donc que cette luminance décroît assez rapidement de par son terme exponentiel. C'est pourquoi, il est essentiel de prendre en compte ce paramètre de luminance, en particulier pour la couleur bleue qui est un pixel qui se dégrade rapidement avec le temps.

Conclusion

De nombreuses recherches sont effectuées sur l'amélioration du dispositif OLED notamment sur les méthodes d'encapsulation pour protéger le système de la température et de l'humidité de l'air. De plus, de nombreux travaux sont développés sur les couches organiques EML mais également sur les matériaux HTL/ETL afin d'optimiser les caractéristiques opto-électroniques du dispositif. Effectivement, l'OLED est un appareillage d'avenir qui possède de nombreux avantages tels que l'économie d'énergie (tension d'appareillage utilisé de l'ordre de quelques volts), la meilleure résolution d'image (avec un possible contrôle simultané des différents pixels), une visualisation uniforme de l'écran sous différents angles. De plus c'est un dispositif léger avec une épaisseur fine, et flexible.

Beaucoup de facteurs sont à prendre en compte pour l'optimisation de l'OLED tels que :

- Le rendement quantique à l'état solide du fluorophore organique,
- Les niveaux d'énergie HOMO/LUMO de cette molécule organique,
- Sa température de transition vitreuse T_g ,
- La nature des sous couches utilisées,
- L'association « hôte-guest » de l'EML,
- L'homogénéité des films formés,
- La tension d'appareillage utilisée.

Le choix des différentes sous-couches est crucial pour équilibrer le transport de trous et l'apport d'électrons dans la couche émissive. Cette dernière peut être dopée dans le but d'améliorer le nombre de porteurs de charges, et donc de diminuer le courant. Ceci permet donc de diminuer la tension imposée, et donc améliorer le rendement en puissance.

⁴⁰ Kobrin P. *et al.* P-85 : Time Dependence of OLED Luminance. *Sid 03 digest* 539-541 (2003)

Comme expliqué précédemment, la molécule organique dans la couche émissive doit posséder une température T_g élevée afin de minimiser les changements morphologiques par effet joule, qui diminuent la durabilité de l'OLED.

En considérant toutes ces notions, les dérivés de 1, 3a, 6-triazapentalènes seraient intéressants pour cette application car ils semblent présenter des propriétés de fluorescence à l'état solide. De plus, ce sont des petites molécules à faible poids moléculaire : propriété compatible avec la notion de "SMOLED". La présentation de ce motif 1, 3a, 6-triazapentalène fera l'objet du chapitre 2.

Chapitre 2 : Le motif 1, 3a, 6a-triazapentalène : dérivés et voies de synthèse

1) Le 1, 3a, 6a-triazapentalène

▪ Présentation

La famille dont nous souhaitons évaluer le potentiel dans un dispositif OLED est basée sur le motif 1, 3a, 6a-triazapentalène (abrégé TAP). Ce motif est un bicyclic [5,5] analogue du « pentalène » et possède trois atomes d'azote voisins (« triaza ») (Figure 30). Il fait partie des composés aromatiques grâce à ses 10 électrons π et a la particularité de posséder un caractère zwitterionique.



Figure 30 : Structures du pentalène et de son analogue 1, 3a, 6a-triazapentalène

Ce système chargé le classe dans la catégorie des composés méso-ioniques (mésométrie et ionique) (Figure 31)⁴¹. De plus, ce motif présente des propriétés de fluorescence à l'état liquide.⁴

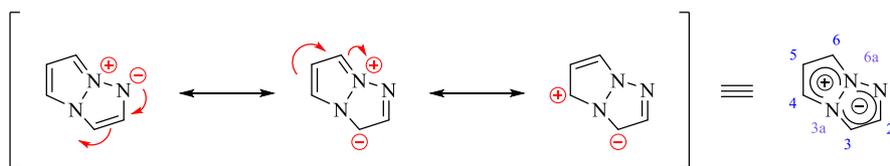


Figure 31 : Formes mésomères du 1, 3a, 6a-triazapentalène

▪ Voies de synthèses

La première synthèse du 1, 3a, 6a-triazapentalène **24'** a été décrite en trois étapes par l'équipe d'Okamoto⁴² en 1978, à partir du *1H*-pyrazole commercial (Schéma 1).

La première étape est une N-amination par addition de l'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique, menant au pyrazole aminé **22'** avec un rendement de 52%. L'amine formée se condense ultérieurement sur la 3-chloropentane-2,4-dione pour former l'imine intermédiaire. Après ré-aromatisation, le produit **23'** est obtenu avec un rendement de 58%. Enfin, le composé **24'** a été obtenu après déprotection du groupement acétyle par action de HCl concentré suivi de carbonate de potassium.

⁴¹ Baker W., Ollis W. D. Meso-ionic compounds. *Quarterly Reviews Chemical Society* **11**, 15-29 (1957)

⁴² Koga H., Hirobe M., Okamoto T. Mesoionic 1, 3a, 6a-Triazapentalenes. *Tetrahedron Letters* **15**, 1291-1294 (1978)

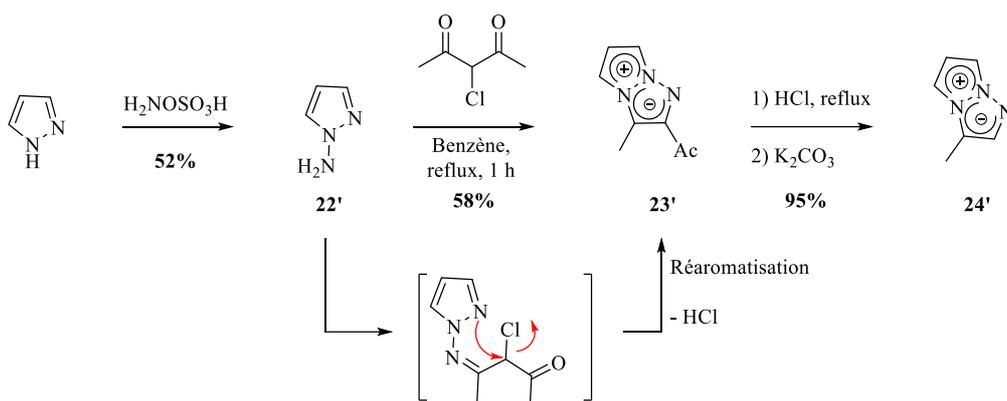


Schéma 1 : Première synthèse du 1, 3a, 6a-triazapentalène

En 2011, Namba et Tanino se sont intéressés à ce motif en développant une nouvelle voie de synthèse catalysée au cuivre¹. Les triazapentalènes obtenus **25_{a-i}'** sont substitués en position 2, et sont accessibles par une réaction « one-pot » (Schéma 2). Ce processus fait intervenir une première réaction de type « click », suivie d'une cyclisation, et enfin d'une aromatisation.

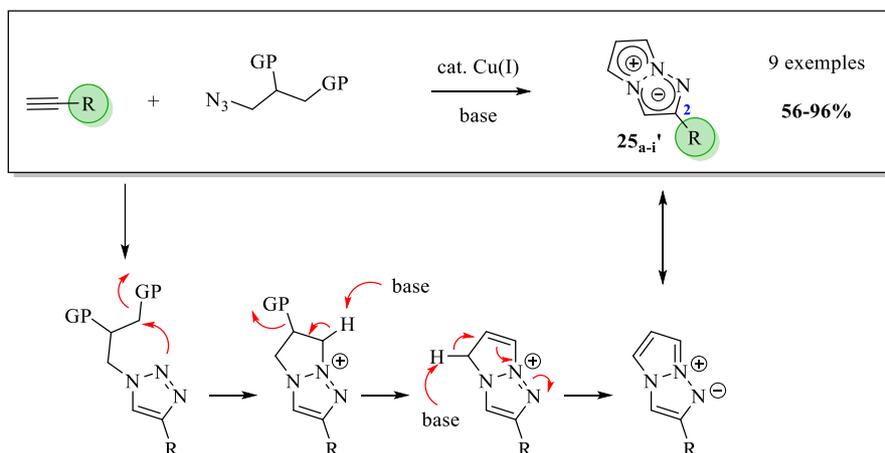


Schéma 2 : Synthèse des 1, 3a, 6a-triazapentalènes substitués en position 2

Cette voie de synthèse donne accès à ces molécules avec de très bons rendements. Néanmoins, les produits obtenus sont peu stables et leur diversification reste limitée avec une unique substitution en position 2.

Les mêmes auteurs ont ensuite apporté une substitution supplémentaire en position 5, avec des groupements électrodonneurs et électroaccepteurs. La présence de ces groupements de part et d'autre de la molécule induit une délocalisation des électrons au sein de cette molécule. Ce système dit « push-pull »⁴³ a été considéré sur ces 1,3a,6a-triazapentalènes, afin d'étudier l'impact sur les propriétés de fluorescence (Schéma 3). Cette méthode a permis d'obtenir ces molécules **26_{a-i}'** avec des rendements allant de 19 à 81%. Néanmoins, par la présence du groupement R¹, la synthèse de l'azoture est plus complexe et plus longue que celle de l'azoture précédent (cf Schéma 2).

⁴³ Namba K. *et al.* One-Pot Synthesis of Highly Fluorescent 2,5-Disubstituted-1,3a,6a-triazapentalene. *Organic Letters* **14**, 5554-5557 (2012)

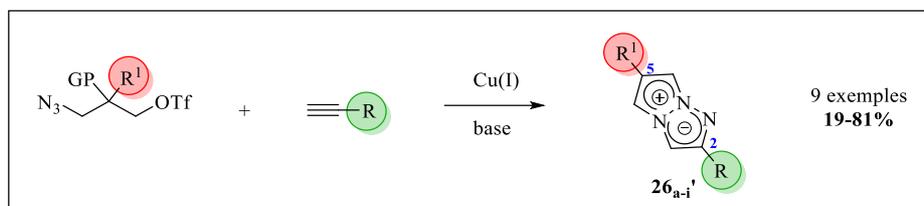


Schéma 3 : Synthèse des 1, 3a, 6a-triazapentalènes 2,5-disubstitués

En 2014, Cai *et al.* ont développé des 1, 3a, 6a-triazapentalènes **27_{a-y}'** substitués en position 2, 4 et 6 grâce à une catalyse à l'or⁴⁴, à partir de 1,2,3-triazoles portant différents groupements alcynes en position N² (Schéma 4). La première étape résulterait de la coordination de l'or sur la triple liaison, permettant l'attaque 5-*endo-dig* de l'azote. S'ensuit une déprotonation, puis une élimination de l'or afin d'obtenir les produits désirés. Avec cette méthode, la diversité est nettement améliorée avec la possibilité de faire varier les groupements R¹, R² et R³.

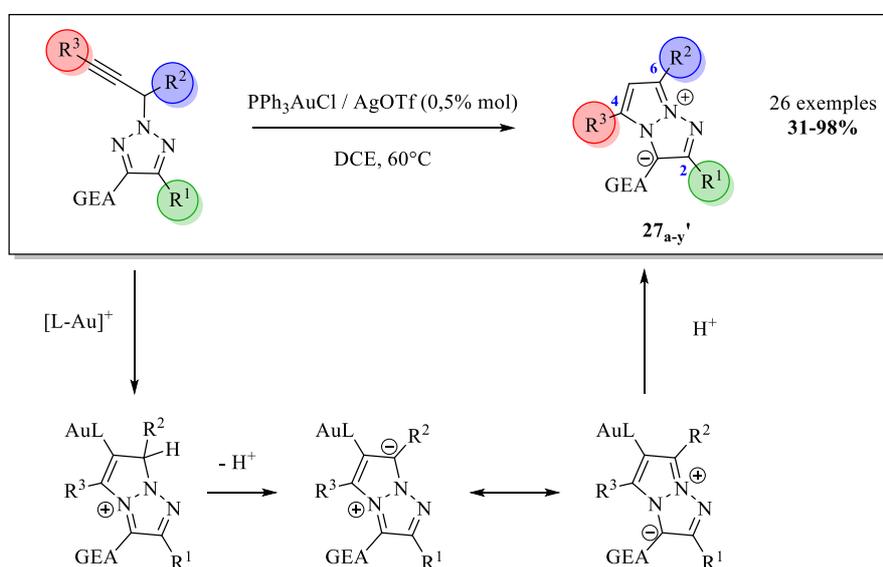


Schéma 4 : Voie de synthèse des 1, 3a, 6a-triazapentalènes tri-substitués

Bien que prometteuse, cette stratégie se limite à l'utilisation de groupements électroaccepteurs GEA. En effet, des études antérieures ont montré une faible régénération du catalyseur d'or dû à la liaison stable C-Au.⁴⁵ Ceci pourrait s'expliquer par la protonation du carbanion au sein du cycle A qui défavoriserait la protonation de la liaison C-Au (Figure 32). Afin de faciliter le départ de l'or, des groupements GEA ont donc été introduits pour diminuer la basicité du carbanion, et ainsi aboutir aux produits désirés **27_{a-y}'**



Figure 32 : Protonation au sein du cycle A

⁴⁴ Cai R. *et al.* Facile synthesis of fluorescent active triazapentalenes through gold-catalyzed triazole-alkyne cyclization. *Chemical communications* **50**, 7303-7305 (2014)

⁴⁵ Chen Y. *et al.* Synthesis and characterization of organogold complexes containing an acid stable Au-C bond through triazole-yne 5-*endo-dig* cyclization. *Chemical Communications* **46**, 6147-6149 (2010)

De plus, cette méthode requiert l'utilisation sélective de l'isomère N² du triazole de départ, en compétition avec le N¹ et N³. L'obtention exclusive de l'isomère N² de départ a pu être favorisée par la présence de groupements encombrés en position C2 et C3, bloquant ainsi les sites nucléophiles terminaux N¹ et N³.⁴⁶

En 2015, l'équipe de Namba a étudié l'influence de groupements aromatiques en position 2, en fonction de la nature de ses substituants (électrodonneur ou électroaccepteur) ainsi que leur position (ortho, méta, para).⁴⁷ Ils ont synthétisé six molécules **28_{a-i}'** avec de très bons rendements allant de 71 à 93% (Schéma 5).

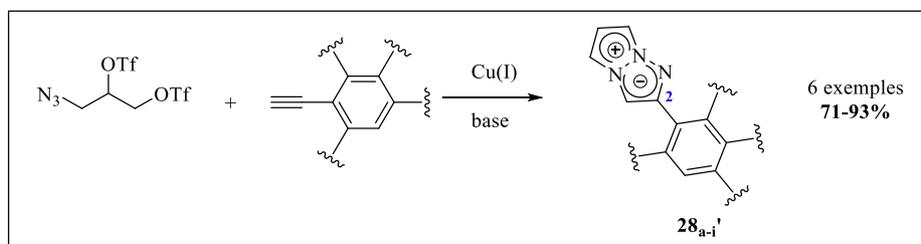


Schéma 5 : Etude de la nature des aromatiques en position 2

Parmi elles, ils ont constaté que le 1,3a,6a-triazapentalène possédant un groupement benzoate de méthyle présente des bonnes propriétés de fluorescence à l'état liquide ainsi qu'à l'état solide (orientées vers la couleur verte) (Figure 33).

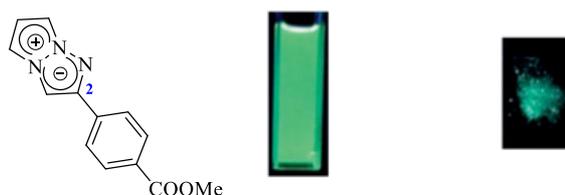


Figure 33 : Fluorescence à l'état liquide et solide 2-méthyle benzoate-TAP

En 2016, l'équipe de Dehaen a développé des 1,3a,6a-triazapentalènes **30_{a-c}'** substitués en position 3 par des groupements aromatiques à partir de dérivés de phénones.⁴⁸ Cette synthèse s'effectue suivant 2 étapes : une étape de triazololyzation⁴⁹ afin d'obtenir les 1,2,3-triazoles intermédiaires **29_{a-c}'**, suivie de la cyclisation en présence d'anhydride triflique Tf₂O et de pyridine (Schéma 6).

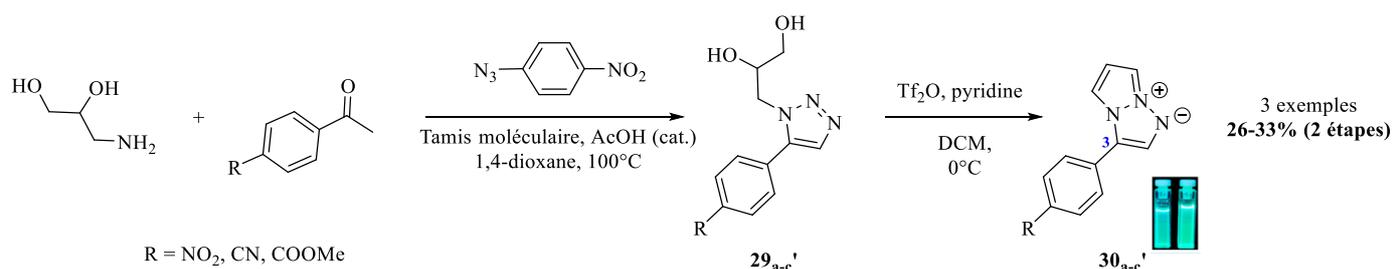


Schéma 6 : 1, 3a, 6a-triazapentalènes substitué en position 3

⁴⁶ Chen Y. *et al.* Conformational control in the regioselective synthesis of N-2-substituted-1,2,3-triazoles. *Chemical Communications* 3254-3256 (2008)

⁴⁷ Namba K. *et al.* Synthesis of yellow and red fluorescent 1,3a,6a-triazapentalenes and the theoretical investigation of their optical properties. *Chemical Science* **6**, 1083-1093 (2015)

⁴⁸ Verbelen B. & Dehaen W. Two-step Synthesis of Fluorescent 3-Arylated 1,3a,6a-Triazapentalenes via a Three-Component Triazolization Reaction. *Organic Letters* **18**, 6412-6415 (2016)

⁴⁹ Thomas J. *et al.* A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary and ketones. *Chemical Communications* **52**, 2885-2888 (2016)

Ces motifs ont montré de bonnes propriétés de fluorescence à l'état liquide, orientés vers la couleur bleue. Cependant l'étape de triazolization possède des rendements modestes (de l'ordre de 40%) et uniquement trois 1,3a,6a-triazapentalènes ont pu être obtenus. En effet, les 1,3a,6a-triazapentalènes comportant des phényles non substitués, ou une pyridine n'ont pas pu être isolés à cause de leur décomposition lors de leur purification.

En raison de la faible stabilité de ce motif bicyclique, de leurs longues voies de synthèse, ainsi que les rares synthèses décrites dans la littérature, des chercheurs se sont intéressés aux synthèses de produits analogues tricycliques.

2) Stratégie de synthèse des dérivés de 1, 3a, 6a-triazapentalène fusionné (TAP fusionné)

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à différentes stratégies de synthèse d'analogues tricycliques de 1, 3a, 6a-triazapentalènes (appelés TAP fusionnés) (Figure 34). En effet, la stabilité du motif TAP est améliorée lorsqu'il est associé à un troisième cycle (TAP fusionné). De surcroît, la fusion d'hétérocycles (tels que des diazines : pyrimidine, pyrazine) confère des meilleures propriétés de fluorescence au tricycle TAP fusionné par rapport au cycle TAP.⁵⁰

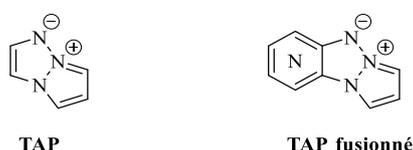


Figure 34 : Structure des TAP fusionnés et mode d'obtention

La synthèse de ces dérivés tricycles peut être imaginée par deux stratégies de synthèse (Figure 35) : une première méthode consisterait à obtenir ces produits par formation de liaison N-N (a) à partir de produits de départ précurseurs de nitrènes. La deuxième méthode viserait à les synthétiser par création de liaison C-N (b) à partir de dérivés de benzotriazoles.

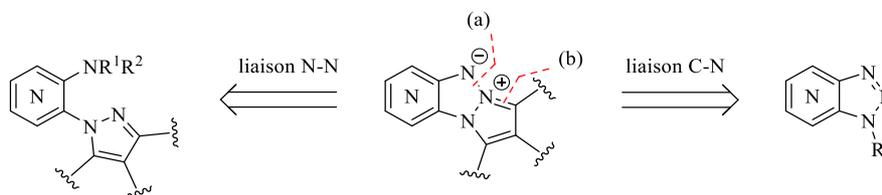


Figure 35 : Fragmentation du TAP fusionné

2.1) Synthèse par formation de liaison N-N

Cette voie de synthèse de TAP fusionné repose sur la formation d'un nitrène intermédiaire non isolable (Schéma 7, étape 1), qui mène à la cyclisation N-N intramoléculaire avec un autre atome d'azote (étape 2). Nous exposerons dans un premier temps quelques généralités sur l'espèce nitrène, puis nous continuerons en explicitant les différents types de précurseurs de nitrène, et enfin nous verrons les méthodes permettant de synthétiser ces TAP fusionnés à partir de ces précurseurs de nitrène.

⁵⁰ Sirbu D. *et al.* An original class of small sized molecules as versatile fluorescent probes for cellular imaging. *Chemical communications* **55**, 7776-7779 (2019)

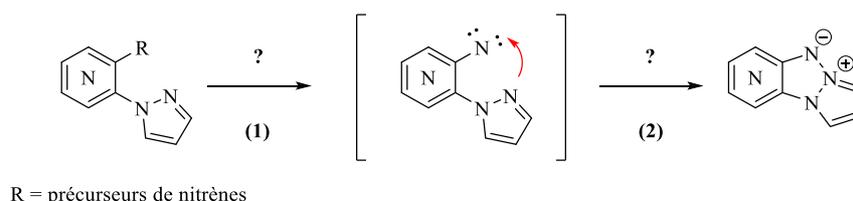


Schéma 7 : Obtention du motif TAP fusionné par liaison N-N

▪ L'espèce nitrène

Les nitrènes sont des espèces de type R-N analogues azotés des carbènes. Leur réactivité provient d'une déficience électronique, conférant à l'espèce six électrons périphériques. Ainsi, en fonction de la répartition des électrons, deux états peuvent être considérés : l'état triplet et l'état singulet (Figure 36).

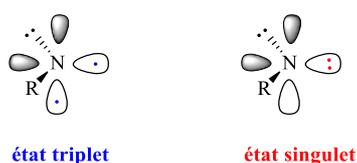


Figure 36 : Etats de l'espèce nitrène

L'état triplet se caractérise par un état moins énergétique de l'espèce nitrène, appelé « état fondamental ». Les orbitales p possèdent chacune un électron célibataire. A l'inverse, l'état singulet se caractérise par un état plus énergétique. Une orbitale p est vacante tandis que l'autre orbitale possède deux électrons appariés. Cette différence engendre une différence de réactivité, donnant un caractère radicalaire à l'état triplet, et un caractère électrophile à l'état singulet⁵¹. Ces deux états peuvent être intimement liés puisque l'état singulet est susceptible d'évoluer vers l'état triplet qui est plus stable.

▪ Précurseurs de nitrènes

Comme évoqué précédemment, l'espèce nitrène favorise la création de la liaison N-intramoléculaire. Cette espèce est accessible à partir de différents précurseurs tels que des dérivés de nitro, azoture ou encore amine. Ainsi, une liaison N-N intramoléculaire pourra être créée en appliquant des conditions adaptées à ces trois types de composés.

Pour illustrer cet aspect, nous pouvons considérer des dérivés de diazènes portant ces différents précurseurs de nitrène. Ainsi, par formation de l'espèce nitrène, et par création de la liaison N-N, le 2-aryl-2*H*-benzotriazole **31'** est isolé *via* différentes conditions (Schéma 8).

Il peut être synthétisé par réduction de dérivés nitro avec des thiourées⁵² et Zn/NH₄Cl⁵³ (Schéma 8, voie a), par décomposition thermique d'azoture en présence de décaline en tant que solvant⁵⁴ (Schéma 8, voie

⁵¹ McConaghy J. S. & Lwowski W. Singlet and triplet nitrenes. I. Carboethoxynitrene generated by alpha elimination. *Journal of the American Chemical Society* **89**, 2357-2364 (1967)

⁵² Tanimoto S., Kamano T. Preparation of 2-(2*H*-Benzotriazol-2-yl)phenols by the Reduction of 2-[(2-Nitrophenyl)azo]phenols with Thiourea S,S-Dioxide. *Synthesis* **8**, 647-649 (1986)

⁵³ Dong J., Jin B. and Sun P. Palladium-Catalyzed Direct *Ortho*-Nitration of Azoarenes Using NO₂ as Nitro Source. *Organic Letters* **16**, 4540-4542 (2014)

⁵⁴ Hall J. H. Thermal Decomposition of *o*-Azidoazobenzenes. II. Synthesis of 2-substituted benzotriazoles. *Journal of Organic Chemistry* **33**, 2954-2956 (1968)

b) et enfin par couplage oxydatif des anilines *via* catalyse métallique au SmI₂⁵⁵, Cu⁵⁶, ou encore Zn⁵⁷ (Schéma 8, voie c).

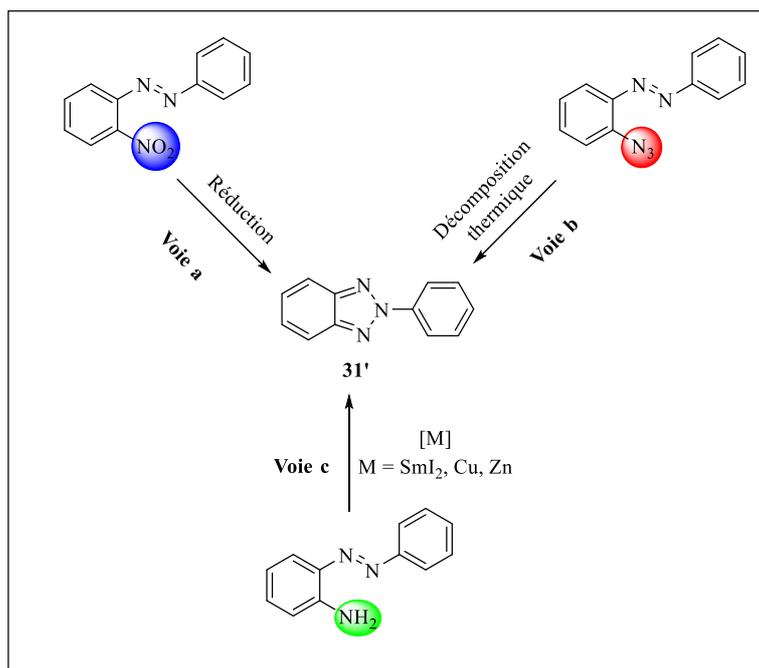


Schéma 8 : Différentes stratégies pour la synthèse du composé **31'**

Les méthodes ainsi retenues pour développer les TAP fusionnés tricycliques sont des stratégies N-N analogues à celles présentées précédemment. Par conséquent, nous présenterons l'obtention de ces tricycles en reconsidérant les conditions réactionnelles des différentes voies, à partir des trois types de précurseurs de nitrènes : les dérivés de nitro, d'azoture, et d'amine hétéroaromatique.

▪ Obtention des tricycles par voie nitro

En 1965, Lynch et Hung ont développé le premier dérivé benzotriazapentalène **32'** par déoxygenation de la fonction nitro.⁵⁸

C'est ainsi qu'en présence de phosphite de triéthyle à reflux pendant 12 h, le nitrène intermédiaire a été obtenu. Puis suite à la formation de la liaison N-N intramoléculaire, le composé souhaité a été isolé avec un rendement de 18% (Schéma 9). D'un point de vue mécanistique, un premier équivalent de phosphite de triéthyle permet l'obtention du composé nitroso intermédiaire. Puis, un deuxième équivalent génère le nitrène avec départ d'oxyde de phosphite.⁵⁹

⁵⁵ Byeong H. K. *et al.* Reductive Cyclization of *o*-Nitrophenylazobenzenes to 2-Aryl-2*H*-benzotriazoles by SmI₂. *Tetrahedron Letters* **38**, 8303-8306 (1997)

⁵⁶ Jo J. *et al.* Reactivity-Based Detection of Copper(II) Ion in Water : Oxidative Cyclization of Azoaromatics as Fluorescence Turn-on Signaling Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **134**, 16000-16007 (2012)

⁵⁷ Liu G-B *et al.* Preparation of 2-aryl-2*H*-benzotriazoles by zinc-mediated reductive cyclization of *o*-nitrophenylazophenols in aqueous media without the use of organic solvents. *Advanced Synthesis & Catalysis* **349**, 1637-1640 (2007)

⁵⁸ Lynch B. M., Hung Y-Y. Pyrazolo [1,2-*a*]benzotriazole and Related Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2**, 218-219 (1965)

⁵⁹ Smolinsky G. & Feuer B. I. Deoxygenation of Nitro Groups. The Question of Nitrene Formation. *Journal of Organic Chemistry* **31**, 3882-3884 (1966)

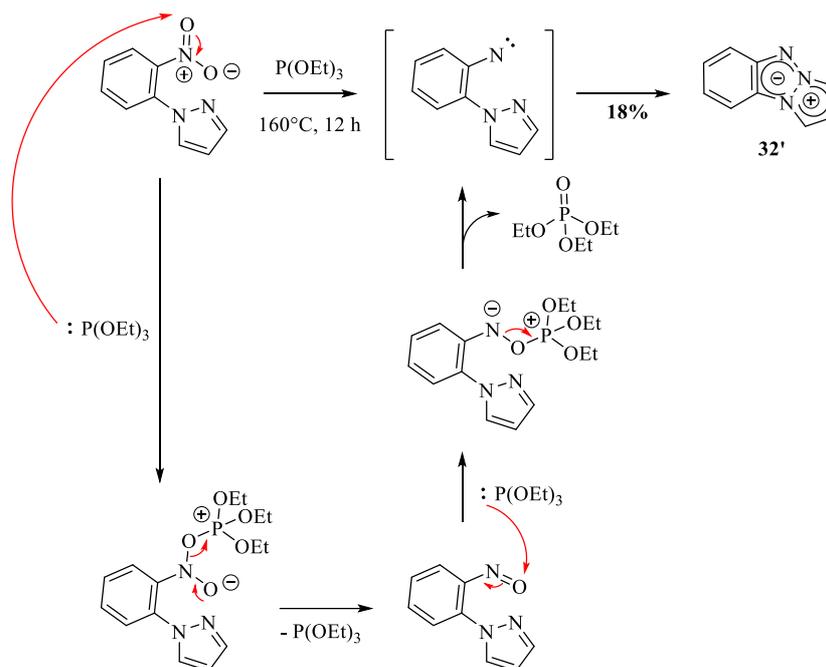


Schéma 9 : Synthèse du benzotriazapentalène par thermolyse

Kauer et Carboni se sont ensuite intéressés à la synthèse de 1,3a,4,6a-tétrazapentalènes **33'**, en utilisant des solvants tels que le xylène, en présence de phosphite de triéthyle.⁶⁰ L'utilisation de ces solvants a considérablement amélioré le rendement de la réaction, avec un produit souhaité isolé à 70% (Schéma 10).

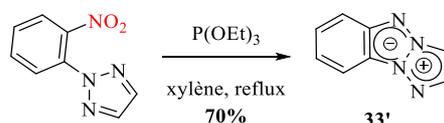


Schéma 10 : Obtention de tétrazapentalènes par thermolyse

Plus tard, Samura et Tsuge ont synthétisé des tétracycles en apportant diverses substitutions afin d'améliorer la stabilité du motif tétracyclique non substitué.⁶¹ Ils ont pu synthétiser cinq tétracycles **34a-e'** (Schéma 11) comportant des groupements méthyles, avec des rendements faibles expliqués par la présence de sous produit dimérisé.⁶² Ces produits ont présenté des températures de fusion allant 125 °C à 198 °C (qui correspondent parfois à de la décomposition).

⁶⁰ Kauer J. C., Carboni R. A., Aromatic Azapentalenes. III. 1,3a,6,6a-Tetraazapentalenes. *Journal of the American Chemical Society* **89**, 2633-2637 (1967)

⁶¹ Samura H. & Tsuge O. Polyazapentalenes. I. Preparation of 6-dehydroindazolo[1,2-a]benzotriazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **8**, 707-710 (1971)

⁶² Samura H. & Tsuge Studies of Polyazapentalenes. II. The preparation of 1,3a,6a-triazapentalenes. *Organic Preparations and Procedures International* **4**, 273-281 (1972)

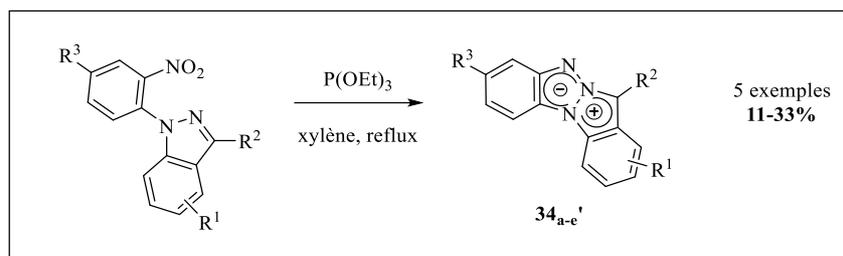


Schéma 11 : Synthèse de tétracycles substitués

L'équipe de Trudell ont ajouté des hétéroatomes au sein de ces tétracycles afin d'en étudier l'impact sur la stabilité thermique.⁶³ Un exemple de tétracycle, à base de deux noyaux pyridines, est présenté dans le Schéma 12 et a été obtenu avec un très bon rendement de 74%. De plus sa stabilité thermique a été améliorée puisque son point de fusion atteint une valeur de 228 °C.

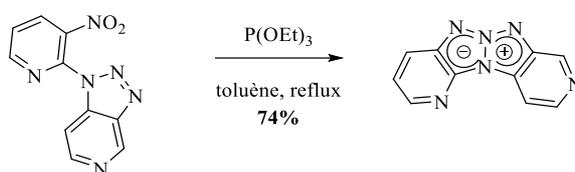
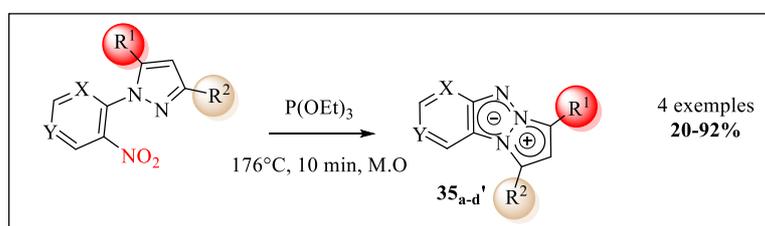


Schéma 12 : Synthèse de dipyridotétrazapentalènes

En 2008, les premiers dérivés tricycliques à base de noyau hétérocyclique, plus particulièrement pyridinique, ont été développés au sein du laboratoire⁶⁴. Ainsi par thermolyse pendant 10 min au micro-ondes, plusieurs composés **35_{a-d'}** ont été élaborés à partir de pyridino-pyrazoles di-fonctionnalisés (Schéma 13).



R¹ = H, Me

R² = H, Me, CF₃

X = CH et Y = N ou X = N et Y = CH

Schéma 13 : Thermolyse réalisée à partir de précurseurs nitro

⁶³ Balachari D. *et al.* Synthesis, Thermal Stability and Impact Stability of Novel Tetranitro-Dipyridotetraazapentalene Derivatives. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **25**, 75-80 (2000)

⁶⁴ Nyffenegger C. *et al.* An efficient route to polynitrogen-fused tricycles via a nitrene-mediated N-N bond formation under microwave irradiation *Tetrahedron* **68**, 9567-9573 (2008)

Cependant, l'introduction d'un groupement électrodonneur sur la pyridine a montré la limitation de cette méthode. En effet, dans ce cas le réactif phosphite de triéthyle s'est condensé sur le substrat et a donné lieu à un phosphoramidate **36'** (Schéma 14). Ce phénomène avait déjà été observé dans des conditions similaires lors de travaux antérieurs⁶⁵.

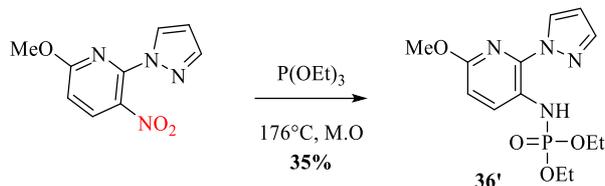


Schéma 14 : Condensation du phosphite de triéthyle sur le dérivé pyridinique

Afin de contrecarrer cette addition non désirée, une méthode alternative a été développée à partir d'azoture pour obtenir ces TAP fusionnés. Cette stratégie supplémentaire autorise une plus grande tolérance de substituants par rapport à la méthode nitro, ainsi que des températures moins élevées.

- **Obtention des tricycles par voie azoture**

Compétition nitrene singulet/triplet

Les azotures sont connus pour générer des nitrènes par thermolyse (>160°C) ou par photolyse (irradiation par UV). La réactivité de ces nitrènes (état singulet ou triplet) a été étudiée par l'équipe de Meth-Cohn⁶⁶ via des cyclisations intramoléculaires (Schéma 15). En effet, ils ont montré que l'azoture peut mener à différents produits selon la nature du nitrene généré.

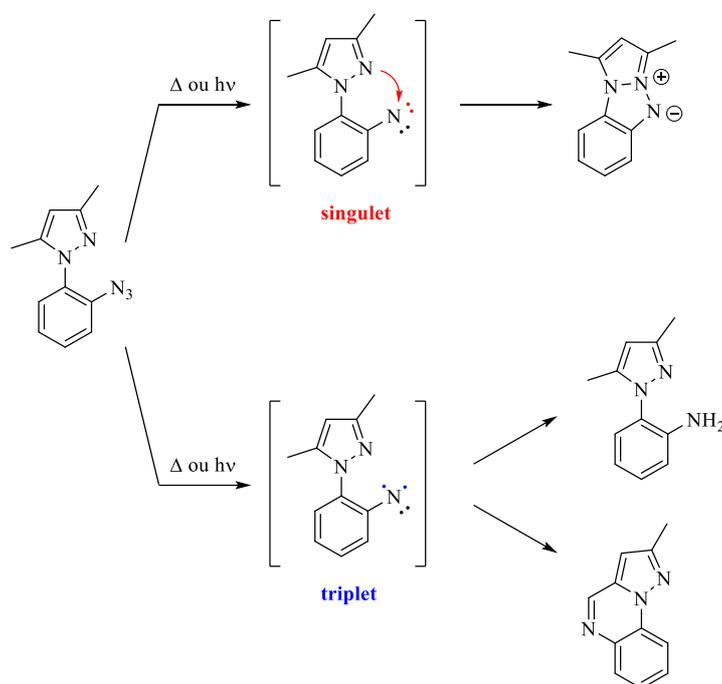


Schéma 15 : Compétition entre le nitrene singulet et triplet

⁶⁵ Tsunashima Y., Kuroki M. The Chemistry of Carbazole. VI. On the Formation of *N*-Ethylcarbazoles in the Cadogan Reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **18**, 315-318 (1981)

⁶⁶ Lindley J. M. *et al.* Competitive cyclisations of singlet and triplet nitrenes. Part 8. The 1-(2-nitrenophenyl)pyrazoles and related systems. *Journal of the Chemical Society* (1980)

L'étude a montré que le nitrene singulet conduit à la formation de la liaison N-N intramoléculaire et permet d'obtenir le benzotriazapentalène. Ici, la cyclisation intramoléculaire se fait par l'attaque de l'azote nucléophile du pyrazole sur l'azote électrophile du nitrene. Le nitrene triplet quant à lui conduit à plusieurs sous-produits tels que l'aniline et un composé tricyclique.

Ils ont également montré que la nature des solvants et celle des substituants sur les cycles influent sur la nature du nitrene formé.

Ainsi, les groupements électroattracteurs présents sur le cycle benzénique appauvrissent ce dernier et accroît l'électrophilie du nitrene. De la même façon, les groupements électrodonneurs présents sur le cycle azolique enrichissent ce dernier, et accroît la nucléophilie de l'azote azolique. Tous ces facteurs sont en faveur du nitrene singulet, et donc de la formation de la liaison N-N.

Le groupe d'Albini a effectué la synthèse de benzotriazapentalènes par photolyse des azotures de départ⁶⁷. Le milieu réactionnel a été irradié à 254 nm, et la réaction s'est faite dans l'éthanol à température ambiante pour donner le benzotriazapentalène, obtenu à hauteur de 24%.

Le faible rendement s'explique par l'apparition de nombreux sous-produits telles que l'amine provenant de la réduction de l'azoture, ainsi que la dimérisation du produit de départ (Schéma 16).

Lorsque le pyrazole est diméthylé (substituants à effet inductif donneur (+I)), la formation du nitrene singulet est favorisé, et donne le benzotriazapentalène avec un rendement de 72%.⁶⁸

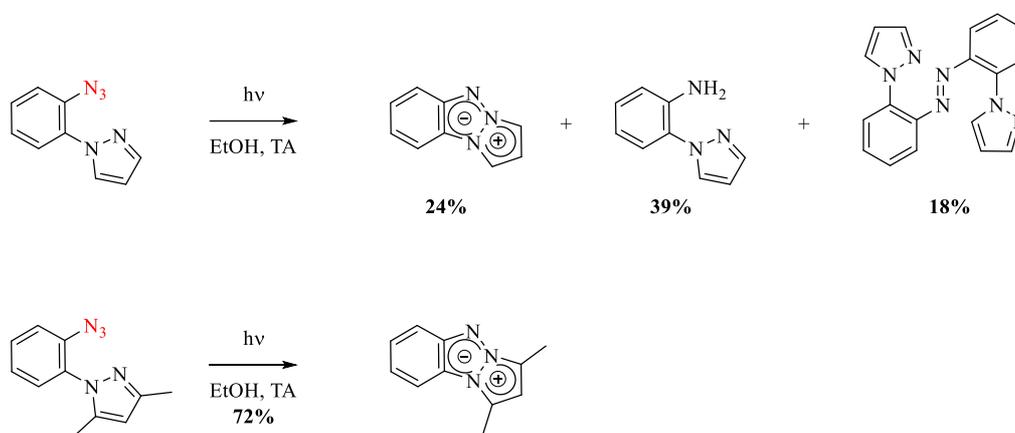


Schéma 16 : Formation de benzotriazapentalène par photolyse

L'équipe de Carboni a également développé un 1,3a,6,6a-tétrazapentalène **37'** à partir de l'azoture de départ, en chauffant à reflux du *o*-dichlorobenzène⁶⁰ (Schéma 17a).

Plus tard, l'équipe de Klenov a synthétisé une amino-1,3a,4,6a-tétrazapentalène **38'** en utilisant les mêmes conditions. Cette réaction a permis d'obtenir le produit désiré avec un très bon rendement de 70%⁶⁹ (Schéma 17b).

⁶⁷ Albini A., Bally T., Carra C. Role of Conformation and Electronic Structure in the Chemistry of Ground and Excited State *o*-Pyrazolylphenylnitrenes. *Journal of the American Chemical Society* **127**, 5552-5562 (2005)

⁶⁸ Albini A., Bettinetti G., Minoli G. Chemistry of Nitrenes Generated by the Photocleavage of Both Azides and a Five-Membered Heterocycle. *Journal of the American Chemical Society* **113**, 6928-6934 (1991)

⁶⁹ Konnov A. A. *et al.* Synthesis and crystal structure of the first amino-1,3a,4,6a-tetraazapentalenes. *Mendeleev Communications* **30**, 139-141 (2020)

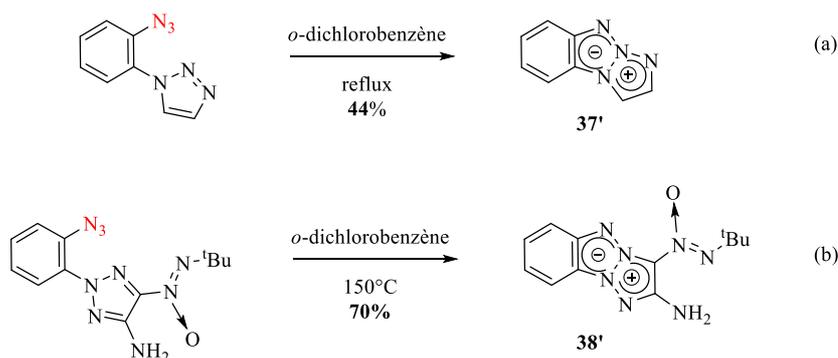


Schéma 17 : Synthèse de 1,3a,4,6a-tétrazapentalènes par thermolyse

En procédant de la même manière, des composés tricycliques **39_{a-e}'** à base de noyau pyrazine ont été développés pour la première fois au sein du laboratoire (Schéma 18).⁷⁰

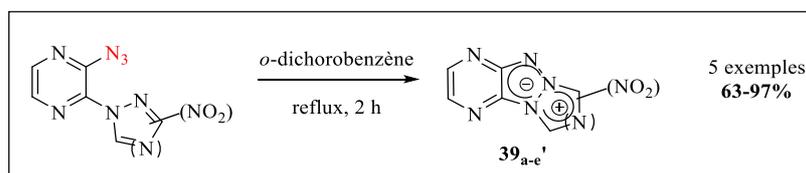


Schéma 18 : Premières synthèses de TAP fusioné développées au sein du laboratoire

Ainsi, à partir de ce processus de thermolyse, de nombreuses molécules tricycliques à noyau pyrazine ont été synthétisées en 2019 au sein de l'équipe. Différents groupements ont été tolérés par cette voie de synthèse.⁵⁰

Néanmoins, cette méthode à partir d'azotures requiert des températures élevées (> 160°C) qui s'avère parfois incompatible avec la stabilité des substrats. Une voie alternative de création de N-N a donc été envisagée pour pallier ce problème de réactivité. Elle est basée sur les amines hétéroaromatiques, en passant par une espèce iminoiodane.

▪ Obtention des tricycles par voie amine

L'idée a été de développer ces tricycles à partir d'amines hétéroaromatiques dans des conditions plus douces, en adaptant des protocoles de la littérature qui se basent sur la formation de la liaison C-N. D'après la littérature, il est établi que les iminoiodanes sont des précurseurs de nitrènes⁷¹. Ils sont préparés à partir de substrats aminés contenant des carbamates, sulfonamides en présence de periodane $\text{PhI}(\text{OR})_2$. Lorsque cette association est assistée par une catalyse métallique, la formation de la liaison C-N est possible, et donne lieu à des réactions de type aziridination⁷² (Schéma 19a) et également de C-H amination⁷³ (Schéma 19b).

⁷⁰ Nyffenegger C. *et al.* Synthesis of Nitro-Functionalized Polynitrogen Tricycles Bearing a Central 1,2,3-Triazolium Ylide. *Synlett* **8**, 1318-1320 (2009)

⁷¹ Yamada Y., Yamamoto T. & Okawara M. Synthesis and reaction of new type I-N ylide, N-tosyliminoiodinane. *Chemistry Letters* **4**, 361-362 (1975)

⁷² Dauban P. *et al.* Transition Metal-Catalyzed Iodine(III)-Mediated Nitrene Transfer Reactions: Efficient Tools for Challenging Syntheses. *Chemical Communications* **53**, 493-508 (2017)

⁷³ a) Collet F., Dodd R. H. & Dauban P. Catalytic C-H amination: recent progress and future directions. *Chemical Communications* **34**, 5061-5074 (2009) b) Park Y., Kim Y. & Chang S. Transition Metal-Catalyzed C-H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chemical Reviews* **117**, 9247-9301 (2017)

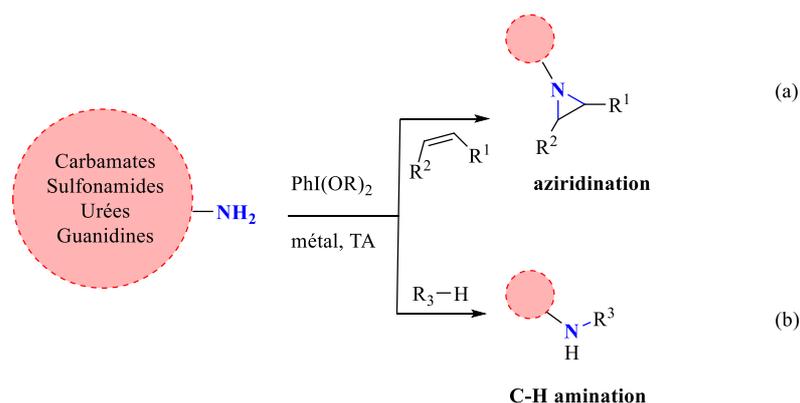


Schéma 19 : Travaux de la littérature sur les amines aliphatiques en présence d'iode hypervalent

Un mécanisme a été suggéré pour la réaction d'aziridination.⁷² Dans un premier temps, l'amine réagit avec l'iode hypervalent pour former l'iminoiodane (Schéma 20). Lorsque le métal entre en jeu, l'iminoiodane va engendrer le départ d'iodobenzène pour former l'espèce métallo-imine. Enfin, cette dernière va réagir avec l'alcène pour donner l'aziridine avec régénération du métal.

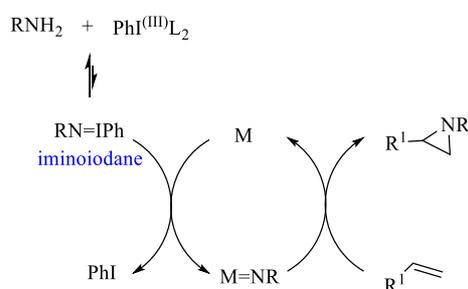


Schéma 20 : Mécanisme général de l'aziridination

En 2015, une C-H amination a été réalisée sur les amines hétéroaromatiques en l'absence de métal (Schéma 21a). Ainsi, en présence de diacétate d'iodobenzène comme source d'iode hypervalent, de composés hétéroaromatique et arylique dans un solvant protique, des composés bicycliques ont été obtenus avec de très bons rendements.⁷⁴

En s'inspirant de ces travaux antérieurs, une nouvelle voie a été développée au laboratoire en l'absence de métal, afin de générer ces dérivés tricycliques de triazapentalènes par liaison N-N (Schéma 21b).

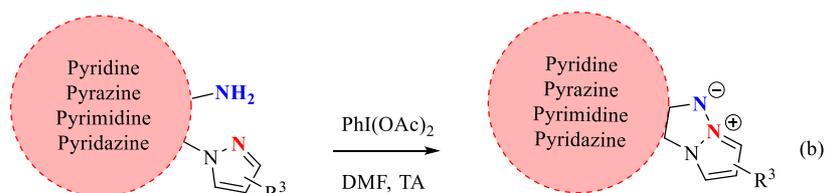
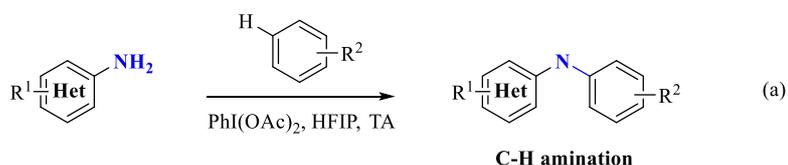


Schéma 21 : Réaction sur les amines aromatiques

⁷⁴ Manna S. *et al.* Hypervalent Iodine(III) in Direct Oxidative Amination of Arenes with Heteroaromatic Amines. *Organic Letters* **17**, 4588-4591 (2015)

C'est ainsi qu'à partir d'amines hétérocycliques, en présence d'hydrure de sodium, de diacétate d'iodobenzène dans le DMF⁷⁵, les tricycles **40_{a-l'}** ont été obtenus avec de très bons rendements. Ainsi, différentes familles d'hétérocycles tels que les noyaux pyrazine, pyrimidine, pyridazine et pyrimidine ont été étudiés (Schéma 22). Cette méthode ne fonctionne pas sur le précurseur de type aniline, montrant l'importance d'un noyau hétéroaromatique déficitaire en électrons. Ce dernier appauvrit en électrons le nitrene formé, et se traduit par une cyclisation favorisée.

Un mécanisme a été proposé en formant dans un premier temps l'ion amidure par réaction acidobasique. Bien qu'aucune base n'ait été utilisée précédemment dans la littérature^{74,76}, elle joue un rôle primordial dans ce cas précis. En effet, les amines d'aromatiques déficients en électrons sont moins nucléophiles que les amines aromatiques. L'amidure peut ensuite faire une addition nucléophile sur l'iode hypervalent afin de former l'espèce intermédiaire.

L'intermédiaire pourrait ensuite se convertir en dérivé de triazapentalène selon deux voies.

La voie A implique un processus en une étape, avec l'addition de l'azote du pyrazole sur l'amine activée. Ici, la réaction de cyclisation est favorisée par la présence de l'azine, rendant la liaison « azote-iode » plus électrophile.⁷⁴ La voie B quant à elle passerait par un nitrénium intermédiaire, et mènerait également à la molécule cible.

La nature du groupement R électrodonneur ou électroattracteur influe sur le rendement de réaction obtenu. En effet, la présence du groupement électroattracteur CF₃ au sein de la pyrazine a amélioré le rendement de réaction (74%). A l'inverse, la présence d'un groupement méthoxy sur la pyrazine a eu un effet négatif sur la cyclisation (30%).

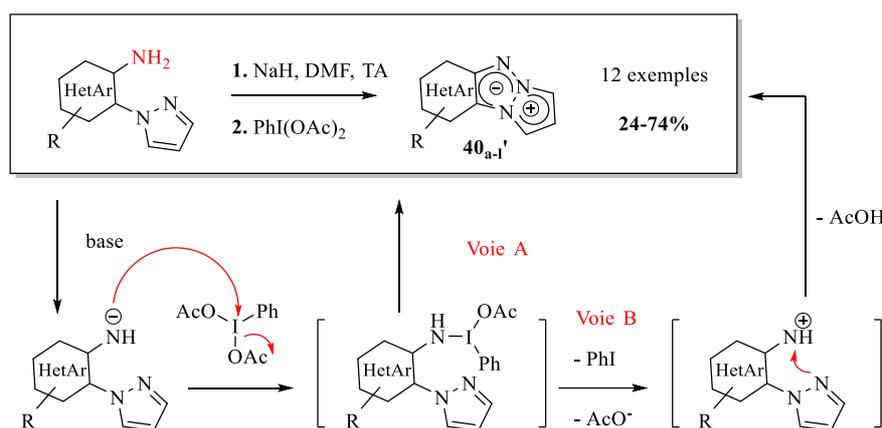


Schéma 22 : Synthèse de TAP fusionnés via des amines hétérocycliques

⁷⁵ Daniel M., Hiebel M.-A., Guillaumet G., Pasquinet E., Suzenet F. Intramolecular Metal-Free N-N Bond Formation with Heteroaromatic Amines : Mild Access to Fused-Triazapentalene Derivatives. *Chemistry : A European Journal* **26**, 1525-1529 (2020)

⁷⁶ Bal A., Maiti S., Mal P. Iodine(III) Enabled Distal C-H Functionalization of Biarylsulfonilides. *The Journal of Organic Chemistry* **83**, 11278-11287 (2018)

L'étude de la réactivité a également été faite sur la partie pyrazole avec des groupements électroattracteurs et électrodonneurs, donnant lieu à une petite librairie de molécules **41_{a-i}'**. Les produits ont été obtenus avec des rendements allant de 25 à 71% (Schéma 23). En théorie, les groupements électrodonneurs accroissent la nucléophilie de l'azote du pyrazole, tandis que les groupements électroaccepteurs la diminuent. Ceci se traduit par une favorisation de la cyclisation lorsque des groupements électrodonneurs sont considérés, et une défavorisation de la cyclisation lorsque des groupements électroaccepteurs sont étudiés. Néanmoins, aucune amélioration ou diminution significative du rendement n'a été observée expérimentalement. La nature des substituants sur le pyrazole n'affecte donc pas le rendement de cyclisation.

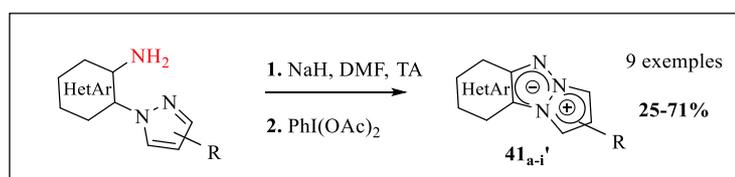


Schéma 23 : Synthèse de TAP fusionnés à base de pyrazoles fonctionnalisés

2.2) Synthèse par formation de liaison C-N

En 2002, un groupe s'est intéressé à la synthèse de tricycles **42_{a-i}'** à partir de motif de départ de type benzotriazole⁷⁷. Contrairement aux réactions précédentes où l'enjeu était de former une liaison N-N, il s'agit ici de créer une liaison de type C-N.

La réaction mise en jeu est un réarrangement de type Pummerer avec l'utilisation d'anhydride trifluoroacétique. La première étape du mécanisme correspond à l'addition de la fonction sulfoxyde sur l'anhydride trifluoroacétique. S'ensuit une déprotonation puis libération d'ion trifluoroacétate. Et enfin, l'azote du benzotriazole s'engage dans une cyclisation intramoléculaire suivie d'une déprotonation pour donner le benzotriazapentalène correspondant (Schéma 24).

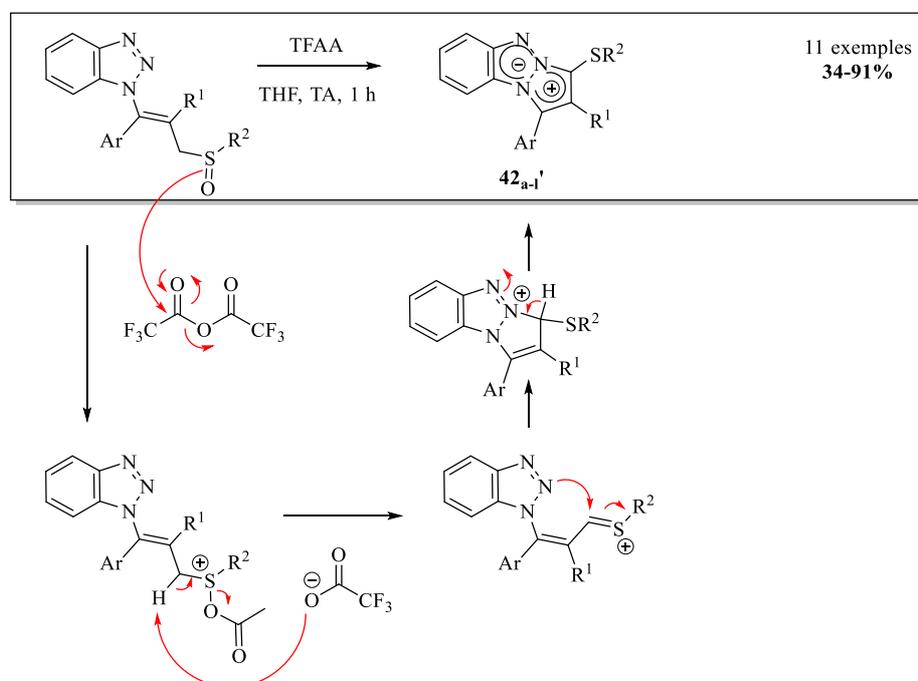


Schéma 24 : Obtention des tricycles par réaction de type Pummerer

⁷⁷ Park Y. J., Kim K., Kim T. A Novel Method for the Synthesis of 2,3-Benzo-1,3a,6a-triazapentalenes through Pummerer-Type Reactions of γ -(Benzotriazol-1-yl)allylic Sulfoxides. *European Journal of Organic Chemistry* **3**, 493-502 (2002)

Cette méthode a donné de bons résultats avec la synthèse de 11 tricycles. Néanmoins, elle restreint le choix de substituants avec deux sites décorés par un thioéther et un dérivé aromatique.

Conclusion

Les méthodes retenues pour synthétiser les tricycles TAP fusionnés possédant un noyau hétérocyclique sont les trois voies à base de nitro (Schéma 25, voie A), d'azoture (Schéma 25, voie B), et d'amine hétéroaromatique (Schéma 25, voie C). L'accès à ces tricycles *via* plusieurs méthodes est bénéfique : ces stratégies peuvent être indifféremment choisies en fonction des substrats et lorsque des problèmes de réactivité sont observés. De plus, les précurseurs azotés sont relativement accessibles et très bon marchés, ou sont facilement synthétisables en quelques étapes.

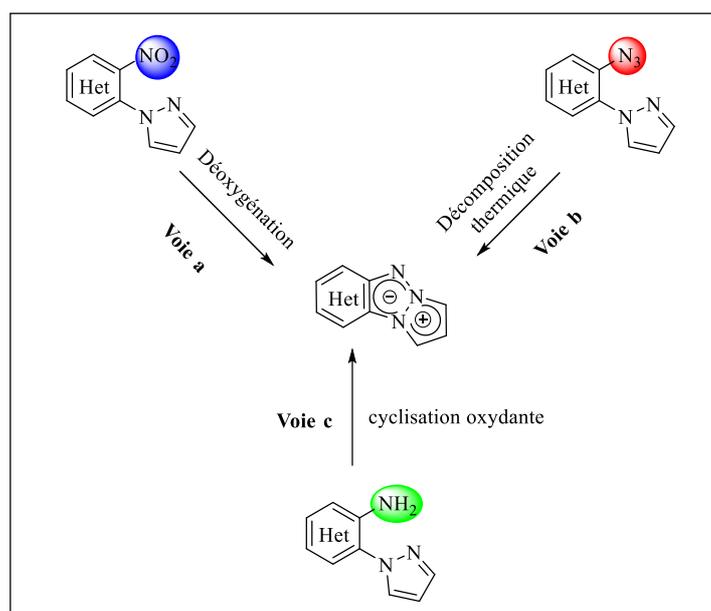
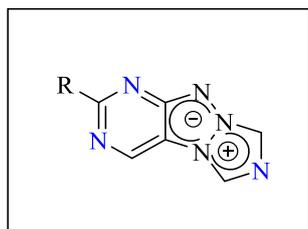


Schéma 25 : Synthèses de TAP fusionnés développées au laboratoire

A travers cette partie 1, nous avons vu que l'OLED est un dispositif d'avenir puisqu'il présente des caractéristiques plus performantes que son prédécesseur LCD, et est plus respectueuse de l'environnement (tensions d'appareillage plus faibles). Cependant des études doivent être apportées afin d'optimiser le processus de fonctionnement, en particulier la longévité de la couleur bleue émise par la molécule organique. D'autre part, cette molécule organique bleue fluorescente doit remplir quelques critères tels que : une bonne température de transition vitreuse T_g , des niveaux HOMO/LUMO adaptés aux molécules organiques ajoutées comme sous-couches, et une formation de film amorphe.

Au sein du laboratoire, des molécules fluorescentes telles que les dérivés de 1,3a,6a-triazapentalène (ou TAP fusionnés) sont développées. Nous avons sélectionné ce motif qui semble être intéressant pour l'application de l'OLED car c'est un motif de faible poids moléculaire (compatible avec la notion de SMOLED), et présente des propriétés de fluorescence à l'état solide. Dans la suite du manuscrit, nous nous appuyerons sur les différentes stratégies d'obtention de TAP fusionnés présentées précédemment afin d'accéder à ce motif. Dans la partie 2, nous nous focaliserons donc sur la synthèse de TAP fusionnés émettant dans le bleu.

Partie 2 : Synthèse de fluorophores tricycliques analogues du 1, 3a, 6a-triazapentalène



Chapitre 1 : Contexte du sujet

1) Travaux antérieurs du laboratoire

Au sein du laboratoire, des molécules dérivées de triazapentalènes TAP fusionnés sont développées. Ces molécules ont la particularité d'émettre de la fluorescence, dont les propriétés sont modulables en fonction de la nature de l'hétérocycle (benzène, pyridine, ou diazines), mais également en fonction de la substitution par divers groupements électrodonneurs ou accepteurs au sein des cycles. Ainsi, lors d'une thèse soutenue en 2016, la modulation de la position d'atomes d'azote a été investiguée sur les dérivés tricycliques de la famille des 1, 3a, 6a-triazapentalènes afin d'observer l'impact sur les propriétés de fluorescence. Ainsi, les dérivés à noyau benzène, pyridine, et diazines (pyrimidine et pyrazine) ont été synthétisés (Figure 37).

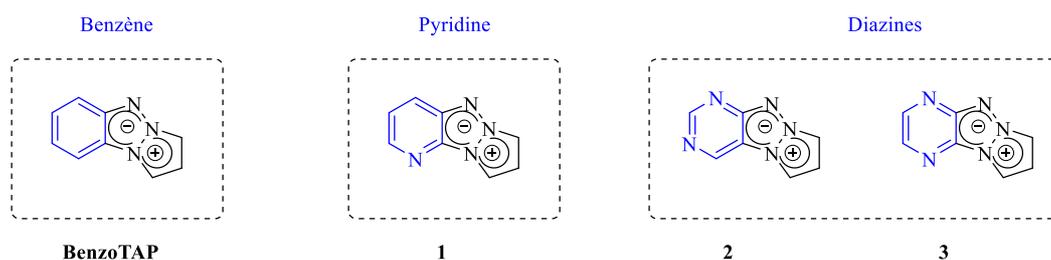
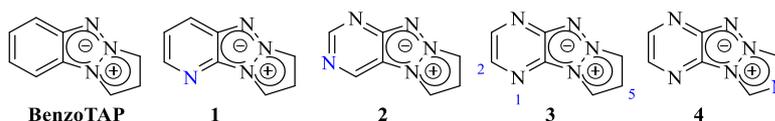


Figure 37 : Structures des différents TAP fusionnés à noyau monoazoté ou polyazotés

Parmi elles, la présence sélective d'azotes sur le bicyclic [5.5] ainsi que sur le cycle fusionné mène à des émissions de fluorescence à l'état liquide dans des régions à faibles longueurs d'onde d'émission, comprises entre 428 et 495 nm (couleurs bleues) (Tableau 4). En effet, le benzotriazapentalène n'a quasiment pas montré de fluorescence dans le DMSO⁷⁸, avec une longueur d'émission à 397 nm. Lorsqu'un atome d'azote est ajouté sur le cycle fusionné (composé **1**, à noyau pyridine), la longueur d'onde d'émission a augmenté à 446 nm, correspondant à une couleur bleue. Lorsqu'un deuxième atome d'azote est ajouté sur le cycle fusionné (composé **3**, à noyau pyrazine), la brillance a été considérablement améliorée et la longueur d'onde d'émission a été décalé à 495 nm, correspondant à une couleur bleue claire. Si l'on rajoute un atome d'azote en position 5 de la partie bicyclique du produit **3** (composé **4**, à noyau pyrazine), la longueur d'onde d'émission subit un raccourcissement à 470 nm avec des propriétés de fluorescence similaires. De façon analogue, lorsque l'atome d'azote en position 1 du composé **3** est déplacé en position 2 sur le cycle fusionné (composé **2**, à noyau pyrimidine), la longueur d'onde d'émission subit un plus grand raccourcissement à 428 nm, correspondant à une couleur bleue foncée, avec des faibles propriétés de fluorescence.

⁷⁸ Suzenet F., Sirbu D., Guillaumet G., Bonnet P. Composés polyazotés et leurs utilisations comme chromophores fluorescents. *WO2017013135A1*



Solvant	DMSO	DMSO	DCM	DCM	DCM
λ_{exc} (nm)	370	387	364	415	410
λ_{em} (nm)	397	446	428	495	470
ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	12700	18700	8600	12000	12100
Δ Stokes	27	59	63	80	60
Rendement quantique Φ	< 0,001	0,018	0,02	0,41	0,37
Brillance	< 13	340	180	4920	4477

Tableau 4 : Données de spectroscopie des deux motifs et de leurs références

Ainsi, on voit à travers les données du tableau que le nombre d'atomes d'azote et leur position a un impact sur les longueurs d'onde d'émission, et aussi sur l'intensité de fluorescence (paramètre de brillance).

2) Objectifs et molécule cible

▪ Molécules visées

En vue d'un dispositif OLED, l'idée est de développer des molécules organiques qui ont des propriétés de fluorescence à l'état solide dans une région du domaine visible à faibles longueurs d'onde, comprises entre 400 et 500 nm (couleur bleue).

Ce projet repose sur les deux molécules **2** et **4** décrites précédemment, avec l'association de ces deux azotes représentés en bleu (Schéma 26). Cette combinaison d'atomes a pour but de former un tricyclic « pyrimidinotriazapentalène » à base de 1,2,4-triazole, dans l'espoir d'induire un raccourcissement de la longueur d'onde d'émission (effet hypsochrome).

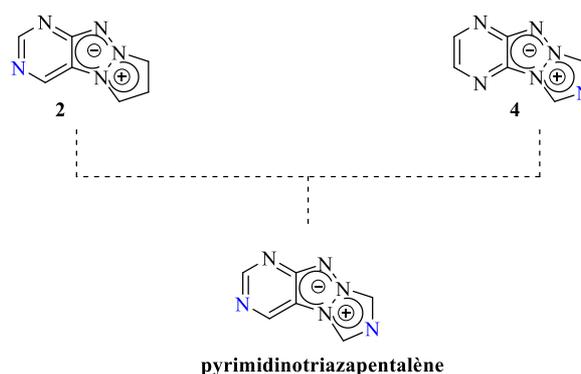


Schéma 26 : Objectif et molécule visée

Chapitre 2 : Synthèse du tricycle pyrimidinotriazapentalène

En théorie, la synthèse du tricycle pyrimidinotriazapentalène pourrait être envisagée selon les trois voies de synthèse à partir des précurseurs nitro, amine et azoture.

Les précurseurs nitro de dérivés pyrimidinique ne sont pas commerciaux. De plus, l'introduction de groupement nitro en position 4 des pyrimidines n'est pas décrite dans la littérature, nous obligeant à considérer la synthèse par voie amine selon le processus de cyclisation oxydante (Schéma 27, voie A) et par voie azoture selon un processus de thermolyse de l'intermédiaire bicyclique **10** (Schéma 27, voie B). Ce dernier serait accessible en quelques étapes à partir du produit commercial 4-pyrimidinol.

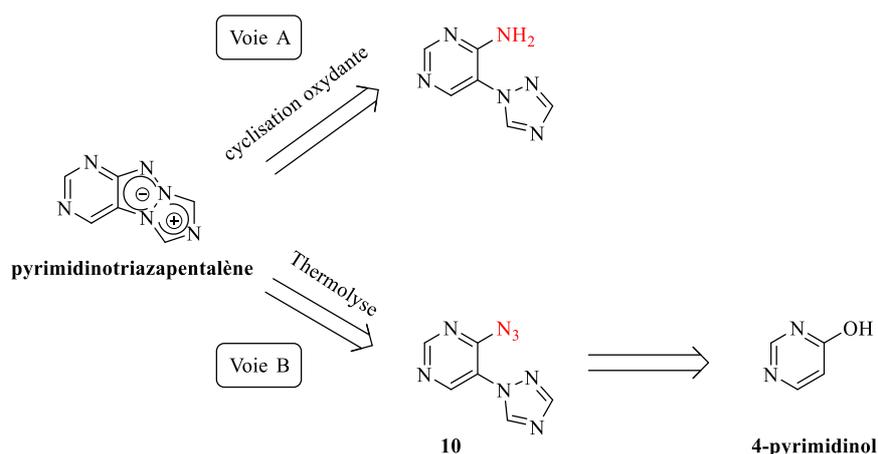


Schéma 27 : Analyse rétro-synthétique de la molécule cible

Dans des travaux antérieurs au sein du laboratoire, les conditions optimisées de la cyclisation oxydante (voie A) ont été testées sur l'amine aromatique bicyclique. Malheureusement, une dégradation partielle a été constatée, et aucune conversion du produit de départ n'a été observée (Schéma 28).

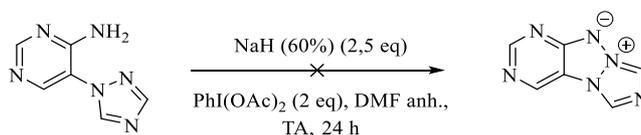


Schéma 28 : Conditions de cyclisation oxydante du bicyclic pyrimidino-1,2,4,-triazole

L'obtention du tricycle pyrimidinotriazapentalène par thermolyse de l'intermédiaire bicyclique **10** (voie B) fera donc l'objet de ce chapitre.

1) Obtention de l'intermédiaire bicyclique **10**

Comme énoncé précédemment, l'enjeu est d'obtenir le tricycle pyrimidinotriazapentalène par thermolyse de l'azoture bicyclique **10**.

Cet intermédiaire peut être obtenu *via* différentes voies de synthèse. La première voie consiste à synthétiser ce composé par couplage du 1,2,4-triazole sur le composé 4-azido-5-iodopyrimidine en position C5, lui-même issu d'un processus de formation de la liaison C-N du composé 5-iodopyrimidin-4-ol (Schéma 29, voie 1). La deuxième voie repose sur la synthèse de l'azoture bicyclique **10** en inversant l'ordre des réactions avec la formation de la liaison C-N, précédée du couplage du 1,2,4-triazole avec le composé 5-iodopyrimidin-4-ol (Schéma 29, voie 2). Ce dernier pourrait être obtenu à partir du produit commercial 4-pyrimidinol.

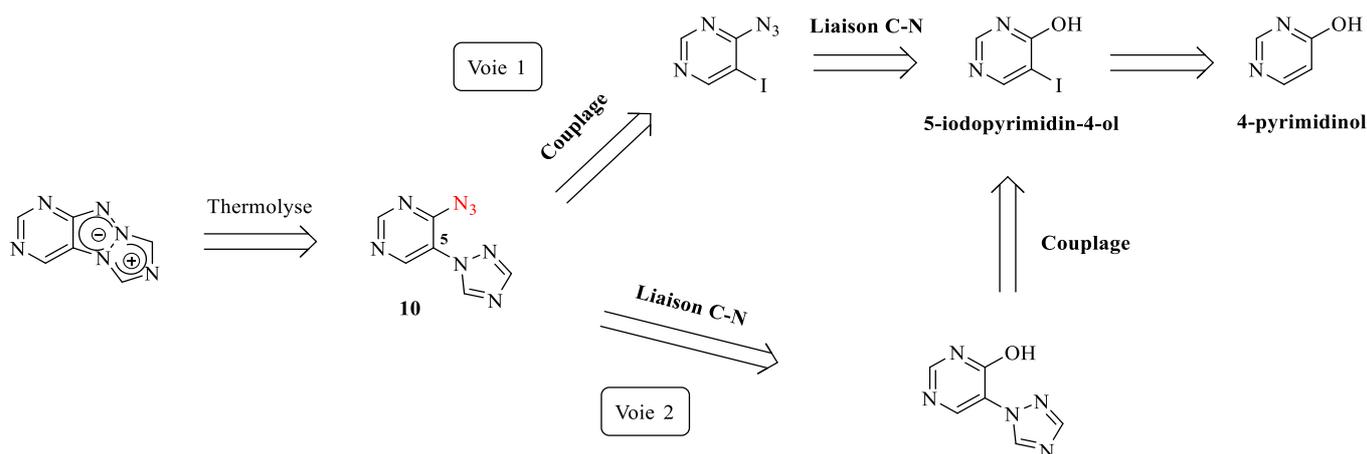


Schéma 29 : Rétrosynthèse du tricycle à partir du dérivé d'azoture

Les étapes clés de cette synthèse sont la réaction de thermolyse N-N ainsi que l'insertion du 1,2,4-triazole sur le noyau pyrimidine caractérisée par la formation d'une liaison C-N aromatique.

- Création de liaison C-N aromatique : état de l'art

Une étude bibliographique souligne l'absence de protocoles pour le couplage de 1,2,4-triazole en position C5 de pyrimidines nous amenant à adapter des méthodes plus générales à notre système (Schéma 30a). Nous nous sommes concentrés sur les diverses conditions disponibles dans la littérature pour l'introduction de 1,2,4-triazole sur des systèmes aromatiques (Schéma 30b).

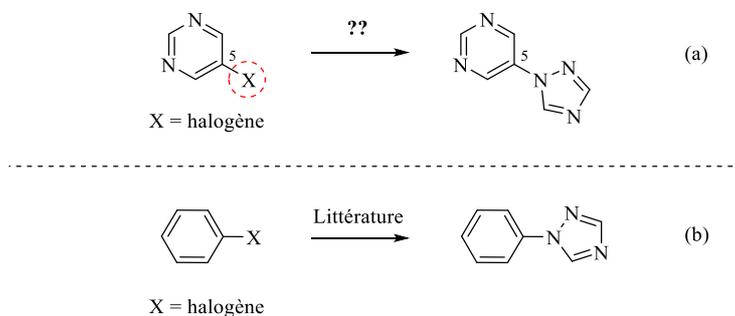


Schéma 30 : Insertion de 1,2,4-triazole par couplage

Dans la littérature, une voie commune permettant d'obtenir des aryles-hétérocycles repose sur des réactions métallo-catalysées au cuivre, telles que le couplage de type Ullmann. La méthode originelle a été développée par le groupe d'Ullmann en 1901⁷⁹. Elle permet de synthétiser des composés aromatiques bicycliques à partir de deux halogénures d'aryle en présence de cuivre (Schéma 31). Cette réaction a montré une tolérance de substituants R tels que des groupements nitro, méthyle et chlorés.

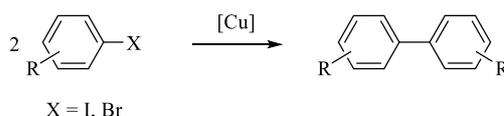


Schéma 31 : Synthèse de bicycles par couplage de Ullmann

⁷⁹ Ullmann F. & Bielecki J. Ueber synthesen in der Biphenylreihe. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **34**, 2174-2185 (1901)

Le groupe de Taillefer a adapté ce couplage pour la synthèse de bicycles « aryle-hétérocycle » en présence d'halogénures d'aryles et d'imidazole (Schéma 32a). Il a également développé des bicycles en présence d'iodobenzène et de polyazoles, en particulier le 1,2,4-triazole.⁸⁰ Le couplage optimisé a été effectué avec de l'oxyde de cuivre (+I), le ligand salicylaldoxime, le carbonate de césium dans le DMF (Schéma 32b). Ainsi, le produit souhaité a été obtenu avec un très bon rendement de 80%.

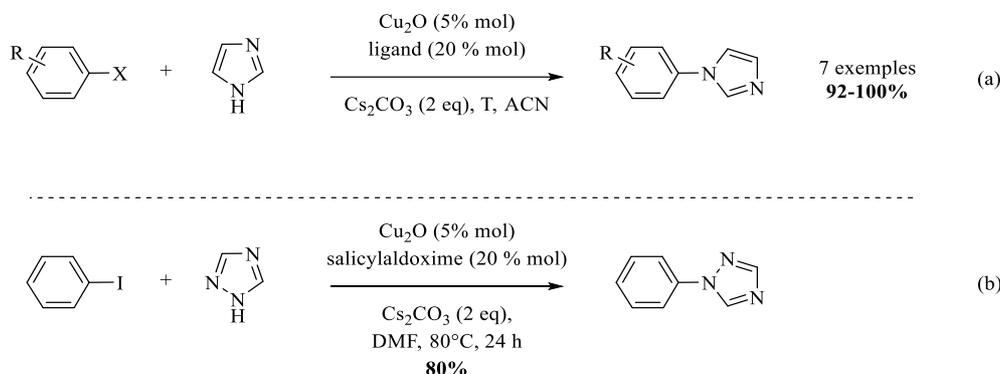


Schéma 32 : Couplage optimisé décrit par Taillefer

Plus tard, le même groupe a montré qu'un système co-catalysé au fer, et en l'absence de ligand⁸¹ tolère davantage hétérocycles tels que le 1,2,3-triazole ou le lactame (Schéma 33a). Ils ont également introduit le 1,2,4-triazole par cette méthode pour obtenir le produit souhaité avec un rendement de 83% (Schéma 33b).

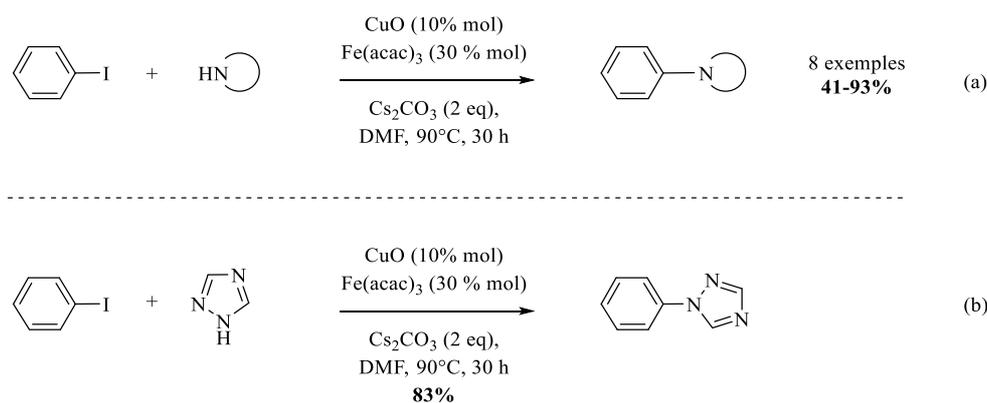


Schéma 33 : Synthèse développée à l'aide de cuivre et de fer

Les méthodes de couplages présentées ci-dessus seront utilisées lors de l'insertion du 1,2,4-triazole sur le système pyrimidinique par couplage.

▪ Synthèse de l'azoture bicyclique **10** selon la voie 1

Nous avons considéré dans un premier temps la synthèse de l'intermédiaire bicyclique **10** selon la voie 1, qui consiste à l'obtenir par couplage du 1,2,4-triazole sur le 4-azido-5-iodo-pyrimidine **6**. Ce dernier a été synthétisé en trois étapes à partir du 4-pyrimidinol (Schéma 34).

⁸⁰ Cristau H.-J., Cellier P. P., Spindler J.-F., Taillefer M. Highly Efficient and Mild Copper-Catalyzed N- and C-arylations with Aryl Bromides and Iodides. *Chemistry: A European Journal* **10**, 5607-5622 (2004)

⁸¹ Taillefer M., Xia N., Ouali A. Efficient Iron/Copper Co-catalyzed Arylation of Nitrogen Nucleophiles. *Angewandte Chemie International Edition* **46**, 934-936 (2007)

Le composé commercial 4-pyrimidinol a été engagé dans une réaction d'iodation en présence de *N*-iodosuccinimide afin d'isoler le dérivé iodé **5** avec un très bon rendement de 82%.⁷⁸ L'étape suivante a permis d'obtenir le dérivé chloré intermédiaire en présence de trichlorure de phosphoryle, puis suite à une réaction d'azoturation, le précurseur **6** a été synthétisé avec un rendement de 52% sur deux étapes.

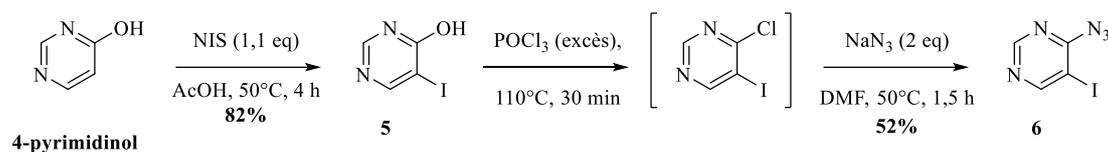


Schéma 34 : Synthèse du précurseur **6**

Les conditions de couplage décrites par Taillefer ont été appliquées au composé **6** dans le but de synthétiser le produit **10**. Après 15 min, aucun produit n'a été observé en CCM. Après 2 h, le milieu s'est effectivement dégradé et aucune évolution n'a été observée (Schéma 35).

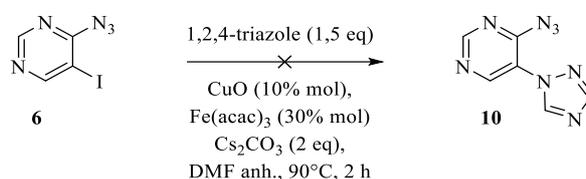


Schéma 35 : Insertion du 1,2,4-triazole par couplage du dérivé **6**

On peut émettre l'hypothèse que l'azoture est instable en présence de cuivre et a conduit à de la dégradation et/ou réduction, rendant le couplage incompatible en présence de l'azoture. C'est pour cette raison que nous avons décidé de réadapter notre stratégie de synthèse en nous focalisant cette fois-ci sur la voie 2.

▪ Obtention de l'azoture bicyclique **10** selon la voie 2

Comme l'insertion du 1,2,4-triazole n'a pas fonctionné sur l'azoture **6**, nous avons envisagé d'introduire ce groupement avant la formation de l'azoture (Schéma 29, voie 2).

Ainsi, en présence de cuivre catalytique, de salicylaldoxime, et de base, le produit souhaité **7** a été isolé à partir du composé **5**, après purification sur gel de silice avec un rendement quantitatif. Les premiers essais ont montré que la molécule d'intérêt est très soluble en phase aqueuse, nous obligeant à purifier le brut réactionnel sur colonne sans passer par une extraction (Schéma 36).

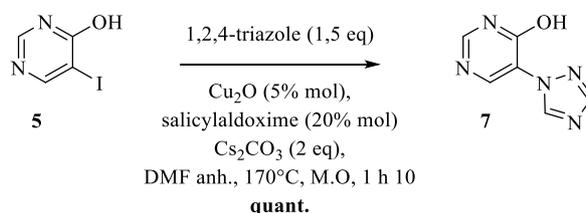


Schéma 36 : Couplage du triazole sur le dérivé **5**

Une fois la molécule **7** en mains, nous avons songé effectuer des réactions S_NAr permettant d'obtenir l'azoture bicyclique **10** par deux méthodes :

La première méthode en trois étapes envisage une première étape de chloration permettant la synthèse d'un intermédiaire chloré (non représenté sur le schéma) qui pourra être directement engagé dans la seconde étape. Cette dernière est une S_NAr en présence d'hydrazine afin d'isoler le composé **9**. Enfin,

la troisième étape viserait à transformer cette hydrazine **9** en azoture **10** par une réaction de type diazotation (Schéma 37, Méthode A).

Une autre option serait d'obtenir le composé **10** à partir de **7** en effectuant deux étapes. La première repose également sur la formation du dérivé chloré, non isolé, et engagé dans la seconde étape qui se baserait sur l'introduction de l'azoture N_3 par S_NAr (Schéma 37, Méthode B). Cette deuxième stratégie est plus courte. Néanmoins, des travaux antérieurs au sein du laboratoire ont montré l'absence de réactivité lors de l'introduction de l'ion N_3^- en série pyrazine. Cette seconde voie ne sera donc considérée qu'en dernier recours.

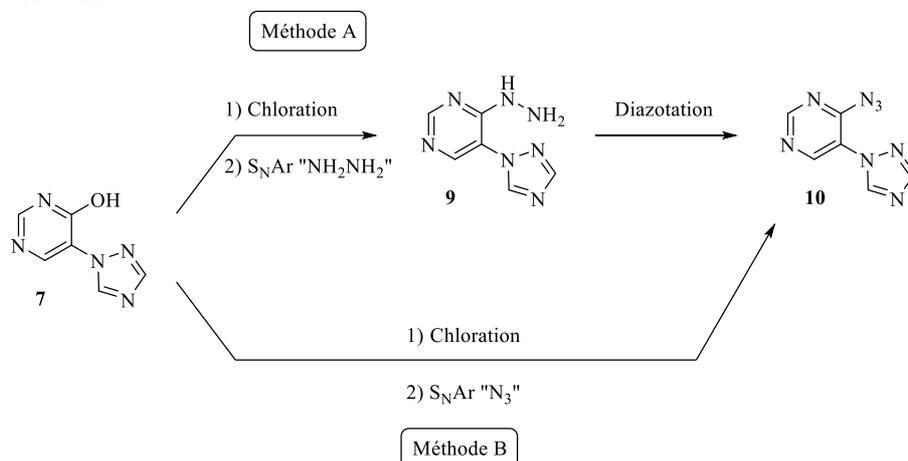


Schéma 37 : Obtention de l'azoture bicyclique **10** à partir du composé **7**

Considérant la méthode A, la première S_NAr a été réalisée en présence d'un excès de trichlorure de phosphore dans le but de synthétiser le produit chloré intermédiaire (Schéma 38).

Lors d'un premier essai, après conversion totale du produit de départ **7**, l'excès de $POCl_3$ a été hydrolysé avec de la glace. Malheureusement l'eau utilisée a substitué le chlore, et a conduit au produit de départ. Un deuxième essai a été effectué, en évaporant l'excès de $POCl_3$ après conversion totale du produit de départ. Après extraction, le produit étant insoluble dans le dichlorométhane, nous avons utilisé du méthanol pour le solubiliser. Comme cela pouvait être attendu, nous avons isolé le composé **8** qui confirme que le chlore est très réactif au nucléophile (Schéma 38).

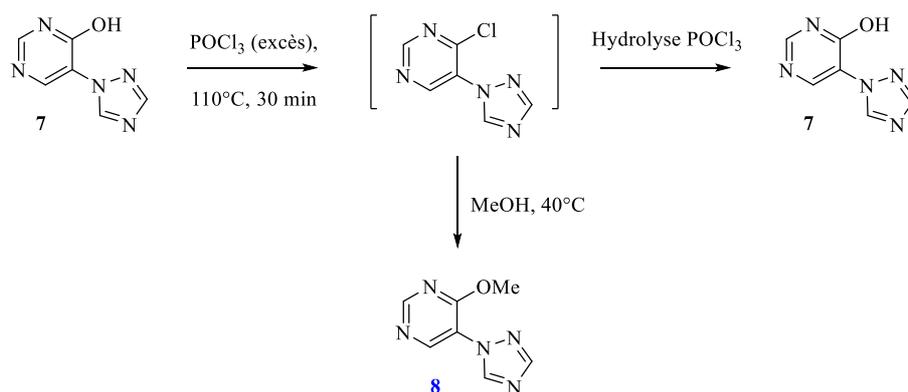


Schéma 38 : Réactivité du chlore en position 4

Face à cette forte réactivité, la réaction de chloration a été répétée en prenant le soin de : 1) évaporer l'excès de trichlorure de phosphore 2) transférer le produit, lorsqu'il est encore en solution avec du dichlorométhane. Ensuite, ce dernier a été directement engagé dans une réaction de S_NAr avec de l'hydrazine monohydraté afin d'isoler le produit **9** après précipitation avec un rendement de 45% sur deux étapes (Schéma 39).

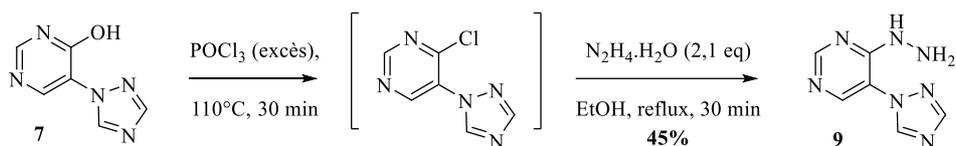
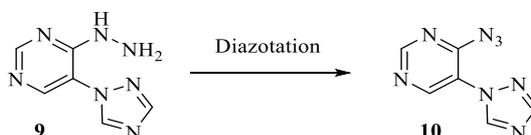


Schéma 39 : Synthèse du précurseur **9** à partir du produit hydroxylé **7**

L'étape suivante de diazotation permettant d'isoler le composé **10** a été réalisée en testant plusieurs conditions de réactions.

Un premier essai en présence de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique (2M dans le dioxane) a été effectué, mais le milieu réactionnel s'est dégradé (Tableau 5, entrée 1). Une deuxième réaction a été faite avec de l'acide chlorhydrique aqueux, mais le même résultat a été observé (Tableau 5, entrée 2). Le troisième test a été réalisé avec un acide plus faible, l'acide acétique à 5% aqueux (Tableau 5, entrée 3), mais aucune conversion du produit de départ n'a été observée. La concentration en acide acétique a alors été doublée, et après 20 min, la conversion est totale, et le produit **10** a pu être isolé avec un rendement de 45% (Tableau 5, entrée 4). N'ayant pas suffisamment de matière pour réaliser l'étape ultérieure de cyclisation, l'entrée 4 a été répétée une dizaine de fois dans les mêmes conditions (en gardant la même l'échelle), mais nous avons constaté des problèmes de reproductibilité. Nous avons ensuite essayé une condition de diazotation avec un précurseur organique : le nitrite de *tert*-butyle (*t*BuONO) dans l'acétonitrile. Le produit n'étant que partiellement soluble, aucune conversion n'a été observée à température ambiante après 2,5 h. Nous avons donc chauffé à reflux pendant 30 min pour faciliter la solubilisation du produit de départ. Ce dernier a été entièrement consommé, le produit **10** s'est formé mais la RMN a montré la présence d'impuretés. Après précipitation, le rendement obtenu est de 35% mais bien qu'en plus faible proportion, le produit reste toujours contaminé par ces impuretés (Tableau 5, entrée 5). Avec cette dernière entrée, nous n'avons pas réussi à optimiser la purification afin d'isoler une masse acceptable de produit souhaité.



Entrée	Agent nitration (eq)	Solvant	Température	Temps	Observations	η (10)
1	NaNO ₂ (1,1)	HCl (2M dioxane)	0°C	1 h	dégradation	-
2	NaNO ₂ (1,1)	HCl (2M aq)	0°C	20 min	dégradation	-
3	NaNO ₂ (1,1)	AcOH (5% aq)	0°C	20 min	aucune conversion	-
4	NaNO ₂ (1,1)	AcOH (10% aq)	0°C	20 min	conversion totale	45%
5	<i>t</i> BuONO (2)	ACN	TA puis 80°C	3 h	conversion totale	« 35% »

Tableau 5 : Optimisation de la formation du composé **10** par diazotation

Afin de contourner le problème, nous avons finalement considéré la méthode B consistant à obtenir le bicyclic **10** en effectuant une S_NAr de l'azoture de sodium sur le dérivé chloré.

Ainsi, le produit **7** a été ré-engagé dans la réaction de chloration, suivi cette fois-ci de la S_NAr en présence d'azoture de sodium afin d'obtenir directement l'azoture correspondant **10**. A notre grande joie, ce dernier a été isolé avec un rendement de 43% sur les deux étapes (Schéma 40). Au-delà de l'obtention du composé souhaité, ce résultat montre la différence de réactivité entre ce qui avait été observé en série pyrazine et la série pyrimidine.

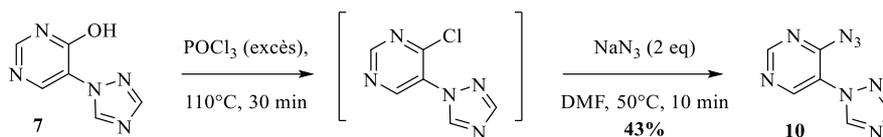
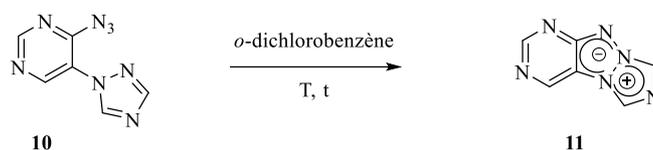


Schéma 40 : Azoturation par action d'azoture de sodium

2) Cyclisation par thermolyse

Une fois l'azoture **10** synthétisé, la réaction de cyclisation par thermolyse a été réalisée en présence de 1,2-dichlorobenzène à 165°C pendant 50 min en chauffage conventionnel. La température très élevée a engendré de la dégradation partielle, mais le produit de départ a été consommé et le tricycle désiré a été isolé à hauteur de 26% (Tableau 6, entrée 1). Afin de minimiser la dégradation, nous avons opté pour un chauffage plus rapide. Ainsi, la réaction a été effectuée au micro-ondes à 165°C pendant 10 min. Après purification, 79% de produit de départ a été récupéré, et le tricycle **11** a été isolé avec un rendement de 14% (Tableau 6, entrée 2). Le temps a ensuite été augmenté à 20 min, permettant de récupérer 34% du produit de départ et d'isoler le composé d'intérêt avec un rendement de 24% (Tableau 6, entrée 3). Le produit de départ récupéré après colonne a pu être réengagé ultérieurement ce qui a permis d'obtenir plus de tricycle souhaité.



Entrée	Température	Temps	10 (récupéré après colonne)	η (11)
1	165°C	50 min	-	26%
2	165°C (M.O)	10 min	79%	14%
3	165°C (M.O)	20 min	34%	24%

Tableau 6 : Réaction de thermolyse de l'azoture **11**

Avant de poursuivre les synthèses dans cette série « triazolo-pyrimidine », nous avons constaté que la molécule cible **11** en solution dans le dichlorométhane fluoresce dans le bleu sous la lampe UV à 365 nm (Figure 38). Cette observation a donc validé notre hypothèse de départ visant à obtenir un tricycle fluorescent dans une région du domaine visible à faibles longueur d'onde. Les caractéristiques et détails de spectroscopie sont explicités dans la partie 4.



Figure 38 : Composé **11** irradié sous lampe UV (365 nm)

Une fois l'hypothèse de départ validée, nous avons imaginé pouvoir moduler les longueurs d'onde d'excitation et d'émission en apportant une diversification moléculaire. Pour cela, un groupement sulfanyle en position 2 de la pyrimidine servirait de point d'ancrage par couplage (Figure 39). La synthèse de ce tricycle à base de thiopyrimidine fera donc l'objet du chapitre 3.

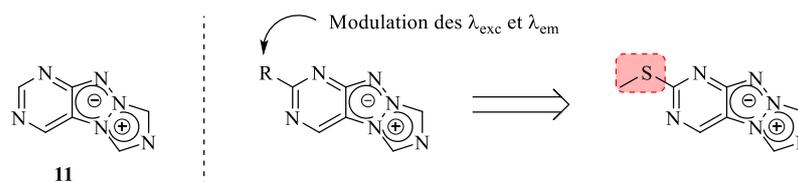


Figure 39 : Analogue comportant le groupement thioéther

Chapitre 3 : Synthèse du tricycle à base thiopyrimidine

1) Objectif

Comme évoqué précédemment, l'idée est développer le tricycle substitué en position 2 par un groupement thioéther. Ainsi, ce point d'ancrage permettrait de greffer différents substituants par synthèse divergente. Ici, la stratégie retenue est un couplage de « Liebeskind-Srogl » (Schéma 41).

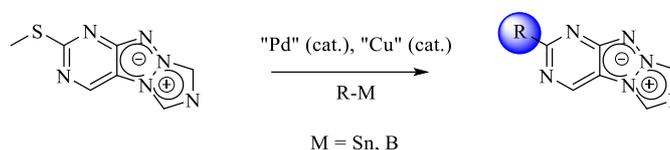


Schéma 41 : Couplage de Liebeskind-Srogl

Le couplage originel de type « Liebeskind-Srogl » a été développé par Liebeskind et Srogl en 2000⁸². Il met en jeu des thioesters et des acides boroniques afin de créer des cétones, en présence de CuTC stoechiométrique et de palladium catalysé (Schéma 42).

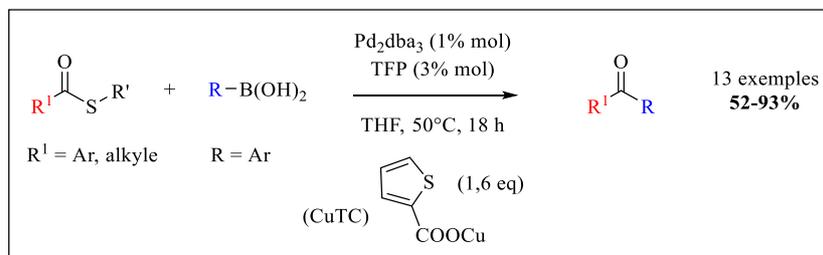


Schéma 42 : Couplage de Liebeskind-Srogl

Un mécanisme a été proposé où le CuTC assiste la transmétallation du bore par le palladium (Schéma 43). Suite à l'addition oxydante du palladium (0), la liaison Pd-S serait affaiblie par la coordination de l'atome de soufre sur le Cu(+I) tandis que l'acide boronique serait activé *via* liaison hydrogène avec le l'anion carboxylate pour donner l'espèce B. Enfin la cétone est obtenue après élimination réductrice avec la régénération du palladium.

⁸² Liebeskind L. S. & Srogl J. Thiol Ester-Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **122**, 11260-11261 (2000)

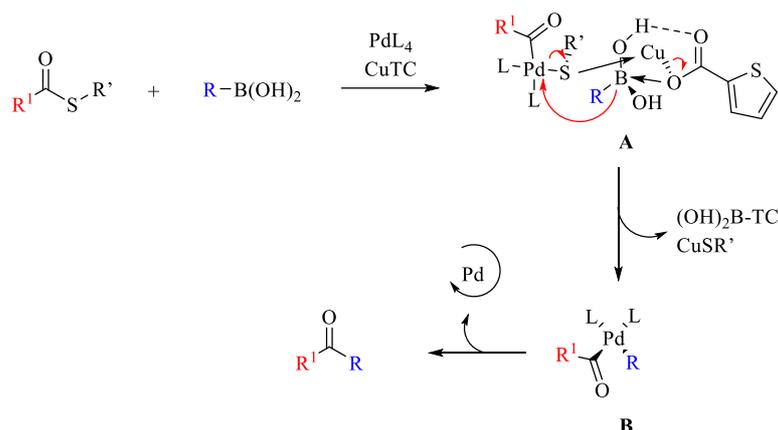


Schéma 43 : Mécanisme proposé pour le couplage de « Liebeskind-Srogl »

En 2002, des travaux au sein du laboratoire ont permis de réaliser ce couplage pour la première fois sur des hétérocycles tels que des 1,2,4-triazines en présence d'acides boroniques portant des groupements (aryles, vinyles), de 3-méthyle salicylate de cuivre, et de palladium. Cette méthode a mené à l'obtention de onze exemples avec des rendements allant de 60 à 83% (Schéma 44a).⁸³ L'année suivante, d'autres travaux au laboratoire ont montré que les mêmes substrats tolèrent ce couplage en présence de composés organostanniques⁸⁴, en présence de palladium, de cuivre et en l'absence de carboxylate (ligand qui est normalement essentiel d'un point de vue mécanistique) (Schéma 44b).

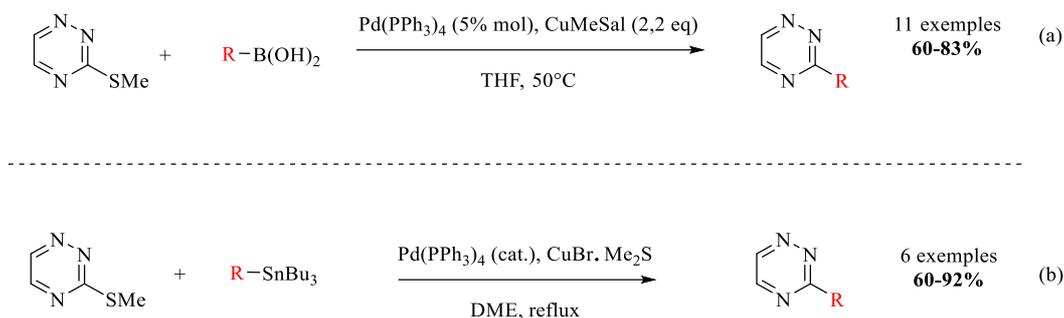


Schéma 44 : Couplage sur des 1,2,4-triazines

⁸³ Alphonse F.A *et al.* Palladium-catalyzed 3-Thiomethyltriazine-boronic Acid Cross Coupling : Easy Access to 3-Substituted-1,2,4-triazines. *Synlett* **3**, 447-450 (2002)

⁸⁴ Alphonse F.A *et al.* Copper(I)-Promoted Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Unsaturated Tri-*n*-butylstannane with Heteroaromatic Thioether. *Organic Letters* **5**, 803-805 (2003)

En 2010, d'autres travaux au laboratoire ont été menés à bien sur des 2-thiouracyles pour greffer des groupements aryles, hétérocycliques (furyle, pyridinyle) provenant de composés organostanniques⁸⁵ (Schéma 45).

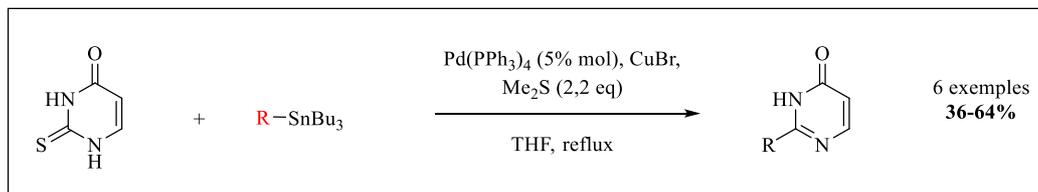


Schéma 45 : Couplage sur un composé 2-thiouracile

L'équipe de Kappe a adapté cette réaction, et a synthétisé des pyrimidines fonctionnalisées en position 2⁸⁶ à partir de 2-thiopyrimidines et d'acide styryl boroniques (Schéma 46a). En 2015, l'équipe de Quan et Wang a développé une méthode « verte » basée sur un catalyseur palladié lié à de la laine, afin de réutiliser ce dernier pour des réactions ultérieures. Ainsi, ils ont réalisé des réactions de type « Liebeskind-Srogl » sur des 2-thiophenyl-pyrimidines (Schéma 46b) ainsi que 2-thioéthyle-pyrimidine à l'aide de ce catalyseur⁸⁷ (Schéma 46c).

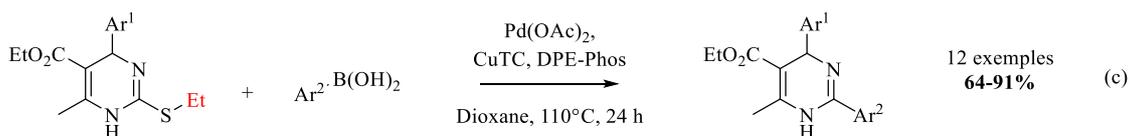
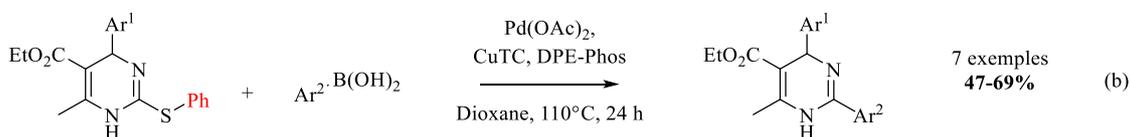
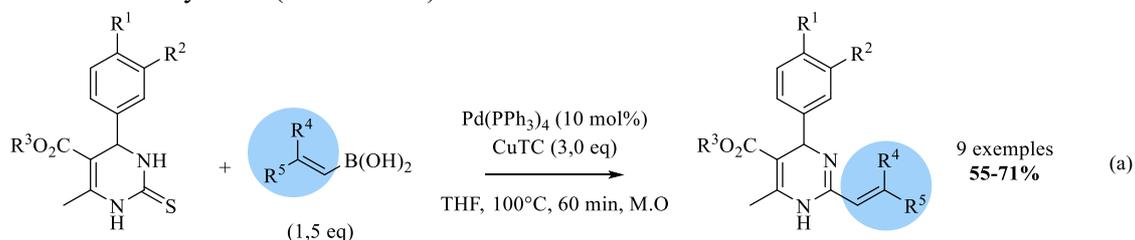


Schéma 46 : Réactions de type « Liebeskind-Srogl » appliquées à des 2-thiopyrimidines

⁸⁵ Sun Q., Suzenet F. and Guillaumet G. Desulfative Cross-Coupling of Protecting Group-Free 2-Thiouracil Derivatives with Organostannanes. *The Journal of Organic Chemistry* **75**, 3473-3476 (2010)

⁸⁶ Arshad N., Hashim J. and Kappe C. O. Palladium(0)-Catalyzed, Copper(I)-Mediated Coupling of Cyclic Thioamides with alkenylboronic Acids, Organostannanes, and Siloxanes. *Journal of Organic Chemistry* **74**, 5118-5121 (2009)

⁸⁷ Yang Q. *et al.* Wool-anchored Pd(OAc)₂ complex : a highly active and reusable catalyst for the desulfurative coupling reactions. *Catalysis Science & Technology* **5**, 4522-4531 (2015)

En 2018, des tricycles ont été fonctionnalisés en position 2 du noyau pyrimidine. Cette méthode a permis l'obtention des produits désirés avec des bons rendements et en un temps réduit⁸⁸ (Schéma 47a). En 2019, un couplage a été effectué sur des hétérocycles tels que benzothiazoles, pyridine, pyridazine, pyrimidine à l'aide de bromure d'alkyles en présence de nickel⁸⁹ en quantité catalytique (Schéma 47b).

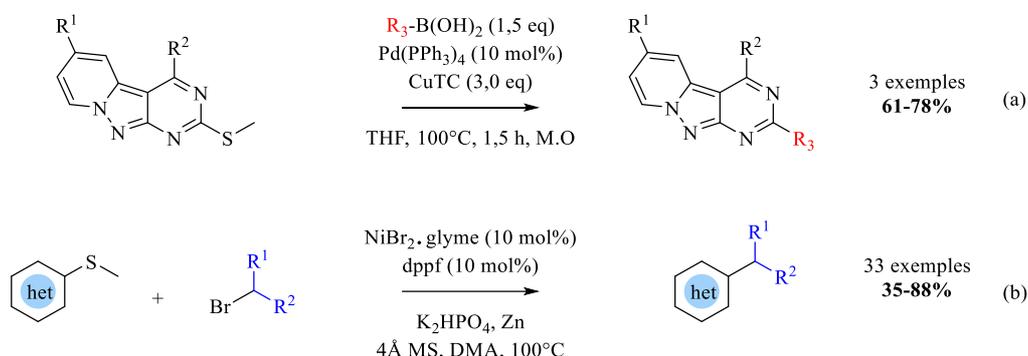


Schéma 47 : « Liebeskind-Srogl » appliquées à des hétérocycles fusionnés

Ces exemples nous confortent sur la possibilité de réaliser des couplages de type « Liebeskind-Srogl » sur des 2-thiopyrimidines.

2) Analyse rétrosynthétique du tricycle à noyau thiopyrimidine

Une retrosynthèse a été considérée pour le tricycle « thiopyrimidinotriazapentalène », en envisageant les différentes voies d'accès au TAP fusionné développées au laboratoire (azoture, amine).

Ainsi, l'obtention du tricycle cible **A** repose sur deux voies de synthèse : la voie A basée sur la stratégie azoture et la voie B fondée sur l'approche amine (Schéma 48).

La voie A sera considérée dans un premier temps avec l'étape clé de thermolyse de l'intermédiaire bicyclique **A1**. Ce dernier pourrait être obtenu par plusieurs façons : 1) par création de la liaison C-N au sein du composé **B1** (lui-même obtenu par couplage du produit **C1** avec le 1,2,4-triazole) 2) par S_NAr ou couplage du 1,2,4-triazole sur le composé **A1''** (possédant l'halogène adapté) lui-même obtenu après formation de la liaison C-N au sein du composé **C1''**.

La voie B sera ensuite considérée avec l'étape de cyclisation oxydante du composé bicyclique **A2**. Cet intermédiaire serait obtenu par couplage du composé **B2** avec le 1,2,4-triazole, obtenu à partir du composé **C1**.

⁸⁸ Belaroussi R. *et al.* Three successive and regiocontrolled palladium cross-coupling reactions to easily synthesize novel series of 2,4,6-tris(het)aryl pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *Royal Society of Chemistry Advances* **8**, 732-741 (2018)

⁸⁹ Ma Y., Cammarata J. and Cornella J. Ni-Catalyzed Reductive Liebeskind-Srogl Alkylation of Heterocycles. *Journal of the American Chemical Society* **141**, 1918-1922 (2019)

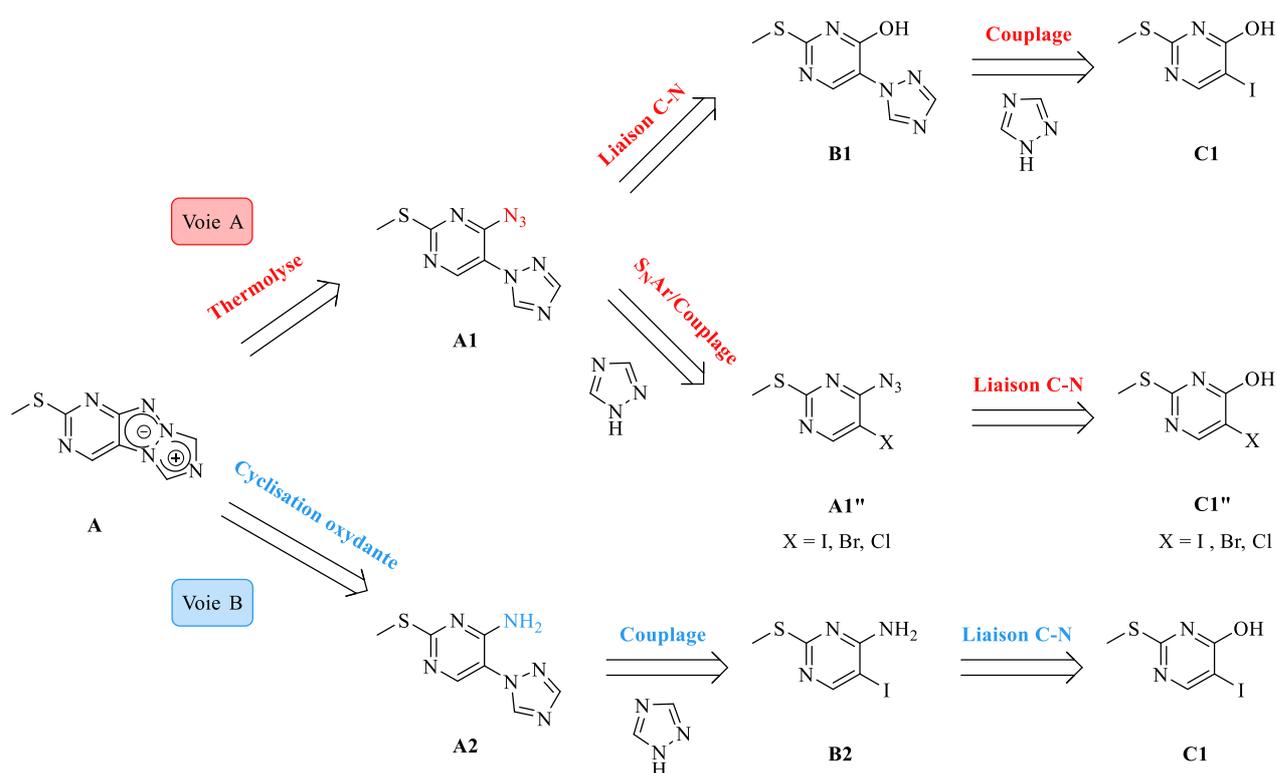


Schéma 48 : Voie rétrosynthétique du dérivé tricyclique A

3) Voie A : approche azoture

■ Préparation du précurseur iodé

Le précurseur iodé **13** a été synthétisé dans le but de réaliser des réactions ultérieures de couplage. Il a été synthétisé en deux étapes à partir du produit 2-thiouracile commerciale (Schéma 49). Une première étape de méthylation a été réalisée à l'aide d'iodométhane⁹⁰, afin d'obtenir le composé thioéther **12** avec un rendement quantitatif. Puis la réaction d'halogénéation a été effectuée par S_EAr en présence de NIS menant au composé **13** avec un très bon rendement de 90%.

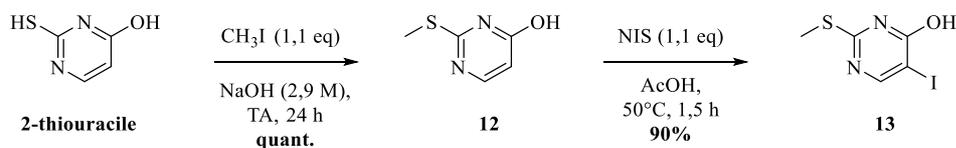


Schéma 49 : Obtention du dérivé iodé **13**

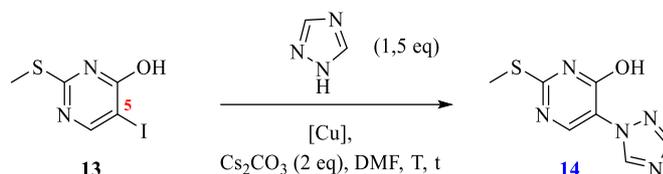
Une fois ce dérivé halogéné préparé, l'étape ultérieure consiste à lier deux hétérocycliques par couplage à l'aide des méthodes décrites précédemment pour former la liaison C-N.

⁹⁰ PCT Int. Appl. 2014058685

- Couplage avec le 1,2,4-triazole

Le carbone C5 de la pyrimidine est enrichi en électrons par la présence de la fonction hydroxyle, rendant le processus de S_NAr très difficile. C'est pour cette raison que seul le couplage a été étudié avec le produit iodé **13**.

Les conditions présentées précédemment (voir page 63) ont été testées pour l'insertion du 1,2,4-triazole sur le composé **13**. Néanmoins, aucune conversion n'a été observée dans les deux cas, après plus de 24 h de réaction et la plupart du produit de départ a été récupérée (Tableau 7).



Entrée	Cat.	Ligand	T (°C)	Temps	Conversion	η (14)
1	CuO (10% mol) + Fe(acac) ₃ (30% mol)	-	90	45 h	aucune	-
2	Cu ₂ O (10% mol)	Salox (20% mol)	120	33 h	aucune	-

Tableau 7 : Essais d'insertion du noyau 1,2,4-triazole par couplage

Le couplage du 1,2,4-triazole n'a pas fonctionné sur le produit **13** portant la fonction hydroxyle. De ce fait, nous avons décidé par la suite de modifier l'ordre des réactions afin d'obtenir l'azote dans un premier temps, puis d'effectuer l'insertion du 1,2,4-triazole sur le dérivé azoture.

- Préparation des précurseurs azotures

Dans un premier temps, nous avons préparé les précurseurs halogénés (Br, Cl) en vue de réaliser ultérieurement des S_NAr avec le 1,2,4-triazole. Pour cela, de façon analogue au composé iodé **13**, les produits bromé **15** et chloré **16** ont été obtenus par réaction d'halogénéation *via* S_EAr en présence de NBS et NCS avec des rendements respectifs de 56% et 54% (Schéma 50).

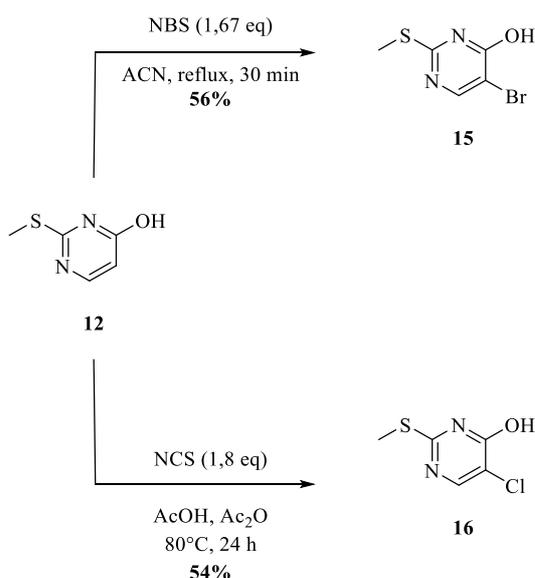


Schéma 50 : Obtention des produits bromé et chloré

Dans un deuxième temps, les azotures **17**, **18** et **19** portant respectivement les différents halogènes brome, chlore et iode ont été synthétisés en deux étapes à partir des composés **13**, **15**, **16** précédemment énoncés.

Une première étape de chloration de la fonction hydroxyle a été effectuée à partir de trichlorure de phosphore, afin d'obtenir les intermédiaires chlorés non isolés. Une réaction de S_NAr a ensuite permis d'isoler les azotures correspondants **17**, **18** et **19** avec des bons rendements sur deux étapes (Schéma 51).

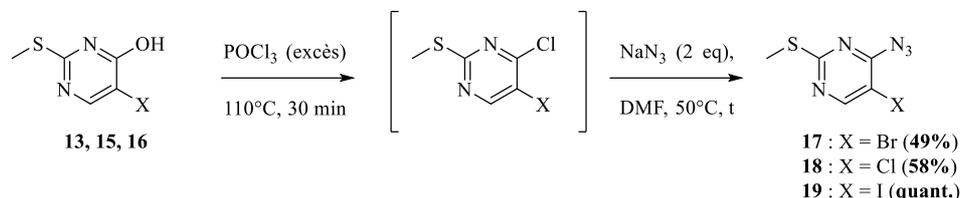


Schéma 51 : Azoturation des composés **13** à **16**

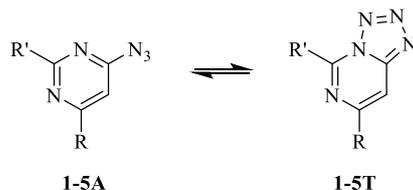
Avant purification de ces azotures, la RMN ¹H a montré la présence d'un dédoublement de protons (deux signaux aromatiques et deux signaux aliphatiques). Nous avons d'abord pensé qu'il s'agissait d'impuretés. Une purification sur gel de silice a alors été réalisée mais ce dédoublement était toujours présent et la CCM a montré la présence d'un produit unique. Des thèses antérieures ont également fait face à ce cas de figure et il a été mis en évidence un équilibre entre deux formes tautomères.

Après recherche dans la littérature, il est bien connu depuis les années 60 que les azotures en position alpha d'azote sont en équilibre avec leur forme tétrazole⁹¹ (Figure 40).



Figure 40 : Équilibre 4-azidopyrimidine/tétrazole

En 2017, le groupe de Pleshkova s'est intéressé à des 4-azidopyrimidines, di-substituées en position 2 et 6, en étudiant le ratio entre leur forme azoture/tétrazole par RMN. Ainsi, ils ont montré que la polarité du solvant a un impact sur ce ratio⁹². Les solvants polaires tels que le DMSO-d₆ favorisent la forme tétrazole tandis que les solvants tels que le chloroforme-d favorisent la forme azoture (Tableau 8).



Composés	Chloroforme-d	DMSO-d ₆
1	40/60	100/0
2	96/4	100/0
3	20/80	56/44
4	4/96	48/52
5	87/13	100/0

Tableau 8 : Proportion T/A en fonction du solvant

⁹¹ Temple C. & Montgomery J. A. Studies on the azidoazomethine-Tetrazole Equilibrium. I. 2-Azidopyrimidines. *Journal of Organic Chemistry* **30**, 826-829 (1964)

⁹² Pleshkova N. V. et al. 2,6-Disubstituted 4-azidopyrimidines : synthesis, kinetic and thermodynamic studies of azide-tetrazole rearrangement by RMN spectroscopy. *Russian Chemical Bulletin International Edition* **66**, 2095-2102 (2017)

De cette manière, nous avons pu mettre en évidence l'équilibre entre la forme azoture et sa forme tétrazole tautomérique à l'aide des spectres RMNs ^1H des composés **17**, **18** et **19**.

Par exemple, en considérant les spectres RMN ^1H du composé **17**, on peut s'apercevoir que l'intégration des signaux diffère selon les solvants utilisés. Dans le chloroforme-d, le ratio azoture/tétrazole est de 90/10 alors qu'il n'est que de 40/60 dans le DMSO-d₆, (Figure 41 et Figure 42).

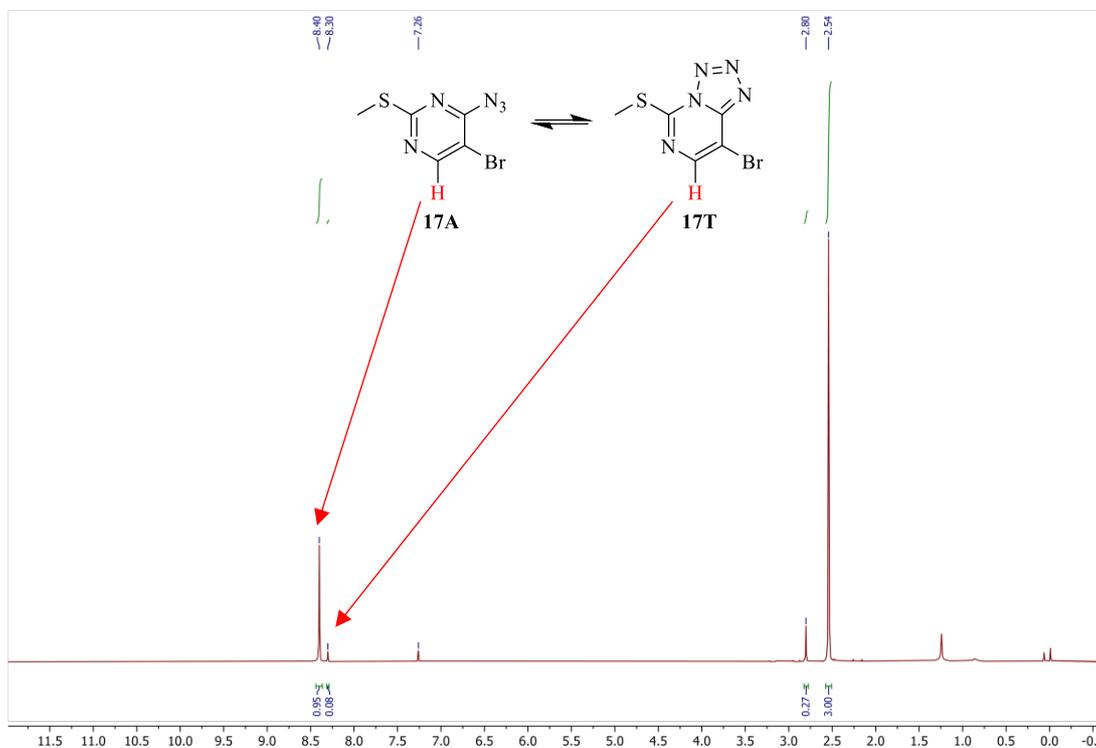


Figure 41 : Spectre RMN ^1H (250 MHz, Chloroforme-d) du composé **17**

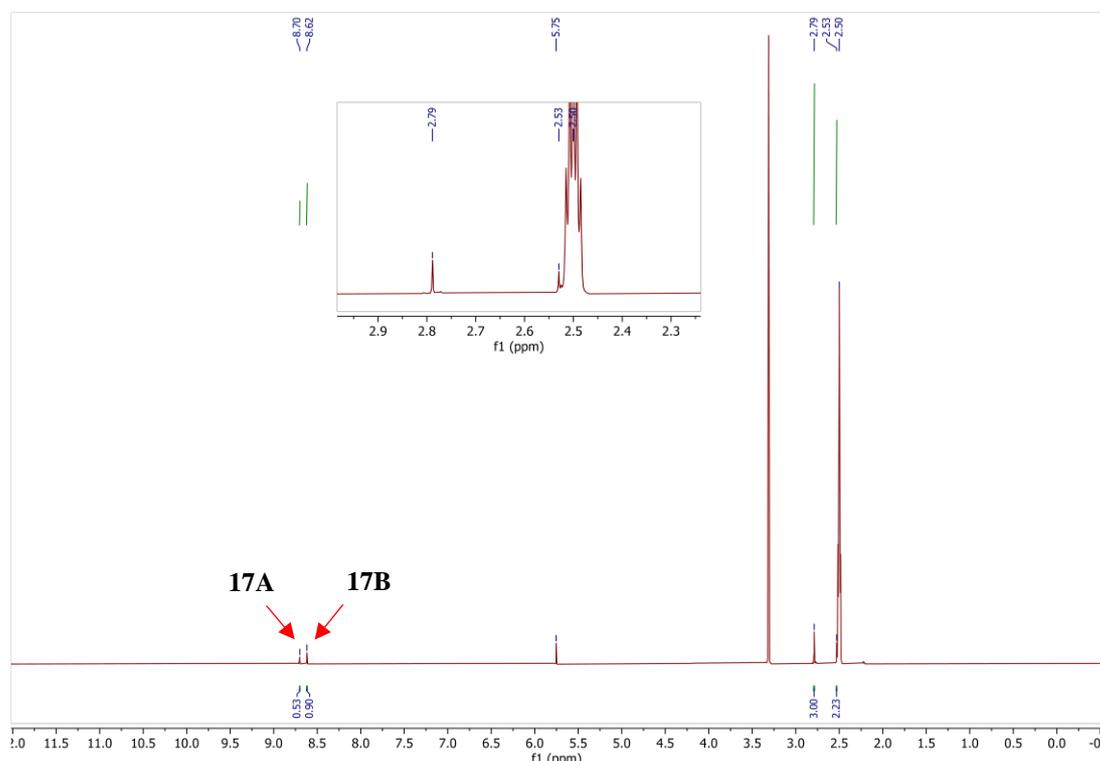


Figure 42 : Spectre RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d₆) du composé **17**

Les RMN ^1H des analogues chloré et iodé **18** et **19** ont aussi mis en évidence l'équilibre entre la forme tétrazole/azoture avec un dédoublement des signaux.

Concernant les spectres ^{13}C , les composés bromés et iodés **17** et **19** présentent chacun un dédoublement de signaux (avec 10 pics obtenus), dont l'origine est probablement cet équilibre.

Etonnement, la RMN ^{13}C du composé chloré **18** ne présente que 5 signaux alors que la RMN ^1H semble indiquer un dédoublement des signaux.

▪ Insertion du 1,2,4-triazole par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

L'insertion du 1,2,4-triazole a été testée avec une procédure décrite au laboratoire dans la thèse de Doina Sirbu, permettant de greffer différents dérivés hétérocycliques par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

De ce fait, une première réaction a été réalisée sur le composé bromé **17**. Après 30 min de réaction, le produit désiré n'a pas été obtenu, mais un nouveau produit s'est formé (Schéma 52a). Les analyses IR et HRMS suggèrent que ce nouveau produit **20** provient de la substitution de l'azoture par le 1,2,4-triazole.

Lorsque cette même réaction est agitée pendant 14 heures, le produit **20** disparaît et un autre produit **21** se forme (Schéma 52b). L'HRMS nous indique la même masse moléculaire que le produit **20**.

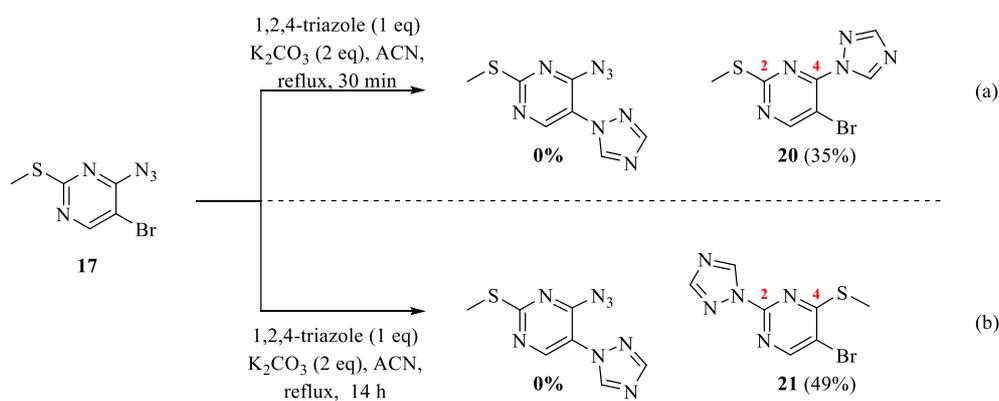


Schéma 52 : Insertion du 1,2,4-triazole par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ avec le composé **17**

Néanmoins, nous avons remarqué des différences physico-chimiques majeures entre ces deux produits isolés :

- Sur la RMN ^1H , avec le déplacement chimique des protons méthyliques (**20** : 2,58 ppm et **21** : 2,68 ppm)
- Au niveau des températures de fusion très différentes (**20** : 115°C et **21** : 158°C)

Avec l'analyse HRMS, nous avons alors émis l'hypothèse que le produit **21** est un isomère de position du produit **20**.

Pour vérifier cette hypothèse, le composé **21** a été analysé par diffraction des rayons X (réalisée par Régis Guillot de l'ICCMO, Université Paris-Sud 11) (Figure 43). Ainsi, nous avons pu conclure sur la structure de ce produit dans lequel les groupements sulfanyl et 1,2,4-triazole sont inversés.

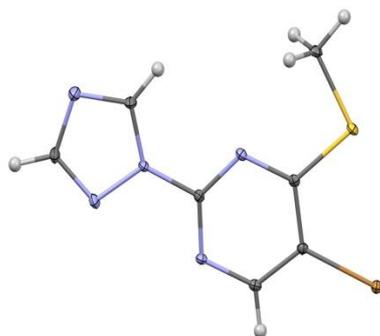


Figure 43 : Structure cristalline du composé **21**

Face à ces résultats, nous avons considéré l'analogue chloré **18**. En effet, le chlore est un halogène plus propice à la S_NAr . Ainsi, le composé **18** a été engagé dans les mêmes conditions de réaction, dans l'espoir de synthétiser le composé bicyclique souhaité. Néanmoins des résultats similaires ont été observés (Schéma 53).

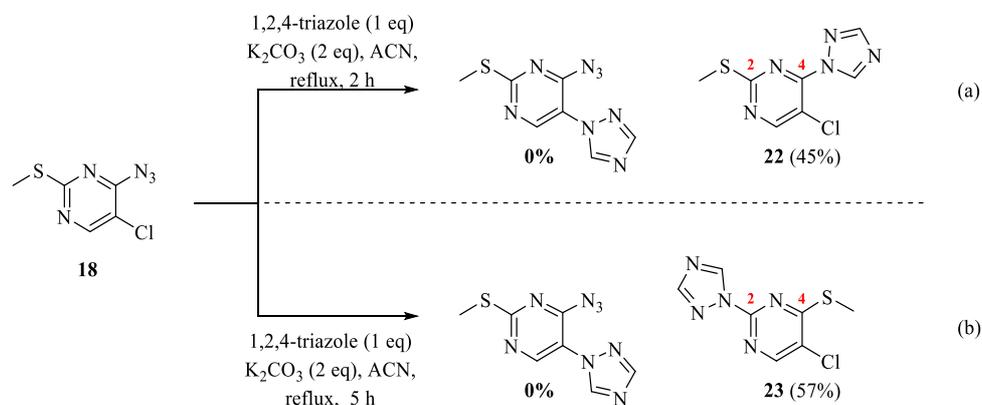


Schéma 53 : Insertion du noyau 1,2,4-triazole par S_NAr du dérivé chloré **18**

En effet, le composé **22** se forme dans un premier temps avec un rendement de 45%, puis après plusieurs heures, il disparaît au profit de l'isomère **23**, isolé avec un rendement de 57%.

Les structures ont été proposées par analogie des composés précédents. Nous nous sommes appuyés sur les différentes analyses de RMN 1H , HRMS mais également sur les valeurs de température de fusion.

De la même façon, sur la RMN 1H , les protons méthyliques du composé **22** se situent à 2,58 ppm et ceux du produit **23** se trouvent à 2,67 ppm. Les températures de fusion sont de 116°C pour le produit **22** et 156°C pour le composé **23**. Ces résultats concordent avec ceux obtenus précédemment.

Suite à ces résultats obtenus lors de la S_NAr , nous avons envisagé l'insertion du 1,2,4-triazole par couplage, en espérant activer la liaison carbone-halogène en présence de cuivre *via* un couplage de Ullmann.

- Insertion du 1,2,4-triazole par couplage

L'insertion a été envisagée avec le composé iodé **19** le plus propice pour une réaction de couplage. Le 1,2,4-triazole a été engagé avec le dérivé iodé **19** en présence de cuivre catalytique et de salicylaldoxime. Après 48 h, le produit désiré n'a pas été observé et le produit **24** a été isolé avec un rendement de 28% (Schéma 54). Sa structure a été proposée par analogie aux composés précédents obtenus. Effectivement,

l'HRMS indique la présence de l'atome d'iode, la RMN ^1H indique un singulet à 2,66 ppm et la température de fusion est de 177°C. Ces analyses nous ont permis de proposer la structure de cet isomère **24**.

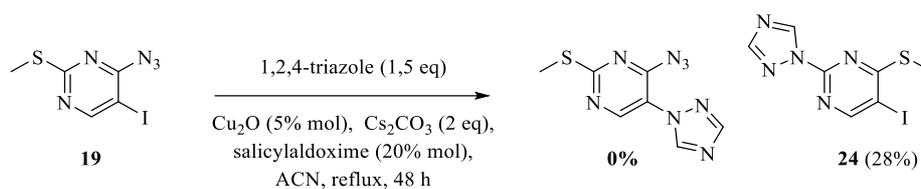


Schéma 54 : Insertion du triazole par couplage

Ces stratégies de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ et de couplage en présence de l'azoture ont posé problème, et ont mené à des inversions des groupements thioéther et 1,2,4-triazole. Comme le groupement $-\text{SMe}-$ semble être nucléofuge (Schéma 55), un autre axe de réflexion serait de considérer l'insertion du 1,2,4-triazole, avec un groupement thiol en position 2 de la pyrimidine.

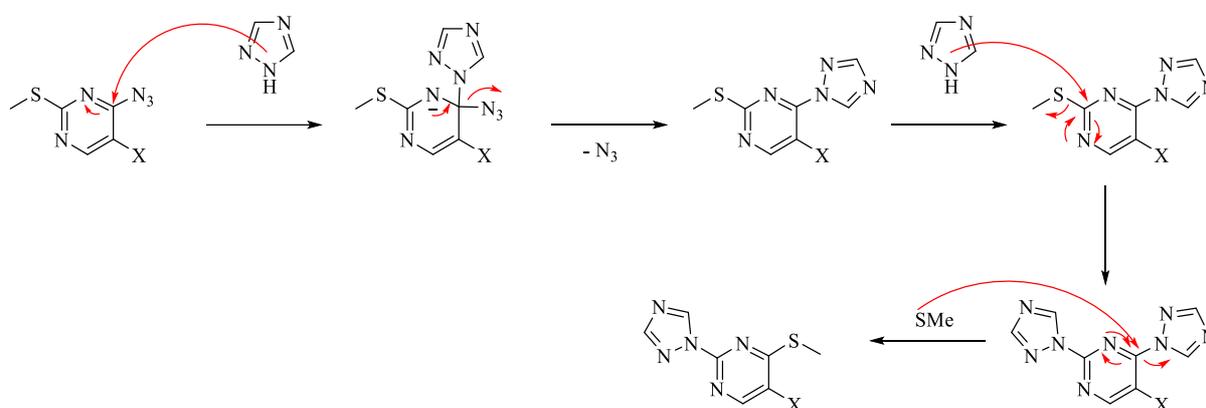


Schéma 55 : Mécanisme proposé de l'obtention des produits **20-24**

■ Approche alternative avec la forme thiol

Pour éviter la substitution du groupement $-\text{SMe}-$ par un nucléophile, nous avons décidé de considérer une approche sur basant la présence du groupement $-\text{SH}-$. Pour cela, une réaction de déprotection a été testée sur le composé bromé **17**, pour synthétiser le composé **25** en présence d'acide iodhydrique⁹³. Néanmoins, cette réaction a engendré la dégradation du produit de départ (Schéma 56, voie A). L'obtention de ce composé a également été envisagée par bromation du 2-thiouracile commercial en présence de *N*-bromosuccinimide, mais de la dégradation a aussi été observée (Schéma 56, voie B).

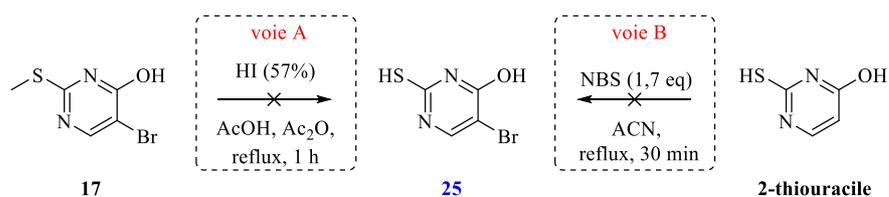


Schéma 56 : Synthèse du dérivé thiolé **25**

⁹³ Tolmachev V. *et al.* Preparation of [76Br] 5-bromo-2-thiouracil, a positron-emitting melanoma localizing agent. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **251**, 409-412 (2002)

▪ Approche par diazotation

Une autre approche repose sur l'obtention du composé **A1** par réaction de type diazotation d'une hydrazone intermédiaire (Schéma 57). Celle-ci serait synthétisée par couplage du 1,2,4-triazole sur le dérivé iodé, préparé au préalable *via* S_NAr à partir du composé **13**.

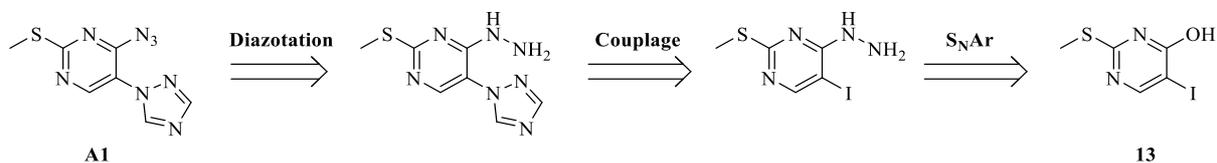


Schéma 57 : Rétrosynthèse par approche de diazotation

Dans un premier temps, le dérivé d'hydrazone **26** a été synthétisé en deux étapes à partir du composé iodé **13**. Une réaction de chloration a conduit à la formation de l'intermédiaire non isolé. Puis dans un deuxième temps, une S_NAr en présence d'hydrazine monohydraté a été effectuée afin d'obtenir le composé souhaité **26** avec un très bon rendement de 82% sur deux étapes (Schéma 58).

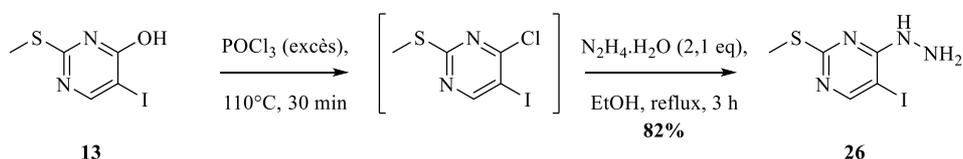


Schéma 58 : Synthèse du composé **26** par S_NAr

Le produit obtenu a ensuite été engagé dans une réaction de couplage co-catalysé avec les conditions décrites par Taillefer⁸¹ en présence de Fe(acac)₃. De nombreux produits sont apparus, dont un produit majoritaire **27** qui a été isolé, mais dont la structure proposée reste hypothétique, avec le 1,3-pentanedione provenant du catalyseur (Schéma 59a).

La RMN ¹H indique entre autre la présence d'un singulet à 2,26 ppm intégrant pour 6H, et également un singulet intégrant pour 1H à 5,82 ppm. D'après la littérature, le proton acide de systèmes α,β-dicétones analogues se situe dans l'intervalle 4,8-6,3 ppm.⁹⁴ De plus, Ochal *et al.* ont observé le phénomène de condensation de 1,3-pentanedione sur une hydrazine en présence de triéthylamine.⁹⁵ Ces deux informations seraient cohérentes quant à la structure proposée.

Le plan de symétrie au sein de la molécule proposée **27** suggérerait la présence de 8 signaux sur le spectre RMN ¹³C, qui a été vérifiée après analyse du spectre.

Néanmoins, l'analyse HRMS a donné une masse correspondant à l'amine A (qui proviendrait de la coupure de la liaison NH-NH lors de l'analyse) et ne nous a permis de conclure quant à la structure proposée (Schéma 59b).

⁹⁴ Moriarty R. M. *et al.* Hypervalent Iodine Oxidation: α-Functionalization of β-Dicarbonyl Compounds Using Iodosobenzene. *Tetrahedron* **44**, 1603-1607 (1988)

⁹⁵ Ochal Z. *et al.* Use of 2-phenoxypropionates for synthesis of 1,3-pentanedione derivatives. *Przemysl Chemiczny* **86**, 501-505 (2007)

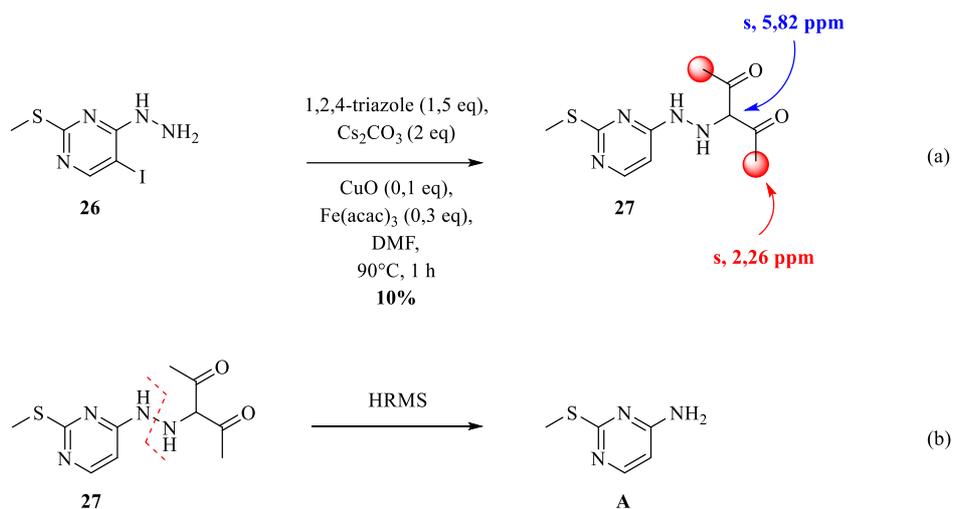


Schéma 59 : Condensation de la dicétone sur l'hydrazine

Un deuxième test a donc été réalisé en l'absence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et en présence de ligand salicylaldoxime, engendrant une dégradation du milieu réactionnel et l'apparition d'un produit majoritaire dimérisé **28** (Schéma 60).

L'analyse ^{13}C indique 5 signaux et serait cohérente avec la molécule symétrique proposée comportant 10 carbones. De plus l'analyse HRMS montre la masse $\text{M}+\text{H}^+$ ainsi que l'adduit dichargé $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$

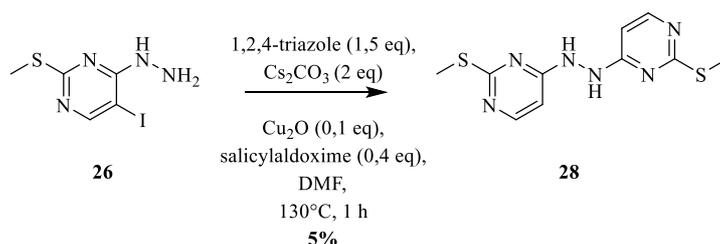


Schéma 60 : Insertion du 1,2,4-triazole par couplage

Au vu de ces observations, il semblerait que l'hydrazone soit très réactive. C'est pourquoi nous avons décidé de la protéger afin d'effectuer le couplage sur le dérivé protégé.

Dans cette optique, l'hydrazone **26** a été protégé dans une réaction en présence de dicarbonate de *tert*-butyle et de triéthylamine, pour donner le produit **29** avec un rendement de 44% (Schéma 61). Le faible rendement est dû à la faible solubilité du produit lors de la purification sur gel de silice. Une réaction test de couplage a été faite avec les mêmes conditions décrites par Taillefer. Deux produits majoritaires ont été obtenus lors du couplage : le produit de départ déhalogéné **30** (36%) ainsi que l'analogue aminé **31** (25%).

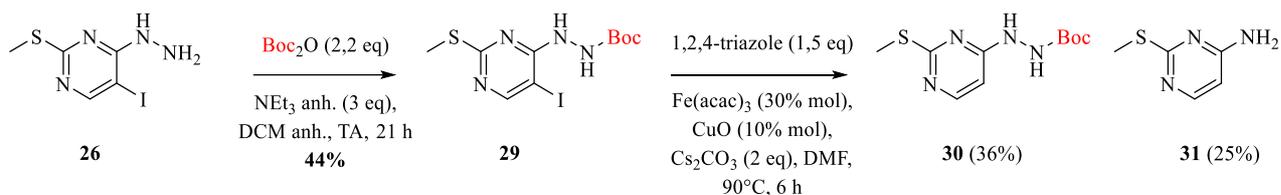


Schéma 61 : Couplage sur le composé protégé **29**

Malgré les différentes approches de la voie azoture, les tentatives se sont avérées infructueuses, et l'insertion du cycle 1,2,4-triazole n'a pas permis d'obtenir l'intermédiaire bicyclique azoturé. En effet, l'azoture a posé des problèmes d'inversion lors de l'insertion du 1,2,4-triazole. De plus, la déhalogénéation ou de la dégradation a été observée lors des S_NAr ou des couplages du 1,2,4-triazole. Ce sont pour ces raisons qu'une nouvelle stratégie reposant sur l'analogue aminé a été adoptée.

4) Voie B : approche amine

Pour pallier les problèmes rencontrés précédemment, une autre approche est considérée. Il s'agit de la voie B qui consiste à obtenir le tricycle **A** *via* cyclisation oxydante de l'intermédiaire aminé bicyclique **A2**. Ainsi, le nouvel objectif est de synthétiser ce dérivé, qui serait accessible théoriquement par couplage du dérivé iodé **B2** avec le 1,2,4-triazole (Schéma 62). Lors de travaux antérieurs au sein du laboratoire, le 1,2,4-triazole a été greffé *via* couplage sur l'analogue aminé dépourvu de -SMe-. C'est pourquoi notre stratégie s'est orientée vers l'introduction du 1,2,4-triazole par couplage. Enfin, le produit **B2** serait synthétisé à partir du composé iodé **13** décrit précédemment.

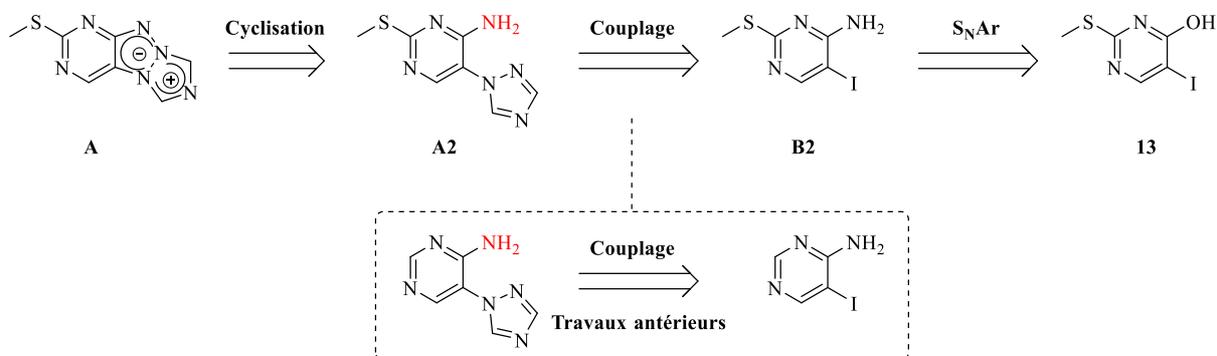


Schéma 62 : Rétrosynthèse du tricycle **A** par voie amine

■ Préparation du dérivé aminé

Le composé aminé **32** a été synthétisé à partir du composé iodé **13** en deux étapes. Une chloration a été effectuée avec du trichlorure de phosphore pour donner le dérivé chloré intermédiaire, engagé immédiatement dans la réaction d'amination aromatique⁹⁶ en présence d'ammoniaque aqueux à 28% (Schéma 63). Le produit souhaité **32** a été obtenu avec un très bon rendement atteignant 72% sur deux étapes.

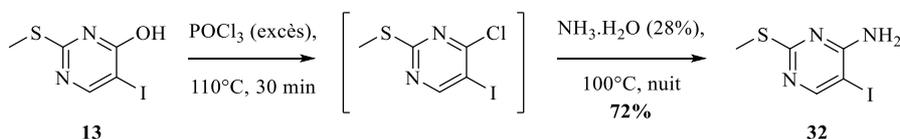
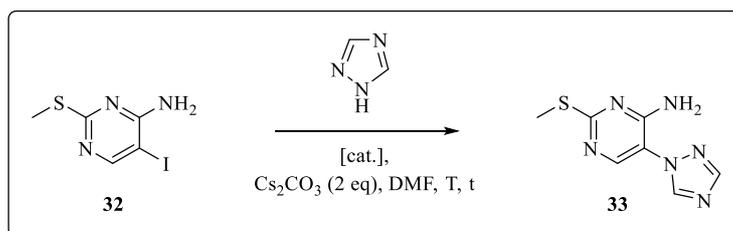


Schéma 63 : Synthèse du précurseur **32**

⁹⁶ Bartolomé-Nebreda J. M. *et al.* Discovery of a Potent, Selective, and Orally Active Phosphodiesterase 10A Inhibitor for the Potential Treatment of Schizophrenia. *Journal of Medicinal Chemistry* **57**, 4196-4212 (2014)

- Insertion du 1,2,4-triazole par couplage

L'insertion du cycle 1,2,4-triazole a été testée selon trois conditions différentes. Un premier test a été fait en présence de cuivre (+I) mais malheureusement aucune conversion du produit de départ n'a été observée après 24 h (Tableau 9, entrée 1). Un deuxième test a été réalisé en présence de salicyldoxime, de cuivre et en augmentant la température de réaction. La conversion du produit de départ a été totale mais seul le produit de déhalogénéation a été observé (Tableau 9, entrée 2). Enfin, un troisième test a été effectué en utilisant les conditions optimisées par le groupe de Taillefer. Cette fois-ci, le produit souhaité a été synthétisé à hauteur de 29% (Tableau 9, entrée 3). Le faible rendement s'explique par la présence de nombreuses impuretés telles que le produit de déhalogénéation.



Entrée	Triazole (eq)	Cat.	Ligand	T (°C)	Temps	Conversion	η (33)
1	1	Cu ₂ O (10% mol)	-	100	24 h	aucune	-
2	1	Cu ₂ O (10% mol)	Salox (20% mol)	120	4 h	totale	-(a)
3	1,5	CuO (10% mol)/Fe(acac) ₃ (30% mol)	-	90	22 h	totale	29%

a : déhalogénéation du produit de départ

Tableau 9 : Insertion du 1,2,4-triazole par couplage

- Cyclisation du précurseur aminé

Avec le composé aminé en mains, nous avons tenté la réaction de cyclisation en présence d'iode hypervalent⁷⁵ sur le composé **33**. Malheureusement après 24 h de réaction à température ambiante, aucune conversion du produit de départ n'a été observée (Schéma 64).

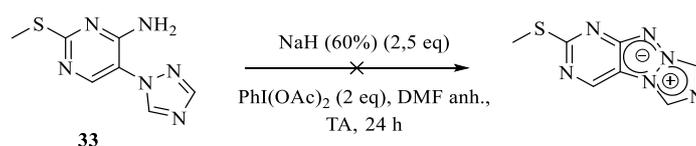


Schéma 64 : Conditions de cyclisation sur le précurseur **33**

Nous avons émis l'hypothèse que cette absence de réactivité proviendrait du caractère électrodonneur du groupement méthylsulfanyl -SMe-.

En effet, lors de la formation de la liaison N-N, l'azote nucléophile de l'azole fait l'attaque sur l'azote électrophile du nitrène (Figure 44).

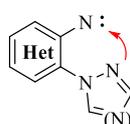


Figure 44 : Formation de la liaison N-N

Au laboratoire, des substituants électrodonneurs ont été rajoutés sur les hétérocycles (diazines : pyrazine, pyrimidine, pyridazine, ainsi que pyridine) afin d'évaluer l'impact sur l'enrichissement en électrons de l'amine, et donc sur le rendement de cyclisation obtenu⁷⁵. Ainsi, en position 2 de la pyrimidine, l'expérience a montré qu'un groupement électrodonneur -OMe- donne un faible rendement de 29% (Figure 45a, structure de gauche). De la même façon, des groupements électroaccepteurs ont été ajoutés à ces hétérocycles afin d'étudier l'impact sur l'appauvrissement en électrons de l'amine. L'expérience a montré que la présence d'un groupement électroattracteur -CF₃- sur la pyrimidine donne un rendement de 66% (Figure 45a, structure de droite).

A travers ces résultats, on voit bien que le groupement électrodonneur (GED) a un effet négatif sur la cyclisation. Nous pouvons suggérer que l'amine aromatique serait enrichie en électrons et serait plus basique. La déprotonation de cette amine par l'hydrure de sodium serait alors plus difficile. Le nitrène, formé moins facilement, serait déstabilisé par la présence de ce groupement GED.

A l'inverse, le groupement électro attracteur (GEA) a un effet positif sur le processus de cyclisation. Ici, l'amine aromatique serait appauvrie en électrons et serait plus acide. La déprotonation de cette amine par l'hydrure de sodium serait alors plus facile. Le nitrène, formé plus aisément, serait stabilisé par la présence de ce groupement GEA (Figure 45b).

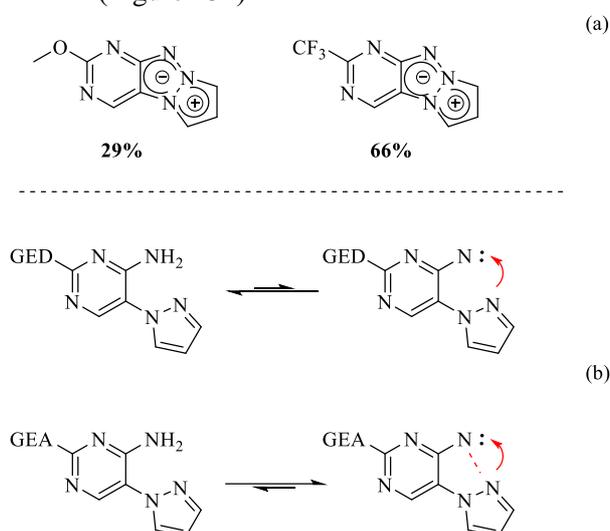


Figure 45 : Impact de la nature du groupement sur le rendement de cyclisation

Par analogie, le composé **33** possède un groupement électrodonneur -SMe- en position 2 de la pyrimidine, ainsi qu'un noyau 1,2,4-triazole. Le groupement -SMe- du composé **33** enrichit l'amine en électrons, et le 1,2,4-triazole est appauvri en électrons donc moins nucléophile. Ces éléments pourraient être à l'origine de l'absence de réaction de cyclisation.

Dans ce contexte, l'idée a été de transformer le groupement électrodonneur -SMe- du composé **33** en groupement électroattracteur de type sulfone, dans le but de favoriser l'étape ultérieure de cyclisation. Le composé **33** a donc été engagé dans une réaction d'oxydation en présence d'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans du dichlorométhane⁹⁷ pour donner le composé **34** avec un rendement de 82% (Schéma 65).

⁹⁷ Kamijo S. Synthesis of Alkylated Pyrimidines via Photoinduced Coupling Using Benzophenone as a Mediator. *The Journal of Organic Chemistry* **82**, 2664-2671 (2017)

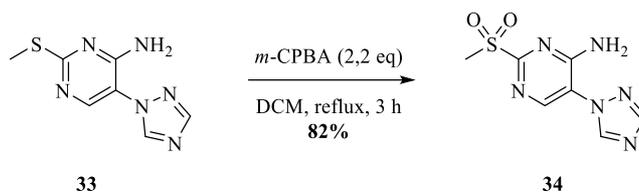


Schéma 65 : Oxydation du composé **33** en sulfone **34**

Les conditions de cyclisation ont ensuite été appliquées à la sulfone **34** dans le DMF. Malheureusement, un produit non désiré **36** a été obtenu avec un rendement de 26%. Il provient de la condensation de l'amine **34** sur le DMF (Schéma 66). Un mécanisme a été proposé, avec l'addition du DMF sur le diacétate d'iodobenzène menant à un réactif de type Vilsmeier. L'amine du composé **34** s'additionne alors sur cet intermédiaire pour donner le composé **34a**. Puis après déprotonation, départ d'acide acétique et d'iodosobenzène, l'imine **36** se forme.

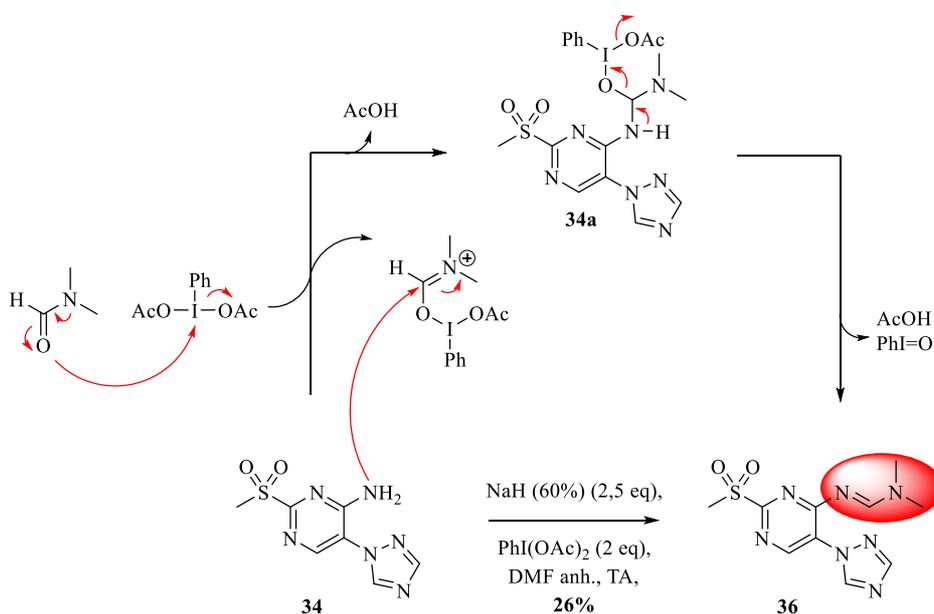


Schéma 66 : Condensation de l'amine **34** sur le DMF

La cyclisation a ensuite été testée en changeant la nature du solvant. Le DMF a été remplacé par le DMSO, mais aucune conversion du produit de départ n'a été observée à température ambiante comme à 80°C après 24 h (Schéma 67).

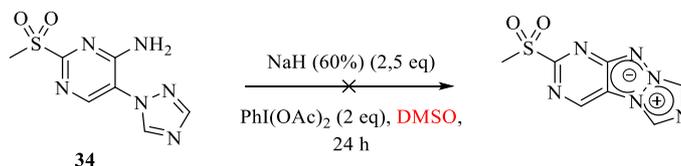


Schéma 67 : Cyclisation de la sulfone en présence de DMSO

- Diazotation du dérivé aminé en azoture

Etant donné que la cyclisation du dérivé aminé **33** n'a pas conduit au produit souhaité, la méthode de substitution d'une amine suite à sa diazotation a été envisagée. Cette approche permettrait d'obtenir l'azoture à partir de l'amine **33**, permettant ainsi de reconsidérer la synthèse du tricycle par voie azoture *via* une thermolyse (Schéma 68).

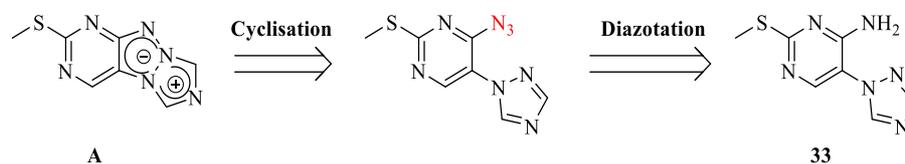
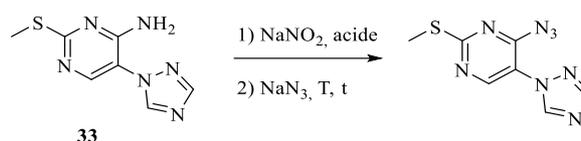


Schéma 68 : Obtention de l'azoture à partir d'amine par diazotation

Deux essais de diazotation ont été essayés sur le substrat **33**. La première réaction s'est faite dans l'acide chlorhydrique à 37%. Après introduction d'acide nitrique, puis d'azoture de sodium, aucune conversion du produit de départ n'a été observée (Tableau 10, entrée 1).

Une deuxième réaction a été testée avec un mélange d'acide orthophosphorique et sulfurique, qui sont des acides plus forts. Néanmoins, le produit de départ ne s'est pas converti (Tableau 10, entrée 2).

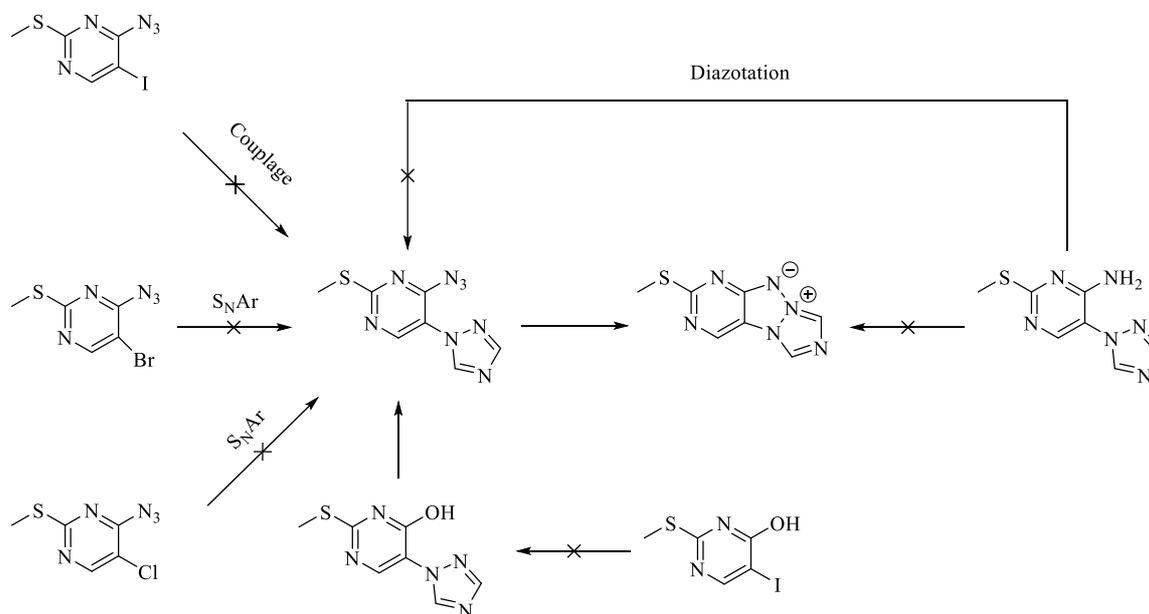


Entrée	Température (°C)	Acide	NaNO ₂	NaN ₃	Temps	Conversion
1	0 puis 25	HCl (37%)	1 eq	1 eq	2 h	aucune
2	0	H ₃ PO ₄ (85%)/H ₂ SO ₄	3 eq	3 eq	24 h	aucune

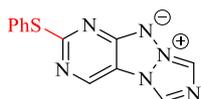
Tableau 10 : Diazotation du composé **33**

Conclusion et perspectives

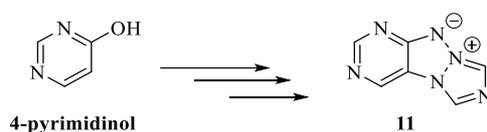
Malgré les nombreuses tentatives, les deux méthodes « voie azoture » et « voie amine » se sont montrées infructueuses avec la série 2-thiopyrimidine et n'ont pas permis de synthétiser le tricycle substitué par le groupement méthylsulfanyl. Le précurseur azoture a posé des problèmes de réactivité lors de la S_NAr /couplage du 1,2,4-triazole avec l'obtention d'isomères de position. Concernant l'analogue aminé, l'insertion du 1,2,4-triazole a été possible mais la cyclisation s'est avérée infructueuse.



Nous pourrions imaginer diverses perspectives en considérant des thiols analogues comme par exemple le composé 2-thiophenyl représenté ci-dessous. L'apport du phényle appauvrirait en électrons l'atome de soufre, donc le groupement $-SPh-$ serait moins électrodonneur que $-SMe-$. Cette idée permettrait peut-être l'obtention de ce tricycle substitué par ce groupement thiophenyl.



Malgré les difficultés sur le noyau 2-thiopyrimidine, ce projet a pu être finalisé avec la synthèse du tricycle **11** obtenu avec un rendement de 8% sur cinq étapes à partir du pyrimidinol commercial. L'obtention de ce tricycle permettra de valider l'hypothèse de départ concernant la couleur de fluorescence orientée vers le bleu.



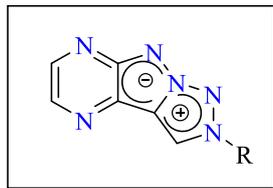
Les propriétés spectrophotométriques du produit **11** seront analysées et explicitées dans la partie 4 « Analyses spectrophotométriques ».

En terme de perspectives, des tests physico-chimiques sur ce produit sont en cours afin d'évaluer son potentiel dans un dispositif OLED. Des analyses seront effectuées telles que la voltampérométrie

cyclique dans le but de déterminer les niveaux d'énergies HOMO/LUMO de la molécule, des analyses thermogravimétriques pour avoir une idée de la température de dégradation du produit, et enfin une DSC pour déterminer la température de transition vitreuse Tg. Des tests de fluorescence à l'état solide sous forme de film sont également en cours.

La suite de ce manuscrit se focalise sur la synthèse de molécules tricycliques fluorescentes avec un nouvel arrangement d'atomes d'azote, qui fera l'objet de la partie 3.

Partie 3 : Synthèse de fluorophores 1,2,6,6a-tétrazapentalènes fusionnés



Chapitre 1 : Préliminaires et objectifs

La seconde partie de ce travail de thèse traite de la conception de tricycles possédant une structure 1,2,6,6a-tétrazapentalénique fusionnée à une pyrazine et dont nous souhaitons évaluer les propriétés de fluorescence. La synthèse envisagée pour ces molécules repose sur la formation de 2 liaisons essentielles entre les deux cycles latéraux : la première est la liaison N-N (a) déjà étudiée précédemment, et la deuxième est la liaison C-C (b) (Figure 46). Si nous nous focalisons sur cette deuxième liaison, elle permet d'unir la pyrazine à un motif 1,2,3-triazole. Ce dernier sera obtenu *via* un processus de cycloaddition [3+2] à partir d'un alcyne. Enfin la synthèse de l'alcyne pourra être considérée pour créer la liaison C-C par un couplage de Sonogashira.

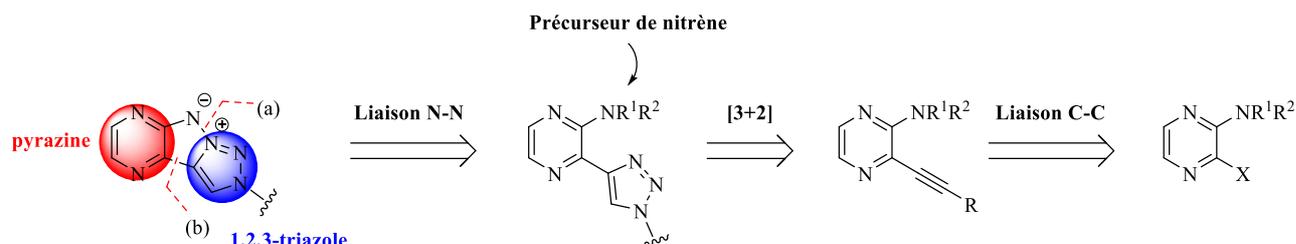


Figure 46 : Fragmentation du tricycle

La synthèse de 1,2,3-triazoles est une chimie connue qui peut être développée avec une stratégie de cycloaddition [3+2], aussi appelée réaction de Huisgen (réaction qui entre dans la catégorie des réactions « click »). C'est une réaction qui fait intervenir un alcyne et un azoture (Schéma 69).

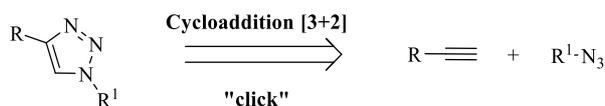


Schéma 69 : Cycloaddition des 1,2,3-triazoles

La réaction de Sonogashira permet de créer une liaison C-C afin d'obtenir un alcyne disubstitué. C'est une méthode se basant sur l'utilisation du palladium, du cuivre en faisant réagir un halogénure d'aryle et un alcyne terminal (Schéma 70).

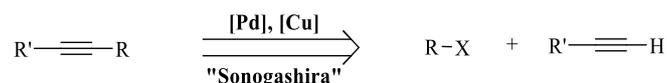


Schéma 70 : Formation de la liaison C-C

1) Réaction de type cycloaddition [3+2]

▪ Terminologie

Sharpless a défini le concept de « click » en 2001 qui doit remplir quelques conditions⁹⁸. Ainsi, la réaction est dite « click » si :

⁹⁸ Sharpless K. B. *et al.* « Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions ». *Angewandte Chemie International Edition* **40**, 2004-2021 (2001)

- Elle tolère de nombreux groupements fonctionnels
- Elle donne de très bons rendements
- Elle génère des sous-produits inoffensifs
- Elle utilise des conditions de réactions simples
- Elle ne nécessite pas de solvant ou le cas échéant, un solvant vert (l'eau de préférence)
- C'est une réaction endothermique à forte force motrice thermodynamique ($> 80 \text{ kcal.mol}^{-1}$)

Nous pouvons donner à titres d'exemples les quelques réactions ci-dessous : la réaction radicalaire entre un thiol et un alcène menant exclusivement à un isomère⁹⁹, la cycloaddition [4+1] entre une tétrazine et un isonitrile¹⁰⁰, ou encore la réaction de Diels-Alder (Schéma 71).

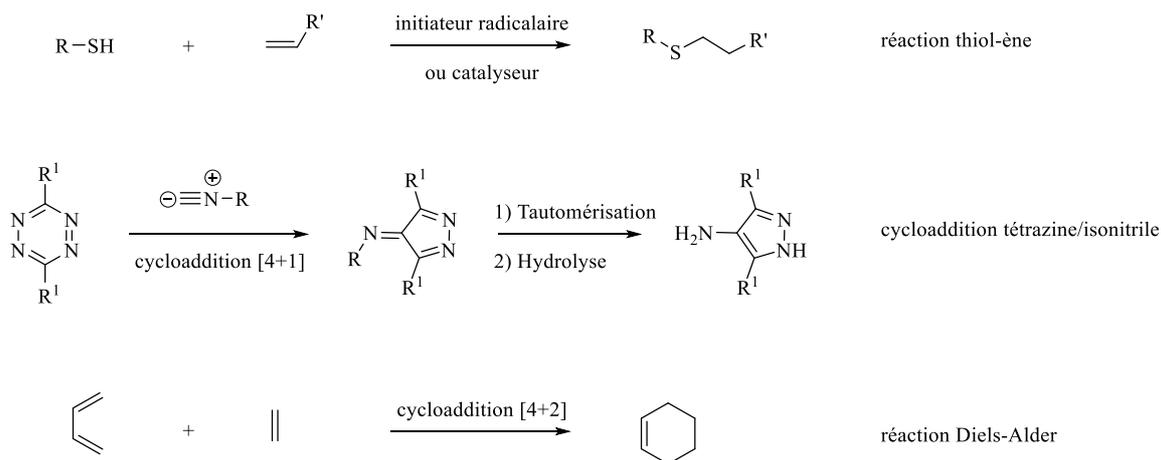


Schéma 71 : Différentes réactions remplissant les conditions dites « click »

■ Historique

En 1961, Huisgen a introduit la cycloaddition 1,3-dipolaire¹⁰¹. Il s'agit de l'union entre un dipôle a-b-c avec un système à liaison multiple d-e, appelé dipolarophile, afin de former un cycle à cinq atomes (Schéma 72). L'entité a-b-c constitue un dipôle puisqu'il possède une lacune électronique au niveau de « a », et un doublet électronique non liant au niveau de « c ». L'addition permet ainsi la formation du cycle, avec la perte des charges formelles.

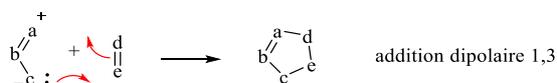


Schéma 72 : Système 1,3-dipolaire

Six systèmes 1,3-dipolaires à liaison multiples sont concevables. Ils sont répertoriés en tant que bétaines nitrilium et diazonium (Figure 47). Dans chaque groupe, le centre anionique varie de l'atome de carbone (ylure) à l'atome d'azote (imine) puis de l'oxygène (oxyde).¹⁰¹

⁹⁹ Lowe A. B. Thiol-ene « click » reactions and recent applications in polymer and materials synthesis. *Polymer Chemistry* **1**, 17-36 (2010)

¹⁰⁰ Stöckmann H. *et al.* Exploring isonitrile-based click chemistry for ligation with biomolecules. *Organic & Biomolecular Chemistry* **9**, 7303-7305 (2011)

¹⁰¹ Huisgen R. 1,3-dipolar cycloadditions. *Proceedings of the Chemical Society* 357-396 (1961)

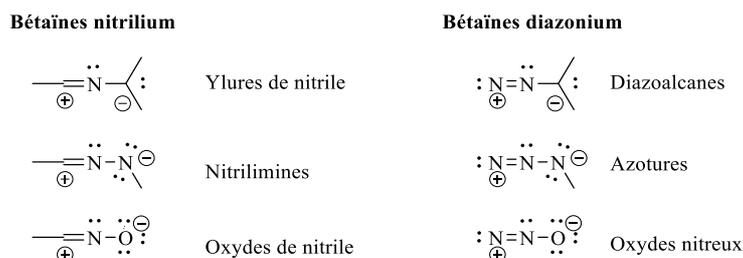


Figure 47 : Systèmes 1,3-dipolaires à liaisons doubles

Une des réactions devenues classiques de la chimie « click » est la réaction entre un azoture jouant le rôle de dipôle et un alcyne jouant le rôle de dipolarophile. En effet, les azotures sont des composés très stables et facilement synthétisables par exemple par S_NAr/S_N2 en utilisant de l'azoture de sodium NaN_3 .

Huisgen est donc le premier à avoir mis en évidence la formation de 1,2,3-triazoles en mélange d'isomères 1,4/1,5 en faisant réagir l'azoture de benzyle sur l'alcyne 3-phénoxy-1-propyne (Schéma 73).

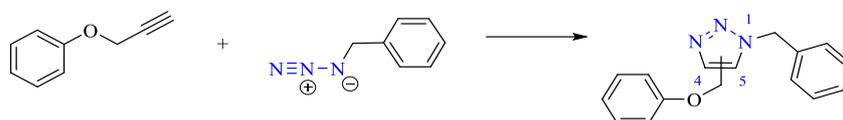


Schéma 73 : Réaction de Huisgen

En 2001, l'équipe de Meldal a reporté la réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre(+I) (CuAAC) dans le contexte de la synthèse peptidique sur surface supportée¹⁰². Cette méthode a permis de synthétiser régiosélectivement des 1,2,3-triazoles disubstitués en position 1 et 4 (Schéma 74).

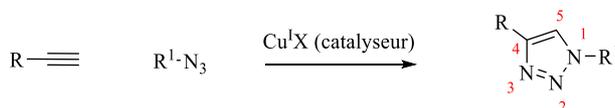


Schéma 74 : Réaction régiosélective de « click », où X représente le contre-ion

En 2002, Fokin et Sharpless ont développé des 1,2,3-triazoles disubstitués en position 1,4, avec de nombreux substrats différents¹⁰³.

D'un point de vue de la réactivité, l'azoture est doté d'un atome d'azote N1 base de Lewis et nucléophile, alors que l'azote terminal N3 est électrophile (Figure 48a). L'alcyne vrai terminal a un proton acide (Figure 48b). La triple liaison peut être π donneur à un centre électrophile ou π accepteur d'un centre métallique riche en électrons.

¹⁰² Tornøe C. W. & Meldal M. Peptidotriazoles : Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions on Solid-Phase. *American Peptide Society*, 263-264 (2001)

¹⁰³ Rostovtsev V. V. et al A stepwise Huisgen Cycloaddition Process : Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes**. *Angewandte Chemie International Edition* **41**, 2596-2599 (2002)

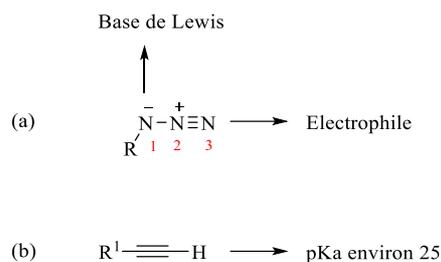


Figure 48 : Propriétés chimiques d'un azoture (a) et d'un alcyne terminal (b)

▪ Etude mécanistique

Les trois entités essentielles pour la réaction de la CuAAC sont l'alcyne, l'azoture et le cuivre(+I). La réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre(+I) (CuAAC) a été largement étudiée. Fokin, Sharpless ont proposé un premier mécanisme¹⁰⁴ en commençant par la formation d'un acétylure de cuivre (Schéma 75). L'ajout de l'azoture va former un complexe composé des trois espèces (étape a), qui va se transformer en métallacycle après formation de la liaison C-N (étape b). Lors de cette étape d'oxydation, le degré d'oxydation du cuivre s'élève à (+III). Cette espèce subit une contraction de cycle entraînant la formation du Cu-triazolyle (étape c), avec la réduction du cuivre au degré d'oxydation (+I). L'intermédiaire Cu-triazolyle va conduire sélectivement à l'isomère le plus favorable d'un point de vue stérique, le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. Afin de former ce 1,2,3-triazole, le dérivé triazolyle doit déprotoner l'alcyne (étape d).

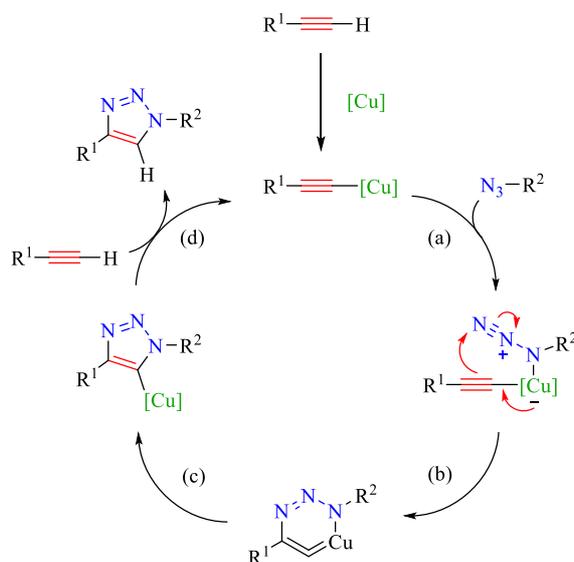


Schéma 75 : Mécanisme initial proposé par Fokin et Sharpless

Les premières études mécanistiques reposaient sur la formation du métallacycle (Schéma 75, étape b). Cette étape nécessite une énergie d'activation élevée, dû à la présence du carbone hybridé sp au sein du

¹⁰⁴ Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V. and Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process : Copper(I)-Catalyzed Regioselective « Ligation » of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* **41**, 2596-2599 (2002)

cycle à six atomes. Des études cinétiques et computationnelles¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ ont été réalisées, et ont suggéré l'introduction d'un deuxième atome de cuivre au sein du métallacycle, abaissant ainsi l'énergie d'activation.

L'équipe de Fokin a proposé un mécanisme faisant intervenir deux atomes de cuivre (Schéma 76).¹⁰⁷ Tout d'abord, un premier atome se lie à l'alcyne vrai pour donner l'acétylure **a** par liaison σ tandis que le deuxième atome de cuivre stabilise le premier par liaison faible π pour donner l'acétylure dicuivré **b** caractérisé¹⁰⁸. Ensuite, l'approche de l'azoture (composé **c**) permet la formation de l'intermédiaire **d**. Puis par formation de la deuxième liaison C-N, le Cu-triazolyle **e** est généré¹⁰⁹. Enfin, le produit **f** est formé par proto-décupration, régénérant le cuivre.

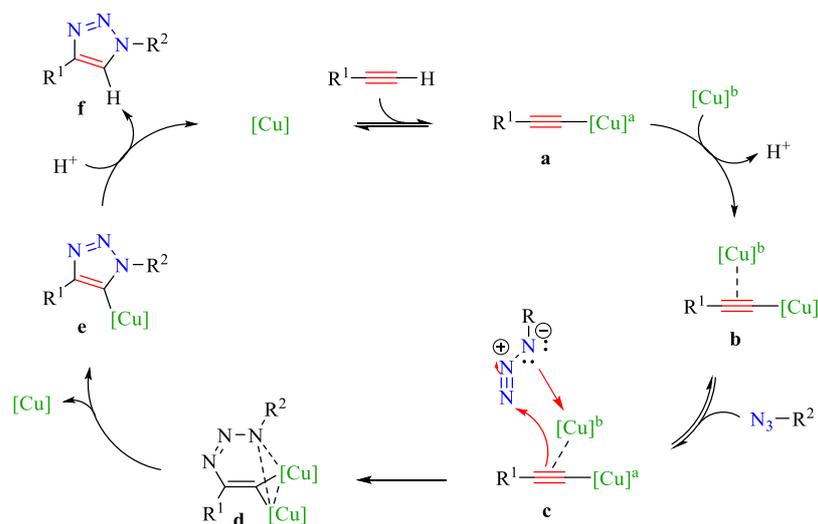


Schéma 76 : Mécanisme proposé par Fokin en 2013

Sachant que le pKa du proton acétylénique est très élevée (environ 25), l'échange de proton entre le triazolyle et l'alcyne n'est pas une étape facile. C'est pourquoi la présence d'une base favoriserait cet échange (Schéma 77).

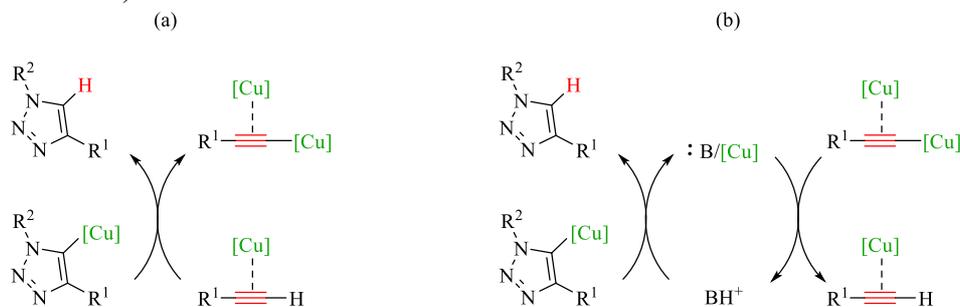


Schéma 77 : (a) transfert de proton entre le triazolyle et l'alcyne (b) transfert de proton par catalyse basique

¹⁰⁵ Ahlquist M. & Fokin V. V. Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper (I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. *Organometallics* **26**, 4389-4391 (2007)

¹⁰⁶ Straub B. F. μ -Acetylides and μ -alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses. *Chemical Communications* **37**, 3868-3870 (2007)

¹⁰⁷ Worrell B. T., Malik J. A., Fokin V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **340**, 457-460 (2013)

¹⁰⁸ Jin L. *et al* Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction". *Science Advances*, 1-5 (2015)

¹⁰⁹ Nolte C., Mayer P. & Straub B. F. Isolation of a Copper(I) Triazolide : A "Click" Intermediate *Angewandte Chemie International Edition* **46**, 2101-2103 (2007)

- Sources de cuivre

La réaction de CuAAC nécessite la présence de cuivre au degré d'oxydation (+I). Le Cu (+I) s'oxyde facilement en Cu(+II), c'est pour cette raison qu'il est important de travailler sous atmosphère inerte afin de conserver le cuivre au degré d'oxydation (+I). L'équipe de Meldal a énuméré une liste exhaustive des sources de Cu(+I) telles que CuI, CuBr.¹¹⁰ Il a également été montré que la réaction est possible à partir de Cu(+II). En effet, du sulfate de cuivre CuSO₄ a été utilisé en présence d'ascorbate de sodium, afin de réduire le Cu(+II) *in situ* en Cu(+I). Ce système s'est avéré très efficace, et a également donné de très bons rendements.

D'autres systèmes ont été développés à l'aide de sources de cuivre différentes et aussi de ligands tels que [Cu(ACN)₄]PF₆ et TBTA¹¹¹ (voir Schéma 98, p112).

- Obtention de l'isomère 1,5 : RuAAC

La réaction de CuAAC mène exclusivement à l'obtention de l'isomère 1,4. Cependant, l'équipe de Fokin et Sharpless a montré qu'il est possible d'isoler majoritairement l'isomère 1,5 en présence de ruthénium¹¹² : il s'agit de la RuAAC. Ils ont pour cela étudié la régiosélectivité de la cycloaddition en fonction de la nature du complexe de ruthénium utilisé.

Ainsi, en présence du complexe d'acétate, l'isomère 1,4 est obtenu exclusivement (Tableau 11). Lorsque le ligand cyclopentadiène Cp est utilisé, un mélange d'isomères 1,5/1,4 est obtenu avec un ratio 85/15 respectivement. En considérant l'analogue cyclopentadiène pentaméthylé Cp*, l'isomère 1,5 est obtenu seul. Le complexe Cp*RuCl(NBD) a donné des résultats similaires avec l'obtention seule de l'isomère 1,5.

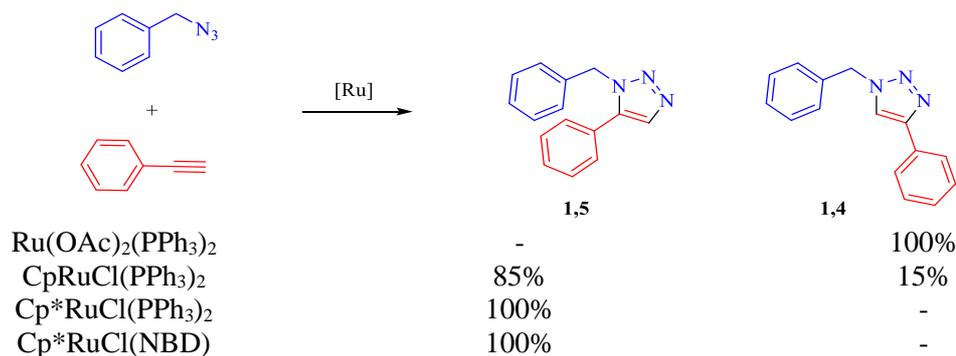


Tableau 11 : Cycloaddition catalysée par un complexe de ruthénium

¹¹⁰ Meldal M. & Tornøe C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews* **108**, 2952-3015 (2008)

¹¹¹ McCarney E. P., Hawes C. S., Blasco S. & Gunnlaugsson T. Synthesis and structural studies of 1,4-di(2-pyridyl)-1,2,3-triazole dpt and its transition metal complexes; a versatile and subtly unsymmetric ligand. *Dalton Transactions* **45**, 10209-10221 (2016)

¹¹² Zhang L. *et al.* Ruthenium-Catalysed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society* **127**, 15998-15999 (2005)

2) Objectifs visés

L'objectif de cette seconde partie est la synthèse d'une nouvelle famille de fluorophores tricycliques à base de 1,2,6,6a-tétrazapentalène. La position des hétéroatomes diffère de celle au sein des structures pyrazinyl-triazapentalènes développées précédemment au laboratoire (Figure 49) par l'enchaînement des atomes d'azote. En effet, l'idée serait d'avoir quatre atomes d'azote voisins (Figure 49, structure de gauche), et un atome de carbone à la jonction des deux cycles à 5 chaînons. Cette différence d'enchaînement des atomes est susceptible d'induire des modifications dans les propriétés de fluorescence.



Figure 49 : Structure des tétrazapentalènes envisagés

3) Rétrosynthèse proposée

La synthèse des tricycles 1,2,6,6a-tétrazapentalènes **A** sera considérée par la formation de la liaison N-N selon les voies d'accès développées au laboratoire, à savoir au départ d'amine (voie A) ou d'azoture (voie B) (Schéma 78). Ainsi selon la voie A, les tricycles seraient obtenus par cyclisation oxydante des bicycles aminés **A1**. Ces derniers seraient obtenus par réaction de cycloaddition [3+2] avec divers azotures, sur le dérivé de type alcyne **B1**. Enfin, cet intermédiaire à liaison triple serait synthétisé à partir de la 2,3-dichloropyrazine commerciale suite à une réaction de couplage palladié de type Sonogashira (Schéma 78, voie A).

La voie B permettrait d'obtenir ces mêmes tétrazapentalènes **A** à partir des intermédiaires **A2** *via* thermolyse (Schéma 78, voie B). Ces derniers pourraient être synthétisés par deux approches :

- 1) par une réaction de cycloaddition [3+2] de l'intermédiaire **B2**, isolé à partir de la chloroazidopyrazine **C2**, elle-même préparée à partir de la 2,3-dichloropyrazine
- 2) par création de la liaison C-N au sein des intermédiaires **B3**, obtenus par réaction de cycloaddition [3+2] du composé **C3**, lui-même préparé à partir de la 2,3-dichloropyrazine

La deuxième approche ne sera considérée qu'en dernier recours puisque l'obtention du produit **A2** est plus longue (2n réactions pour n différents groupements R à partir de **C3**) que la première approche (n réactions pour n différents groupements R à partir de **B2**).

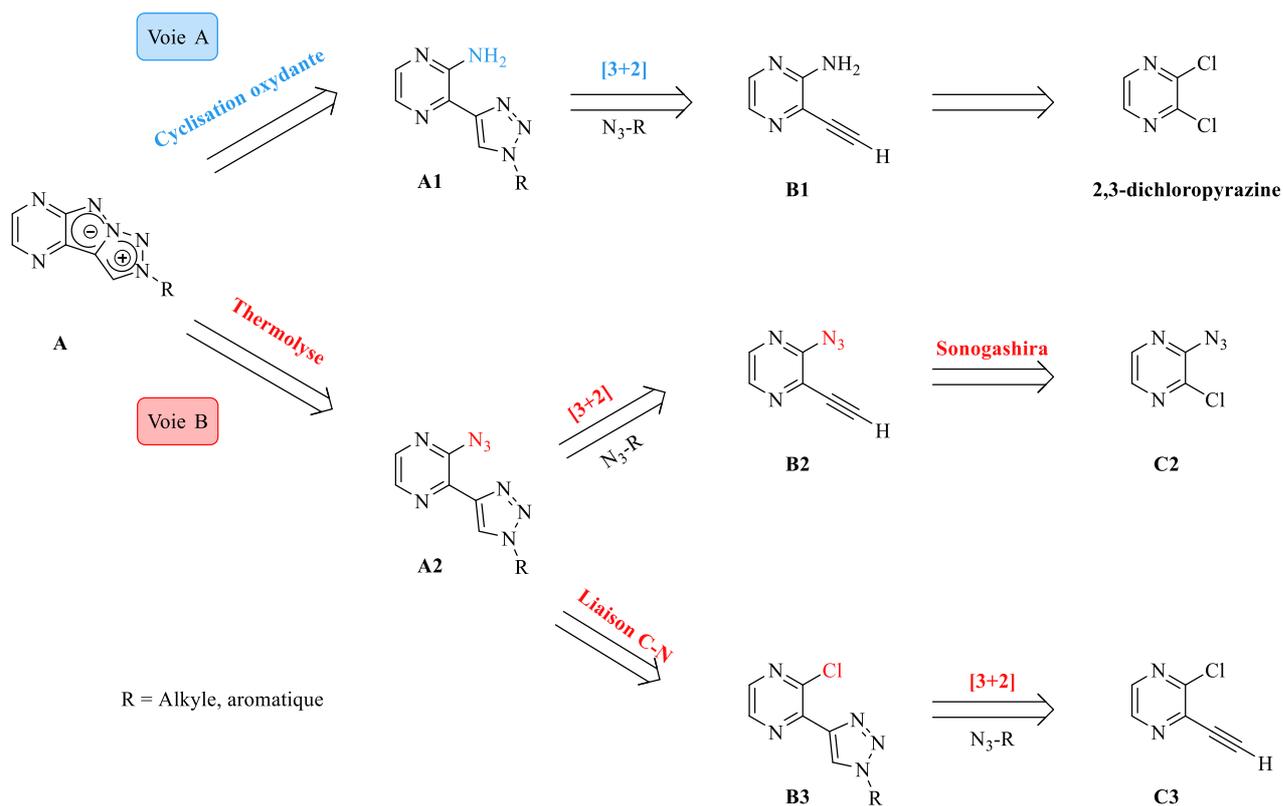


Schéma 78 : Rétrosynthèse des 1,2,6,6a-tétrazapentalènes cibles

A noter que la voie nitro aurait théoriquement pu être envisagée. Néanmoins le précurseur 3-chloro-2-nitropyridine (Schéma 79) est très coûteux (1 g : 240 € chez Fluorochem) et sa synthèse s'effectue en plusieurs étapes à partir du dérivé commercial 2,3-dichloropyridine.¹¹³

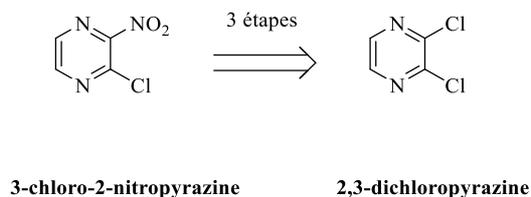


Schéma 79 : Obtention du précurseur nitro

¹¹³ Hartman G. D. *et al.* Synthesis and Activity of Novel Nitropyridines for Use as Hypoxic Cell Radiosensitizers. *Journal of Medicinal Chemistry* **27**, 1634-1639 (1984)

Chapitre 2 : Synthèse des tricycles 1,2,6,6a-tétrazapentalènes fusionnés à une pyrazine

Dans un premier temps, nous avons étudié la première voie de synthèse qui consiste à synthétiser le motif tétrazapentalène *via* une cyclisation oxydante à partir d'une aminopyrazine.

1) Voie A : cyclisation oxydante

Afin d'accéder à ce tricycle tétrazapentalène, nous avons tout d'abord synthétisé le précurseur à base d'alcyne **39** afin de créer la première liaison C-C. Il a été obtenu en trois étapes à partir de 2,3-dichloropyrazine commerciale (Schéma 80). La première étape fait intervenir de l'ammoniaque à 28% permettant d'isoler la 3-chloro-2-amino-pyrazine **37**. Puis une réaction de Sonogashira a été effectuée sur ce substrat¹¹⁴, menant à la molécule **38** avec un rendement quantitatif.

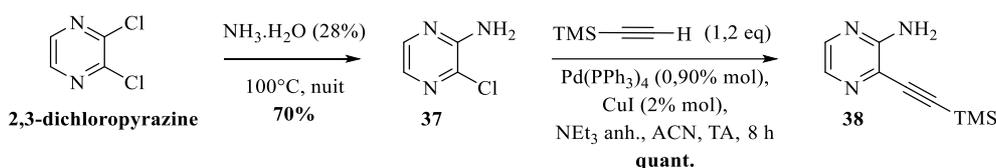
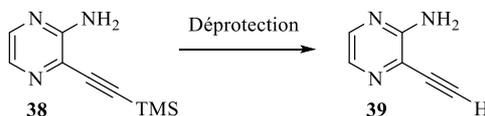


Schéma 80 : Synthèse du précurseur **38**

Dans la littérature, la molécule **38** a été engagée dans une réaction en présence de ^tBuOK afin de déprotéger le groupement TMS. Un essai de déprotection a donc été réalisé dans ces conditions¹¹⁴ : la réaction est totale, mais le milieu se dégrade (Tableau 12, entrée 1), donnant le produit souhaité à l'état de traces.

Un deuxième test a été effectué avec des conditions plus douces, à température ambiante et en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium TBAF. Cette condition a permis la synthèse du produit souhaité avec un rendement de 92% en un temps réduit (Tableau 12, entrée 2).



Entrée	Température (°C)	Réactif	Solvant	Temps	Conversion	η(39)
1	75	^t BuOK (0,4 eq)	THF	30 min	totale	traces
2	25	TBAF (1 eq)	THF	2 min	totale	92%

Tableau 12 : Synthèse du composé **39** par déprotection du groupement TMS

Une fois l'alcyne obtenu, la validation de cette voie de synthèse a été entreprise avec l'azoture de phényle **47**. La réaction de cycloaddition [3+2] a été réalisée avec une catalyse au sulfate de cuivre pentahydraté en présence d'ascorbate de sodium. Les premiers essais ont conduit à des rendements de 45% après extraction et de purification. Il s'est avéré que le produit souhaité **40** est très soluble en phase aqueuse, et a donc été purifié directement sur colonne de gel de silice lors des essais suivants, donnant des rendements s'élevant à 83% (Schéma 81).

¹¹⁴ Faming Zhuanli Shenqing, 101817823

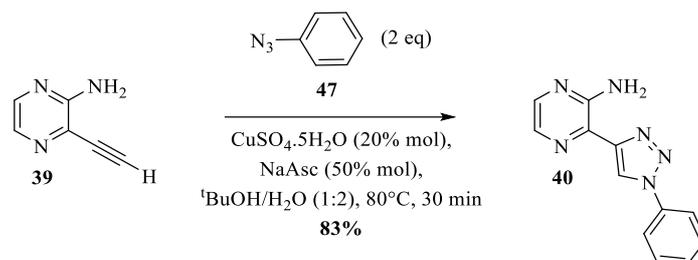


Schéma 81 : Réaction de cycloaddition [3+2] en présence d'azoture de phényle **47**

Une analyse NOESY a été réalisée pour conclure quant à l'obtention exclusive de l'isomère 1,4, dans l'espoir d'observer la corrélation entre les protons représentés en rouge, phénomène non observable pour l'isomère 1,5 (Figure 50). L'analyse NOESY montre une corrélation entre le proton à 9,40 ppm et celui se trouvant dans le multiplet à 8,04 ppm, confirmant l'obtention de l'isomère 1,4.

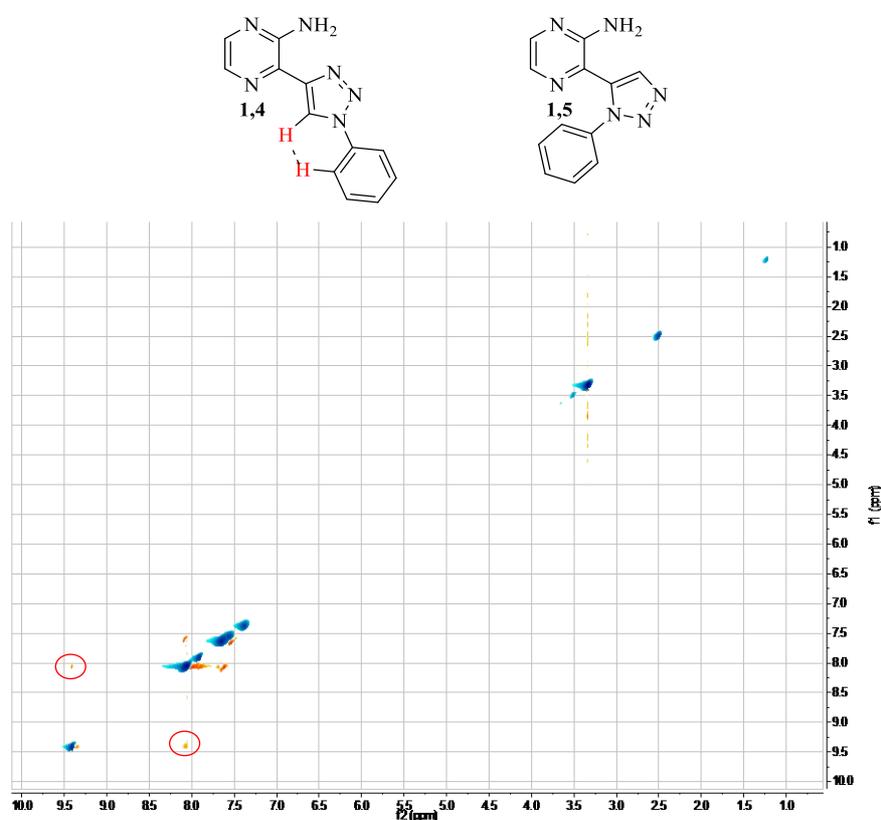
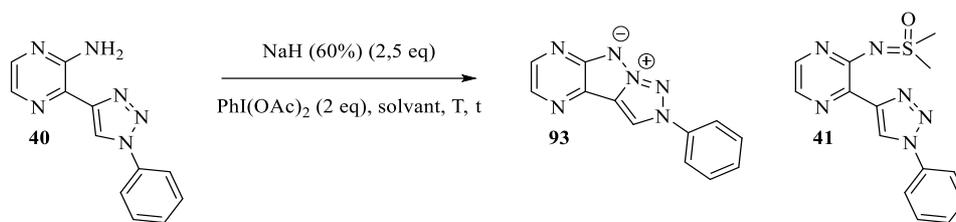


Figure 50 : Analyse NOESY du composé **40**

Les conditions de cyclisation oxydante ont ensuite été appliquées au bicyclic **40**, dans l'espoir de synthétiser le tétrazapentalène **93**. Cependant, à température ambiante ou en chauffant à 65°C, aucune conversion du produit de départ n'est observée après 24 h dans le DMF (Tableau 13, entrées 1 et 2). Le DMF a été remplacé par le DMSO, solvant qui s'est montré compatible pour cette réaction.⁷⁵ Cette fois-ci, la conversion du produit de départ est totale après 7,5 h à température ambiante, mais un produit non désiré de type sulfoximine **41** a été formé (Tableau 13, entrée 3).



Entrée	Solvant	T (°C)	Temps	Conversion	η (93)	η (41)
1	DMF	25	24 h	aucune	-	-
2	DMF	65	24 h	aucune	-	-
3	DMSO	25	7,5 h	totale	-	42%

Tableau 13 : Conditions de cyclisation du dérivé **40**

Le sous produit **41** provient de l'addition de l'amine sur le DMSO, phénomène observé dans la littérature, en présence de diacétate de iodobenzène avec une hydrazine.¹¹⁵

Ce processus se déroulerait par l'obtention intermédiaire d'un nitrene iminoiodane¹¹⁶, qui s'additionnerait sur la molécule de DMSO, et formerait ainsi la sulfoximine **41** (Schéma 82).

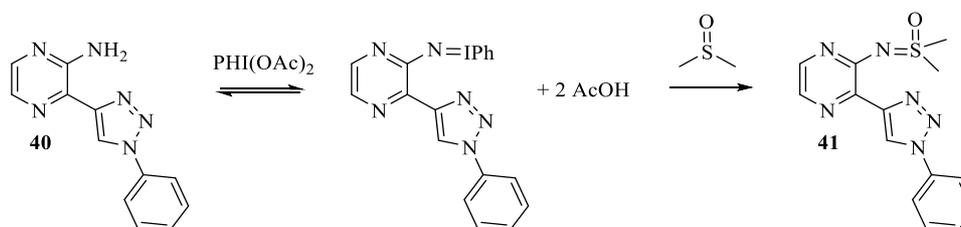


Schéma 82 : Mécanisme proposé

La voie amine ne s'est pas avérée efficace sur ce type de substrats malgré l'utilisation des conditions de cyclisation préalablement optimisées. En conséquence, la voie azoture a été investiguée dans l'espoir d'aboutir aux produits souhaités par thermolyse.

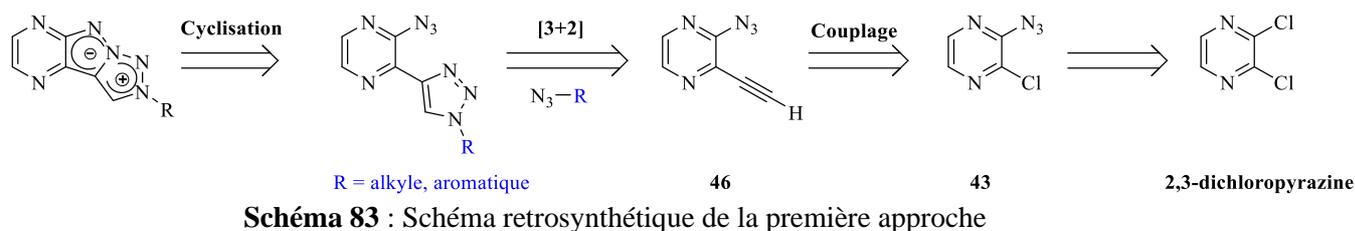
2) Voie B : cyclisation par thermolyse

Nous avons ensuite considéré la seconde voie de synthèse qui repose sur la synthèse du tricyclic 1,2,6,6a-tétrazapentalène fusionné *via* la thermolyse de l'azoture.

Cette première approche envisage d'introduire la fonction azoture très tôt dans la synthèse. Ainsi, les intermédiaires triazolo-pyrazines azotures pourront être synthétisés à partir du précurseur **46** selon un processus de cycloaddition [3+2], lui-même issu d'un couplage de la 3-chloro-2-azido-pyrazine **43**. Cette dernière sera accessible à partir de la 2,3-dichloropyrazine (Schéma 83).

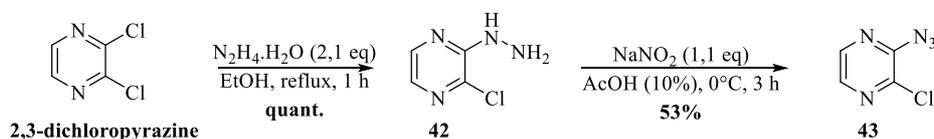
¹¹⁵ Meehan S. & Little R. D. A New Synthesis of Diazenes (Azoalkanes) Using 4-(*S,S*-Dimethylsulfoximino)-1,2,4-triazoline-3,5-dione. The Construction of Diazenes from Amino Nitrenes *via* Base-Induced Sulfoximine Cleavage. *The Journal of Organic Chemistry* **62**, 3779-3781 (1997)

¹¹⁶ White R. E. Methanolysis of ((Tosylimino)iodo)benzene *Inorganic Chemistry* **26**, 3916-3919 (1987)



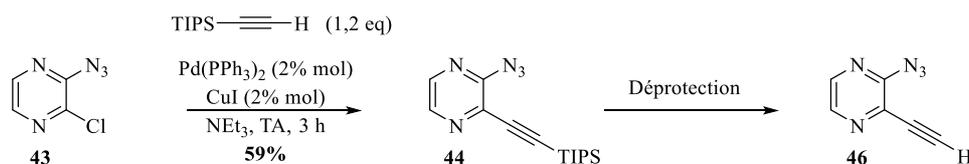
▪ Synthèse du précurseur 46

Afin d'isoler le composé **46**, nous avons tout d'abord synthétiser le précurseur **43**. Ce dernier a été préparé en deux étapes à partir du dérivé commercial 2,3-dichloropyrazine. La première étape est une S_NAr et fait intervenir l'hydrazine monohydratée, afin d'isoler le composé **42** avec un rendement quantitatif. La deuxième étape est une diazotation en présence de nitrite de sodium en milieu acide¹¹⁷, et mène au dérivé **43** avec un rendement de 53% (Schéma 84).



Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse du précurseur **46** en procédant à un couplage de Sonogashira, suivi d'une déprotection.

Nous avons tout d'abord introduit le groupement triisopropylsilylacétylène par couplage de Sonogashira et nous avons obtenu le produit désiré **44** avec un rendement correct de 59% (Schéma 85). Nous avons ensuite essayé des conditions de déprotection du groupe triisopropylsilyle : tout d'abord en présence d'ammoniaque (7M dans MeOH) à température ambiante mais aucune conversion n'a été observée après 3 jours (Tableau 14, entrée 1). Ensuite, l'utilisation du TBAF (1M dans THF) a été testée et a conduit à la dégradation du milieu réactionnel après 2 h de réaction (Tableau 14, entrée 2).

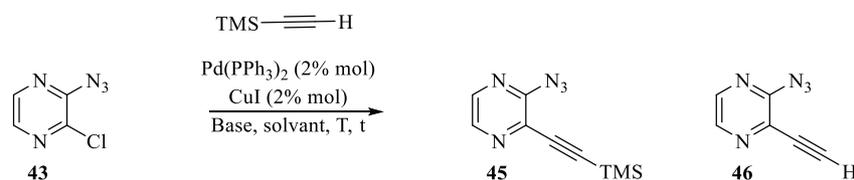


Entrée	Produit de départ	Solvant	Réactif	T (°C)	Temps	Conversion	η (46)
1	44	MeOH	NH ₃ (7M) (excès)	25	3 j	aucune	-
2	44	THF	TBAF (1M) (1,2 eq)	25	2 h	dégradation	-

Tableau 14 : Essais de déprotection du groupement TIPS

¹¹⁷ Dyllal L. K. & Wah W. M. Pyrolysis of Aryl Azides. VI* Identification of Neighbouring Group Effects in Pyrolysis of Azidopyridines and Azidoquinolines. *Australian Journal of Chemistry* **38**, 1045-1049 (1985)

De ce fait, nous avons choisi d'utiliser le triméthylsilylacétylène dans le couplage de Sonogashira afin d'aboutir à l'alcyne vrai **46** avec une déprotection plus facile du groupement silyle. Un essai de couplage a été effectué avec cet alcyne dans les mêmes conditions que précédemment. Après 24 h de réaction, la dégradation du milieu réactionnel a été observée et quelques traces du produit **45** ont été obtenues après purification sur colonne de gel de silice (Tableau 15, entrée 1). Afin de minimiser la dégradation, l'acétonitrile a été ajouté comme solvant et la triéthylamine a été utilisée en tant que base avec deux équivalents. Lors de cette réaction, le produit **45** a été obtenu avec un très bon rendement de 95%, mais nous avons également observé le produit déprotégé **46** à l'état de traces (Tableau 15, entrée 2).

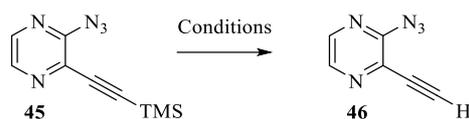


Entrée	Groupe ment silylé	Solvant	Base	T (°C)	Temps	η (45)	η (46)
1	TMS (3 eq)	Et ₃ N	Et ₃ N	25	24 h	traces	-
2	TMS (2 eq)	ACN	Et ₃ N (2 eq)	25	2,5 h	95%	traces

Tableau 15 : Essais de Sonogashira avec le groupement TMS

Le composé **45** a été soumis à des conditions de déprotection. L'action de TBAF s'est montrée infructueuse et n'a produit que de la dégradation (Tableau 16, entrée 1). Néanmoins, l'addition d'ammoniaque en excès à température ambiante a engendré certes un peu de dégradation mais a converti le produit de départ après 5 min de réaction. Notons que le produit déprotégé **46** a montré une instabilité lors de la purification sur colonne de gel de silice mais a été isolé avec un rendement de 23% (Tableau 16, entrée 2).

Face à l'instabilité de ce produit, un essai a été réalisé à 0°C, avec 1,1 eq d'ammoniaque. Ces conditions de réaction ont converti totalement le produit de départ après 10 min, et aucune dégradation n'a été observée. Le produit a été purifié sur colonne de gel de silice en phase inverse C18 et isolé avec un bon rendement de 66% (Tableau 16, entrée 3).



Entrée	Produit de départ	Solvant	réactif	T (°C)	Temps	Conversion	η (46)
1	45	THF	TBAF (1M) (1,2 eq)	25	1,5 h	dégradation	-
2	45	MeOH	NH ₃ (7M) (excès)	25	5 min	totale	23%
3	45	MeOH	NH ₃ (7M) (1,1 eq)	0	10 min	totale	66%

Tableau 16 : Essais de déprotection du groupement TMS

- Réaction de cycloaddition [3+2] appliquée au composé **46**

Le précurseur **46** présenté précédemment servira de point d'ancrage lors de la réaction de cycloaddition avec les différents azotures considérés. Ces derniers sont des composés faciles à obtenir par des réactions classiques de type S_NAr/S_N2.

Préparation des partenaires azotures

En premier lieu, des azotures aromatiques ont été synthétisés par une réaction de type diazotation. En effet, ils peuvent être obtenus proprement à partir d'anilines substituées en para, en présence de nitrite de sodium et d'azoture de sodium.¹¹⁸ Ainsi les azotures **47**, **48** et **49** portant des groupements H, méthoxy et trifluorométhyle ont été isolés avec des bons rendements allant de 76% à 91% (Schéma 86).

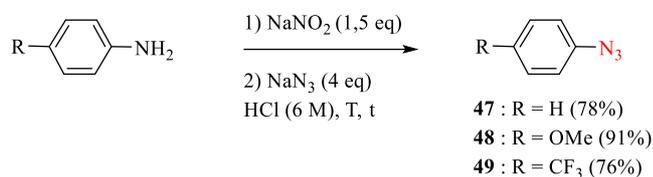
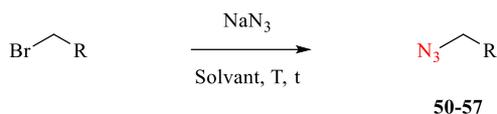


Schéma 86 : Diazotation d'anilines substituées en para

Des azotures aliphatiques ont également été préparés par S_N2 de dérivés bromés, en présence d'azoture de sodium^{119,120,121}. Les dérivés **50** à **57** ont ainsi été isolés avec des rendements allant de 56% à quantitatif (Tableau 17).

Les azotures formés étant des petites molécules, leur température d'ébullition est parfois basse (environ 75°C). C'est pourquoi l'extraction a été réalisée avec de l'éther diéthylique et la concentration sous vide du solvant organique s'est faite dans un bain de glace.



R	NaN ₃ (eq)	Solvant	T (°C)	Temps	η
(CH ₂) ₂ -COOMe	1,2	DMF	80	nuit	50 (quant.)
(CH ₂) ₂ -CH ₃	2	DMF	120	15 h	51 (60%)
(CH ₂) ₆ -CH ₃	3	Acétone/eau (3:1)	60	8 h	52 (97%)
(CH ₂) ₃ -OH	2	DMF	90	nuit	53 (95%)
Ph	1,1	DMSO	80	nuit	55 (85%)
(CH ₂) ₂ -CN	1,1	DMF	80	nuit	56 (56%)
3,5-diméthoxybenzène	1,1	DMSO	25	nuit	57 (69%)

Tableau 17 : Azoturation des dérivés bromés

Une post fonctionnalisation a aussi été effectuée sur le dérivé **53**. Ce dernier a été engagé dans une réaction de protection du groupement hydroxyle en présence de TBDMSCl et d'imidazole dans le DMF.¹²² Le produit souhaité **54** a été isolé avec un rendement quantitatif (Schéma 87).

¹¹⁸ Dai Z.-C. *et al.* Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,3-Triazole Phenylhydrazone Derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* **13**, 477-486 (2015)

¹¹⁹ Sun H. & Peng X. Template-Directed Fluorogenic Oligonucleotide Ligation Using « Click » Chemistry : Detection of Single Nucleotide Polymorphism in the Human p53 Tumor Suppressor Gene. *Bioconjugate Chemistry* **24**, 1226-1234 (2013)

¹²⁰ Pérez-Ojeda M. E. *et al.* Click Assembly of Dye-Functionalized Octasilsesquioxanes for Highly Efficient and Photostable Photonic Systems. *Chemistry : a European Journal* **17**, 13258-13268 (2011)

¹²¹ Post E. A. J. & Fletcher S. P. Controlling the Kinetics of Self-Reproducing Micelles by Catalyst Compartmentalization in a Biphasic System. *The Journal of Organic Chemistry* **84**, 2741- 2755 (2019)

¹²² Nishimura Y., Ishigami K. and Kitahara T. Synthesis of both enantiomers of brevioxime and determination of its absolute configuration. *Heterocycles* **61**, 481-491 (2003)

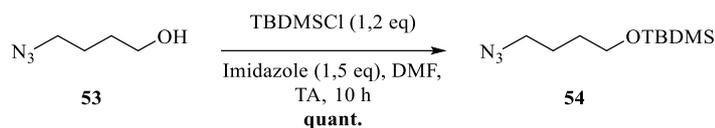


Schéma 87 : Protection de la fonction hydroxyle

Dans le but d'amener une diversification moléculaire, une chaîne ramifiée a également été envisagée. De ce fait, le 3-bromohexane a été engagé dans une réaction d'azoturation dans le DMF en présence d'azoture de sodium pour donner le produit **58** avec un rendement de 53% (Schéma 88).

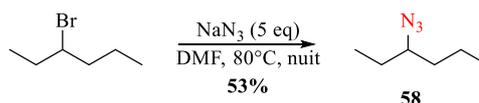
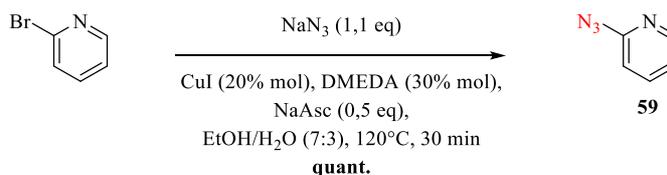


Schéma 88 : Azoturation du composé 3-bromohexane

Enfin, deux isomères hétérocycliques ont été préparés. Nous avons décidé d'engager la 2-bromopyridine dans un couplage et la 4-bromopyridine hydrochloride dans une S_NAr pour synthétiser respectivement les produits **59** et **60** avec des bons rendements (Schéma 89).

2-bromopyridine



4-bromopyridine hydrochloride

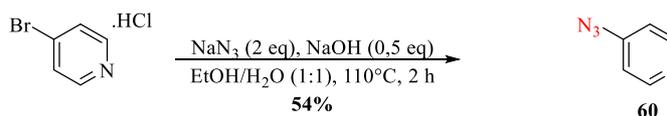
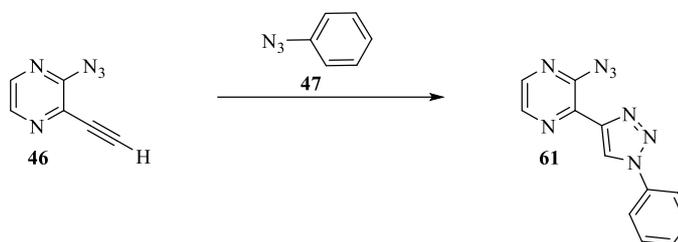


Schéma 89 : Azoturation des isomères de bromopyridine

Ces 14 azotures une fois synthétisés, ont été utilisés dans les réactions de cycloaddition ultérieures.

▪ Optimisation de l'étape de cycloaddition en utilisant l'azoture de phényle **47**

Dans un premier temps, une réaction modèle de la cycloaddition [3+2] a été étudiée et optimisée avec l'utilisation de l'azoture de phényle **47**.



Entrée	47	[Cu]	NaAsc	Solvant	T (°C)	Temps	η (61)	Protocole
1	3 eq	CuSO ₄ ·5H ₂ O (2% mol)	1 eq	^t BuOH/H ₂ O (1:2)	25	46 h	37%	<i>Chem. Eur. J.</i> 22 , 18887 (2016)
2	2,1 eq	CuSO ₄ ·5H ₂ O (20% mol)	0,5 eq	^t BuOH/H ₂ O (1:1)	25	48 h	13%	<i>Inorg. Chem.</i> 54 , 1588 (2015)
3	1,75 eq	CuI (20% mol)	-	ACN	85	4,5 h	32%	<i>Chem. Eur. J.</i> 18 , 1419 (2012)
4	10 eq	CuI (4% mol)	-	^t BuOH/H ₂ O (1:2)	80	1 h	36%	<i>PCT. Int. Appl.</i> 2015162459
5	3 eq	CuI (4% mol)	-	^t BuOH/H ₂ O (1:2)	25	48 h	55%	

Tableau 18 : Optimisation de la réaction de cycloaddition sur l'azido-phényle **47**

Des premières conditions ont été appliquées au composé **46** en présence de cet azoture **47**, de 2% mol de sulfate de cuivre pentahydraté, d'ascorbate de sodium, dans un mélange *tert*-butanol/eau (1:2). Lorsque le milieu est agité à température ambiante pendant 46 h, le produit de départ **46** est consommé entièrement et le composé **61** a été obtenu à hauteur de 37% (Tableau 18, entrée 1). Le faible rendement s'explique par de la dégradation formée, ainsi que la réduction partielle de l'azoture **61** en amine correspondante (cf composé **40**). Cette réduction proviendrait de la présence de cuivre dans le milieu.¹²³

La charge de cuivre a été augmentée à 20% mol afin de favoriser la formation du 1,2,3-triazole en accélérant le temps de réaction. Néanmoins, après 48 h de réaction à température ambiante, de la dégradation a été observée et seulement 13% de composé souhaité a été isolé (Tableau 18, entrée 2). L'acétonitrile étant également un solvant usuel pour cette transformation, un test a été effectué à reflux dans ce solvant en présence de 20% mol de d'iodure de cuivre, mais le produit souhaité a été isolé avec un rendement moindre de 32% (Tableau 18, entrée 3).

La réaction a ensuite été testée à reflux dans le mélange ^tBuOH/H₂O avec une quantité plus faible de 4% mol de CuI, mais le rendement est similaire à celui obtenu avec les conditions de l'entrée 1 (Tableau 18, entrée 4).

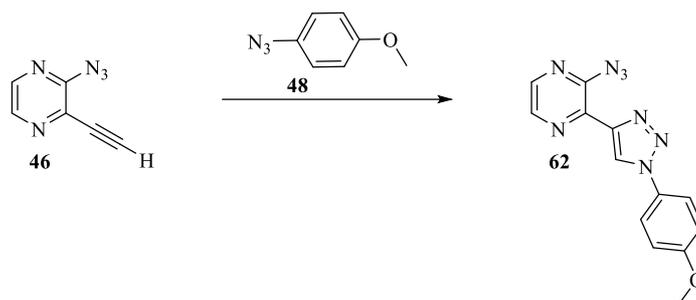
Pour minimiser la dégradation dans le mélange *tert*-butanol/eau, la réaction a ensuite été faite à température ambiante, en présence de 4% mol de CuI et en diminuant la quantité d'azoture de phényle. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 55% (Tableau 18, entrée 5).

Au vu de ces faibles rendements avec cet azoture spécifiquement, cette réaction de cycloaddition a été testée sur d'autres azotures afin de voir si cela est dû à l'azoture de phényle ou si c'est cela est dû au substrat **46**.

¹²³ Siva P. Facile Reduction of Azides with Sodium Borohydride/Copper (II) Sulphate System. *Synthetic Communications* **24**, 549-555 (1994)

▪ Essais sur des azotures aromatiques para-substitués

Dans un deuxième temps, nous avons considéré des azotures portant des phényles para-substitués. Le composé **46** a été testé dans différentes conditions lors de cette réaction de cycloaddition en présence d'azoture d'anisole **48**. Ainsi, en utilisant certaines conditions précédentes, le produit **62** a été obtenu à hauteur de 26% en présence de 2% mol de cuivre pentahydraté après 45 h de réaction (Tableau 19, entrée 1). La source de cuivre a été remplacé par de l'iode de cuivre, et la température a été augmentée à 80°C, donnant le dérivé **62** avec un rendement de 37% (Tableau 19, entrée 2). Puis, en augmentant à 20% mol d'iode de cuivre dans l'acétonitrile, le produit a été isolé avec un rendement 46% après 2 h à reflux (Tableau 19, entrée 3).



Entrée	48	[Cu]	NaAsc	Solvant	T (°C)	Temps	η (62)	Protocole
1	3 eq	CuSO ₄ ·5H ₂ O (2% mol)	1 eq	^t BuOH/H ₂ O (1:2)	25	45 h	26%	Chem. Eur. J. 22 , 18887 (2016)
2	10 eq	CuI (4% mol)	-	^t BuOH/H ₂ O (1:2)	80	2 h	37%	<i>PCT. Int. Appl.</i> 2015162459
3	2 eq	CuI (20% mol)	-	ACN	85	2 h	46%	<i>Chem. Eur. J.</i> 18 , 1419 (2012)

Tableau 19 : Essais de la réaction de cycloaddition en présence d'azoture d'anisole **48**

L'azoture **49** avec un groupement électroattracteur -CF₃- a aussi été utilisé dans cette étape, en présence de 4% mol d'iode de cuivre, et le composé **63** a été isolé à hauteur de 38% (Schéma 90).

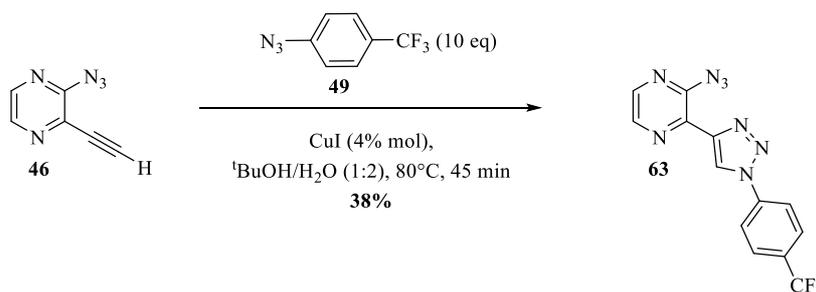


Schéma 90 : Réaction de cycloaddition en présence de l'azoture **49**

Face à ces résultats mitigés nous avons émis l'hypothèse que les dérivés aromatiques présentent une réactivité particulière, et ne nous permettent pas d'isoler les produits souhaités avec un rendement acceptable pour la réaction de cycloaddition. C'est ainsi que nous avons décidé de tester cette cycloaddition avec des azotures aliphatiques afin de conclure quant à l'hypothèse proposée.

▪ Introduction de groupements aliphatiques

Nous nous sommes servis de l'azoture **50** portant un ester méthylique afin d'isoler le produit correspondant **64** avec un très bon rendement de 71%. La réaction a ensuite été appliquée aux azotures **52** et **53**. Ainsi, les produits désirés **65** et **66** ont été isolés avec des rendements modestes de 35% et de 36% (Schéma 91).

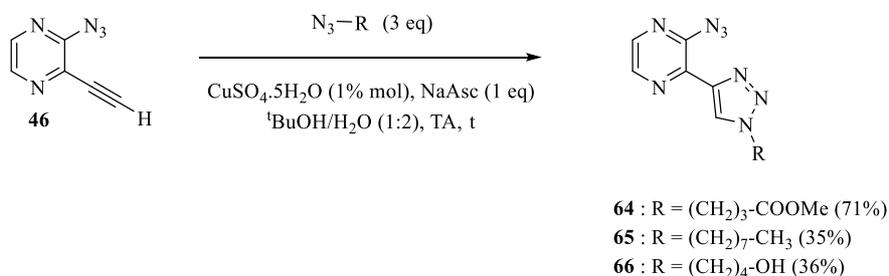


Schéma 91 : Réaction de cycloaddition avec différents groupements en présence de sulfate de cuivre

Les résultats montrent que quelque soit la nature de l'azoture, le rendement de cycloaddition reste faible à l'exception de l'azoture **50**. Pour expliquer ce bon rendement, nous avons émis l'hypothèse que le carbonyle de l'ester jouerait un rôle de préactivation afin de faciliter la coordination de l'azoture sur l'atome de cuivre [Cu]^b, et favoriserait la formation du 1,2,3-triazole (Figure 51).

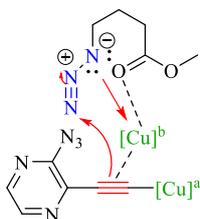


Figure 51 : Activation par le carbonyle

Après plusieurs optimisations sur l'étape de cycloaddition, les différents produits (aromatiques et aliphatiques) ont été isolés avec des faibles rendements de l'ordre de 40%, qui pourraient être expliqués par la présence d'un azoture et d'un alcyne au sein du même précurseur **46**. En effet, ces deux substituants pourraient peut-être générer un homocouplage intermoléculaire entre deux molécules **46**. De plus, de la dégradation a été observée et le 1,2,3-triazole désiré a montré une réduction partielle de l'azoture en amine.

Ce sont pour ces raisons que cette étape de cycloaddition sera envisagée avant l'introduction de l'azoture sur la pyrazine.

Entrée	Réactif	Solvant	T (°C)	Temps	η (68)
1	TBAF (1M dans THF) (1 eq)	THF	25	5 min	50%
2	NH ₃ (7M dans MeOH)	MeOH	0	1 h	80%

Tableau 20 : Déprotection du composé **67**

▪ Réaction de cycloaddition

Une fois le précurseur **68** en mains, un test de cycloaddition a été effectué avec deux équivalents d'azoture de phényle, de l'iodure de cuivre catalytique dans un mélange *tert*-butanol/eau à 80°C. Le produit désiré **69** est isolé avec un très bon rendement de 76% (Schéma 94). Nous pouvons en déduire que le faible rendement de 36% obtenu précédemment avec son analogue azoturé (Tableau 18, entrée 4) est clairement dû à la présence de la fonction azoturée.

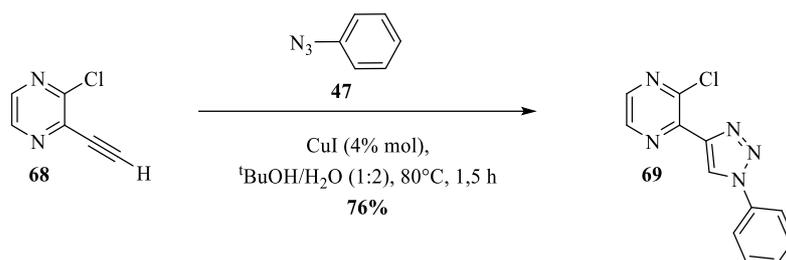


Schéma 94 : Réaction de cycloaddition de l'azoture de phényle sur le composé **68**

Face à ce résultat encourageant, ces conditions ont été gardées et ont été appliquées aux différents azotures en présence du produit **68**. Ainsi les produits souhaités **69-80** ont été obtenus avec des très bon rendements allant de 39% à 91% (Schéma 95).

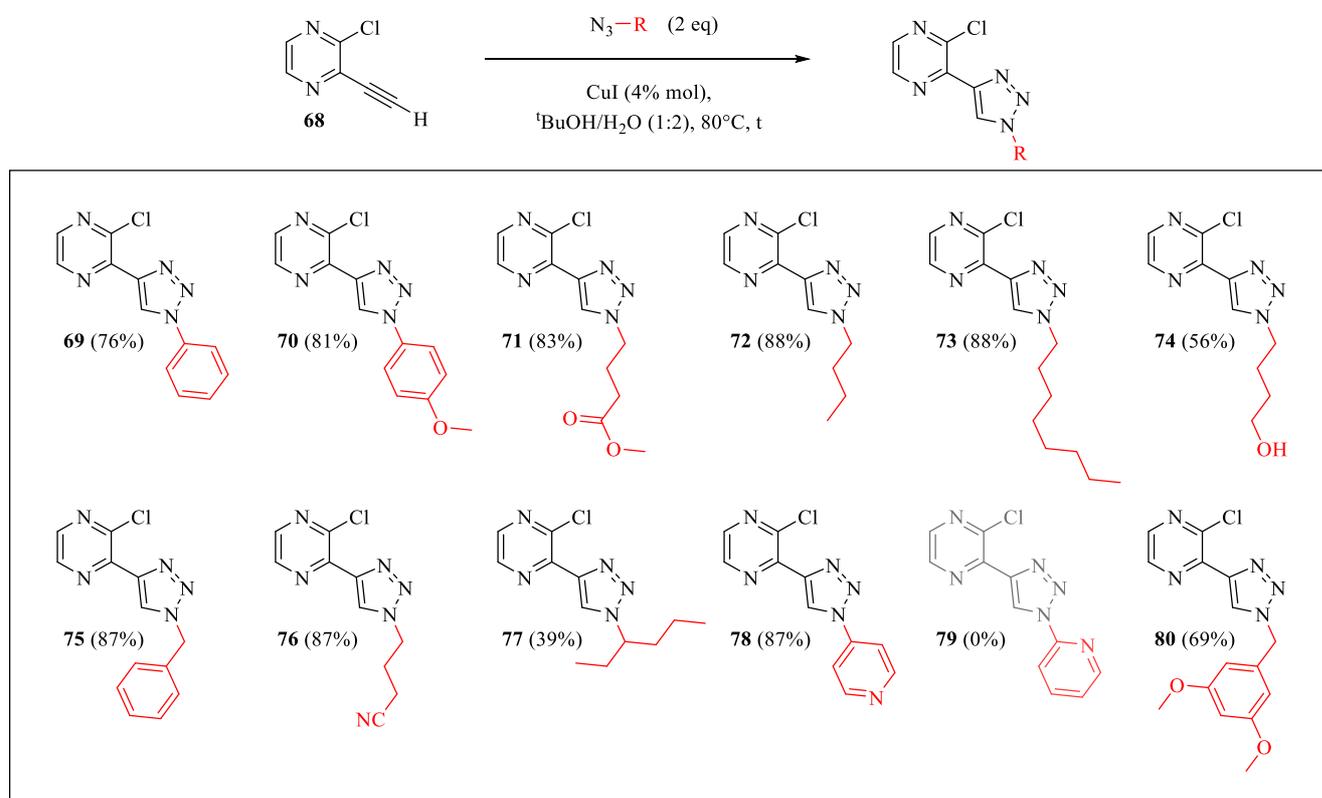


Schéma 95 : Réaction de cycloaddition appliquée au précurseur chloré **68**

Cette réaction a toléré différents substituants tels que des longues chaînes ramifiées, des groupements électrodonneurs, électroattracteurs, des aromatiques, et hétéroaromatiques.

Néanmoins, nous avons remarqué que le composé **74** a été obtenu avec un rendement plus faible. Nous avons émis l'hypothèse d'une compétition entre la réaction de cycloaddition et la S_NAr de l'alcool **53** sur le composé **68** (au niveau du carbone portant l'atome de chlore).

Afin de minimiser cette compétition, l'alcool **53** a été protégé afin de donner le composé **54** (Schéma 87).

Ainsi, la réaction de cycloaddition a été réalisée dans les mêmes conditions (Schéma 96). Même si le triazole portant la fonction OTBDMS n'a pas été observé, le composé **74** a été obtenu avec un rendement amélioré de 70%.

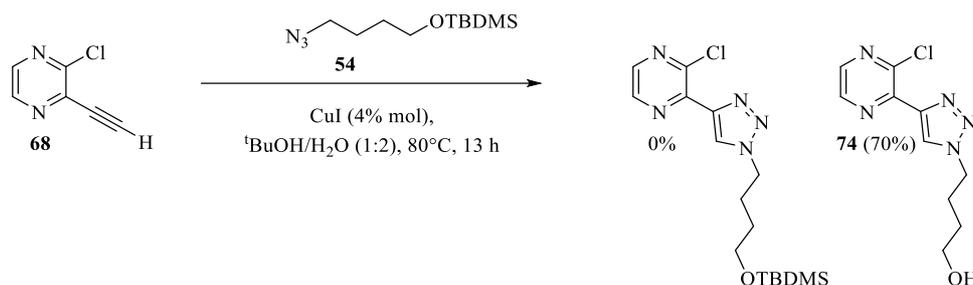


Schéma 96 : Réaction de cycloaddition en présence de l'azoture **54**

Nous avons aussi constaté que cette réaction ne fonctionne pas sur l'isomère 2-azidopyridine. Effectivement, aucune conversion du produit de départ **68** n'a été observée dans le but d'obtenir le composé **79** portant le groupement 2-pyridine.

Dans la littérature, des conditions expérimentales de cycloaddition ont été testées sur un système hétéroaromatique pyridinique avec un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile.¹²⁵ Nous avons donc adapté ces conditions à notre substrat pyrazinique. La réaction de cycloaddition a donc été testée en présence d'une source de cuivre à température ambiante. Ici, le produit de départ **68** a été entièrement consommé pour donner le dimère **81** issu du couplage de « Glaser » avec un rendement de 16% (Schéma 97).

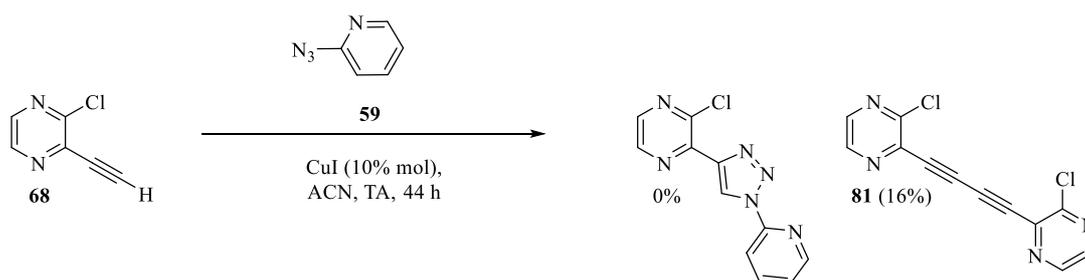


Schéma 97 : Homocouplage de Glaser

Cette absence de réaction de cycloaddition est dû à l'azoture utilisé. En effet, le composé 2-azidopyridine peut être en équilibre tautomérique avec sa forme tétrazole (Figure 52), sachant que cet équilibre peut être influencé par la nature du solvant et la température. Après recherche dans la littérature, les basses températures et les solvants polaires favorisent la forme tétrazole tandis que les

¹²⁵ Bonnet C. S. *et al.* Pyridine-Based Lanthanide Complexes Combining MRI and NIR Luminescence Activities**. *Chemistry: A European Journal* **18**, 1419-1431 (2012)

hautes températures et solvants apolaires favorisent la forme azoture.¹²⁶ Ceci explique que le composé **59** sous forme tétrazole ne réagit pas avec l'alcyne **68**.

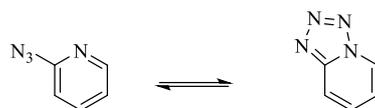


Figure 52 : Equilibre tautomérique du composé 2-azidopyridine

Des conditions expérimentales de la littérature ont été appliquées à ce produit, en présence de solvant apolaire tel que le toluène, avec une source de cuivre ($\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$) et de ligand (TBTA) à 90°C ¹¹¹ (Schéma 98). Le produit souhaité **79** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 60%.

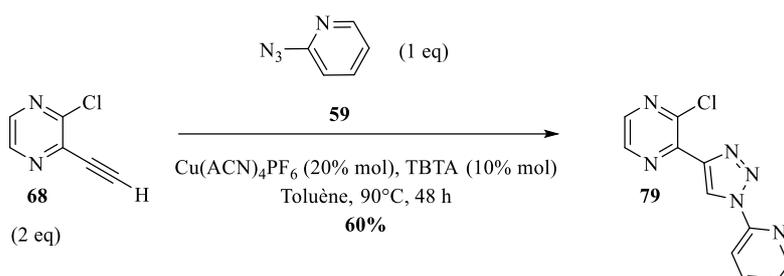


Schéma 98 : Réaction de cycloaddition appliquée au composé 2-azidopyridine en milieu apolaire

Ici, l'utilisation du ligand tris(benzyltriaazolylamine) TBTA (Figure 53) a des effets positifs sur la réaction de CuAAC, puisqu'il a la capacité de stabiliser le degré d'oxydation (+I) du cuivre. Des études ont été réalisées, en comparant la stabilité des complexes $\text{Cu}(\text{+II})\text{-TBTA}$ et $\text{Cu}(\text{+I})\text{-TBTA}$.¹²⁷ Les analyses de voltampérométrie cyclique ont montré que le complexe $\text{Cu}(\text{+II})\text{-TBTA}$ subit une réaction réversible très rapide, suggérant une meilleure stabilité de la part du cuivre au degré d'oxydation (+I). La diffraction des rayons X montre que deux atomes de $\text{Cu}(\text{+I})$ adopte une géométrie tétraédrique déformée, avec 3 liaisons aux atomes N1, N4 et N10 d'une molécule de TBTA (Figure 53 et Figure 54). La 4^{ème} liaison s'établit avec l'atome N7 provenant d'une autre molécule de TBTA.

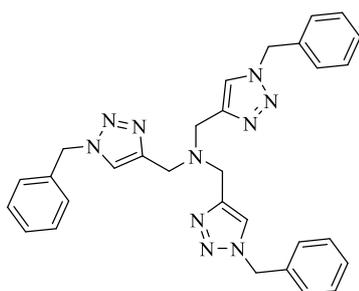


Figure 53 : Structure du TBTA

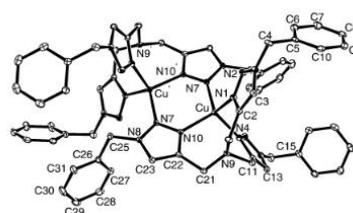


Figure 54 : Structure cristalline du complexe $\text{Cu}(\text{I})\text{-TBTA}$

¹²⁶ Ranfeng S. *et al.* Pyridine-phosphinimine ligand-accelerated $\text{Cu}(\text{I})$ -catalyzed azide-alkyne cycloaddition for preparation of 1-(pyridin-2-yl)-1,2,3-triazole derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* **12**, 5954-5963 (2014)

¹²⁷ Donnelly P. S *et al.* 'Click' cycloaddition catalysts: copper(I) and copper(II)tris(triazolylmethyl)amine complexes. *Chemical Communications* 2459-2461 (2008)

Une fois les dérivés chlorés isolés, l'idée était de synthétiser les azotures correspondants. Deux méthodes étaient possibles : 1) S_NAr de l'hydrazine, suivie d'une diazotation 2) introduction de l'azoture de sodium.

- **Obtention des azotures par diazotation**

Nous avons considéré la première méthode qui permet de préparer les azotures à partir des composés chlorés par S_NAr de l'hydrazine suivie d'une diazotation.

Série aromatique

Des réactions de S_NAr ont été menées à bien sur les composés portant des groupements aromatiques. Ainsi, en présence d'hydrazine monohydraté, les molécules souhaitées **82** et **83** ont été obtenues après précipitation avec des rendements respectifs de 83% et 61% (Schéma 99). Une étape de diazotation a ensuite été effectuée par ajout de nitrite de sodium afin d'obtenir les azotures correspondants **61** et **62**.

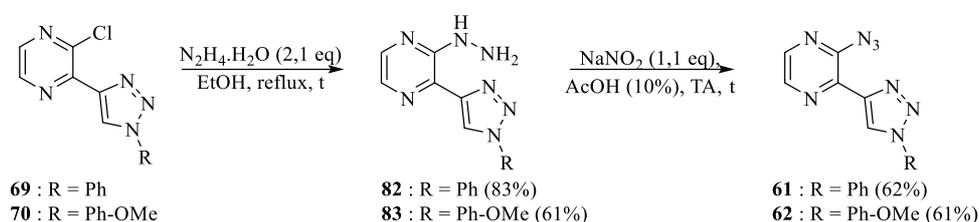


Schéma 99 : Synthèse des azotures par diazotation

Série aliphatique

L'hydrazine monohydratée a également été introduite sur des précurseurs portant des chaînes aliphatiques.

La molécule **73** a donc été engagée avec les conditions précédemment utilisées. Contrairement aux réactions précédentes, ici le produit de départ était toujours présent après 24 h de réaction. La réaction a donc été agitée pendant 5 jours, conduisant à un produit non désiré **84** avec un rendement de 45% (Schéma 100).

Après analyse par spectroscopie de masse et RMN ¹H qui indique la présence de 4 protons aromatiques, nous en avons déduit qu'il s'agissait du produit de déhalogénéation.

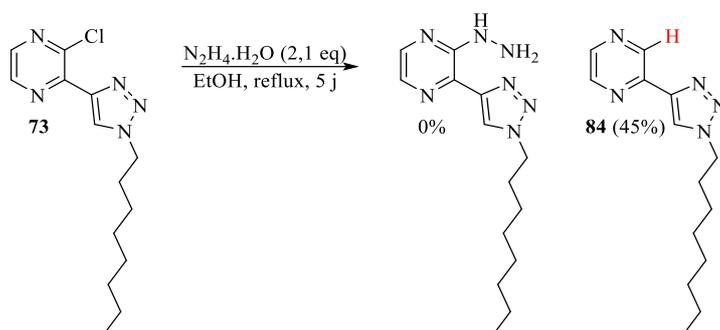


Schéma 100 : Déhalogénéation du produit **73**

Ce processus peut s'expliquer par la présence d'hydrazine en milieu protique. En effet, après recherche dans la littérature, il a été montré que les dérivés halogénés subissent des réactions de type « Wolff-Kishner ».

Thielepape a étudié la réactivité du noyau « lépidine » (Schéma 101). Ainsi, il a pu mettre en évidence la déhalogénéation¹²⁸ du produit **A** en présence d'hydrazine et de base pour donner le produit lépidine. Il a fait réagir le composé 2-chlorolépidine **A** avec l'hydrazine pour former l'hydrazone **B**. Puis par chauffage à 230°C en présence d'hydroxyde de potassium, la lépidine est isolée avec un rendement de 30%.

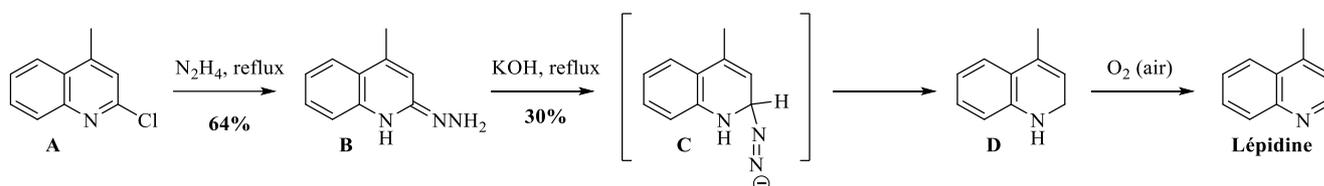


Schéma 101 : Synthèse de la lépidine à partir du dérivé chloré **A**

Les mêmes résultats ont été obtenus avec les substrats analogues **74** et **75**, donnant les produits **85** et **86** avec des rendements respectifs de 34% et 27% (Schéma 102).

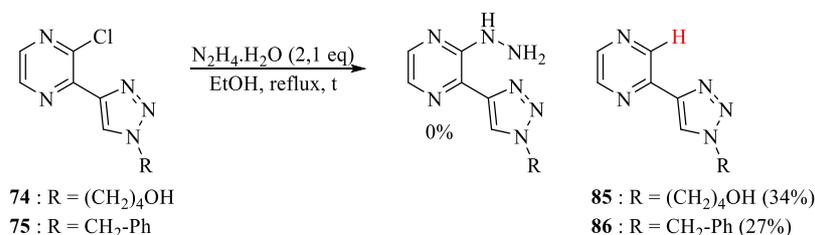


Schéma 102 : Déhalogénéation des produits **74** et **75**

Ainsi, nous avons constaté une différence de réactivité entre les dérivés aromatiques qui n'ont pas donné lieu à des réactions de déhalogénéation contrairement aux dérivés aliphatiques. Néanmoins, ces réactions de déhalogénéation ont été observées en l'absence de base. Afin d'expliquer cette déprotonation, nous pouvons imaginer la formation de l'hydrazone, qui serait déprotonnée de façon intermoléculaire par le produit de départ (**73-75**) après délocalisation des électrons (Schéma 103).

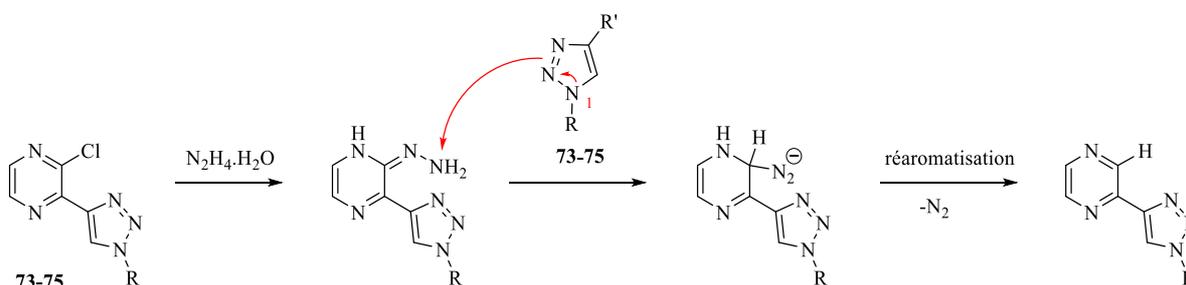


Schéma 103 : Mécanisme proposé pour les composés aliphatiques

¹²⁸ Thielepape E. Erweiterung und Ausbau der Kishner-Wolffschen Reduktionsmethode. (I. [vorl&uflge] Mitteilung.). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **55**, 136-138 (1922)

Ce phénomène non observé avec les composés aromatiques pourrait s'expliquer par la délocalisation du doublet non liant de l'azote N1 au sein du cycle aromatique (Figure 55), rendant impossible la déprotonation intermoléculaire.

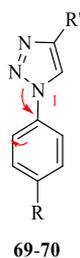


Figure 55 : Délocalisation des électrons au sein des composés aromatiques

Afin de minimiser ce phénomène, nous avons essayé de répéter cette réaction en changeant la nature du solvant. Nous avons considéré un solvant polaire aprotique tel que le DMSO. Malheureusement, seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée après 2 h de réaction (Schéma 104).

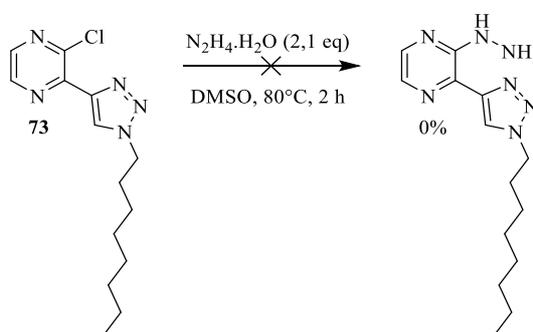


Schéma 104 : Introduction de l'hydrazine en milieu polaire aprotique

Face à ces résultats, nous avons décidé de reconsidérer la stratégie de synthèse des azotures en nous focalisant sur la deuxième approche, qui consiste à les obtenir par introduction d'azoture de sodium.

- **Obtention des azotures par action de NaN_3**

L'introduction de l'azoture de sodium a été considéré avec des conditions de couplage de Ullmann^{III}, testées sur le composé **72**. Néanmoins, un mélange de produits a été obtenu : l'azoture souhaité **87** avec un rendement de 19%, ainsi que l'amine **88** obtenue avec un rendement de 42%. Ce dernier proviendrait de la réduction partielle de **87** par le CuI (Schéma 105).

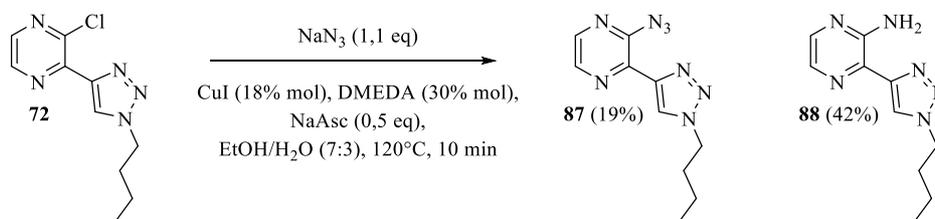


Schéma 105 : Azoturation par action de NaN_3 par couplage de type « Ullmann »

Le composé **88** a été caractérisé entièrement dans le but de faire un test de cyclisation oxydante par voie amine (voir « obtention des tricycles par voie amine », page 51), mais aucune conversion du produit de départ n'a également été observée.

Face à ce problème de réduction, la réaction de S_NAr par action d'azoture de sodium a été envisagée. Ainsi, dans le DMSO et à 70°C, le produit **87** a été obtenu à hauteur de 72% (Schéma 106).

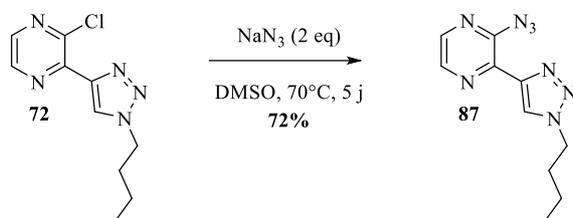


Schéma 106 : Azoturation du dérivé chloré **72** par S_NAr

Une exemplification a donc été faite sur les composés chlorés **69** à **80** avec ce protocole permettant d'obtenir 10 composés (Schéma 107). Les deux isomères de la pyridine **91a** et **91b** n'ont pas été obtenus à cause de la faible solubilité des produits de départ, et ce, malgré la polarité du solvant utilisé ainsi que le chauffage à 70°C.

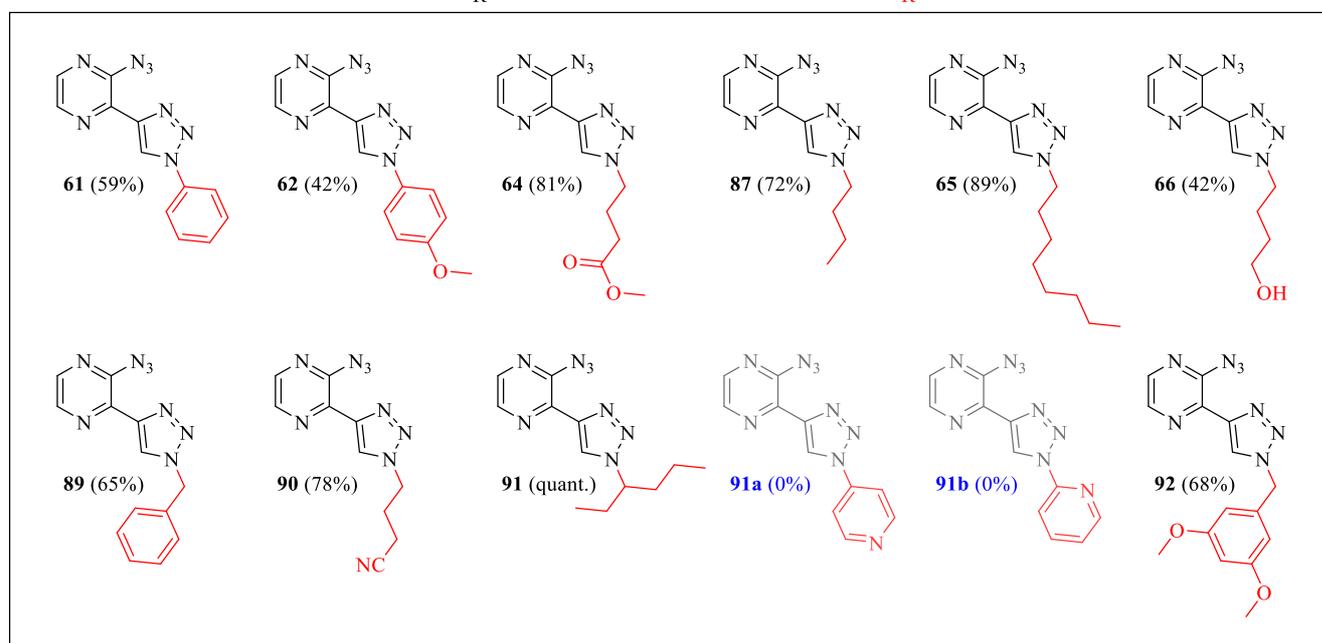
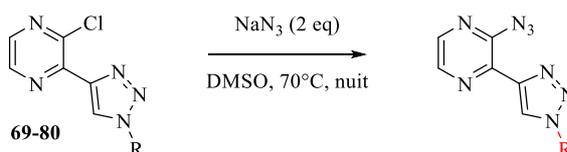


Schéma 107 : Exemple de la réaction d'azoturation

Une fois ces azotures en mains, l'étape ultérieure (et dernière étape) consiste à synthétiser les tétrazapentalènes *via* un processus de cyclisation par thermolyse.

- Cyclisation par thermolyse

Thermolyse par chauffage classique

Les conditions de thermolyse ont été appliquées sur un substrat portant un groupement phényle. Ainsi, à 165 °C pendant 15 min, et en présence de *o*-dichlorobenzène, le dérivé aromatique **61** a donné le tétrazapentalène **93** avec un rendement de 6% (Schéma 108). Ce faible rendement s'explique par la dégradation du produit de départ et du produit d'arrivée à cette température, mais également la formation de l'analogue aminé, provenant probablement de l'ouverture cycle tétrazapentalène.

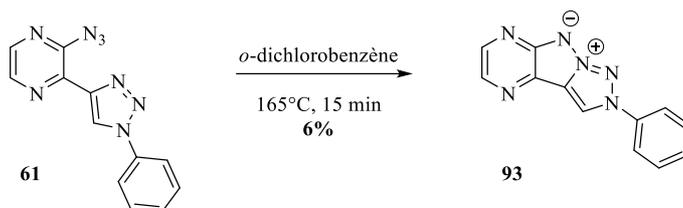


Schéma 108 : Synthèse du composé **93** par thermolyse

L'azoture de départ et le tétrazapentalène final peuvent être différenciés aisément par CCM (différence de polarité marquée, et couleur fluorescente bleu pour le produit d'arrivée à 365 nm), mais également par RMN ¹H. Même s'ils possèdent le même nombre d'hydrogènes, leur déplacement chimique est bien différent. De plus, en considérant l'intermédiaire **61**, la constante de couplage des hydrogènes pyraziniques sont de 4,6 Hz alors qu'elle n'est que de 2,4 Hz pour celle du composé cyclisé **93** (Figure 56).

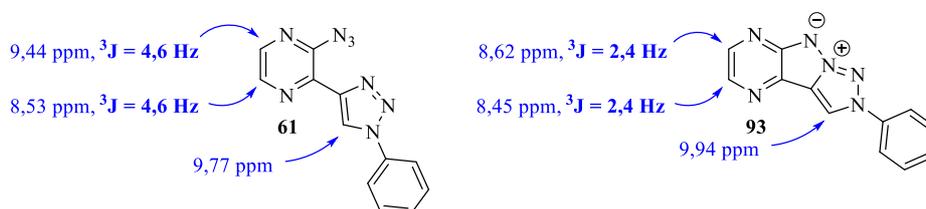


Figure 56 : Signaux caractéristiques des composés **61** et **93**

Pour se rendre compte de la dégradation de ce motif tétrazapentalène, le composé **93** a été chauffé à 165°C dans l'*o*-dichlorobenzène dans le but d'étudier sa stabilité thermique. Après 2 h de chauffage, on observe effectivement la dégradation partielle de ce produit, mais également l'apparition de l'analogue aminé **40** (Schéma 109).

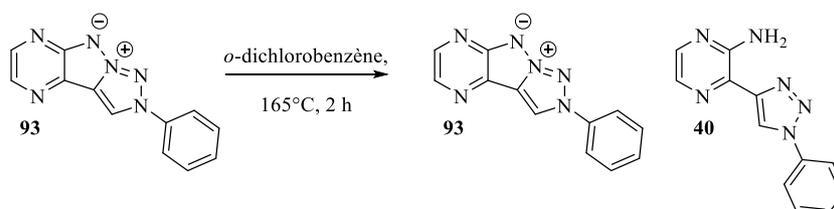


Schéma 109 : Test de stabilité du composé **93**

Influence du micro-ondes

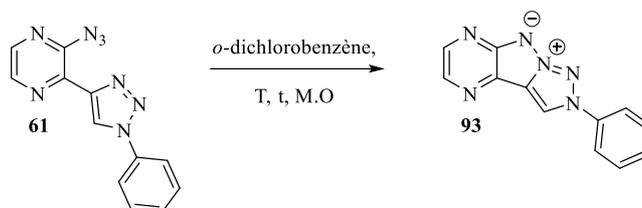
Afin de minimiser la dégradation du tétrazapentalène **93**, nous avons opté pour un chauffage plus rapide avec l'utilisation du micro-ondes en diminuant le temps de réaction.

La réaction de thermolyse a donc été testée dans l'*o*-dichlorobenzène mais aucune conversion du produit **61** n'a été observée à 130°C pendant 10 min. La réaction a été répétée deux fois, mais aucun produit ne s'est formé après 3 cycles de 10 min, et 66% du produit de départ **61** a été récupéré après colonne (Tableau 21, entrée 1).

La température a ensuite été augmentée à 165°C, et la réaction a été agitée pendant 10 min. Le produit d'intérêt a été obtenu à hauteur de 10% mais de la dégradation a également été observée (Tableau 21, entrée 2).

La réaction a donc été chauffée à la même température avec un temps réduit à 2 min, donnant le produit **93** avec 12% de rendement, et 68% du produit de départ a été récupéré après colonne (Tableau 21, entrée 3).

La température a ensuite été augmentée à 185°C, et la réaction a été agitée pendant 2 min, donnant le produit **93** avec 7% de rendement, et 26% du produit de départ **61** a été récupéré après colonne (Tableau 21, entrée 4). La température élevée a effectivement montré une dégradation plus importante du produit de départ. La température de 165°C a ensuite été gardée comme référence, et le temps de réaction a été augmenté à 4 min, donnant un mélange de produits et également le produit d'intérêt avec 20% pour rendement (Tableau 21, entrée 5).



Entrée	T (°C)	Temps	% (61) après colonne	η (93)
1	130	3x10 min	66	-
2	165	10 min	-	10%
3	165	2 min	68	12%
4	185	2 min	26	7%
5	165	4 min	Mélange	20%

Tableau 21 : Optimisation de la réaction de thermolyse appliquée au micro-ondes

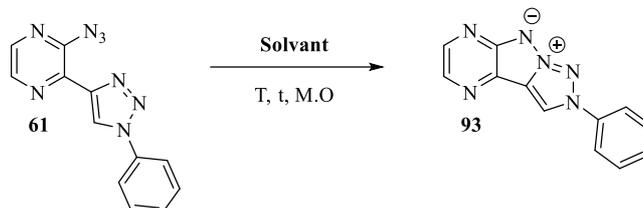
Après avoir testé différentes conditions de temps et de températures, nous avons choisi d'étudier l'impact du solvant sur cette réaction de thermolyse.

Influence du solvant

La réaction de thermolyse a ensuite été réalisée au micro-ondes en testant des solvants de nature différente. La difficulté de cette réaction réside dans le choix limité de solvants. En effet, la mise en œuvre repose sur des températures élevées. Ce sont pour ces raisons qu'un screening avec quelques solvants différents a été effectué (Tableau 22).

Des solvants polaires aprotiques tels que le N,N-diméthylacétamide et le diméthylsulfoxyde (DMSO) ont été étudiés, mais aucune apparition du produit souhaité n'a été observée (Tableau 22, entrées 1 à 3). Des solvants polaires protiques tels que l'éthanol et l'hexafluoropropan-2-ol (HFIP) ont été utilisés : le produit attendu n'a été observé qu'à l'état de traces sur CCM lors des essais avec l'éthanol (Tableau 22, entrées 4 et 5), et aucune conversion n'a été observée avec l'hexafluoropropan-2-ol (Tableau 22, entrée 6).

Enfin, des solvants apolaires tels que le xylène, le diphenyléther et décaline⁵² ont été testés. Néanmoins, une faible solubilité du produit de départ a provoqué un point chaud sur le tube micro-ondes (Tableau 22, entrées 7 et 8). L'utilisation de la décaline n'a engendré que de la dégradation (Tableau 22, entrée 9).



Entrée	Solvant	T (°C)	Temps	η (93)
1	N,N-diméthylacétamide	165	2 min	-
2	N,N-diméthylacétamide	185	2 min	-
3	DMSO	165	2 min	-
4	EtOH	165	2 min	Traces (CCM)
5	EtOH	165	4 min	Traces (CCM)
6	HFIP	165	2 min	-
7	Xylène	165	2 min	-(a)
8	Diphenyléther	165	2 min	-(a)
9	Décaline (+20 gouttes de ODCB)	165	nuit	-(b)

a : apparition d'un point chaud, b : chauffage thermique classique

Tableau 22 : Influence du solvant sur la réaction de thermolyse

Ainsi, nous pouvons en déduire que l'*o*-dichlorobenzène reste le meilleur solvant, avec les conditions optimisées suivantes : un chauffage à 165°C au micro-ondes pendant 4 min.

Thermolyse appliquée à d'autres substrats aromatiques

Les conditions de thermolyse ont été appliquées sur d'autres substrats aromatiques. Tout d'abord le groupement anisole a été considéré. Ainsi, à 165 °C pendant 7 h, et en présence de *o*-dichlorobenzène, le dérivé aromatique **62** a donné le tétrazapentalène **94** avec un rendement faible de 5% (Schéma 110).

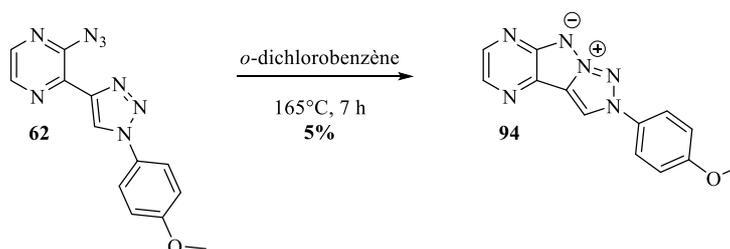


Schéma 110 : Thermolyse appliquée au dérivé portant l'anisole

Nous avons ensuite choisi d'apporter un groupement électroattracteur sur le substituant aromatique avec la présence d'un -CF₃- en para. Le produit **63** a été engagé dans la réaction de thermolyse. Néanmoins, après 25 min d'agitation, aucune apparition du produit **63a** n'a été observée au profit du produit non désiré **63b** avec un rendement de 8% (Schéma 111). L'absence de cyclisation pourrait s'expliquer par le caractère électroattracteur du groupement -CF₃- : ce substituant a un effet électroinductif attracteur (-I), et attirerait les électrons du triazole qui joue le rôle de nucléophile. Ce produit de départ **63** ne sera donc pas considéré pour la suite de l'optimisation.

Entrée	T (°C)	Temps	% (64) après colonne	η (98)
1	165	4 min	86	11%
2	165	3x4 min	mélange	9%
3	165	10 min	mélange	12%
4	145	3x10 min	90	-

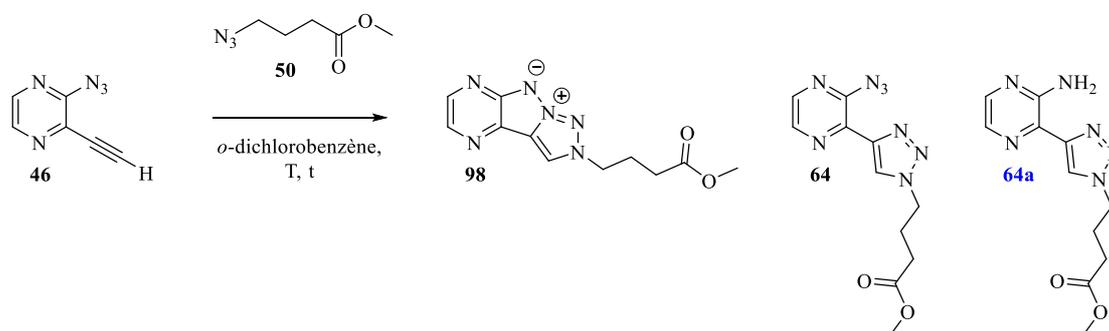
Tableau 23 : Optimisation de la thermolyse appliquée au composé **64**

La première entrée indique le meilleur rendement, avec possibilité de récupérer le produit de départ en vue de resynthétiser le tétrazapentalène par une thermolyse ultérieure.

Les meilleures conditions sur ce substrat sont donc les mêmes conditions développées sur l'analogue aromatique.

Réaction «cascade» Cycloaddition/Thermolyse

Une autre stratégie très intéressante envisage une réaction “cascade” de cycloaddition/thermolyse à partir du produit de départ **46**. En effet, en présence de l'azoture **50**, et en chauffant à 165 °C, nous avons dans l'espoir de former le 1,2,3-triazole qui se transformerait instantanément en tétrazapentalène. Un premier essai a donc été effectué en présence de l'azoture **50**, dans le *o*-dichlorobenzène à 165°C pendant 50 min (Tableau 24, entrée 1). Aucune apparition du tricycle **98** n'a été observée, et les bicycles **64** et **64a** ont été obtenus avec 8% de rendement. Un deuxième chauffage a été effectué à 200°C au micro-ondes, et uniquement le produit **64a** a été formé avec un rendement de 23%. (Tableau 24, entrée 2).



Entrée	T (°C)	Temps	η (98)	η (64)	η (64a)
1	165	50 min	-	8% ^a	8% ^a
2	200 (M.O)	30 min	-	-	23%

(a) : rendement déterminé par RMN ¹H

Tableau 24 : Réaction cascade de cycloaddition/thermolyse

▪ Cyclisation par catalyse métallique

Une autre stratégie a été considérée dans l'espoir d'améliorer le rendement de la cyclisation. Elle repose sur l'utilisation de métaux appliqués à des azotures, afin de générer des espèces métallo-nitrènes, afin d'effectuer une cyclisation intramoléculaire (Schéma 113).

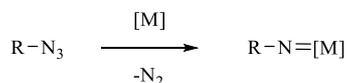


Schéma 113 : Formation d'espèces métallo-nitrènes

Kwart et Khan ont reporté en 1967 la première réaction de transfert d'atome d'azote par catalyse métallique (cuivre), caractérisée par une aziridination d'un azoture sur un alcène¹²⁹ (Schéma 114).

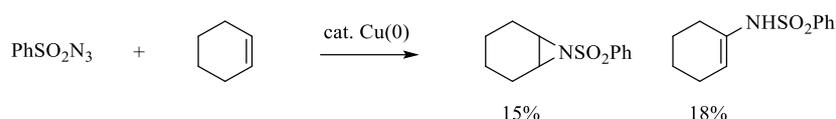
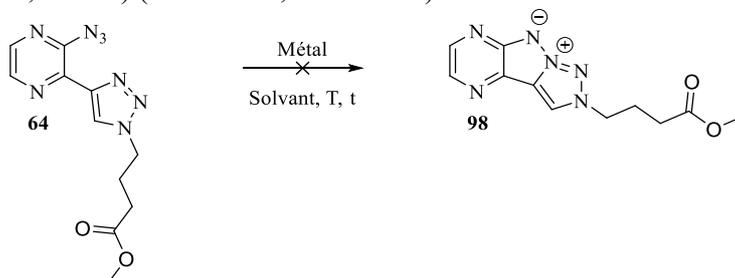


Schéma 114 : Aziridination par catalyse métallique

Par la suite, Migita *et al.* ont décrit la formation d'aziridines à l'aide de réactions catalysées au palladium¹³⁰, et Cenini *et al.* ont utilisé des complexes de ruthénium¹³¹ afin d'accéder à des aziridines. Nous nous sommes inspirés de différentes stratégies d'aziridination et/ou de C-H amination par catalyse métallique pour les adapter à notre système. Ainsi, plusieurs conditions de catalyse ont été testées pour le substrat **64**, mais aucune conversion n'a été observée avec les différents métaux utilisés (« Cu », « Ru », « Fe », « Zn », « Rh ») (Tableau 25, entrées 1-6).



Entrée	Métal (eq)	Solvant	T (°C)	temps	Protocole
1	CuCl (0,1) + NH ₃ .H ₂ O (1)	EtOH	25	45 h	Fauché K. <i>et al.</i> <i>Chem. Commun.</i> (2017)
2	RuCl ₃ (0,05)	DME	85	20 h	Driver T. G. <i>Org. Biomol. Chem.</i> (2010)
3	FeBr ₂ (0,30) + 4 A° MS (150 wt %)	DCM	40	17 h	Driver T. G. <i>Org. Lett.</i> (2008)
4	ZnI ₂ (0,05)	DCM	25	20 h	Driver T. G. <i>Org. Biomol. Chem.</i> (2010)
5	Rh ₂ (O ₂ CC ₃ F ₇) ₄ (5% mol) + 4 A° MS (100 wt %)	Toluène	60	18 h	Driver T. G. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> (2008)
6	Rh ₂ (O ₂ CC ₃ F ₇) ₄ (5% mol)	Toluène	110 (M.O)	1 h	

Tableau 25 : Conditions de catalyse métallique appliquées à la cyclisation N-N

¹²⁹ Kwart H. & Khan A. A. Copper-Catalyzed Decomposition of Benzenesulfonyl Azide in Cyclohexene Solution. *Journal of the American Chemical Society* **89**, 1951-1953 (1967)

¹³⁰ Migita T. *et al.* Nitrene-Transfer Reaction between Azide and Unsaturated Ether in the Presence of Pd(II) Catalyst. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **61**, 931-938 (1988)

¹³¹ Cenini S. *et al.* Catalytic amination of unsaturated hydrocarbons: reactions of *p*-nitrophenylazide with alkenes catalysed by metallo-porphyrins. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **137**, 135-146 (1999)

Une autre condition de catalyse a été appliquée au produit **64** en présence de bromure de fer(+I) dans le toluène. Après 7 h de chauffage à 120°C, le produit **64a** a été observé et isolé avec un rendement de 40% (Schéma 115).

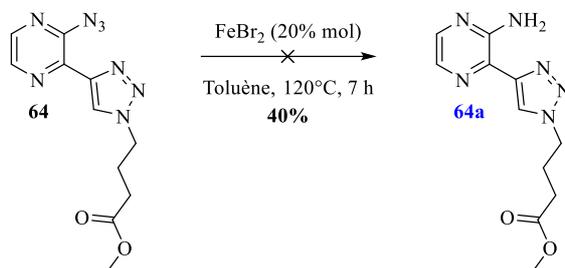


Schéma 115 : Obtention de l'analogue aminé **64a**

La catalyse métallique étant infructueuse sur nos substrats, nous nous sommes focalisés sur les meilleures conditions obtenues lors de cette cyclisation, à savoir le chauffage à 165 °C au micro-ondes pendant 4 min.

▪ Généralisation des tricycles à base 1,2,6,6a-tétrazapentalènes

La généralisation de la synthèse de ces tétrazapentalènes a été effectuée avec les meilleures conditions développées précédemment : 165 °C au micro-ondes pendant 4 min (Tableau 21, entrée 5). Nous avons donc synthétisé dix nouvelles molécules portant différents groupements tels que des chaînes aliphatiques (comportant parfois des substituants électroattracteurs), des aromatiques (avec des substituants électrodonneurs) avec des rendements allant de 5% à 20% (Schéma 116).

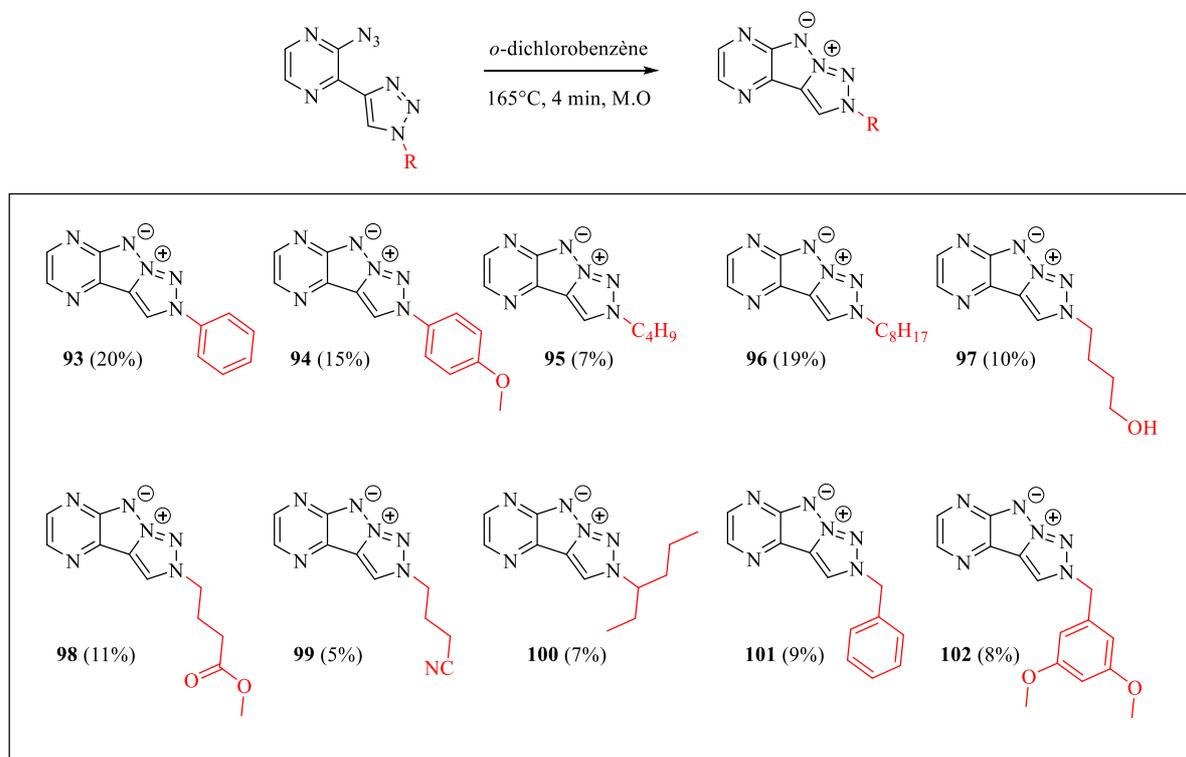
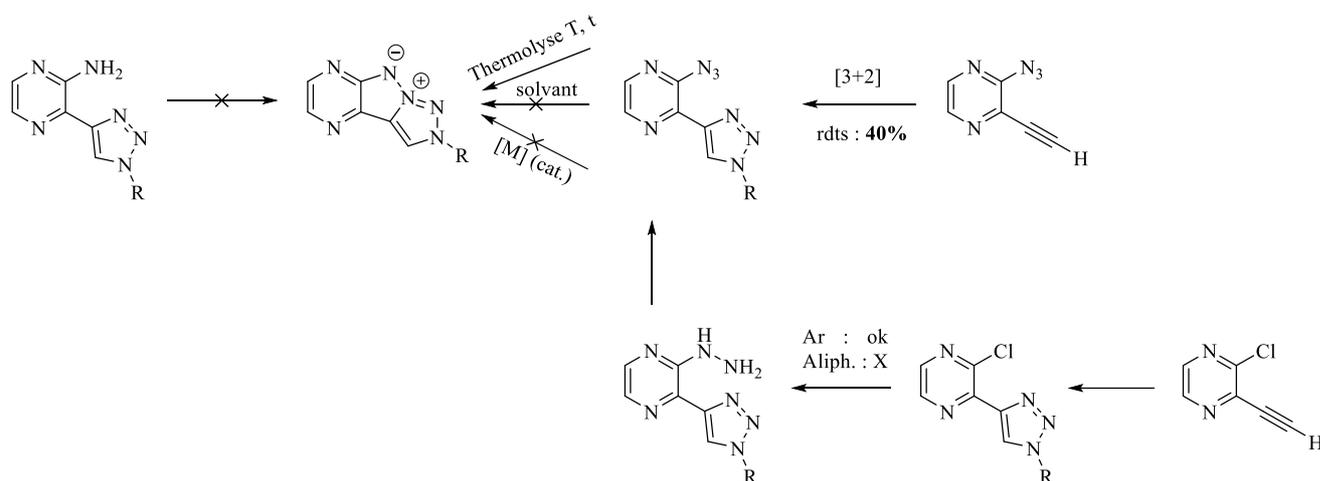


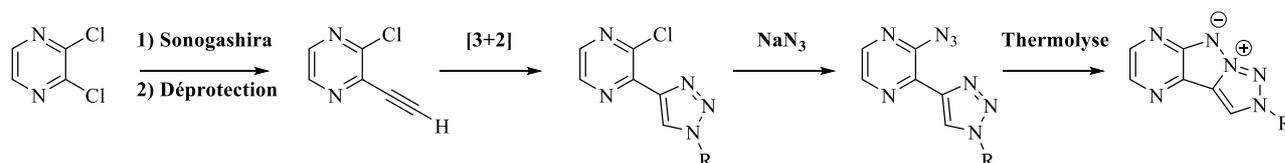
Schéma 116 : Elaboration de la nouvelle famille de tétrazapentalènes

Conclusion et perspectives

La synthèse des 1,2,6,6a-tétrazapentalènes fusionnés à une pyrazine a été envisagée selon diverses stratégies de synthèse résumées ci-dessous. Ainsi la méthode de cyclisation oxydante d'amines hétéroaromatiques n'a pas fonctionné et a redirigé notre stratégie en considérant la deuxième voie de synthèse des tricycles par thermolyse d'azotures. Néanmoins, plusieurs problèmes ont été rencontrés lors de cette voie de synthèse.



Ainsi la stratégie retenue a été la synthèse de ces tricycles (représentée ci-dessous) en cinq étapes à partir de la 2,3-dichloropyrazine commerciale :



Les dix tétrazapentalènes ont donc été synthétisés en cinq étapes avec des rendements globaux allant de 1 à 7% (Figure 57).

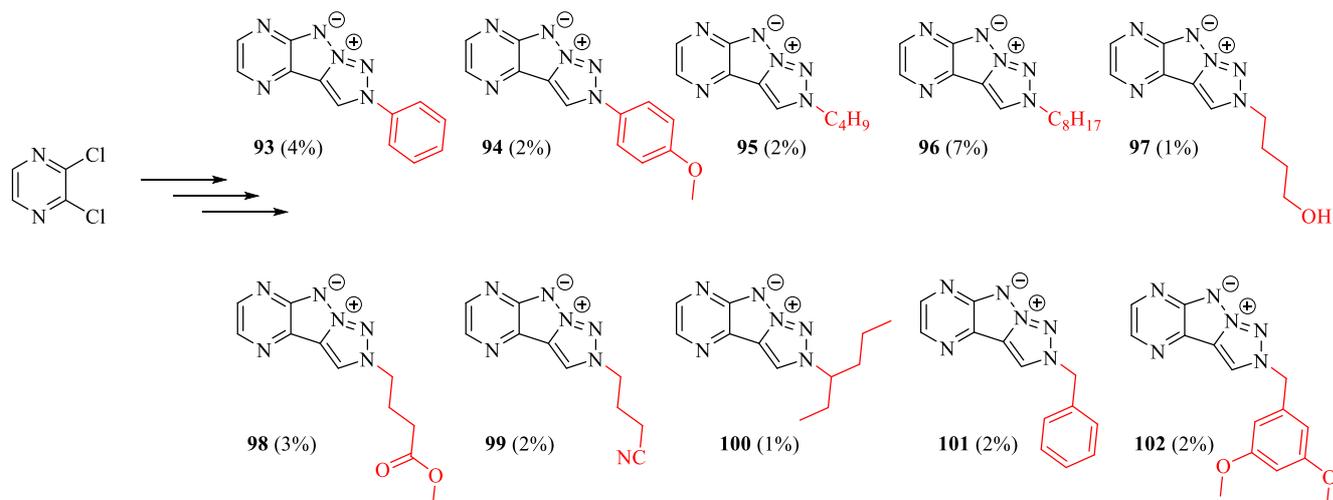


Figure 57 : Obtention des tétrazapentalènes

Nous pourrions envisager d'effectuer des tests de photochimie sur l'étape finale de formation de tétrazapentalènes afin d'accroître le rendement. Pour ce faire, diverses longueurs d'onde d'excitation pourraient être considérées afin de voir l'impact sur les intermédiaires bicycliques portant la fonction azoture.

Diverses réactions pourraient être envisagées sur ces molécules finales afin d'élargir la diversité moléculaire :

- Des réactions de réduction : la molécule **98** portant l'ester pourrait être réduite en présence de DIBAL-H par exemple, afin d'obtenir l'aldéhyde correspondant. Le composé **99** portant la fonction nitrile permettrait de mener à une amine. Ces nouvelles fonctionnalisations seraient intéressantes afin d'effectuer ultérieurement des réactions telles que des couplages peptidiques.
- Des réactions d'oxydation : Le composé **97** pourrait être testée dans les conditions de Jones pour synthétiser l'aldéhyde et/ou l'acide carboxylique en vue de faire également des réactions de couplages peptidiques.
- Des réactions de déprotection : Les groupements méthoxy des composés **94** et **102** pourraient être déprotégés, afin d'obtenir des groupements OH qui serviraient de point d'ancrage dans des réactions ultérieures.

Les données spectroscopiques de fluorescence de ces molécules seront analysées et exploitées dans la partie 4 « Analyses spectrophotométriques ».

Partie 4 : Analyses spectrophotométriques

Les molécules dérivées de triazapentalènes précédemment décrites possèdent des propriétés de fluorescence. Ainsi, leurs caractéristiques spectrophotométriques seront présentées dans cette partie.

Chapitre 1 : Notions théoriques de fluorescence

Nous verrons dans un premier temps le phénomène d'électroluminescence en distinguant les notions de fluorescence et de phosphorescence. Dans un deuxième temps, nous énumérerons les différentes caractéristiques d'une molécule fluorescente, suivies des analyses spectrophotométriques à l'état liquide des molécules synthétisées lors de ces travaux de thèse.

1) Introduction

La luminescence est un processus qui décrit l'émission de lumière caractérisée par le retour de l'état excité d'une molécule à son état fondamental. Le diagramme de « Perrin-Jablonski » permet de décrire l'émission de photons, et permet d'expliquer l'ensemble des configurations électroniques ainsi que les transitions électroniques, ce qui représente une notion primordiale au concept de fluorescence : phénomène photophysique proposé par Alexander Jablonski en 1935.¹³²

Ce diagramme est composé d'un niveau fondamental S_0 et de niveaux d'énergie plus importante S_2 , S_1 et T_1 appelés états excités (Figure 58). L'énergie absorbée peut être libérée lors du retour à l'état fondamental sous forme chimique, sous forme de chaleur mais également sous forme lumineuse. La luminescence est caractérisée par plusieurs processus radiatifs tels que la fluorescence et la phosphorescence. Ainsi, lorsque des photons passent de l'état fondamental à l'état excité, plusieurs transitions sont possibles pour le retour à l'état fondamental :

- $S_1 \rightarrow S_0$: Les photons se trouvant dans l'état singulet S_1 reviennent à l'état fondamental S_0 , s'accompagnant d'une émission de photons (phénomène de fluorescence).
- $T_1 \rightarrow S_0$: Pour accéder à l'état fondamental, les photons se trouvant dans l'état triplet T_1 doivent subir une inversion de spin avant de revenir à l'état fondamental S_0 . Ce type de transition radiative conduit à la phosphorescence qui est un phénomène plus lent que celui de fluorescence.

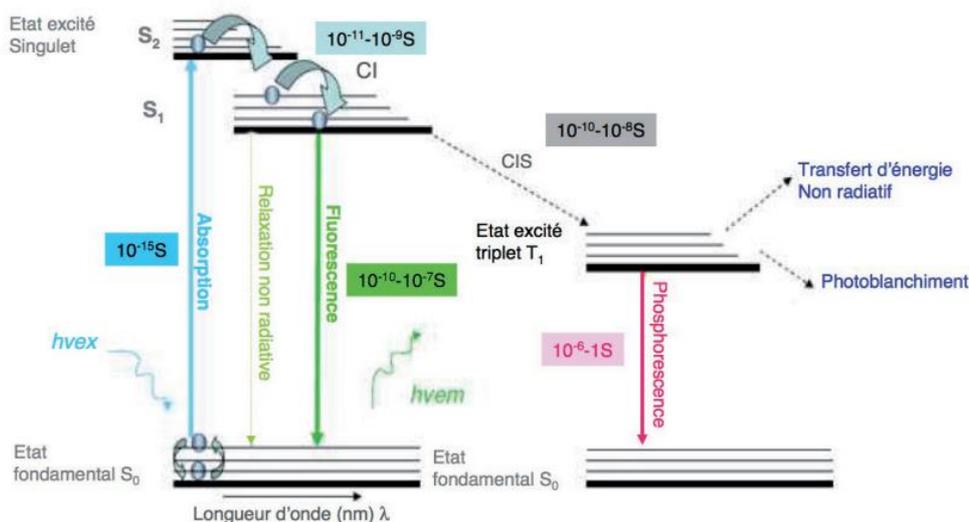


Figure 58 : Diagramme de Perrin-Jablonski

¹³² Jablonski A. Über den Mechanismus der Photolumineszenz von Farbstoffphosphoren. *Zeitschrift fuer Physik* **94**, 38-46 (1935)

L'énergie d'un photon est décrite par la relation de Planck-Einstein et traduit l'aspect corpusculaire de la lumière :

$$E = h \cdot \nu \quad (1)$$

Avec E l'énergie, h la constante de Planck et ν la fréquence

Or la lumière étant une onde électromagnétique, périodique et caractérisée par sa fréquence ν et sa longueur d'onde λ , ces deux grandeurs sont liées entre elles par la relation suivante :

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad (2)$$

C étant la célérité de la lumière

Ainsi, en intégrant (1) à (2), la relation devient :

$$\lambda = \frac{h \cdot c}{E} \quad (3)$$

Lors de l'émission de fluorescence, une partie de l'énergie est perdue par dissipation non-radiative. De ce fait l'énergie du photon émis est inférieure à celle absorbée. Avec la relation (3), ceci se traduit mathématiquement que la longueur d'onde émise sera plus élevée que la longueur d'onde d'excitation.

2) Caractéristiques des molécules fluorescentes

La fluorescence des molécules est quantifiée selon différents paramètres tels que le déplacement de Stokes, le rendement quantique, la brillance et le temps de vie du fluorophore.

▪ Déplacement de Stokes

En s'appuyant sur la relation (3), et des longueurs d'ondes d'émission et d'excitation bien distinctes, le profil typique d'une molécule fluorescente est comme représenté en Figure 59.

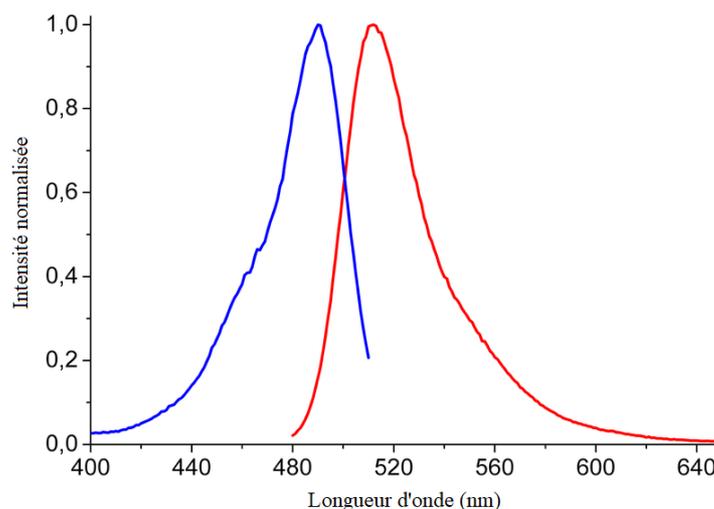


Figure 59 : Spectres d'excitation et d'émission de la fluorescéine en solution

Le déplacement de Stokes est la différence entre la longueur d'onde d'émission et celle de l'excitation. Si ce paramètre est faible pour un même fluorophore, cela signifie que les courbes d'excitation et d'émission se chevauchent. Par conséquent, une partie de son émission peut être perdue lors de l'excitation. C'est pour cette raison que l'on préfère considérer des fluorophores avec des bons déplacements de Stokes.

- Rendement quantique de fluorescence

Le rendement quantique de fluorescence ϕ représente le nombre de photons émis par rapport au nombre de photons absorbés. Il est compris entre 0 et 1, et est défini par la relation suivante :

$$\phi = K_r / (K_r + K_{nr})$$

Où K_r et K_{nr} représentent respectivement les constantes de vitesse de désintégration radiative et non radiative.

Il est important de noter que la désintégration radiative, caractérisée par des collisions intermoléculaires, est minimisée lors de fortes dilutions.

Ce paramètre ϕ dépend de la structure électronique du fluorophore, de la nature/polarité du solvant. Il peut être déterminé expérimentalement par une méthode absolue (avec une sphère d'intégration) ou par une méthode relative, c'est-à-dire qu'il sera analysé par rapport à un fluorophore de référence dont le rendement quantique est connu.

Cette méthode relative, certes chronophage, permet la détermination du rendement quantique ϕ , en comparant deux pentes obtenues par les aires des courbes de fluorescence et les intensités d'absorption de l'échantillon et du fluorophore.

Cette deuxième méthode est donc la stratégie retenue pour effectuer les analyses de fluorimétrie des différentes molécules tricycliques dérivées de triazapentalènes lors de ces projets.

- Brillance

La brillance B est définie comme étant le produit du coefficient d'extinction molaire ϵ (quantité de photons absorbés) et de Φ (quantité de photons émis par rapport à la quantité de photons absorbés). Le paramètre ϵ dépend entre autre de la nature de la molécule étudiée et du solvant. La brillance peut être variable en fonction de la famille de fluorophores considérés. Ainsi nous pouvons voir de grands écarts entre les types de fluorophores utilisés (Tableau 26).

Fluorophores	Brillance
CFP (mutant de la GFP)	13000
Fluorescéine	65000
Cyanine 5	90000

Tableau 26 : Brillance de fluorophores connus

- Temps de vie de fluorescence

Lorsqu'un photon est absorbé, des phénomènes radiatifs et non radiatifs se produisent avec une certaine probabilité, déterminée par des constantes de vitesse k_i . Cette dernière est donnée par la relation suivante :

$$k_i = 1/\tau_i$$

Le terme τ_i est appelé temps de vie de fluorescence. Il caractérise la durée moyenne durant laquelle des espèces excitées restent à l'état excité avant de revenir à l'état fondamental.

Les fluorophores ont généralement une durée de vie de fluorescence de l'ordre de la nanoseconde. On voit d'après le Tableau 27 que ce paramètre dépend grandement de la famille considérée. Dans ce tableau, il varie de 0,3 ns (pour la cyanine Cy3) à 0,6 μ s pour le complexe au ruthénium.

Fluorophores	Temps de vie (ns)
Cy3	0,3
DAPI	0,16
Fluorescéine	4
Rhodamine 6G	4,08
Ru(bpy) ₃ [Pf ₆] ₂	600

Tableau 27 : Temps de vie de fluorophores connus

Ainsi, la fluorescence décroît de façon exponentielle et la durée de vie τ_i peut être déterminée graphiquement (Figure 60).

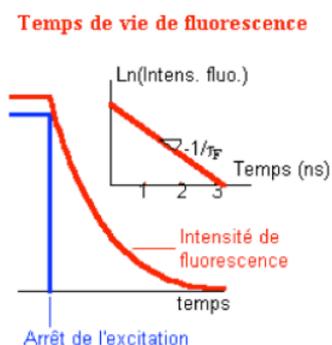


Figure 60 : Détermination de la durée de vie τ_i

Chapitre 2 : Détermination du rendement quantique par méthode relative

Afin de déterminer les rendements quantiques relatifs aux fluorophores synthétisés, il est nécessaire de trouver un fluorophore de référence dont la longueur d'onde d'excitation est proche de celle des molécules développées.

Il s'avère que l'anthracène, hydrocarbure aromatique polycyclique (Figure 61), est un fluorophore adapté aux molécules dérivées de triazapentalène développés lors de ces projets, puisqu'il présente une longueur d'excitation de 366 nm, et émet une lumière de couleur bleue dans l'éthanol, avec un rendement quantique de 0,28.¹³³

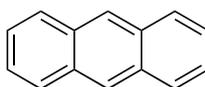


Figure 61 : Structure de l'anthracène

¹³³ K. Suzuki Reevaluation of absolute luminescence quantum yields of standard solutions using a spectrometer with an integrating sphere and a back-thinned CCD detector. *Physical Chemistry Chemical Physics* **11**, 9850-9860 (2009)

Ainsi, à partir de plusieurs dilutions, le rendement quantique des molécules synthétisées est déterminé à partir de la formule suivante¹³⁴ :

$$\phi_f = [(F f_r n^2) / (F^r f n_r^2)] \phi_f^r$$

Où ϕ_f et ϕ_f^r sont les rendements quantiques de l'échantillon et du fluorophore de référence respectivement, F et F^r sont les intégrations des aires d'intensité lumineuse de l'échantillon et du fluorophore de référence respectivement ; f et f_r les absorbances où l'échantillon et le fluorophore de référence ont été excités respectivement ; n et n_r sont les indices de réfractons des solvants de l'échantillon et du fluorophore de référence respectivement.

Ainsi, en analysant diverses solutions de concentrations différentes, on obtient deux droites de pente F/f et F^r/f^r (la droite rouge correspond aux données de l'anthracène et la droite bleue correspond aux données de la molécule à analyser) (Figure 62).

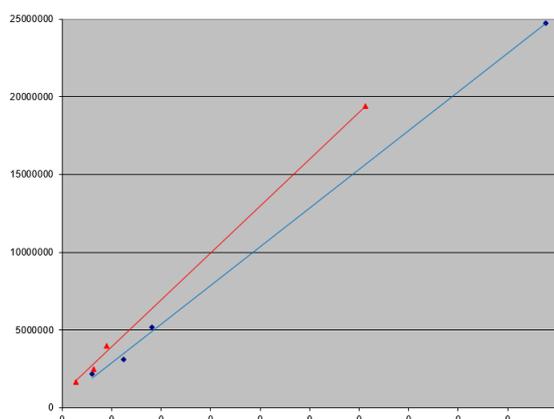


Figure 62 : Droites extraites de l'analyse photométrique du composé **98**

Puis avec la relation ci-dessus, on en déduit le rendement quantique ϕ_f des différents produits synthétisés et présentés en partie 2 et en partie 3.

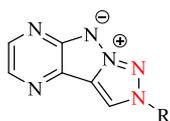
Les analyses de spectrophotométrie ont été réalisées avec l'appareil "Fluoromax Spectrophotometer" développé par Horiba Scientific.

*1er projet : tricycle à noyau pyrimidine **11***

Le premier projet reposait sur deux molécules **2** et **4** synthétisées lors de travaux antérieurs. Les longueurs d'onde d'émission de ces composés ont subi un effet hypsochrome par rapport à celle du pyrazinyl-triazapentalène. Par conséquent, ces deux molécules présentent des faibles longueurs d'ondes d'émission correspondant à une couleur bleue. Nous avons synthétisé le tricycle **11** en espérant cumuler ces deux effets hypsochromes par la présence des noyaux pyrimidine et triazole. Ce tricycle a montré une émission de lumière dans la même région du domaine visible (sous lampe UV).

¹³⁴ A. M. Brouwer Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* **83**, 2213-2228 (2011)

2ème projet : tricycles 1,2,6,6a-tétrazapentaléniques



93 : R = Ph	98 : R = C ₃ H ₆ -COOMe
94 : R = Ph-OMe	99 : R = C ₃ H ₆ -CN
95 : R = C ₄ H ₉	100 : R = C ₆ H ₁₃
96 : R = C ₈ H ₁₇	101 : R = CH ₂ -Ph
97 : R = C ₄ H ₈ -OH	102 : R = CH ₂ -3,5-méthoxy-benzène

Les 1,2,6,6a-tétrazapentalènes **93** à **102** développés dans le deuxième projet présentent quatre atomes d'azote voisins. Ce nouvel arrangement d'azote confère des nouvelles propriétés de fluorescence aux molécules tricycliques dérivées de TAP fusionnés. L'émission de fluorescence est orientée vers des faibles longueurs d'onde du domaine visible. En effet, ces tétrazapentalènes sont bleus lorsqu'ils sont soumis à une excitation à 365 nm sous lampe UV (Figure 64).

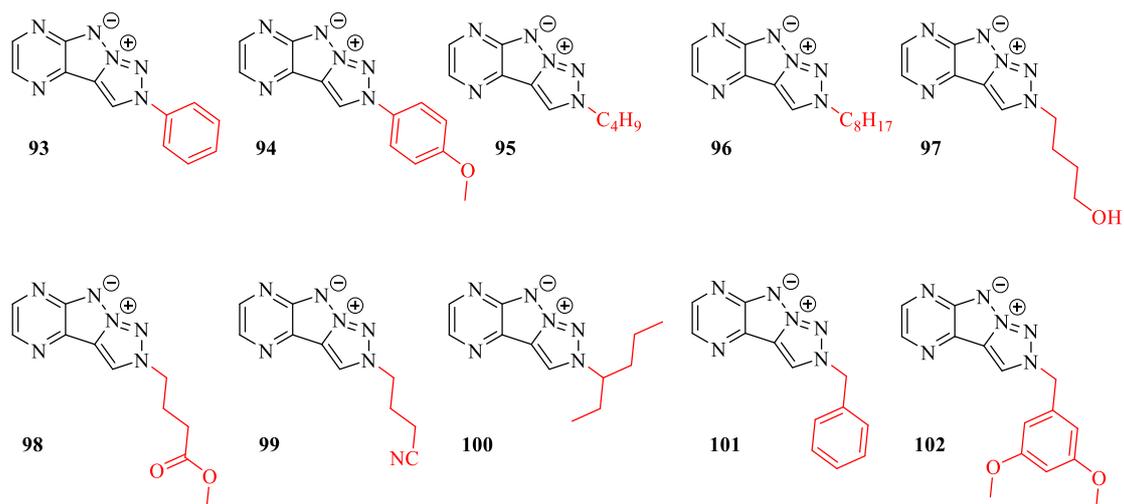


Figure 64 : Famille des tétrazapentalènes irradiés sous lampe UV (365 nm)

Leurs données de fluorescence ont été reportées dans le Tableau 29. La nature des substituants sur le triazole n'affecte pas les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission (Figure 65) mais a un grand impact sur les coefficients d'extinction molaire ϵ et les rendements quantiques ϕ . Les groupements aromatiques donnent les meilleures valeurs de ϵ mais les faibles ϕ associés donnent des brillances faibles de 1200 (composés **93** et **94**). On remarque le composé **94** présente le plus faible rendement quantique, mais son ϵ est le plus élevé. Nous voyons ainsi qu'une bonne valeur d' ϵ n'implique pas une bonne valeur de rendement quantique. De plus, son déplacement de Stokes est très élevé avec une valeur de 134 nm. A l'inverse, les valeurs de ϵ sont plus faibles et les ϕ sont meilleurs lorsque les substituants sont des chaînes aliphatiques (composé **95**, **98**, **99**, et **101**), mais la brillance obtenue reste similaire (environ 1800).

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les composés **95**, **97** et **100** avec des brillances de 2460, 3500 et 3300.

Il aurait été intéressant de considérer un groupement électroaccepteur sur le groupement aromatique. Néanmoins, le tétrazapentalène correspondant n'a pas été obtenu par thermolyse (cf Schéma 111, p120).



Composés	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [nm]	ϵ_{max}	Φ_{F}	Brillance
93	334	420	86	10755	0,12	1291
94	292	426	134	21100	0,06	1266
95	374	423	49	7242	0,34	2462
96	374	421	47	4300	0,22	946
97	373	424	51	9221	0,38	3504
98	372	419	47	3560	0,34	1210
99	372	419	47	5513	0,32	1764
100	374	422	48	9247	0,36	3329
101	373	419	46	4938	0,38	1876
102	373	416	43	3728	0,19	708

Tableau 29 : Données spectrophotométriques des tétrazapentalènes dans le dichlorométhane

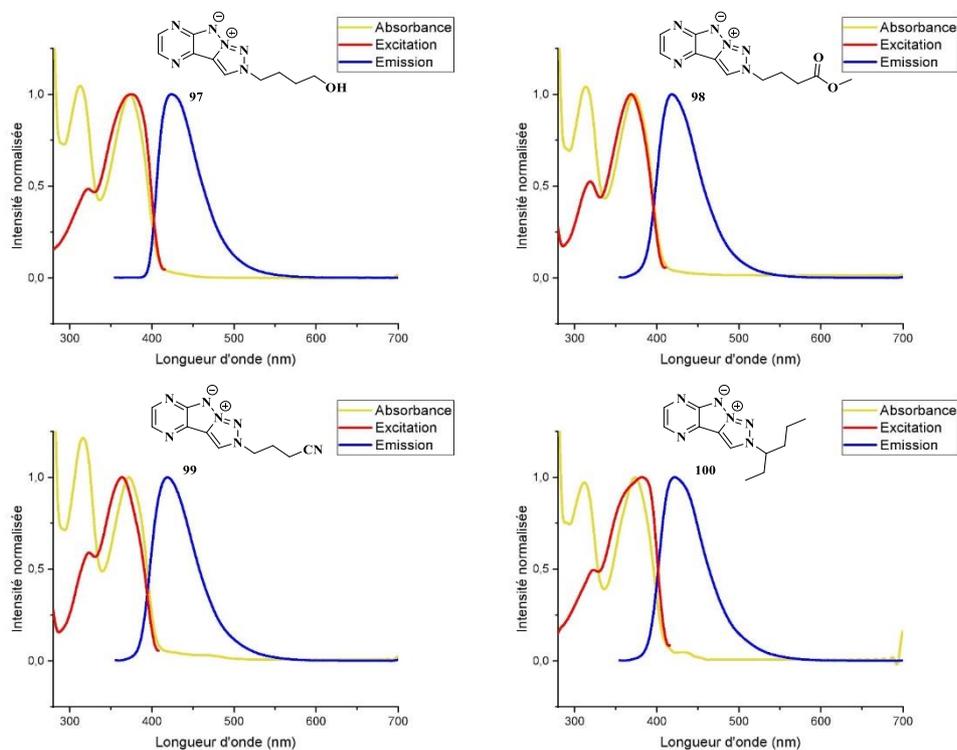


Figure 65 : Spectres d'absorbance et d'émission des tétrazapentalènes

Conclusion et perspectives

Les différentes molécules synthétisées présentent des propriétés spectrophotométriques orientées vers la couleur bleue à l'état liquide, et valident un des objectifs de ces travaux de thèse.

Le tricycle à noyau pyrimidine **11** a montré des valeurs de photométrie modestes dans le dichlorométhane tandis que les tricycles à noyau pyrazine **93** à **102** présentent des valeurs correctes dans le dichlorométhane.

Il serait maintenant intéressant de se demander ce qu'il en est des propriétés de fluorescence à l'état solide. En effet, les propriétés de fluorescence à l'état solide sont différentes de celles à l'état liquide au niveau des longueurs d'ondes d'émission observées, du rendement quantique obtenu. En plus de ces paramètres, différentes propriétés physico-chimiques doivent être déterminées afin d'évaluer le potentiel d'une molécule organique.

Ainsi, des analyses de DSC peuvent-être effectuées pour déterminer la valeur de température de transition vitreuse T_g , et ainsi espérer obtenir une couche organique de film amorphe.

Dans le dispositif d'OLED, la molécule organique est séparée par des sous-couches organiques afin de maximiser les caractéristiques de l'appareil. De ce fait, la dite molécule doit être compatible avec ces sous-couches organiques (en considérant les niveaux d'énergie HOMO/LUMO). Des analyses de voltampérométrie cyclique sont réalisées pour déterminer les niveaux d'énergie HOMO/LUMO de la molécule étudiée. Des tests sont en cours afin d'avoir accès à ces différents paramètres.

Informations générales

Réactifs et purifications

Tous les réactifs chimiques et les solvants commerciaux ont été utilisés tels quels sans purification préalable. Les suivis de réactions ont été effectués à l'aide de chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de silice Macherey-Nagel. La révélation des plaques s'est faite par lampe UV ($\lambda = 256$ nm). Les éluants utilisés pour calculer les rapports frontaux (Rf) sont précisés pour chaque produit. Les purifications par chromatographie ont été réalisées sur des colonnes de gel de silice (60 Å; 0,04-0,06mm). Les solvants spécifiés comme anhydres ont été purifiés sur station de séchage GT S100 avant utilisation.

Analyses

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ^1H (250MHz), ^{13}C (63MHz) et les corrélations 2D (HSQC, COSY) ont été réalisés avec un spectromètre Bruker. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm) en utilisant comme référence le tétraméthylsilane (TMS) et en calibrant à l'aide du pic de solvant résiduel. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) avec des multiplicités définies par les abréviations suivantes : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet détriplé (dt), triplet (t), quadruplet (q), et multiplet (m). Les analyses de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées sur un appareil « Bruker maXis mass spectrometer » par la plateforme « Fédération de Recherche » ICOA/CBM (FR2708) en utilisant une source d'ionisation par electrospray (ESI) en mode positif et un analyseur TOF. Les spectres d'infrarouge (IR) ont été réalisés sur un « FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10 » avec les bandes maximums d'absorption données en cm^{-1} . Les températures de fusion (Tf) ont été mesurées dans des tubes capillaires ouverts et sont donnés en °C.

Spectroscopie optique

Les spectres d'absorption ont été enregistrés avec un spectrophotomètre « UV-1800 SHimadzu » et les spectres de fluorescence (émission et excitation) ont été enregistrés avec un spectrofluoromètre « Horiba Scientific Fluoromax ». Les échantillons en solution ont été totalement dégazés par une purge avec un flux d'argon pendant 30 minutes avant chaque analyse spectroscopique.

Les rendements quantiques (Φ) des composés tricycliques synthétisés ont été mesurés en utilisant comme référence l'anthracène dans l'éthanol ($\Phi = 0,28$).

Mesure du rendement quantique

Le rendement quantique d'un composé est défini comme suit :

$$\Phi = P_E/P_A$$

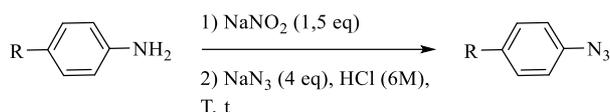
Où $P_{E,A}$ sont respectivement le nombre de photons émis et absorbés. Les rendements quantiques (Φ) des composés tricycliques ont été mesurés en utilisant comme standard l'anthracène dans l'éthanol. Les rendements quantiques des composés ont été calculés en solution dans un solvant organique à l'aide de l'équation suivante :

$$\Phi_{\text{échantillon}} = \Phi_{\text{standard}} \times (I_{\text{échantillon}} / I_{\text{standard}}) \times (A_{\text{standard}} / A_{\text{échantillon}}) \times (n_{\text{échantillon}} / n_{\text{standard}})$$

Où I correspond à l'aire sous le spectre d'émission, A correspond à l'absorbance et n correspond à l'indice de réfraction du solvant utilisé (à 25 °C).

Partie expérimentale

Procédure générale A

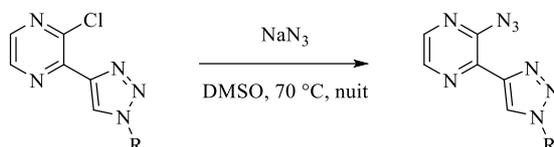


L'aniline substituée (10 mmol) a été dissoute dans de l'acide chlorhydrique (6 M, 10 mL) dans un bain glacé. NaNO_2 (15 mmol) dissout dans 25 mL d'eau a été ajouté goutte à goutte. Le milieu a été agité à 0 °C pendant 30 min. NaN_3 (40 mmol) dissout dans 50 mL d'eau a ensuite été ajouté goutte à goutte. Après addition, la réaction a été agitée à température ambiante jusqu'à conversion totale du produit de départ. Le milieu a été neutralisé à $\text{pH} = 7$ avec une solution de Na_2CO_3 saturée, et extrait avec de l'éther diéthylique (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous vide dans un bain de glace (faibles températures d'ébullition des produits) pour donner les produits désirés. Les azotures ont été utilisés sans purification.

Procédure générale B

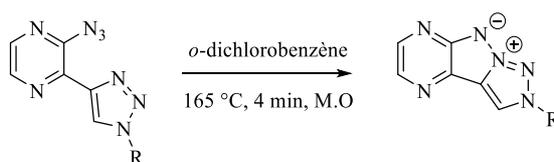
La 2-chloro-3-éthynylpyrazine (1 eq) a été dissoute dans une solution de $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:2 ; 0,08 M) préalablement dégazée. L'azoture (2 eq) et l'iodure de cuivre (4% mol) ont été ajoutés respectivement, puis le milieu a été agité à 80 °C jusqu'à conversion du produit de départ. Le *tert*-butanol a été évaporé, puis le milieu a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 ; EP/AcOEt \Rightarrow 3:7 ; EP/AcOEt) pour donner le produit souhaité.

Procédure générale C



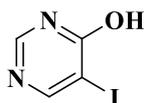
Le dérivé chloré (1 eq) est dissout dans une solution de DMSO (1 M). L'azoture de sodium (2 eq) est ajouté, puis le milieu est chauffé à 70 °C pendant une nuit. Après consommation du produit de départ, le milieu est refroidi, dilué avec 100 volumes d'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de saumure saturée, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, le solvant est concentré et l'azoture souhaité est utilisé ultérieurement sans purification.

Procédure générale D



Dans un tube scellé, l'azoture a été dissout dans une solution de *o*-dichlorobenzène (0,05 M – 0,08 M). Le mélange a été agité à 165 °C pendant 4 min au micro-ondes. Le brut a été purifié sur colonne (100% EP \Rightarrow 98:2 ; DCM/MeOH) pour donner le tétraazapentalène correspondant.

5-iodopyrimidin-4-ol (**5**)



Chemical Formula: C₄H₃IN₂O

Exact Mass: 221,93

Le composé 4-pyrimidinone (4,11 g, 42,80 mmol, 1 eq) est dissout dans de l'acide acétique (150 mL). Le *N*-iodosuccinimide (10,60 g, 47,07 mmol, 1,1 eq) est ajouté et le milieu est agité pendant une nuit à 50 °C. Le solvant est ensuite évaporé, et le produit **5** est obtenu après précipitation avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ (200 mL) sous forme de solide jaune (7,79 g, 82%).

Rf : 0,7 (9:1 ; DCM/MeOH)

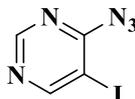
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,41 (s, **1H**) ; 8,18 (s, **1H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 159,8 (**CH**) ; 159,6 (**Cq**) ; 150,9 (**CH**) ; 90,8 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 2779 ; 1632 ; 1390 ; 1247 ; 909 ; 765 ; 567

LRMS (ESI) : [M+H]⁺ mesurée 223

4-azido-5-iodopyrimidine (**6**)



Chemical Formula: C₄H₂IN₅

Exact Mass: 246,94

Le composé 5-iodopyrimidine **5** (800 mg, 3,60 mmol, 1 eq) a été introduit dans une solution de POCl₃ (2,80 mL, 28,83 mmol, 8 eq) puis chauffée à 110 °C pendant 30 min. L'excès de POCl₃ a ensuite été hydrolysé avec de l'eau glacée (50 mL). Le produit a été extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. L'intermédiaire a été dissout dans une solution de *N,N*-diméthylformamide (7,70 mL) puis l'azoture de sodium (469 mg, 7,21 mmol, 2 eq) a été ajouté portion par portion. Le milieu a été agité à 50 °C pendant 1,5 h. Le brut a ensuite été lavé avec de l'eau (100 mL), extrait avec de l'AcOEt (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées, pour donner le produit **6** sous forme de solide jaune (460 mg, 52%).

Rf : 0,7 (95:5 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,82 (s, **1H**) ; 8,81 (s, **1H**)

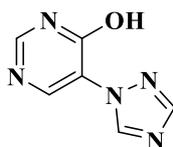
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 165,2 (**CH**) ; 162,8 (**Cq**) ; 157,7 (**CH**) ; 81,7 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 3071 ; 1593 ; 1473 ; 1334 ; 1241 ; 1090 ; 986 ; 768

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 247,9427 pour C₄H₃IN₅ mesurée 247,9429

Tf : 146-147 °C

5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-4-ol (7)



Chemical Formula: C₆H₅N₅O

Exact Mass: 163,05

L'oxyde de cuivre (+I) (11,3 mg, 0,079 mmol, 0,05 eq), le salicylaldoxime (43,5 mg, 0,32 mmol, 0,2 eq), le 1,2,4-triazole (164 mg, 2,38 mmol, 1,5 eq), le carbonate de césium (1,03 g, 3,16 mmol, 2 eq) et le 5-iodopyrimidinone **5** (350 mg, 1,58 mmol, 1 eq) ont été introduits dans un tube micro-ondes, sous argon. Une solution de *N,N*-diméthylformamide (1,75 mL) a été ajoutée, puis la solution a été chauffée à 170 °C pendant 1h10. Le solvant a été évaporé et le brut a ensuite été purifié sur colonne de gel de silice (9:1 ; DCM/MeOH => 7:3 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **7** sous forme de solide blanc (250 mg, quant.)

Rf : 0,4 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,39 (br, **1H**) ; 9,23 (s, **1H**) ; 8,51 (s, **1H**) ; 8,32 (s, **1H**) ; 8,24 (s, **1H**)

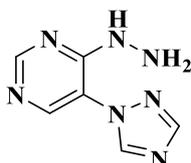
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,3 (**Cq**) ; 151,7 (**CH**) ; 148,9 (**CH**) ; 144,3 (**CH**) ; 144 (**CH**) ; 125,1 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 2688 ; 1642 ; 1556 ; 1424 ; 1378 ; 1293 ; 1237 ; 1162 ; 912

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 164,0566 pour C₆H₅N₅O mesurée 164,0566

Tf > 250 °C

4-hydrazineyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (9)



Chemical Formula: C₆H₇N₇

Exact Mass: 177,08

Le composé **7** (223 mg, 1,37 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de POCl₃ (1,05 mL, 11 mmol, 8 eq), puis la solution est agitée à 110 °C pendant 30 min. Le mélange est refroidi et le solvant a été évaporé. De l'eau a été rajoutée (50 mL) puis le milieu a été extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. L'intermédiaire a été repris dans de l'éthanol (8 mL), et l'hydrazine monohydraté (0,14 mL, 2,88 mmol, 2,1 eq) a été ajoutée goutte à goutte. La solution a été portée à reflux pendant 30 min. Le solvant a ensuite été évaporé, puis le brut a été filtré, lavé avec de l'éthanol froid (20 mL) pour donner le produit **9** sous forme de solide brun (132 mg, 45%).

Rf : 0,3 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, **1H**) ; 8,56 (s, **1H**) ; 8,29 (s, **1H**) ; 8,28 (s, **1H**)

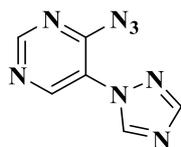
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8 (**CH**) ; 156 (**Cq**) ; 152,7 (**CH**) ; 148,7 (**CH**) ; 145,1 (**CH**) ; 115,7 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 3102 ; 1594 ; 1334 ; 1124 ; 973

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 178,0835 pour C₆H₈N₇ mesurée 178,0834

Tf : 144 °C

4-azido-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (10)



Chemical Formula: C₆H₄N₈

Exact Mass: 188,06

Le composé **7** (437 mg, 2,68 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de POCl₃ (2 mL, 21,44 mmol, 8 eq). Le milieu est ensuite agité à 110 °C pendant 30 min, puis refroidi à température ambiante. Le solvant a été évaporé et de l'eau a été rajoutée (100 mL). Le produit a été extrait avec dichlorométhane (3x25 mL), neutralisé avec une solution de Na₂CO₃ jusqu'à pH = 8. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. L'intermédiaire a été repris dans une solution de DMF (10 mL), l'azoture de sodium a été ajouté (321 mg, 5,36 mmol, 2 eq) puis chauffé à 50 °C pendant 10 min. Le produit a été lavé avec de l'eau (100 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées pour donner le produit **10** sous forme de solide jaune (218 mg, 43%).

Rf : 0,8 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, **1H**) ; 9,63 (s, **1H**) ; 8,95 (s, **1H**) ; 8,54 (s, **1H**)

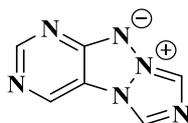
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 153,5 (**CH**) ; 145,4 (**CH**) ; 144 (**Cq**) ; 138,6 (**CH**) ; 134,4 (**CH**) ; 121,9 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 3029 ; 1613 ; 1509 ; 1427 ; 1208 ; 1073 ; 922

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 189,0631 pour C₆H₅N₈ mesurée 189,0632

Tf : 137 °C

[1,2,4]triazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (11)



Chemical Formula: C₆H₄N₆

Exact Mass: 160,05

Le composé 4-azido-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine **10** (140 mg, 0,74 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de 1,2-dichlorobenzène (11 mL) et est chauffé à 165 °C pendant 20 min au micro-ondes. Le brut est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (100% EP => 94:6 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **11** sous forme de solide blanc (29 mg, 24%).

Rf : 0,3 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, **1H**) ; 9,24 (s, **1H**) ; 9,21 (s, **1H**) ; 8,80 (s, **1H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 162 (**Cq**) ; 156,6 (**CH**) ; 139,5 (**CH**) ; 127,6 (**CH**) ; 121,3 (**CH**) ; 112,2 (**Cq**)

IR (cm⁻¹) : 3075 ; 1605 ; 1503 ; 1332 ; 1218 ; 1153 ; 935

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 161,0570 pour C₆H₅N₆ mesurée 161,0571

Tf : 140 °C (décomp.)

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 330 nm

λ_{abs} = 359 nm

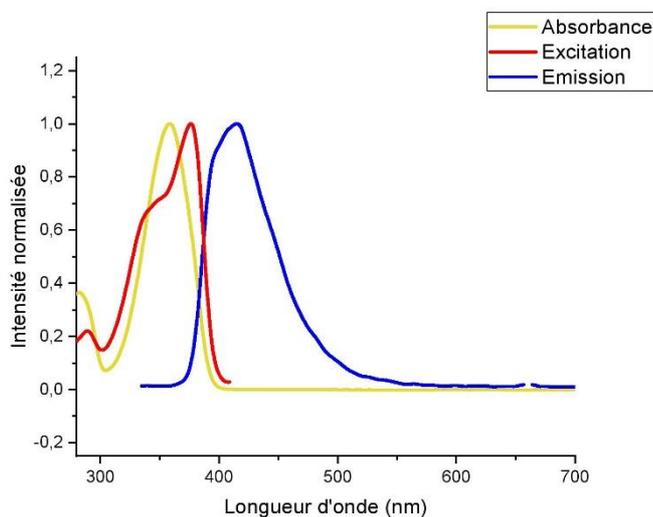
λ_{exc} = 376 nm

λ_{em} = 415 nm

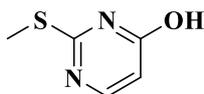
ε = 6200 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 39 nm

Φ = 1%



2-(methylthio)pyrimidin-4-ol (12)



Chemical Formula: C₅H₆N₂OS

Exact Mass: 142,02

Le composé 2-Thiouracile commercial (2 g, 15,60 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de NaOH aqueux (2,90M, 20 mL). L'iodométhane (1,08 mL, 17,16 mmol, 1,1 eq) est rajouté, puis le milieu est agité à température ambiante pendant 24 h. Le ballon est ensuite refroidi dans un bain de glace, puis une solution d'acide acétique glacial est ajoutée goutte à goutte jusqu'à précipitation (pH = 7). Le solide est séché sous vide pour donner le produit désiré **12** sous forme de solide blanc (1,71 g, 77%).

Rf : 0,6 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 6,5 Hz, **1H**) ; 6,08 (d, J = 6,5 Hz, **1H**) ; 2,47 (s, **3H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 163,5 (**Cq**) ; 163 (**Cq**) ; 153,6 (**CH**) ; 109,7 (**CH**) ; 12,9 (**CH₃**)

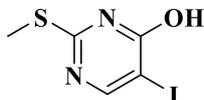
IR (cm⁻¹) : 2506 ; 1634 ; 1452 ; 1295 ; 1160 ; 1070 ; 958 ; 825

LRMS : [M+H]⁺ mesurée 143,02

Tf : 199 °C

Référence bibliographique : PCT Int. Appl. 2014058685

5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol (13)



Chemical Formula: C₅H₅IN₂OS

Exact Mass: 267,92

Le produit 2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **12** (1,31 g, 9,22 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution d'acide acétique glacial (25 mL), à laquelle le produit N-iodosuccinimide (2,26 g, 10,15 mmol, 1,1 eq) est ajouté par petites portions. La solution initialement limpide devient instantanément rouge, puis le milieu est agité à 50 °C pendant 1,5 h. L'acide acétique est ensuite évaporé puis le produit est lavé avec une solution de Na₂S₂O₃ saturée (50 mL), puis filtré sur fritté pour donner le produit **13** sous forme de solide jaune pâle (2,23g, 91%).

Rf : 0,7 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (br s, **1H**) ; 8,31 (s, **1H**) ; 2,47 (s, **3H**)

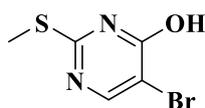
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 163 (**Cq**) ; 159,7 (**CH**) ; 159 (**Cq**) ; 84,4 (**C_{iodo}**) ; 13,1 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2500

LRMS : [M+H]⁺ mesurée 268,87

Tf : 212 °C (décomp.)

5-bromo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol (15)



Chemical Formula: C₅H₅BrN₂OS

Exact Mass: 219,93

Le composé 2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **12** (400 mg, 2,81 mmol, 1 eq) a été introduit dans une solution d'acétonitrile (3 mL), à laquelle du *N*-bromosuccinimide (836 mg, 4,69 mmol, 1,67 eq) a été ajouté. La réaction a été portée à reflux pendant 30 min. L'acétonitrile a été évaporé et le produit a été lavé avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ (50 mL) pour donner le produit **15** sous forme de solide blanc (450 mg, 73%).

Rf : 0,5 (95:5 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 8,16 (s, **1H**) ; 2,46 (s, **3H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) 162,8 (**Cq**) ; 159,2 (**Cq**) ; 153,2 (**CH**) ; 107,9 (**Cq**) ; 13,2 (**CH₃**)

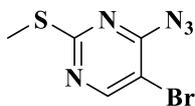
IR (cm⁻¹) : 2792 ; 1648 ; 1346 ; 1198 ; 1018 ; 962

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 220,9378 pour C₅H₆BrN₂OS mesurée 220,9375

Tf : 226 °C

Référence bibliographique : Preparation of fungicidal pyrimidine derivatives (patent)

4-azido-5-bromo-2-(methylthio)pyrimidine (17)



Chemical Formula: C₅H₄BrN₅S

Exact Mass: 244,94

Le composé 5-bromo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **15** (500 mg, 2,27 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de POCl₃ (1,74 mL, 18,18 mmol, 8 eq). La solution, devenue brune, a été chauffée à 110 °C pendant 30 min. Après refroidissement, le solvant a été évaporé. De l'eau a été rajoutée (100 mL), le produit a été extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL), puis neutralisé avec une solution de NaHCO₃ saturée jusqu'à pH = 7. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le produit a été concentré par évaporation, puis dissout dans une solution de DMF (10 mL). L'azoture de sodium (296 mg, 4,54 mmol, 2 eq) a été introduit, puis la solution a été chauffée à 50 °C pendant 1,5 h. Après refroidissement, le solvant a été évaporé. De l'eau a été ajoutée (100 mL) et le milieu a été extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées pour donner le produit **17** sous forme de solide brun (273 mg, 49%).

Rf : 0,5 (96:4 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, **1H**) ; 2,79 (s, **3H**)

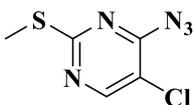
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 170,2 ; 159,7 ; 159 ; 151,4 ; 149 ; 146,4 ; 102,6 ; 100,6 ; 13,9 ; 13,4

IR (cm⁻¹) : 2922 ; 2144 ; 1519 ; 1339 ; 1215 ; 1134 ; 930

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 245,9443 pour C₅H₅BrN₅S mesurée 245,9441

Tf : 61 °C

4-azido-5-chloro-2-(methylthio)pyrimidine (18)



Chemical Formula: C₅H₄ClN₅S

Exact Mass: 200,99

La procédure permettant d'obtenir le composé **17** a été appliquée au produit 5-chloro-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol (300 mg, 1,70 mmol, 1 eq) Le produit brut a purifié sur colonne (98:2 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **18** sous forme de solide blanc (198 mg, 58%).

Rf : 0.5 (98:2 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,31 (s, **1H**) ; 2,56 (s, **3H**)

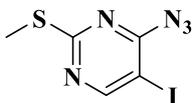
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 170,7 (**Cq**) ; 158,5 (**Cq**) ; 156,8 (**CH**) ; 114,6 (**C_{chloro}**) ; 14,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2923 ; 2147 ; 1526 ; 1336 ; 1277 ; 1193 ; 930 ; 758

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 201,9948 pour C₅H₅ClN₅S mesurée 201,9945

Tf : 37 °C

4-azido-5-iodo-2-(methylthio)pyrimidine (19)



Chemical Formula: C₅H₄IN₅S

Exact Mass: 292,92

Le composé 5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **13** (500 mg, 1,87 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de POCl₃ (1,40 mL, 14,93 mmol, 8 eq). Le milieu a été chauffé à 110 °C pendant 30 min. La solution de POCl₃ a été évaporée à basse température, puis le milieu a été lavé avec de l'eau (100 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, neutralisées avec une solution de NaHCO₃ jusqu'à pH = 7. Elles ont ensuite été séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le solide vert obtenu a été dissout dans une solution de DMF (8 mL). L'azoture de sodium (243 mg, 3,74 mmol, 2 eq) a été introduit, et le mélange a été chauffé à 50 °C pendant une nuit. Le DMF a ensuite été évaporé, puis le milieu a été lavé avec de l'eau (100 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées pour donner le produit **19** (535 mg, quant).

Rf : 0,5 (95:5 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, **1H**) ; 2,76 (s, **3H**)

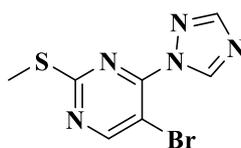
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 170,8 ; 165 ; 161,7 ; 151,8 ; 151,6 ; 150,5 ; 76,1 ; 71,9 ; 13,7 ; 13,3

IR (cm⁻¹) : 3061 ; 2137 ; 1569 ; 1447 ; 1338 ; 1214 ; 1082 ; 966 ; 758

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 293,9304 pour C₅H₅IN₅S mesurée 293,9304

Tf : 77 °C

5-bromo-2-(methylthio)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (20)



Chemical Formula: $C_7H_6BrN_5S$

Exact Mass: 270,95

Le composé 1,2,4-triazole (28 mg, 0,41 mmol, 1 eq) a été introduit dans une solution d'acétonitrile anhydre (2,7 mL), à laquelle du carbonate de potassium (113 mg, 0,82 mmol, 2 eq) a été ajouté. Le composé 4-azido-5-bromo-2-(methylthio)pyrimidine **17** (100 mg, 0,41 mmol, 1 eq) a ensuite été introduit. La réaction a été portée à reflux pendant 30 min. L'acétonitrile a été évaporé et le produit a été lavé à l'eau (25 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x10mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (96:4 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **20** sous forme de solide blanc (40 mg, 35%).

Rf: 0,7 (98:2 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,06 (s, **1H**) ; 8,80 (s, **1H**) ; 8,19 (s, **1H**) ; 2,58 (s, **3H**)

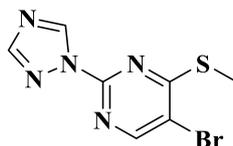
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172 (**Cq**) ; 163,6 (**CH**) ; 153,3 (**CH**) ; 151,9 (**Cq**) ; 145 (**CH**) ; 103,3 (**C_{bromo}**) ; 14,7 (**CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 3135 ; 1554 ; 1423 ; 1222 ; 1133 ; 980

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 271,9600 pour $C_7H_7BrN_5S$ mesurée 271,9600

Tf: 115 °C

5-bromo-2-(methylthio)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (21)



Chemical Formula: $C_7H_6BrN_5S$

Exact Mass: 270,95

La procédure permettant d'obtenir le composé **20** a été appliquée au produit 4-azido-5-bromo-2-(methylthio)pyrimidine **17** avec un temps de réaction de 14 h.

Le produit brut a été concentré, puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (6:4 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **21** sous forme de solide blanc (55 mg ; 49%).

Rf: 0,4 (98:2 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,18 (s, **1H**) ; 8,50 (s, **1H**) ; 8,17 (s, **1H**) ; 2,68 (s, **3H**)

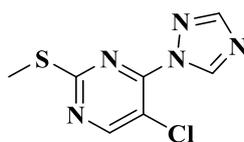
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 173,1 (**Cq**) ; 156,8 (**CH**) ; 153,9 (**CH**) ; 152,2 (**Cq**) ; 144 (**CH**) ; 116,2 (**C_{bromo}**) ; 14,2 (**CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 2924 ; 2146 ; 1520 ; 1365 ; 1270 ; 1190

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 271,9600 pour $C_7H_7BrN_5S$ mesurée 271,9598

Tf: 158 °C

4-chloro-2-(methylthio)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (**22**)



Chemical Formula: C₇H₆ClN₅S

Exact Mass: 227,00

Le composé 1,2,4-triazole (250 mg, 3,62 mmol, 1 eq) a été introduit dans une solution d'acétonitrile anhydre (24 mL), à laquelle du carbonate de potassium (1 g, 7,23 mmol, 2 eq) a été ajouté. Le composé 4-azido-5-chloro-2-(methylthio)pyrimidine **18** (727 mg, 3,62 mmol, 1 eq) a ensuite été introduit. La réaction a été portée à reflux pendant 2 h. L'acétonitrile a été évaporé et le produit a été lavé avec de l'eau (50 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (80:20 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **22** sous forme de solide blanc (367 mg, 45 %).

Rf : 0,5 (8:2 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,07 (s, **1H**) ; 8,65 (s, **1H**) ; 8,17 (s, **1H**) ; 2,58 (s, **3H**)

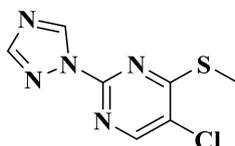
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 171,3 (**Cq**) ; 160,9 (**CH**) ; 153,5 (**CH**) ; 150,6 (**Cq**) ; 144,5 (**CH**) ; 115,5 (**C_{chloro}**) ; 14,7 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3119 ; 2926 ; 1531 ; 1370 ; 1199 ; 1039 ; 980

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 228,0105 pour C₇H₇ClN₅S mesurée 228,0102

Tf : 116 °C

4-chloro-2-(methylthio)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (**23**)



Chemical Formula: C₇H₆ClN₅S

Exact Mass: 227,00

La procédure permettant d'obtenir le composé **22** a été appliquée au produit 4-azido-5-chloro-2-(methylthio)pyrimidine **18** (162 mg, 0,81 mmol, 1 eq). La réaction a été portée à reflux pendant 5 h. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (80:20 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **23** sous forme de solide blanc (104 mg, 57 %).

Rf : 0,2 (8:2 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,15 (s, **1H**) ; 8,38 (s, **1H**) ; 8,15 (s, **1H**) ; 2,67 (s, **3H**)

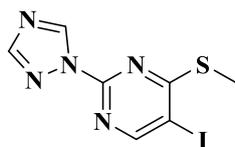
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 171,6 (**Cq**) ; 154 (**CH**) ; 153,9 (**CH**) ; 151,6 (**Cq**) ; 143,9 (**CH**) ; 126,8 (**C_{chloro}**) ; 13,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3126 ; 1558 ; 1449 ; 1187

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 228,0105 pour C₇H₇ClN₅S mesurée 228,0101

Tf : 156 °C

4-iodo-2-(methylthio)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine (24)



Chemical Formula: $C_7H_6IN_5S$

Exact Mass: 318,94

L'oxyde de cuivre (+I) (5 mg, 0,035 mmol, 0,05 eq), le salicylaldoxime (19 mg, 0,14 mmol, 0,2 eq), le 1,2,4-triazole (71 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq), le carbonate de césium (445 mg, 1,36 mmol, 2 eq), et le composé **19** (200 mg, 0,68 mmol, 1 eq) ont été introduits dans un tube scellé sous argon. Puis une solution d'acétonitrile anhydre (2,5 mL) a été ajoutée. Le milieu a été agité à reflux pendant 48 h. L'acétonitrile a été évaporé et le produit a été lavé avec de l'eau (50 mL), puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (80:20 ; EP/AcOEt => 60:40 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **24** sous forme de solide blanc (60 mg, 28%).

Rf : 0,2 (9:1 ; AcOEt/EP)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,18 (s, **1H**) ; 8,65 (s, **1H**) ; 8,16 (s, **1H**) ; 2,66 (s, **3H**)

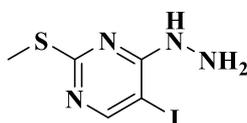
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 176 (**Cq**) ; 162,6 (**CH**) ; 153,9 (**CH**) ; 153,1 (**Cq**) ; 143,9 (**CH**) ; 89,7 (**C_{iodo}**) ; 15,5 (**CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 3123 ; 1549 ; 1445 ; 1294 ; 1180 ; 1093 ; 990 ; 826

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 319,9461 pour $C_7H_7IN_5S$ mesurée 319,9463

Tf : 177 °C

4-hydrazineyl-5-iodo-2-(methylthio)pyrimidine hydrochloride (26)



Chemical Formula: $C_5H_7IN_4S$

Exact Mass: 281,94

Le 5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **13** (2 g, 7,46 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de $POCl_3$ (5,70 mL, 60 mmol, 8 eq), puis la solution est agitée pendant 30 min à 110 °C. Le mélange est refroidi, hydrolysé avec de l'eau glacée (200 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. L'intermédiaire a été repris dans de l'éthanol (45 mL), et l'hydrazine monohydraté (0,76 mL, 15,66 mmol, 2,1 eq) a été ajoutée goutte à goutte. La solution a été portée à reflux pendant 3 h. Le solvant a ensuite été évaporé, puis le brut a été filtré, lavé avec de l'éthanol froid (200 mL) pour donner le produit **26** sous forme de solide gris violacé (1,71 g, 82%).

Rf : 0,2 (7:3 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,23 (s, **1H**) ; 6,46 (br s, **1H**) ; 4,05 (br s, **2H**) ; 2,52 (s, **3H**)

RMN 1H (250 MHz, MeOD) δ 8,15 (s, **1H**) ; 2,53 (s, **3H**)

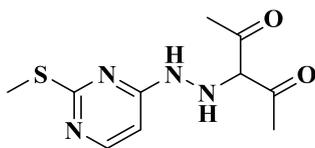
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172,3 (**Cq**) ; 161,8 (**Cq**) ; 161,5 (**CH**) ; 69,2 (**Cq**) ; 14,2 (**CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 2922 ; 1529 ; 1466 ; 1345 ; 1226

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 282,9508 pour $C_5H_8IN_4S$ mesurée 282,9506

Tf : 156 °C

3-(2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)hydrazineyl)pentane-2,4-dione (27)



Chemical Formula: C₁₀H₁₄N₄O₂S

Exact Mass: 254,08

Le produit **26** (304 mg, 1,08 mmol, 1 eq), le 1,2,4-triazole (118 mg, 1,71 mmol, 1,5 eq), le CuO (9 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq), le Fe(acac)₃ (121 mg, 0,34 mmol, 0,3 eq) et le Cs₂CO₃ (742 mg, 2,28 mmol, 2 eq) ont été introduits. Une solution de DMF (1,50 mL) a été ajoutée, puis le milieu a été agité à 90 °C pendant 1 h. Après refroidissement à température ambiante, le brut a été lavé avec de l'eau (100 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (98:2 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **27** sous forme de solide rouge (31 mg, 10%).

Rf : 0,3 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,03 (d, J = 5,8 Hz, **1H**) ; 6,10 (d, J = 5,8 Hz, **1H**) ; 5,82 (s, **1H**) ; 5,15 (s, **1H**) ; 2,50 (s, **3H**) ; 2,26 (s, **6H**)

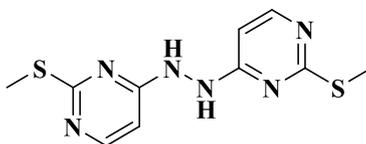
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172 (Cq) ; 162,4 (Cq) ; 156 (CH_{pyrimidine}) ; 144,6 (Cq) ; 104,3 (CH) ; 101 (CH_{pyrimidine}) ; 14 (CH₃-S) ; 12,3 (2CH₃-CO)

IR (cm⁻¹) : 3100 ; 1580 ; 1482 ; 1334

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ Masse non observée pour cette molécule

Tf : 73 °C

1,2-bis(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)hydrazine (28)



Chemical Formula: C₁₀H₁₂N₆S₂

Exact Mass: 280,06

Le produit **26** (350 mg, 1,24 mmol, 1 eq), le 1,2,4-triazole (129 mg, 1,87 mmol, 1,5 eq), le Cu₂O (18 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq), le salicylaldoxime (68 mg, 0,50 mmol, 0,4 eq) et le Cs₂CO₃ (809 mg, 2,48 mmol, 2 eq) ont été introduits dans un ballon. Une solution de DMF (1,40 mL) a été ajoutée, puis le milieu a été agité à 130 °C pendant 1 h. Après refroidissement à température ambiante, le brut a été lavé avec de l'eau (100 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. La phase organique a été séchée sur MgSO₄, concentrée puis le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (98:2 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **28** sous forme de solide rouge (16 mg ; 5%).

Rf : 0,4 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,18 (d, J = 5,8 Hz, **1H**) ; 7,15 (s, **1H**) ; 6,36 (d, J = 5,8 Hz, **1H**) ; 2,49 (s, **3H**)

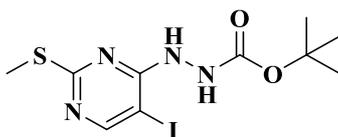
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172,3 (Cq) ; 163,9 (Cq) ; 157,5 (CH_{pyrimidine}) ; 98,5 (CH_{pyrimidine}) ; 14,1 (CH₃)

IR (cm⁻¹) : 2924 ; 1552 ; 1389 ; 1336 ; 1223 ; 1200

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 281,0637 pour C₁₀H₁₃N₆S₂ mesurée 281,0637

Tf : 74 °C (décomp.)

tert-butyl 2-(5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)hydrazine-1-carboxylate (29)



Chemical Formula: C₁₀H₁₅IN₄O₂S

Exact Mass: 382,00

Le 4-hydrazineyl-5-iodo-2-(methylthio)pyrimidine hydrochloride **26** (1,67 g, 5,92 mmol, 1 eq) est dissout dans du dichlorométhane anhydre (20 mL). A 0°C, une solution de triéthylamine anhydre (2,48 mL, 17,76mmol, 3 eq) est ajoutée goutte à goutte sous argon, ainsi que le Boc₂O (2,84 g, 13,02 mmol, 2,2 eq). Le mélange a été agité pendant 21 h à température ambiante. Le mélange est ensuite repris dans de l'eau (200 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice pour donner le composé désiré **29** sous forme de solide orange (880 mg, 44%).

Rf : 0,8 (7:3 ; EP/AcOEt)

RMN (¹H, 250 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, **1H**) ; 8,77 (s, **1H**) ; 8,34 (s, **1H**) ; 2,41 (s, **3H**) ; 1,42 (s, **9H**)

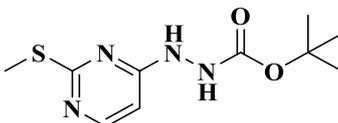
RMN (¹³C, 63 MHz, DMSO-d₆) δ 169,6 (**Cq**) ; 162 (**CH**) ; 160,3 (**Cq**) ; 155,3 (**Cq**) ; 79,2 (**Cq**) ; 69,7 (**Cq**) ; 28,1 (**3CH₃**) ; 13,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3286 ; 1677 ; 1541 ; 1454 ; 1354 ; 1187

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée pour : 383,0033 mesurée 383,0033

Tf : 183 °C

tert-butyl 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)hydrazine-1-carboxylate (30)



Chemical Formula: C₁₀H₁₆N₄O₂S

Exact Mass: 256,10

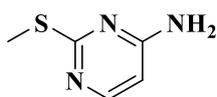
Le composé **29** (500 mg, 1,31 mmol, 1 eq) est dissout dans du DMF anhydre (1,75 mL). Les composés 1,2,4-triazole (136 mg, 1,97 mmol, 1,5 eq), CuO (11 mg, 0,14 mmol, 0,1 eq), Fe(acac)₃ (139 mg, 0,39 mmol, 0,3 eq) et le Cs₂CO₃ (853 mg, 2,62 mmol, 2 eq) ont été ajoutés respectivement. Le mélange a été agité pendant 6 h à 90°C. Après refroidissement à température ambiante, le brut a été lavé avec de l'eau (150 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice pour donner le composé **30** sous forme de solide blanc (94 mg, 36%).

Rf : 0,5 (6:4 ; EP/AcOEt)

RMN (¹H, 250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,18 (d, **1H**) ; 6,56 (s, **1H**) ; 6,39 (s, **1H**) ; 6,32 (d, **1H**) ; 2,50 (s, **3H**) ; 1,47 (s, **9H**)

LRMS (ESI) : [M+H]⁺ mesurée 257,12

2-(methylthio)pyrimidin-4-amine (31)



Chemical Formula: C₅H₇N₃S

Exact Mass: 141,04

Le produit **31** (47 mg, 25%) a été isolé à partir du protocole précédent.

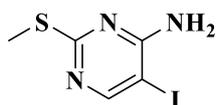
Rf : 0,4 (6:4 ; EP/AcOEt)

RMN (¹H, 250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,05 (d, **1H**) ; 6,12 (d, **1H**) ; 4,86 (s, **2H**) ; 2,51 (s, **3H**)

LRMS (ESI) : [M+H]⁺ mesurée 142,04

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹³⁵

5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-amine (32)



Chemical Formula: C₅H₆IN₃S

Exact Mass: 266,93

Le composé 5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol **13** (1,50 g, 5,60 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de POCl₃ (4,30 mL, 45 mmol, 8 eq). Le milieu a été chauffé à 110 °C pendant 30 min. La solution de POCl₃ a été évaporée à basse température, puis le milieu a été lavé avec de l'eau (200 mL), puis extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Le solvant a été évaporé à basse température, puis le solide vert a été repris dans de l'ammoniaque (10 mL) pendant une nuit. Le précipité formé a été filtré, puis lavé avec de l'eau froide (200 mL) pour donner le produit **32** sous forme de solide gris (1,08 g, 72%).

Rf : 0,5 (8:2 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (s, **1H**) ; 7,05 (br s, **2H**) ; 2,39 (s, **3H**)

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 169,7 ; 161,8 ; 161,7 ; 71,6 ; 13,4

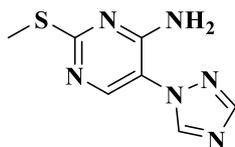
IR (cm⁻¹) : 3035 ; 1633 ; 1538 ; 1448 ; 1368 ; 1242

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 267,9399 pour C₅H₇IN₃S mesurée 267,9397

Tf : 135 °C

¹³⁵ David d. Preparation of pyrimidopyridonecarboxylates, thiazolopyridonecarboxylates, and related compounds as antibacterials. 20050159423

2-(methylthio)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-4-amine (33)



Chemical Formula: C₇H₈N₆S

Exact Mass: 208,05

Les solides Fe(acac)₃ (159 mg, 0,45 mmol, 0,3 eq), CuO (11,92 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq), 1,2,4-triazole (155 mg, 2,25 mmol, 1,5 eq), carbonate de césium (976,50 mg, 3 mmol, 2 eq) ont été introduits dans un ballon sous argon. Le solide 5-iodo-2-(methylthio)pyrimidin-4-amine **32** (400 mg, 1,50 mmol, 1 eq) a été ajouté, puis une solution de DMF (2 mL) a été introduite. Le milieu a été chauffé à 90 °C pendant 22 h sous argon. Après refroidissement à température ambiante, le brut a été lavé avec de l'eau (50 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Il a ensuite été purifié sur colonne de gel de silice (DCM => 98:2 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **33** sous forme de solide blanc (89 mg, 29%).

Rf : 0,4 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,41 (s, **1H**) ; 8,20 (s, **1H**) ; 8,19 (s, **1H**) ; 6,01 (br, **2H**) ; 2,55 (s, **3H**)

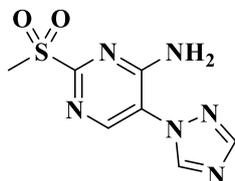
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172,3 (**Cq**) ; 156,1 (**Cq**) ; 153,2 (**CH**) ; 148,2 (**CH**) ; 142,9 (**CH**) ; 113,5 (**Cq**) ; 14,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3118 ; 1652 ; 1505 ; 1365 ; 1140 ; 957

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 209,0603 pour C₇H₉N₆S mesurée 209,0603

Tf : 181 °C

2-(methylsulfonyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-4-amine (34)



Chemical Formula: C₇H₈N₆O₂S

Exact Mass: 240,04

Le composé **33** (200 mg, 0,96 mmol, 1 eq) est dissout dans du DCM (12 mL). Le *m*-CPBA (77%) (474 mg, 2,11 mmol, 2,2 eq) a été ajouté à 0 °C, puis la réaction a été portée à reflux pendant 3 h. Le solvant a été évaporé puis le brut a ensuite été purifié sur colonne de gel de silice (100% AcOEt => 90:10 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **34** sous forme de solide blanc (188 mg, 82%).

Rf : 0,5 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, **1H**) ; 8,58 (s, **1H**) ; 8,35 (s, **1H**) ; 3,33 (s, **3H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 164,5 (**Cq**) ; 158,3 (**Cq**) ; 153 (**CH**) ; 150,8 (**CH**) ; 145,5 (**CH**) ; 117,7 (**Cq**) ; 39 (**CH₃**)

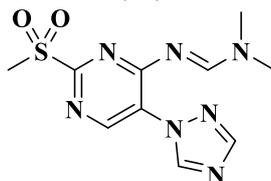
IR (cm⁻¹) : 3134 ; 1635 ; 1504 ; 1308 ; 1126 ; 952

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 241,0502 pour C₇H₉N₆O₂S mesurée 241,0502

Tf : 233 °C

Référence bibliographique : Kamijo S. Synthesis of Alkylated Pyrimidines via Photoinduced Coupling Using Benzophenone as a Mediator. *The Journal of Organic Chemistry* **82**, 2664-2671 (2017)

(E)-N,N-dimethyl-N'-(2-(methylsulfonyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)formimidamide (36)



Chemical Formula: C₁₀H₁₃N₇O₂S

Exact Mass: 295,09

Le 2-(methylsulfonyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-4-amine **34** (91 mg, 0,38 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution de N,N-diméthylformamide anhydre (2,4 mL). Une quantité d'hydrure de sodium (60%) (38 mg, 0,95 mmol, 2,5 eq) a été ajoutée, puis le PhI(OAc)₂ (244 mg, 0,76 mmol, 2 eq) a été introduit. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 24 h, puis hydrolysé avec de l'eau (20 mL). Le brut a ensuite été extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (95:5 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **36** sous forme de solide blanc (34 mg, 26%).

Rf : 0,2 (95:5 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,54 (s, **1H**) ; 9,12 (s, **1H**) ; 9,00 (s, **1H**) ; 8,11 (s, **1H**) ; 3,35 (s, **3H**) ; 3,31 (s, **3H**) ; 3,24 (s, **3H**)

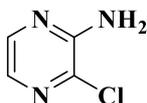
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 162,5 (**Cq**) ; 158,9 (**CH**) ; 158,5 (**Cq**) ; 152,1 (**CH**) ; 150 (**CH**) ; 145,6 (**CH**) ; 125,5 (**Cq**) ; 42,1 (**CH₃**) ; 39,4 (**CH₃**) ; 36,3 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2924 ; 1529 ; 1636 ; 1502 ; 1440 ; 1366 ; 1300 ; 1205 ; 1130 ; 946

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 296,0924 pour C₁₀H₁₄N₇O₂S mesurée 296,0921

Tf : 239 °C (décomp.)

3-chloropyrazin-2-amine (37)



Chemical Formula: C₄H₄ClN₃

Exact Mass: 129,01

La 2,3-dichloropyrazine (3 g, 20 mmol, 1 eq) est introduite dans un tube scellé. Une solution d'ammoniaque (28%, 15 mL) est ajoutée, et le milieu est agité à 100 °C pendant une nuit. Le milieu est refroidi, le brut est filtré, lavé à l'eau froide (200 mL) pour donner le produit **37** sous forme de solide blanc (1,82 g, 70%).

Rf : 0,5 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, J = 2,6 Hz, **1H**) ; 7,56 (d, J = 2,6 Hz, **1H**) ; 6,76 (br, **2H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 152,6 (**Cq**) ; 141,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 132,5 (**Cq**) ; 130,6 (**CH_{pyrazine}**)

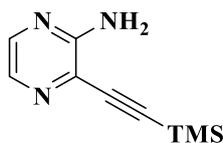
IR (cm⁻¹) : 3184 ; 1631 ; 1510 ; 1429 ; 1322 ; 1232 ; 1114 ; 823

LRMS : [M+H]⁺ mesurée 130,04

Tf : 167-168 °C

Référence bibliographique : Bartolomé-Nebreda J. M. *et al. Journal of Medicinal Chemistry* **57**, 4196-4212 (2014)

3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amine (**38**)



Chemical Formula: C₉H₁₃N₃Si

Exact Mass: 191,09

Le composé **37** (1 g, 7,75 mmol, 1 eq), l'iodure de cuivre (30 mg, 0,15 mmol, 0,02 eq) et le palladium tetrakis(triphenylphosphine) (80 mg, 0,069 mmol, 0,90% eq) ont été introduits dans un ballon sous argon. L'acétonitrile (5 mL), la triéthylamine (5 mL), et le triméthylsilylacétylène (1,30 mL, 9,3 mmol, 1,2 eq) ont été ajoutés à 0 °C, puis la réaction a été agitée à température ambiante pendant 8 h. Le solvant a été évaporé, puis le milieu a été filtré sur célite avec du dichlorométhane et le solvant a été évaporé. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (8:2 EP/AcOEt => 7:3 EP/AcOEt) afin de donner le produit **38** sous forme solide blanc (1,45 g, quant.).

Rf : 0,6 (7:3 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 7,92 (d, *J* = 2,7 Hz, **1H**) ; 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, **1H**) ; 5,14 (br s, **2H**) ; 0,28 (s, **9H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 155,7 (**Cq**) ; 141,7 (**CH**) ; 134,3 (**CH**) ; 124,9 (**Cq**) ; 102,8 (**Cq**) ; 99,4 (**Cq**) ; -0,1 (**3CH₃**)

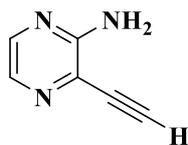
IR (cm⁻¹) : 3163 ; 2151 ; 1624 ; 1523 ; 1433 ; 1183 ; 840

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 192,0951 pour C₉H₁₄N₃Si mesurée 192,0952

Tf : 114 °C

Référence bibliographique : Faming Zhuanli Shenqing, 101817823

3-ethynylpyrazin-2-amine (39)



Chemical Formula: $C_6H_5N_3$

Exact Mass: 119,05

Le 3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amine **38** (800 mg, 4,19 mmol, 1 eq) est introduit dans une solution de THF anhydre (18 mL). Une solution de TBAF (1M dans THF, 4,19 mmol, 1 eq) est ajoutée goutte à goutte, et le milieu est agité sous argon à température ambiante pendant 2 min. Le THF est ensuite évaporé, le brut est lavé avec de l'eau (100 mL) puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées, pour donner le produit **39** sous forme de solide blanc (458 mg, 92%).

Rf : 0,3 (7:3 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 7,98 (d, $J = 2,6$ Hz, **1H**) ; 7,90 (d, $J = 2,6$ Hz, **1H**) ; 5,13 (br s, **2H**) ; 3,53 (s, **1H**)

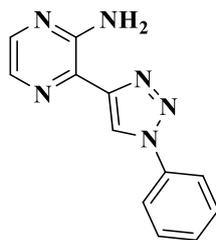
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 156 (**Cq**) ; 142,1 (**CH_{pyrazine}**) ; 134,2 (**CH_{pyrazine}**) ; 123,8 (**Cq**) ; 84 (**C_{alkyne}**) ; 78,9 (**C_{alkyne}**)

IR (cm^{-1}) : 3173 ; 2100 ; 1648 ; 1441 ; 1182

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 120,0556 pour $C_6H_6N_3$ mesurée 120,0556

Tf : 91 °C

3-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazin-2-amine (40)



Chemical Formula: $C_{12}H_{10}N_6$

Exact Mass: 238,10

Une solution de t BuOH/ H_2O (1:2 ; 8 mL) a été dégazée. L'azidobenzène (300 mg, 2,52 mmol, 2 eq) a été dissout, puis l'ascorbate de sodium (125 mg, 0,63 mmol, 0,5 eq), et le $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (63 mg, 0,25 mmol, 0,20 eq) ont été ajoutés respectivement sous argon. Le composé **39** (150 mg, 1,26 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de t BuOH/ H_2O (1:2 ; 27 mL) puis ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Le milieu a été agité à température ambiante pendant 30 min. Le solvant a été évaporé, puis un dépôt solide DCM/MeOH a été fait pour la purification sur colonne de gel de silice (1:1 ; EP/AcOEt), pour isoler le produit **40** sous forme de solide blanc (251 mg, 83%).

Rf : 0,6 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, **1H**) ; 8,04 (m, **3H**) ; 7,91 (d, **1H**) ; 7,63 (m, **3H**) ; 7,37 (br s, **2H**)

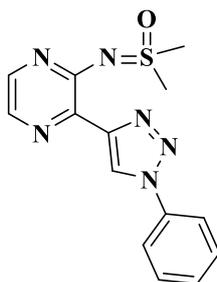
RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6) δ 152,3 (**Cq**) ; 147,8 (**Cq**) ; 142 (**CH_{phenyle}**) ; 136,4 (**Cq**) ; 131,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 129,9 (**CH_{phenyle}**) ; 129,1 (**CH_{phenyle}**) ; 128,5 (**Cq**) ; 122,3 (**CH_{triazole}**) ; 120,5 (**CH_{pyrazine}**)

IR (cm^{-1}) : 3296 ; 1629 ; 1440 ; 1225 ; 748

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculée 239,1039 pour $C_{12}H_{11}N_6$ mesurée 239,1041

Tf : 211-212 °C

dimethyl((3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazin-2-yl)imino)- λ^6 -sulfanone (**41**)



Chemical Formula: C₁₄H₁₄N₆OS

Exact Mass: 314,09

Le composé **40** (150 mg, 0,63 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMSO degazé (3,9 mL). L'hydrure de sodium (60%) (63 mg, 1,57 mmol, 2,5 eq) a ensuite été ajouté, puis le PhI(OAc)₂ (406 mg, 1,26 mmol, 2 eq) a été introduit. Le milieu a été agité à température ambiante pendant 7,5 h sous argon. Le brut a été lavé avec l'eau (50 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporés. Le produit brut a été purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt => 98:2 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **41** sous forme de solide orange (84 mg, 42%).

Rf : 0,2 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, **1H**) ; 8,16 (m, **2H**) ; 8,98 (d, **2H**) ; 7,68-7,49 (m, **3H**), 3,56 (s, **6H**)

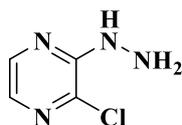
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 152,7 (**Cq**) ; 143,9 (**Cq**) ; 140,4 (**CH_{phenyle}**) ; 136,7 (**Cq**) ; 136,5 (**Cq**) ; 134,7 (**CH_{phenyle}**) ; 129,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 128,6 (**CH_{phenyle}**) ; 124 (**CH_{triazole}**) ; 120,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 41,9 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2926 ; 1597 ; 1453 ; 1246 ; 1111 ; 754

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculée 315,1022 pour C₁₄H₁₅N₆OS mesurée 315,1021

Tf : 245 °C (décomp.)

2-chloro-3-hydrazineylpyrazine (42)



Chemical Formula: C₄H₅ClN₄

Exact Mass: 144,02

La 2,3-dichloropyrazine (2 g, 13,42 mmol, 1 eq) a été dissoute dans de l'éthanol (80 mL). L'hydrazine monohydraté (1,4 mL, 28,19 mmol, 2,1 eq) a été ajoutée goutte à goutte puis le milieu a été porté à reflux pendant 6 h. Le solvant a ensuite été évaporé, puis le brut a été filtré, lavé avec de l'éthanol froid (100 mL) pour donner le composé **42** sous forme de solide jaune pâle (2 g, quant).

Rf : 0,2 (7:3 ; EP/AcOEt)

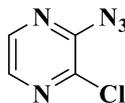
RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,03 (d, J = 2,8 Hz, **1H**) ; 7,68 (d, J = 2,8 Hz, **1H**) ; 6,47 (br s, **1H**) ; 3,97 (br s, **2H**)

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 152,5 (**Cq**) ; 140,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 132,6 (**Cq**) ; 130 (**CH_{pyrazine}**)

IR (cm⁻¹) : 3288 ; 1577 ; 1319 ; 1200 ; 1097 ; 983 ; 840

Tf : 156-157 °C

2-azido-3-chloropyrazine (43)



Chemical Formula: C₄H₂ClN₅

Exact Mass: 155,00

Le composé **42** (1,99 g, 13,82 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'acide acétique (10% v/v ; 40 mL). Le milieu a été refroidi à 0 °C. Le nitrite de sodium (1,04 g, 15,07 mmol, 1,1 eq), dissout dans 3,5 mL d'eau distillée, a été ajouté goutte à goutte. Le milieu a été agité pendant 2 h à 0 °C, puis neutralisé à pH = 7 avec une solution de K₂CO₃ saturée. Le produit a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x100 mL), les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, puis filtrées. Le produit brut a été concentré sous pression réduite, puis purifié sur colonne de gel de silice (100% DCM) pour donner le produit **43** sous forme de solide blanc (1,13 g, 53%).

Rf : 0,8 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,77 (d, J = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,14 (d, J = 4,6 Hz, **1H**)

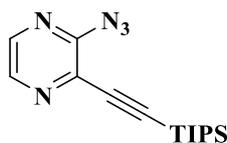
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 144,1 (**Cq**) ; 144 (**Cq**) ; 132,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 118,2 (**CH_{pyrazine}**)

IR (cm⁻¹) : 2862 ; 1681 ; 1504 ; 1314 ; 1102 ; 911 ; 764 ; 620

LRMS : [M+H]⁺ mesuré 156,07

Tf : 105-106 °C

2-azido-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrazine (44)



Chemical Formula: $C_{15}H_{23}N_5Si$

Exact Mass: 301,17

La triéthylamine (7,6 mL) a été introduite dans un ballon. La chloroazidopyrazine **43** (62 mg, 0,38 mmol, 1 eq), le $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (55 mg, 0,076 mmol, 0,02 eq), le CuI (2 mg, 0,076 mmol, 0,02 eq) ont été ajoutés à température ambiante sous argon. Le triisopropylsilylacétylène (0,1 mL, 0,46 mmol, 1,2 eq) a été ajouté goutte à goutte puis le milieu a été agité à température ambiante pendant 2 h. De l'eau a été rajoutée (40 mL). Le produit a été extrait avec du dichlorométhane (3x10 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Le produit brut a été purifié sur colonne de gel de silice (8:2 ; EP/AcOEt => 7:3 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **44** sous forme de pâte jaune (117 mg, quant).

Rf : 0,5 (8:2 ; EP/AcOEt)

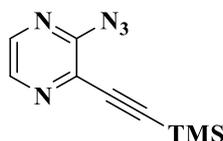
RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,69 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**), 8,27 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**), 1,26–1,17 (m, **21H**).

RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 145,7 (**Cq**) ; 137,6 (**Cq**) ; 133,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 117,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 107,6 (**Cq**) ; 99,4 (**Cq**) ; 18,8 (**3CH₃**) ; 11,3 (**3CH^{iPr}**)

IR (cm^{-1}) : 2890 ; 1509 ; 1330 ; 1156 ; 999 ; 810 ; 742

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 302,1795 pour $C_{15}H_{24}N_5Si$ mesuré 302,1797

2-azido-3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrazine (45)



Chemical Formula: $C_9H_{11}N_5Si$

Exact Mass: 217,08

Le composé **43** (1 g, 6,45 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'acétonitrile dégazé (64 mL). La triéthylamine (1,79 mL, 12,90 mmol, 2 eq), le $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (90,2 mg, 0,13 mmol, 0,02 eq), et le CuI (24 mg, 0,13 mmol, 0,02 eq) ont été ajoutés respectivement. La solution de trimethylsilylacétylène (1,82 mL, 12,90 mmol, 2 eq) a été ajoutée puis le milieu a été agité à température ambiante pendant 2,5 h. Le solvant a été évaporé à 30 °C, puis le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (98:2 ; DCM/AcOEt) pour donner le produit **45** sous forme de solide blanc (1,32 g, 95%).

Rf : 0,9 (95:5 ; DCM/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 8,39 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 0,36 (s, **9H**)

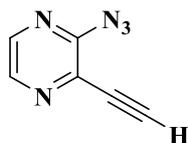
RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6) δ 145,2 (**Cq**) ; 135,1 (**Cq**) ; 133,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 119,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 105,6 (**Cq**) ; 98,1 (**Cq**) ; -0,8 (**3CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 3109 ; 1507 ; 1329 ; 1158 ; 1066 ; 758

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 218,0856 pour $C_9H_{12}N_5Si$ mesuré 218,0855

Tf : 84 °C

2-azido-3-ethynylpyrazine (46)



Chemical Formula: $C_6H_3N_5$

Exact Mass: 145,04

Le produit **45** (200 mg, 0,92 mmol, 1 eq) a été dissout dans du méthanol (9 mL), puis le mélange a été refroidi à 0 °C. Une solution d'ammoniaque (7M dans MeOH) a ensuite été ajoutée goutte à goutte (0,14 mL, 1,01 mmol, 1,1 eq), puis le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 10 min. Le solvant a été évaporé sous pression réduite à 20 °C, puis le brut a été purifié sur colonne de gel de silice C_{18} (1:1 ; MeOH/H₂O) pour donner le produit désiré **46** sous forme de solide beige-marron (85 mg, 66%).

Rf : 0,3 (1:1 ; DCM/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, acetone-d₆) δ 9,27 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 8,44 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 4,69 (s, **1H**)

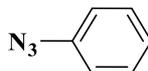
RMN ¹³C (63 MHz, acetone-d₆) δ 146,7 (**Cq**) ; 136,8 (**Cq**) ; 134,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 120,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 89 (**C_{alkyne}**) ; 78,3 (**C_{alkyne}**)

IR (cm⁻¹) : 3114 ; 2113 ; 1471 ; 1327 ; 1160 ; 684

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 146,0461 pour $C_6H_4N_5$ mesuré 146,0458

Tf : 106 °C (décomp.)

azidobenzène (47)



Chemical Formula: $C_6H_5N_3$

Exact Mass: 119,05

Ce produit est préparé selon la **procédure générale A** à partir de l'aniline (400 mg, 4,30 mmol, 1 eq), de nitrite de sodium (445 mg, 6,44 mmol, 1,5 eq), et d'azoture de sodium (1,12 g, 17,18 mmol, 4 eq). L'azidobenzène **47** a été obtenu sous forme d'huile transparente (399 mg, 78%).

Rf : 0,9 (6:4 ; EP/AcOEt)

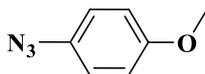
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 7,36 (dd, $J = 7,4$ Hz et 7,6 Hz, **2H**) ; 7,15 (tt, $J = 7,4$ Hz et 1,4 Hz, **1H**) ; 7,05 (dd, $J = 7,6$ Hz et 1,4 Hz, **2H**)

IR (cm⁻¹) : 2123 ; 1593 ; 1491 ; 1293 ; 745

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹³⁶.

¹³⁶ Ouchi A. *et al.* Remote Control on the Photochemical Rearrangement of 1,6-(*N*-Aryl)aza-[60]fulleroids to 1,2-(*N*-Arylaziridino)-[60]fullerenes by *N*-Substituted Aryl Groups. *The Journal of Physical Chemistry A* **108**, 9584-9592 (2004)

4-azidoanisole (48)



Chemical Formula: $C_7H_7N_3O$

Exact Mass: 149,06

Ce produit est préparé selon la **procédure générale A** à partir du *p*-anisidine (1,5 g, 12,18 mmol, 1 eq), de nitrite de sodium (1,26 g, 18,27 mmol, 1,5 eq), et d'azoture de sodium (3,17 g, 48,72 mmol, 4eq). Le 4-azidoanisole **48** a été obtenu sous forme d'huile jaune (1,65 g, 91%).

Rf : 0,9 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 6,98-6,93 (m, **2H**) ; 6,92-6,87 (m, **2H**) ; 3,80 (s, **3H**)

IR (cm^{-1}) : 2966 ; 2104 ; 1499 ; 1241 ; 1025

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹³⁷.

1-azido-4-(trifluorométhyl)benzène (49)



Chemical Formula: $C_7H_4F_3N_3$

Exact Mass: 187,04

Ce produit est préparé selon la **procédure générale A** à partir du composé 4-trifluorométhylaniline (2 g, 12,41 mmol, 1 eq), de nitrite de sodium (1,29 g, 18,62 mmol, 1,5 eq), et d'azoture de sodium (3,23 g, 50 mmol, 4 eq). Le produit 1-azido-4-(trifluorométhyl)benzène **49** a été obtenu sous forme d'huile jaune (1,76 g, 76%).

Rf : 0,9 (6:4 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, **2H**) ; 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, **2H**)

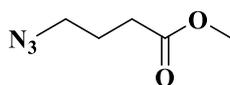
IR (cm^{-1}) : 2099 ; 1612 ; 1512 ; 1325 ; 1162 ; 1063 ; 835

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹³⁸.

¹³⁷ Cassamale T. B. *et al.* Synthesis and Antitrypanosomastid Activity of 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Analogues of Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **27**, 1217-1228 (2016)

¹³⁸ Ciocoiu C. C. *et al.* Synthesis and dual PPAR α/δ agonist effects of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogues of GW 501516. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**, 3047-3055 (2010)

methyl 4-azidobutanoate (50)



Chemical Formula: C₅H₉N₃O₂

Exact Mass: 143,07

Le composé 4-bromobutanoate (1,9 g, 10,50 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMF (25 mL). L'azoture de sodium (836 mg, 12,59 mmol, 1,2 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 80 °C pendant une nuit. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau (200 mL) a été ajoutée, et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide dans un bain de glace, pour donner le produit **50** sous forme d'huile (1,54 g, quant)

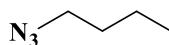
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,69 (s, **3H**) ; 3,35 (t, *J* = 6,7 Hz, **2H**) ; 2,42 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**) ; 1,91 (q, *J* = 6,9 Hz, **2H**)

IR (cm⁻¹) : 2953 ; 2094 ; 1733 ; 1437 ; 1213 ; 1085

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹³⁹.

Référence bibliographique : Sun H. & Peng X. Template-Directed Fluorogenic Oligonucleotide Ligation Using « Click » Chemistry : Detection of Single Nucleotide Polymorphism in the Human p53 Tumor Suppressor Gene. *Bioconjugate Chemistry* **24**, 1226-1234 (2013)

1-azidobutane (51)



Chemical Formula: C₄H₉N₃

Exact Mass: 99,08

Le composé 1-bromobutane (1,5 g, 10,95 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMF (22 mL). L'azoture de sodium (1,42 g, 21,89 mmol, 2 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 120 °C pendant 15 h. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau (200 mL) a été ajoutée, et le produit a été extrait trois fois avec de l'éther diéthylique (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide dans un bain de glace, pour donner le produit **51** sous forme d'huile (657 mg, 60%).

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,26 (t, *J* = 6,9 Hz, **2H**) ; 1,64-1,56 (m, **2H**) ; 1,42 (dt, *J* = 7,3 Hz, **2H**) ; 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, **3H**)

IR (cm⁻¹) : 2935 ; 2088 ; 1678 ; 1385 ; 1259

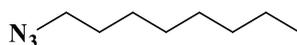
Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁰.

Référence bibliographique : Pérez-Ojeda M. E. *et al.* Click Assembly of Dye-Functionalized Octasilsesquioxanes for Highly Efficient and Photostable Photonic Systems. *Chemistry : a European Journal* **17**, 13258-13268 (2011)

¹³⁹ Van der Peet P. *et al.* Use of Click Chemistry to Define the Substrate Specificity of Leishmania β-1,2-Mannosyltransferases. *ChemBioChem* **7**, 1384-1391 (2006)

¹⁴⁰ Muraca C. A. & Raminelli C. Exploring Possible Surrogates for Kobayashi's Aryne Precursors. *ACS Omega* **5**, 2440-2457 (2020)

1-azidooctane (52)



Chemical Formula: C₈H₁₇N₃

Exact Mass: 155,14

Le composé bromooctane (1 g, 5,18 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'acétone/eau (3:1 ; 8 mL). L'azoture de sodium (1 g, 15,53 mmol, 3 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 60 °C pendant 8 h. Le milieu a ensuite été refroidi, l'excès de solvant a été évaporé, et le produit a été extrait trois fois avec de l'hexane. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, pour donner le produit **52** sous forme de liquide (785 mg, 97%).

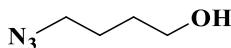
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,26 (t, J = 6,9 Hz, **2H**) ; 1,63-1,57 (m, **2H**) ; 1,31-1,28 (m, **10H**), 0,91-0,85 (m, **3H**)

IR (cm⁻¹) : 2855 ; 2091 ; 1430

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴¹.

Référence bibliographique : Post E. A. J. & Fletcher S. P. Controlling the Kinetics of Self-Reproducing Micelles by Catalyst Compartmentalization in a Biphasic System. *The Journal of Organic Chemistry* **84**, 2741- 2755 (2019)

4-azidobutan-1-ol (53)



Chemical Formula: C₄H₉N₃O

Exact Mass: 115,07

Le composé 1-bromobutanol (1 g, 6,54 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMF (22 mL). L'azoture de sodium (850 mg, 13,07 mmol, 2 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 90 °C pendant une nuit. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau a été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **53** sous forme d'huile (711 mg, 95%).

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,7-3,68 (m, **2H**) ; 3,35-3,30 (m, **2H**) ; 1,71-,1,63 (m, **4H**), 1,43-1,40 (m, **1H**)

IR (cm⁻¹) : 3386 ; 2095 ; 1655 ; 1252 ; 1059

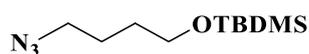
Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴².

Référence bibliographique : Post E. A. J. & Fletcher S. P. Controlling the Kinetics of Self-Reproducing Micelles by Catalyst Compartmentalization in a Biphasic System. *The Journal of Organic Chemistry* **84**, 2741- 2755 (2019)

¹⁴¹ Pardin C. *et al.* Reversible and Competitive Cinnamoyl Triazole Inhibitors of Tissue Transglutaminase. *Chemical Biology & Drug Design* **72**, 189-196 (2008)

¹⁴² Khair N. *et al.* Enantiopure Sulforaphane Analogues with Various Substituents at the Sulfinyl Sulfur: Asymmetric Synthesis and Biological Activities. *Journal of Organic Chemistry* **74**, 6002-6009 (2009)

(4-azidobutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (54)



Chemical Formula: C₁₀H₂₃N₃OSi

Exact Mass: 229,16

Le composé 4-azidobutan-1-ol **53** (800 mg, 6,95 mmol, 1 eq) et l'imidazole (710 mg, 10,43 mmol, 1,5 eq) ont été dissouts dans une solution de DMF (9 mL) à 0°C. Le chlorure de *tert*-butyldimethylsilyl (1,26 g, 8,34 mmol, 1,2 eq) a été ajouté puis la réaction a été agitée à température ambiante pendant 10 h. De l'eau a ensuite été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **54** sous forme d'huile transparente (1,58 g, quant).

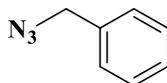
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,71-3,66 (m, **1H**) ; 3,35 -3,30 (m, **1H**) ; 1,68-1,56 (m, **5H**) ; 0,92-0,89 (m, **10H**) ; 0,09-0,08 (m, **6H**)

IR (cm⁻¹) : 3386 ; 2094 ; 1667 ; 1250 ; 869

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴³.

Référence bibliographique : Nishimura Y., Ishigami K. and Kitahara T. Synthesis of both enantiomers of brevioxime and determination of its absolute configuration. *Heterocycles* **61**, 481-491 (2003)

(azidomethyl)benzene (55)



Chemical Formula: C₇H₇N₃

Exact Mass: 133,06

Le composé bromobenzyle (1 g, 5,85 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMSO (12 mL). L'azoture de sodium (418 mg, 6,43 mmol, 1,1 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 80 °C pendant une nuit. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau a été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **55** sous forme d'huile jaune (661 mg, 85%).

Rf : 0,9 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 7,43-7,30 (m, **5H**) ; 4,35 (s, **2H**)

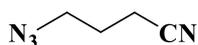
IR (cm⁻¹) : 3032 ; 2089 ; 1454 ; 1253 ; 735

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁴.

¹⁴³ Rokhum L. & Bez G. A practical one-pot synthesis of azides directly from alcohols. *Journal of Chemical Sciences* **124**, 687-691 (2012)

¹⁴⁴ Alonso F. *et al* Unsupported Copper Nanoparticles in the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Terminal Alkynes and Azides. *European Journal of Organic Chemistry* **10**, 1875-1884 (2010)

4-azidobutanenitrile (56)



Chemical Formula: C₄H₆N₄

Exact Mass: 110,06

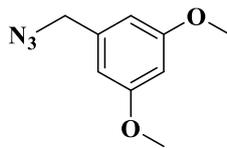
Le composé 4-bromobutanenitrile (1,7 g, 11,49 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMF (23 mL). L'azoture de sodium (896 mg, 12,63 mmol, 1,1 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 80 °C pendant une nuit. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau a été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **56** sous forme d'huile jaune (709 mg, 56%).

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 3,40 (m, 2H) ; 2,40 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H)

IR (cm⁻¹) : 2249 ; 2094 ; 1675 ; 1455 ; 1287

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁵.

1-(azidomethyl)-3,5-dimethoxybenzene (57)



Chemical Formula: C₉H₁₁N₃O₂

Exact Mass: 193,09

Le composé 1-(bromométhyle)-3,5-diméthoxybenzène (664 mg, 2,87 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMSO (5 mL). L'azoture de sodium (205 mg, 3,16 mmol, 1,1 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à température ambiante pendant une nuit. De l'eau a été ajoutée (100 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **57** sous forme solide brun (385 mg, 69%).

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 6,47-6,43 (m, 3H) ; 4,27 (s, 2H) ; 3,80 (s, 6H)

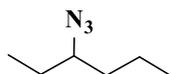
IR (cm⁻¹) : 2939 ; 2097 ; 1645 ; 1454 ; 1310 ; 1204 ; 1066 ; 855

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁶.

¹⁴⁵ Colombano G. *et al* A novel Potent Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitor Synthesized via Click Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, 616-623 (2010)

¹⁴⁶ Lee J. W. *et al*. Efficient One-pot Synthesis of Dendritic Benzyl Azides from Their alcohols. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **29**, 1055-1058 (2008)

3-azidohexane (58)



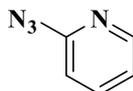
Chemical Formula: C₆H₁₃N₃

Exact Mass: 127,11

Le composé 3-bromohexane (1,0 g, 6,09 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution de DMF (30 mL). L'azoture de sodium (1,97 g, 30,45 mmol, 5 eq) a été ajouté, puis la solution a été agitée à 80 °C pendant une nuit. Le milieu a ensuite été refroidi, de l'eau a été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec de l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, dans un bain de glace, pour donner le produit **58** sous forme d'huile jaune (411 mg, 53%).

IR (cm⁻¹): 2962 ; 2090 ; 1460 ; 1272

2-azidopyridine (59)



Chemical Formula: C₅H₄N₄

Exact Mass: 120,04

Le composé 2-bromopyridine (1 g, 6,33 mmol, 1 eq), l'azoture de sodium (453 mg, 6,96 mmol, 1,1 eq), l'iodure de cuivre (217 mg, 1,27 mmol, 0,18 eq), le DMEDA (0,20 mL, 1,90 mmol, 0,3 eq) et l'ascorbate de sodium (627 mg, 3,16 mmol, 0,5 eq) ont été ajoutés dans une solution de EtOH/H₂O (7:3 ; 66 mL) préalablement dégazée. Le milieu a été agité à 120 °C pendant 30 min. L'éthanol a ensuite été évaporé, de l'eau a été ajoutée (200 mL), et le produit a été extrait avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, pour donner le produit **59** sous forme solide brun (757 mg, quant).

Rf : 0,2 (7:3 ; EP/AcOEt)

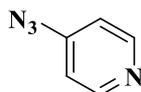
RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,89 (d, *J* = 6,9 Hz, **1H**) ; 8,11 (d, *J* = 9,0 Hz, **1H**) ; 7,72 (dd, *J* = 9,0 et 6,7 Hz, **1H**) ; 7,29 (d, *J* = 6,6 Hz, **1H**)

IR (cm⁻¹): 3104 ; 1630 ; 1434 ; 1092 ; 988 ; 765 ; 700

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁷.

¹⁴⁷ Stengel I. *et al.* "Click-chemistry" approach in the design of 1,2,3-triazolyl-pyridine ligands and their Ru(II)-complexes for dye-sensitized solar cells. *Journal of Materials Chemistry* **21**,3726-3734 (2011)

4-azidopyridine (60)



Chemical Formula: $C_5H_4N_4$

Exact Mass: 120,04

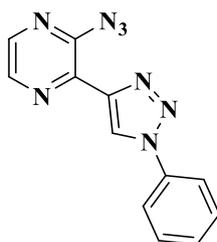
Le composé 4-bromopyridine hydrochloride (2 g, 10,28 mmol, 1 eq) est dissout dans une solution d'EtOH/H₂O (1:1 ; 20 mL). Une portion d'hydroxyde de sodium (206 mg, 5,14 mmol, 0,5 eq) est ajoutée au milieu, puis l'azoture de sodium (1,34 g, 20,57 mmol, 2 eq) est introduit. Le mélange est agité à 110 C° pendant 2 h. L'éthanol est ensuite évaporé, de l'eau a été ajoutée (100 mL), et le produit a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, pour donner le produit **60** sous forme d'huile transparente (670 mg, 54%).

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,55-8,53 (m, **2H**) ; 6,96-6,93 (d, **2H**)

IR (cm⁻¹) : 2135 ; 1564 ; 1492 ; 1297 ; 811 ; 670

Partie expérimentale en accord avec la littérature¹⁴⁸.

2-azido-3-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (61)



Chemical Formula: $C_{12}H_8N_8$

Exact Mass: 264,09

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **69** (99 mg, 0,38 mmol, 1 eq). Le produit **61** a été obtenu sous forme de solide blanc (59 mg, 59 %).

Rf : 0,6 (1:1 ; DCM/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, **1H**) ; 9,44 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 8,53 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 8,10 (d, **2H**) ; 7,64 (m, **3H**)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 142,8 (**Cq**) ; 142,3 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 136,2 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 130 (**CH_{phenyle}**) ; 129,3 (**CH_{phenyle}**) ; 125,7 (**CH_{triazole}**) ; 120,7 (**CH_{phenyle}**) ; 118,7 (**CH_{pyrazine}**)

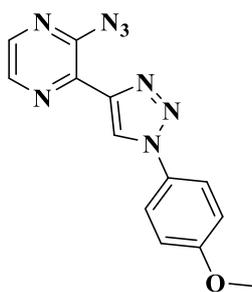
IR (cm⁻¹) : 3091 ; 1571 ; 1497 ; 1426 ; 1255 ; 1041 ; 809 ; 758

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 265,0944 pour C₁₂H₉N₈ mesuré 265,0942

Tf : 220 °C

¹⁴⁸ Colombano G. *et al.* A Novel Potent Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitor Synthesized via Click Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, 616-623 (2010)

2-azido-3-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (62)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀N₈O

Exact Mass: 294,10

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **70** (279 mg, 0,97 mmol, 1 eq). Le produit **62** a été obtenu sous forme de solide blanc (121 mg, 42 %).

Rf: 0,5 (1:1 ; DCM/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, **1H**) ; 9,42 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,52 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, **2H**) ; 7,19 (d, *J* = 9,2 Hz, **2H**) ; 3,86 (s, **3H**)

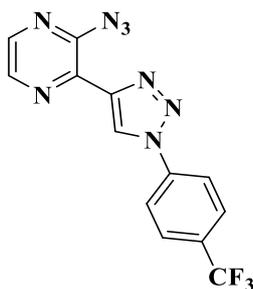
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 159,7 (**Cq**) ; 142,6 (**Cq**) ; 142,3 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 129,5 (**Cq**) ; 125,5 (**CH_{triazole}**) ; 122,3 (**2CH_{phenyle}**) ; 118,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 114,9 (**2CH_{phenyle}**) ; 55,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3102 ; 1575 ; 1467 ; 1303 ; 1165 ; 1022 ; 835

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 295,1050 pour C₁₃H₁₁N₈O mesuré 295,1050

Tf: 207 °C

2-azido-3-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (63)



Chemical Formula: C₁₃H₇F₃N₈

Exact Mass: 332,07

L'azoture **49** (503 mg, 2,69 mmol, 3 eq) a été dissout dans un mélange ^tBuOH/H₂O (1:2 ; 11 mL), puis le composé **46** (130 mg, 0,89 mmol, 1 eq) a été introduit. L'iodure de cuivre (7 mg, 0,036 mmol, 0,04 eq) a été ajouté puis le mélange a été agité à 80 °C pendant 45 min. Le *tert*-butanol a été évaporé. De l'eau a été ajoutée (100 mL), et le produit a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 ; EP/AcOEt => 100% AcOEt => 98:2 DCM/MeOH) pour donner le produit **63** sous forme de solide rouge (113 mg, 38%).

Rf : 0,3 (6:4 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, **1H**) ; 9,45 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,55 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,39 (d, *J* = 8,5 Hz, **2H**) ; 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, **2H**)

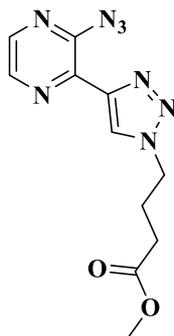
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 139 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 127,2 ; 127,1 ; 126 (**CH_{triazole}**) ; 121,3 (**2CH_{phenyle}**) ; 118,8 (**CH_{pyrazine}**)

IR (cm⁻¹) : 3109 ; 1614 ; 1472 ; 1320 ; 1164 ; 989 ; 803

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 333,0818 pour C₁₃H₈F₃N₈ mesuré 333,0818

Tf : 190 °C (décomp.)

methyl 4-(4-(3-azidopyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (64)



Chemical Formula: C₁₁H₁₂N₈O₂

Exact Mass: 288,11

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **71** (370 mg, 1,32 mmol, 1 eq). Le produit **64** a été obtenu sous forme de solide blanc (306 mg, 81%).

Rf : 0,3 (1:1 ; DCM/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 9,30 (s, **1H**) ; 8,47 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 4,62 (t, *J* = 6,9 Hz, **2H**) ; 3,58 (s, **3H**) ; 2,40 (t, *J* = 7,3 Hz, **2H**) ; 2,32-2,18 (m, **2H**)

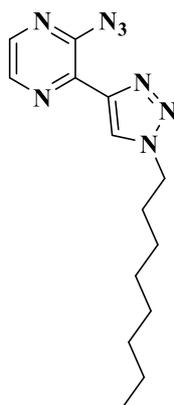
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 172,4 (**Cq**) ; 142,5 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 141,5 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 128,4 (**CH_{triazole}**) ; 118,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 51,4 (**CH₃**) ; 49 (**CH₂**) ; 30,2 (**CH₂**) ; 25,2 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 3124 ; 1720 ; 1568 ; 1426 ; 1352 ; 1219 ; 1050 ; 854

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 289,1156 pour C₁₁H₁₃N₈O₂ mesuré 289,1156

Tf : 145-146 °C

2-azido-3-(1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (65)



Chemical Formula: C₁₄H₂₀N₈

Exact Mass: 300,18

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **73** (200 mg, 0,68 mmol, 1 eq). Le produit **65** a été obtenu sous forme de solide blanc (182 mg, 89 %).

Rf : 0,6 (6:4 ; DCM/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 9,03 (s, **1H**) ; 8,72 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 8,43 (d, *J* = 4,6 Hz, **1H**) ; 4,54 (t, **2H**) ; 2,03 (m, **2H**) ; 1,25 (m, **10H**) ; 0,85 (m, **3H**)

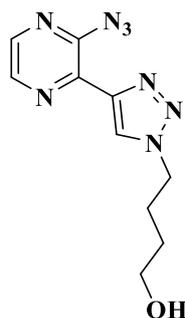
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 143,5 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 141,6 (**Cq**) ; 133,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 128 (**CH_{triazole}**) ; 116,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 51,1 (**CH_{2-N}**) ; 31,8 (**CH₂**) ; 30,4 (**CH₂**) ; 29,1 (**CH₂**) ; 29 (**CH₂**) ; 26,6 (**CH₂**) ; 22,7 (**CH₂**) ; 14,1 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2922 ; 1567 ; 1462 ; 1042

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 301,1883 pour C₁₄H₂₁N₈ mesuré 301,1885

Tf : 130 °C

4-(4-(3-azidopyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-1-ol (66)



Chemical Formula: C₁₀H₁₂N₈O

Exact Mass: 260,11

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **74** (181 mg, 0,72 mmol, 1 eq). Le produit **66** a été obtenu sous forme de solide blanc (78 mg, 42 %).

Rf : 0,2 (9:1 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J = 4,6 Hz, **1H**) ; 9,30 (s, **1H**) ; 8,47 (d, J = 4,6 Hz, **1H**) ; 4,60 (t, J = 7 Hz, **2H**) ; 4,49 (br s, **1H**) ; 3,44 (t, J = 6,1 Hz, **2H**) ; 2,06-1,87 (m, **2H**) ; 1,53-1,34 (m, **2H**)

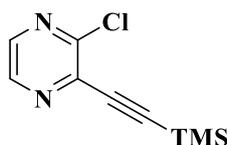
RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-d₆) δ 142,6 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 141,4 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 128,3 (**CH_{triazole}**) ; 118,2 (**CH_{pyrazine}**) ; 60 (**N-CH₂**) ; 49,7 (**CH₂-OH**) ; 29,2 (**CH₂**) ; 26,7 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 3371 ; 3105 ; 2941 ; 1568 ; 1463 ; 1240 ; 1063 ; 939

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 261,1206 pour C₁₀H₁₃N₈O mesuré 261,1209

Tf : 138-139 °C

2-chloro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrazine (67)



Chemical Formula: $C_9H_{11}ClN_2Si$

Exact Mass: 210,04

Le composé 2,3-dichloropyrazine (500 mg, 3,35 mmol, 1 eq), le bistriphénylphosphinechlorure (26 mg, 0,034 mmol, 0,01 eq), l'iodure de cuivre (7 mg, 0,034 mmol, 0,01 eq), la triéthylamine (0,68 mL, 5,03 mmol, 1,5 eq) ont été dissouts dans une solution d'éthanol (11 mL). Le milieu a été agité sous argon à température ambiante pendant 15 min. Le triméthylsilylacétylène (0,5 mL, 3,35 mmol, 1 eq) a été ajouté goutte à goutte puis le milieu a été chauffé à 60 °C pendant 7 h. Le solvant a été évaporé, puis le milieu a été filtré sur célite avec de l'acétate d'éthyle. De l'eau a été rajouté (100 mL), et le brut a été extrait avec l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (98:2 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **67** sous forme de liquide jaune (402 mg, 57%).

Rf : 0,5 (98:2 ; EP/AcOEt)

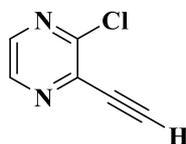
RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,45 (d, $J = 2,5$ Hz, **1H**), 8,28 (d, $J = 2,5$ Hz, **1H**), 0,31 (s, **9H**).

RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 151 ; 142,3 ; 142,1 ; 139,2 ; 105,2 ; 98,9 ; -0,4 (3 CH_3)

IR (cm^{-1}) : 2960 ; 1430 ; 1364 ; 1149 ; 1055 ; 869 ; 760

LRMS : $[M+H]^+$ mesuré 211,02

2-chloro-3-ethynylpyrazine (68)



Chemical Formula: $C_6H_3ClN_2$

Exact Mass: 138,00

La 2-chloro-3-ethynylpyrazine **67** (500 mg, 2,38 mmol, 1 eq) a été dissoute dans une solution de MeOH (24 mL). Une solution d'ammoniaque (7 M dans MeOH) (0,37 mL, 2,62 mmol, 1,1 eq) a été ajouté à 0 °C, puis le milieu a été agité à 0 °C pendant 50 min. Le méthanol a été évaporé, de l'eau a été rajouté (100 mL), et le produit a été extrait avec l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide pour donner le produit **68** sous forme de solide saumon (262 mg, 80%).

Rf : 0,4 (9:1 EP/AcOEt)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,49 (d, $J = 2,5$ Hz, **1H**), 8,33 (d, $J = 2,5$ Hz, **1H**), 3,61 (s, **1H**).

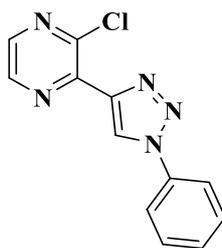
RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 151,2 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 138,6 (**Cq**) ; 85,5 (**CH_{alcyne}**) ; 78,5 (**C_{alcyne}**)

IR (cm^{-1}) : 3220 ; 2116 ; 1366 ; 1191 ; 1051 ; 869

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ Masse non détectée sur cette molécule

Tf : 54-55 °C

2-chloro-3-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (69)



Chemical Formula: C₁₂H₈ClN₅

Exact Mass: 257,05

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (200 mg, 1,45 mmol, 1 eq) et d'azidophényle **47** (345 mg, 2,90 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **69** a été obtenu sous forme de solide beige (282 mg, 76%).

Rf : 0,5 (3:7 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,75 (s, **1H**), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**), 7,85–7,77 (m, **2H**), 7,60–7,42 (m, **3H**).

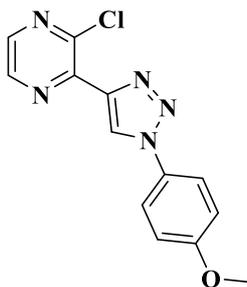
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 146,3 (**Cq**) ; 144,2 (**Cq**) ; 144 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,7 (**Cq**) ; 130 (**CH_{phenyle}**) ; 129,4 (**CH_{phenyle}**) ; 123,6 (**CH_{triazole}**) ; 121 (**CH_{phenyle}**)

IR (cm⁻¹) : 3174 ; 3050 ; 1503 ; 1411 ; 1240 ; 1064 ; 813

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 258,0541 pour C₁₂H₉ClN₅ mesuré 258,0540

Tf : 97-98 °C

2-chloro-3-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (70)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₅O

Exact Mass: 287,06

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (200 mg, 1,45 mmol, 1 eq) et d'azidoanisole **48** (432 mg, 2,90 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **70** a été obtenu sous forme de solide beige (337 mg, 81%).

Rf : 0,5 (2:8 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,66 (m, **2H**), 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**), 7,74–7,66 (m, **2H**), 7,07–7,00 (m, **2H**), 3,86 (s, **3H**).

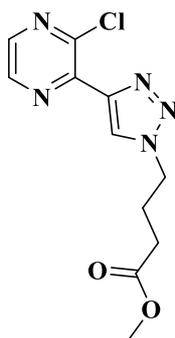
RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 160,3 (**Cq**), 146,2 (**Cq**), 144,3 (**Cq**), 143,7 (**Cq**), 142,7 (**CH_{pyrazine}**), 142,5 (**CH_{pyrazine}**), 130,1 (**Cq**), 123,7 (**CH_{triazole}**), 122,6 (**2CH_{phenyle}**), 115 (**2CH_{phenyle}**), 55,8 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2971 ; 1517 ; 1436 ; 1161 ; 1053 ; 988 ; 811

HRMS (ESI): [M+H]⁺ calculé 288,0646 pour C₁₃H₁₁ClN₅O mesuré 288,0649

Tf : 151-152 °C

Methyl 4-(4-(3-chloropyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (71)



Chemical Formula: C₁₁H₁₂ClN₅O₂

Exact Mass: 281,07

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (200 mg, 1,45 mmol, 1 eq) et de méthyl 4-azidobutanoate **50** (415 mg, 2,90 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **71** a été obtenu sous forme de solide jaune (339 mg, 83%).

Rf : 0,3 (2:8 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,63 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**), 8,35–8,32 (m, **2H**), 4,56 (t, **2H**), 3,68 (s, **3H**), 2,40 (t, **2H**), 2,31 (q, **2H**).

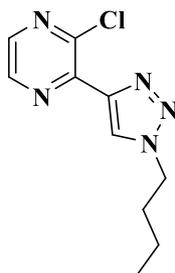
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 172,8 (**Cq**), 146,1 (**Cq**), 144,4 (**Cq**), 143,3 (**Cq**), 142,7 (**CH_{pyrazine}**), 142,4 (**CH_{pyrazine}**), 125,7 (**CH_{triazole}**), 52 (**CH₃**), 49,6 (**CH₂**), 30,5 (**CH₂**), 25,6 (**CH₂**).

IR (cm⁻¹) : 3158 ; 2957 ; 1716 ; 1428 ; 1222 ; 1047 ; 973

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 282,0752 pour C₁₁H₁₃ClN₅O₂ mesuré 282,0748

Tf : 80 °C

Methyl 4-(4-(3-chloropyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (72)



Chemical Formula: C₁₀H₁₂ClN₅

Exact Mass: 237,08

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (398 mg, 2,88 mmol, 1 eq) et d'azidobutane **51** (571 mg, 5,77 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **72** a été obtenu sous forme de solide jaune pâle (603 mg, 88%).

Rf : 0,5 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**) ; 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**) ; 8,31 (s, **1H**) ; 4,46 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**) ; 1,95 (tt, *J* = 9,2 Hz et 6,8 Hz, **2H**) ; 1,48-1,31 (m, **2H**) ; 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, **3H**)

RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146 (**Cq**) ; 144,5 (**Cq**) ; 143,1 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 125,3 (**CH_{triazole}**) ; 50,5 (**CH₂**) ; 32,4 (**CH₂**) ; 19,8 (**CH₂**) ; 13,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2959 ; 1464 ; 1233 ; 1059 ; 976 ; 862

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 238,0854 pour C₁₀H₁₃ClN₅ mesuré 238,0854

Tf : 69-70 °C

2-chloro-3-(1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (73)



Chemical Formula: C₁₄H₂₀ClN₅

Exact Mass: 293,14

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et d'azidooctane **52** (900 mg, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **73** a été obtenu sous forme de solide beige (755 mg, 88%).

Rf : 0,8 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,31 (s, **1H**) ; 4,45 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**) ; 1,97 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**) ; 1,38-1,22 (m, **10H**) ; 0,88-0,82 (m ; **3H**)

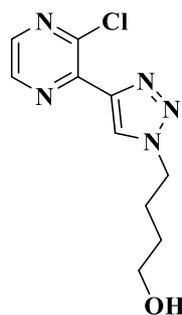
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,1 (**Cq**) ; 144,6 (**Cq**) ; 143,1 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 125,3 (**CH_{triazole}**) ; 50,7 (**CH₂**) ; 31,8 (**CH₂**) ; 30,4 (**CH₂**) ; 29,1 (**CH₂**) ; 29 (**CH₂**) ; 26,5 (**CH₂**) ; 22,7 (**CH₂**) ; 14,1 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2921 ; 1470 ; 1235 ; 1150 ; 1069 ; 985 ; 880 ; 745

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 294,1480 pour C₁₄H₂₁ClN₅ mesuré 294,1482

Tf : 75-76 °C

4-(4-(3-chloropyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-1-ol (74)



Chemical Formula: $C_{10}H_{12}ClN_5O$

Exact Mass: 253,07

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et d'azidobutanol **53** (670 mg, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **74** a été obtenu sous forme d'huile jaune (414 mg, 56%).

Rf : 0,1 (7:3 ; AcOEt/EP)

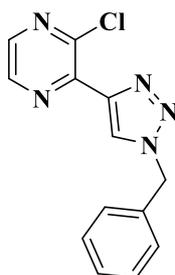
RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,63 (br s, **1H**) ; 8,36 (s, **1H**) ; 8,34 (br, **1H**) ; 4,54 (t, $J = 7,2$ Hz, **2H**) ; 3,71 (t, $J = 6,1$ Hz, **2H**) ; 2,11 (dq, $J = 9,2$ Hz et 7,3 Hz, **2H**) ; 1,66-1,62 (m, **2H**)

RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,1 (**Cq**) ; 144,5 (**Cq**) ; 143,2 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 125,6 (**CH_{triazole}**) ; 62 (**CH₂**) ; 50,6 (**CH₂**) ; 29,3 (**CH₂**) ; 27,2 (**CH₂**)

IR (cm $^{-1}$) : 3420 ; 1329 ; 1154 ; 1056 ; 980 ; 745

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 254,0803 pour $C_{10}H_{13}ClN_5O$ mesuré 254,0802

2-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-chloropyrazine (75)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₅

Exact Mass: 271,06

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et d'azidobenzyle **55** (772 mg, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **75** a été obtenu sous forme de solide beige (688 mg, 87%).

Rf : 0,5 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,24 (s, **1H**) ; 7,39-7,36 (m, **3H**) ; 7,33-7,30 (dd, *J* = 7,5 Hz et 2,2 Hz, **2H**) ; 5,64 (s, **2H**)

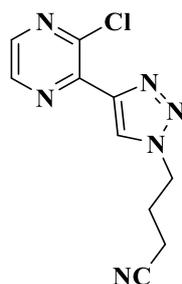
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,1 (**Cq**) ; 144,4 (**Cq**) ; 143,7 (**Cq**) ; 142,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 134,4 (**Cq**) ; 129,4 (**CH_{phenyle}**) ; 129,1 (**CH_{phenyle}**) ; 128,2 (**CH_{phenyle}**) ; 125,5 (**CH_{triazole}**) ; 54,5 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 2921 ; 1494 ; 1337 ; 1229 ; 1150 ; 982 ; 720

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 272,0697 pour C₁₃H₁₁ClN₅ mesuré 272,0696

Tf : 114-115 °C

4-(4-(3-chloropyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanenitrile (76)



Chemical Formula: $C_{10}H_9ClN_6$

Exact Mass: 248,06

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et de 4-azidobutanenitrile **56** (638 mg, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **76** a été obtenu sous forme de solide beige (688 mg, 87%).

Rf : 0,3 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,64 (br s, **1H**) ; 8,40 (s, **1H**) ; 8,36 (br, **1H**) ; 4,64 (t, $J = 6,5$ Hz, **2H**) ; 2,49 (t, $J = 7,1$ Hz, **2H**) ; 2,40 (p, $J = 6,7$ Hz, **2H**)

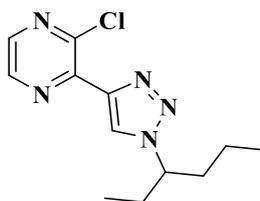
RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,2 (**Cq**) ; 144,1 (**Cq**) ; 143,5 (**Cq**) ; 142,7 (**2CH_{pyrazine}**) ; 126,1 (**CH_{triazole}**) ; 118,1 (**C_{nitrile}**) ; 48,7 (**CH₂**) ; 26 (**CH₂**) ; 14,7 (**CH₂**)

IR (cm^{-1}) : 3131 ; 2245 ; 1543 ; 1400 ; 1120 ; 1061 ; 978 ; 857 ; 783

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 249,0650 pour $C_{10}H_{10}ClN_6$ mesuré 249,0654

Tf : 119-120 °C

2-chloro-3-(1-(hexan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (77)



Chemical Formula: C₁₂H₁₆ClN₅

Exact Mass: 265,11

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et de 3-azidohexane **58** (552 mg, 4,35 mmol, 1,5 eq). Le produit souhaité **77** a été obtenu sous solide blanc (302 mg, 39%).

Rf : 0,6 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,63 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**) ; 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**) ; 8,26 (s, **1H**) ; 4,53 (m, **1H**) ; 2,01-1,84 (m, **4H**) ; 1,32-1,14 (m, **2H**) ; 0,92-0,84 (m, **6H**)

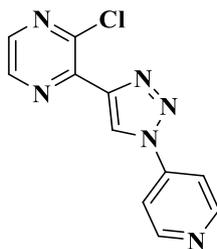
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,1 (**Cq**) ; 144,7 (**Cq**) ; 143,1 (**Cq**) ; 142,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 124 (**CH_{triazole}**) ; 64,1 (**CH**) ; 37,5 (**CH₂**) ; 29 (**CH₂**) ; 19,3 (**CH₂**) ; 13,7 (**CH₃**) ; 10,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2961 ; 1364 ; 1250 ; 1149 ; 1086 ; 869 ; 760

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 266,1167 pour C₁₂H₁₇ClN₅ mesuré 266,1170

Tf : 43-44 °C

2-chloro-3-(1-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (78)



Chemical Formula: C₁₁H₇ClN₆

Exact Mass: 258,04

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et de 4-azidopyridine **60** (696 mg, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **78** a été obtenu sous forme de solide rose pâle (650 mg, 87%).

Rf : 0,1 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,86 (s, **1H**), 8,83-8,82 (m, **2H**), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz ; **1H**), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, **1H**), 7,83-7,81 (m, **2H**).

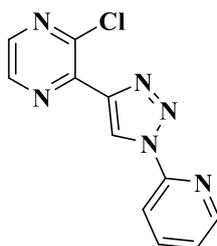
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 152 (**2CH_{pyridine}**) ; 146,4 (**Cq**) ; 144,7 (**Cq**) ; 143,6 (**Cq**) ; 143,1 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,8 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 122,8 (**CH_{triazole}**) ; 114,1 (**2CH_{pyridine}**)

IR (cm⁻¹) : 3154 ; 1588 ; 1365 ; 1222 ; 1066 ; 867 ; 697

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 259,0493 pour C₁₁H₈ClN₆ mesuré 259,0497

Tf : 199-200 °C

2-chloro-3-(1-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (79)



Chemical Formula: $C_{11}H_7ClN_6$

Exact Mass: 258,04

Le composé 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (100 mg, 0,72 mmol, 2 eq) a été dissout dans une solution de toluène (4,5 mL). Le tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (27 mg, 0,072 mmol, 0,2 eq), le ligand tris(benzyltriazolylmethyl)amine (19 mg, 0,036 mmol, 0,1 eq) ont été ajoutés respectivement. Puis le composé 2-azidopyridine **59** (43 mg, 0,36 mmol, 1 eq) a été introduit. Le milieu a été agité à 90°C pendant 48 h. Le solvant a été évaporé, puis le produit a été lavé avec de l'eau (25 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x10 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (6:4 ; EP/AcOEt => 5:5 ; EP/AcOEt) pour donner le produit **79** sous forme de solide jaune (55 mg, 60%).

Rf : 0,5 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9,35 (s, **1H**) ; 8,69 (d, $J = 2,3$ Hz, **1H**) ; 8,55 (dd, $J = 4,8$ Hz et 1,8 Hz, **1H**) ; 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, **1H**) ; 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, **1H**) ; 7,96 (td, $J = 7,9$ Hz et 1 Hz, **1H**) ; 7,40 (dd, $J = 7,9$ Hz et 4,8 Hz, **1H**)

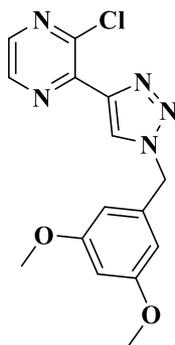
RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 149 (**Cq**) ; 148,9 (**CH_{pyridine}**) ; 146,5 (**Cq**) ; 144,3 (**Cq**) ; 143,5 (**Cq**) ; 142,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 139,4 (**CH_{pyridine}**) ; 124,2 (**CH_{pyridine}**) ; 122,8 (**CH_{triazole}**) ; 114,3 (**CH_{pyridine}**)

IR (cm $^{-1}$) : 3161 ; 1597 ; 1360 ; 1257 ; 1142 ; 1055 ; 992 ; 869 ; 775 ; 720

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 259,0496 pour $C_{11}H_8ClN_6$ mesuré 259,0497

Tf : 151-152 °C

2-chloro-3-(1-(3,5-dimethoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (80)



Chemical Formula: C₁₅H₁₄ClN₅O₂

Exact Mass: 331,08

Ce produit est préparé selon la **procédure générale B** à partir de 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) et de 1-(azidométhyl)-3,5-diméthoxybenzène **57** (1,11 g, 5,80 mmol, 2 eq). Le produit souhaité **80** a été obtenu sous forme de solide brun (665 mg, 69%).

Rf : 0,5 (3:7 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,63 (br s, **1H**) ; 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, **1H**) ; 8,27 (s, **1H**) ; 6,45 (m, **3H**) ; 5,56 (s, **2H**) ; 3,76 (s, **6H**)

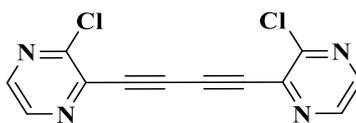
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 161,6 (**Cq**) ; 146,2 (**Cq**) ; 144,4 (**Cq**) ; 143,8 (**Cq**) ; 142,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,4 (**Cq**) ; 125,5 (**CH_{triazole}**) ; 106,3 (**2CH_{pyridineortho}**) ; 100,8 (**CH_{pyridinepara}**) ; 55,6 (**2CH₃**) ; 54,6 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 2942 ; 1600 ; 1353 ; 1050 ; 861 ; 679

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 332,0909 pour C₁₅H₁₅ClN₅O₂ mesuré 332,0912

Tf : 121-122 °C

1,4-bis(3-chloropyrazin-2-yl)buta-1,3-diyne (81)



Chemical Formula: $C_{12}H_4Cl_2N_4$

Exact Mass: 273,98

Le composé 2-chloro-3-éthynylpyrazine **68** (400 mg, 2,90 mmol, 1 eq) a été dissout dans de l'acétonitrile (25 mL), puis le composé 2-azidopyridine **59** (696 mg, 5,80 mmol, 2 eq) et l'iodure de cuivre (55 mg, 0,29 mmol, 0,1 eq) ont été introduits. Le milieu a été agité à température ambiante pendant 44 h. Le solvant a été évaporé, le produit a été lavé avec de l'eau (100 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 ; AcOEt/EP) pour donner le produit **81** sous forme de solide jaune poussin (127 mg, 16%).

Rf : 0,8 (3:7 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**)

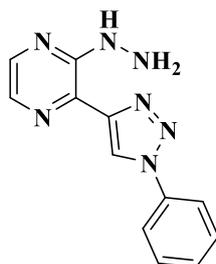
RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 152 (**Cq**) ; 143,1 (**CH_{pyrazine}**) ; 142,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 138 (**Cq**) ; 79,8 (**Cq**) ; 78,9 (**Cq**)

IR (cm^{-1}) : 2156 ; 1362 ; 1195 ; 1083 ; 863

LRMS (ESI) : $[M+H]^+$ mesuré 274,98

Tf : 170 °C (décomp.)

2-hydrazineyl-3-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (82)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁N₇

Exact Mass: 253,11

Le composé **69** (522 mg, 2,03 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'éthanol (12 mL). Une solution d'hydrazine monohydratée (4,26 mL, 4,26 mmol, 2,1 eq) a été ajoutée puis le milieu a été agité à reflux pendant 24 h. Le solvant a été évaporé puis le produit a été précipité avec de l'éthanol froid (50 mL) pour donner le composé **82** sous forme de solide orange (486 mg, 83%).

Rf : 0,2 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, **1H**) ; 9,01 (br s, **1H**) ; 8,16-8,04 (m, **3H**) ; 7,90 (br s, **1H**) ; 7,66-7,56 (m, **3H**) ; 7,17 (br s, **2H**) ; 4,57 (br s, **1H**)

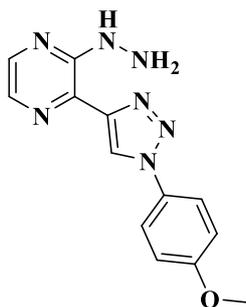
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 153 (**Cq**) ; 147,3 (**Cq**) ; 141,3 ; 136,3 (**Cq**) ; 131,1 ; 130 ; 129,3 ; 128,9 (**Cq**) ; 122,6 ; 120,5

IR (cm⁻¹) : 3152 ; 1495 ; 1220 ; 1123 ; 1043 ; 959 ; 758

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 254,1149 pour C₁₂H₁₂N₇ mesuré 254,1148

Tf : 170-171 °C

2-hydrazineyl-3-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (83)



Chemical Formula: C₁₃H₁₃N₇O

Exact Mass: 283,12

Le composé **70** (452 mg, 1,57 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'éthanol (9 mL). Une solution d'hydrazine monohydratée (0,16 mL, 3,30 mmol, 2,1 eq) a été ajoutée puis le milieu a été agité à reflux pendant 24 h. Le solvant a été évaporé puis le produit a été précipité avec de l'éthanol froid (50 mL) pour donner le composé **83** sous forme de solide orange (486 mg, 83%).

Rf : 0,2 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, **1H**) ; 9,04 (br s, **1H**) ; 8,14 (br s, **1H**) ; 7,98-7,89 (br, **3H**) ; 7,19-7,14 (m, 2H) ; 4,56 (br s, 2H) ; 3,85 (s, 3H)

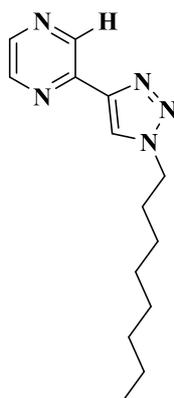
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159,7 (**Cq**) ; 152,9 (**Cq**) ; 147,1 (**Cq**) ; 141,1 ; 131 ; 129,6 (**Cq**) ; 129 (**Cq**) ; 122,4 ; 122,1 ; 114,9 ; 55,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3087 ; 1551 ; 1240 ; 1028 ; 827

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 284,1254 pour C₁₃H₁₄N₇O mesuré 284,1254

Tf : 192-193 °C (décomp.)

2-(1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (84)



Chemical Formula: C₁₄H₂₁N₅

Exact Mass: 259,18

Le composé **73** (200 mg, 0,68 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'éthanol (4 mL). L'hydrazine monohydraté (0,07 mL, 1,43 mmol, 2,1 eq) a ensuite été ajoutée puis le milieu a été agité à 80 °C pendant 5 jours. Le solvant a été évaporé puis le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (94:6 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **84** sous forme de solide rouge (81 mg, 45%).

Rf : 0,3 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9,43 (s, **1H**) ; 8,53-8,50 (m, **2H**) ; 8,15 (s, **1H**) ; 4,43 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**) ; 1,96 (t, *J* = 7,1 Hz, **2H**) ; 1,35-1,26 (m, **10H**) ; 0,87 (t, *J* = 6,5 Hz, **3H**)

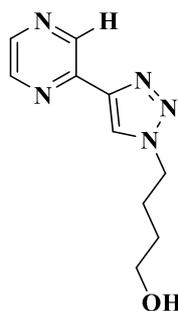
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,2 (**Cq**) ; 146,1 (**Cq**) ; 144,1 (**CH**) ; 143,7 (**CH**) ; 142,3 (**CH**) ; 122,9 (**CH**) ; 50,8 (**N-CH₂**) ; 31,8 (**CH₂**) ; 30,4 (**CH₂**) ; 29,2 (**CH₂**) ; 29,1 (**CH₂**) ; 26,6 (**CH₂**) ; 22,7 (**CH₂**) ; 14,2 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2919 ; 1469 ; 1219 ; 1089 ; 967 ; 854

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 260,1869 pour C₁₄H₂₂N₅ mesuré 260,1870

Tf : 117-118 °C

4-(4-(pyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-1-ol (**85**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₃N₅O

Exact Mass: 219,11

Le composé **74** (215 mg, 0,85 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'éthanol (4,5 mL). L'hydrazine monohydraté (0,09 mL, 1,78 mmol, 2,1 eq) a ensuite été ajoutée puis le milieu a été agité à 80 °C pendant 4 jours. Le solvant a été évaporé et le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (94:6 ; DCM/MeOH) pour donner le produit **85** sous forme de solide beige (64 mg, 34%)

Rf : 0,3 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9,40 (s, **1H**) ; 8,52-8,49 (m, **2H**) ; 8,19 (s, **1H**) ; 4,51 (t, *J* = 7,1 Hz, **2H**) ; 3,71 (t, *J* = 6,1 Hz, **2H**) ; 2,09 (dd, *J* = 8,6 Hz et 6,4 Hz, **2H**) ; 1,66-1,60 (m, **2H**)

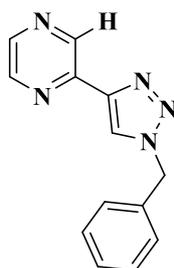
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,1 (**Cq**) ; 146 (**Cq**) ; 144,1 (**CH**) ; 143,7 (**CH**) ; 142,3 (**CH**) ; 123,1 (**CH**) ; 62 (**CH₂**) ; 50,5 (**CH₂**) ; 29,3 (**CH₂**) ; 27,1 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 3109 ; 1653 ; 1457 ; 1225 ; 1050 ; 851

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 220,1192 pour C₁₀H₁₄N₅O mesuré 220,1194

Tf : 108-109 °C

2-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (86)



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₅

Exact Mass: 237,10

Le composé **75** (200 mg, 0,74 mmol, 1 eq) a été dissout dans une solution d'éthanol (4 mL). L'hydrazine monohydraté (0,08 mL, 1,55 mmol, 2,1 eq) a ensuite été ajoutée puis le milieu a été agité à 80 °C pendant 5 jours. Le solvant a été évaporé puis le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (1:1 EP/AcOEt => 7:3 ; AcOEt/EP) pour donner le produit **86** sous forme de solide jaune (49 mg, 27%).

Rf : 0,4 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9.41 (s, **1H**) ; 8.48 (br, **2H**) ; 8.07 (s, **1H**) ; 7.39-7.31 (m, **5H**) ; 5.60 (s, **2H**)

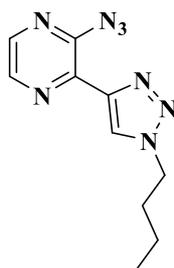
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 146,4 (**Cq**) ; 146 (**Cq**) ; 144 (**CH**) ; 143,8 (**CH**) ; 142,3 (**CH**) ; 134,2 (**Cq**) ; 129,4 (**2CHphenyle**) ; 129,1 (**CHphenyle**) ; 128,4 (**2CHphenyle**) ; 123 (**CH**) ; 54,6 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 2924 ; 1494 ; 1393 ; 1210 ; 1052 ; 850 ; 708 ; 618

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 238,1087 pour C₁₃H₁₂N₅ mesuré 238,1089

Tf : 163-164 °C

azido-3-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (87)



Chemical Formula: $C_{10}H_{12}N_8$

Exact Mass: 244,12

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **72** (100 mg, 0,42 mmol, 1 eq). Le produit **87** a été obtenu sous forme de solide blanc (74 mg, 72%).

Rf : 0,4 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9,04 (s, **1H**) ; 8,72 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 8,43 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 4,56 (t, $J = 7,3$ Hz, **2H**) ; 2,06-1,99 (m, **2H**) ; 1,48-1,39 (m, **2H**) ; 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, **3H**)

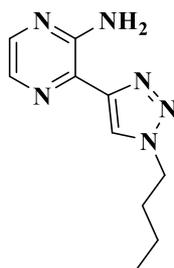
RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 143,5 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 141,6 (**Cq**) ; 133,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 128 (**CH_{triazole}**) ; 116,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 50,8 (**CH₂**) ; 32,3 (**CH₂**) ; 19,8 (**CH₂**) ; 13,6 (**CH₃**)

IR (cm $^{-1}$) : 2933 ; 1599 ; 1427 ; 1148 ; 1064 ; 861 ; 795

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 245,1258 pour $C_{10}H_{13}N_8$ mesuré 245,1262

Tf : 119-120 °C

3-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazin-2-amine (88)



Chemical Formula: $C_{10}H_{14}N_6$

Exact Mass: 218,13

Le composé **72** (200 mg, 0,84 mmol, 1 eq), l'azoture de sodium (65 mg, 9,27 mmol, 1,1 eq), l'iodure de cuivre (29 mg, 0,17 mmol, 0,2 eq), la diméthylethylène diamine (0,03 mL, 0,25 mmol, 0,3 eq), l'ascorbate de sodium (83 mg, 0,42 mmol, 0,5 eq) ont été introduits dans un ballon contenant un mélange EtOH/H₂O (7:3 ; 9 mL) préalablement dégazé. Le mélange est agité à 120 °C pendant 10 min. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante et l'éthanol a été évaporé. De l'eau a été ajouté (100 mL) et le brut a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur MgSO₄, puis filtrées. Le brut a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 ; AcOEt/EP) pour donner le produit **88** sous forme de solide blanc (77 mg, 42 %).

Rf : 0,5 (7:3 ; AcOEt/EP)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,21 (s, **1H**) ; 7,95 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**) ; 7,85 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**) ; 6,63 (br s, **2H**) ; 4,44 (t, *J* = 7,1 Hz, **2H**) ; 1,95 (**2H**) ; 1,39 (**2H**) ; 0,97 (**3H**)

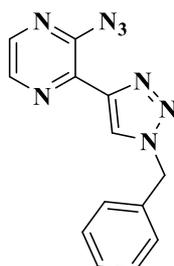
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 152,3 (**Cq**) ; 147,9 (**Cq**) ; 141,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 132,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 130,2 (**Cq**) ; 123,0 (**CH_{triazole}**) ; 50,5 (**CH₂**) ; 32,3 (**CH₂**) ; 19,8 (**CH₂**) ; 13,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 3192 ; 1628 ; 1427 ; 1181 ; 1059 ; 983 ; 818 ; 741

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 219,1353 pour C₁₀H₁₅N₆ mesuré 219,1357

Tf : 91-92 °C

2-azido-3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (89)



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}N_8$

Exact Mass: 278,10

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **75** (300 mg, 1,11 mmol, 1 eq). Le produit **89** a été obtenu sous forme de solide blanc (206 mg, 65%).

Rf : 0,4 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,96 (s, **1H**) ; 8,70 (d, $J = 4,5$ Hz, **1H**) ; 8,42 (d, $J = 4,5$ Hz, **1H**) ; 7,38 (m, **5H**) ; 5,71 (s, **2H**)

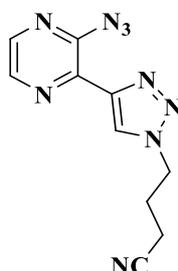
RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 143,3 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 134 (**Cq**) ; 133,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 129,5 (**2CH_{phenyle}**) ; 129,3 (**CH_{phenyle}**) ; 128,3 (**2CH_{phenyle}**) ; 128 (**CH_{triazole}**) ; 116,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 54,8 (**CH₂**)

IR (cm $^{-1}$) : 3118 ; 1567 ; 1402 ; 1233 ; 1060 ; 864 ; 660

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 279,1101 pour $C_{13}H_{11}N_8$ mesuré 279,1104

Tf : 179-180 °C

4-(4-(3-azidopyrazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanenitrile (90)



Chemical Formula: $C_{10}H_9N_9$

Exact Mass: 255,10

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **76** (300 mg, 1,21 mmol, 1 eq). Le produit **90** a été obtenu sous forme de solide blanc (240 mg, 78%).

Rf : 0,3 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 9,35 (s, **1H**) ; 8,48 (d, $J = 4,6$ Hz, **1H**) ; 4,67 (t, $J = 6,9$ Hz, **2H**) ; 2,60 (t, $J = 7,2$ Hz, **2H**) ; 2,28 (p, $J = 6,9$ Hz, **2H**)

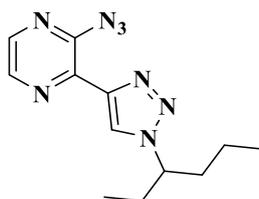
RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 142,5 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 141,6 (**Cq**) ; 133,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 128,6 (**CH_{triazole}**) ; 119,7 (**Cq**) ; 118,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 48,6 (**CH₂**) ; 25,6 (**CH₂**) ; 13,8 (**CH₂**)

IR (cm $^{-1}$) : 3129 ; 2250 ; 1567 ; 1230 ; 1091 ; 860

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 256,1054 pour $C_{10}H_{10}N_9$ mesuré 256,1052

Tf : 147-148°C

2-azido-3-(1-(hexan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (91)



Chemical Formula: C₁₂H₁₆N₈

Exact Mass: 272,15

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **77** (245 mg, 0,92 mmol, 1 eq). Le produit **91** a été obtenu sous forme de solide blanc (252 mg, quant).

Rf : 0,4 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 9,00 (s, **1H**) ; 8,72 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 8,44 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 4,65-4,58 (m, **1H**) ; 2,07-1,89 (m, **4H**) ; 1,34-1,15 (m, **2H**) ; 0,89 (q, *J* = 14,7 Hz et 7,3 Hz, **6H**)

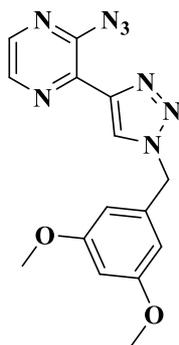
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 143,6 (**Cq**) ; 142,2 (**Cq**) ; 141,5 (**Cq**) ; 133,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 126,6 (**CH_{triazole}**) ; 116,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 64,5 (**CH**) ; 37,5 (**CH₂**) ; 28,9 (**CH₂**) ; 19,3 (**CH₂**) ; 13,7 (**CH₃**) ; 10,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2966 ; 1569 ; 1378 ; 1234 ; 1180 ; 1069 ; 933 ; 824 ; 678

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 273,1570 pour C₁₂H₁₇N₈ mesuré 273,1575

Tf : 81-82 °C

2-azido-3-(1-(3,5-dimethoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazine (92)



Chemical Formula: C₁₅H₁₄N₈O₂

Exact Mass: 338,12

Ce produit est préparé selon la **procédure générale C** à partir du composé **80** (300 mg, 0,91 mmol, 1 eq). Le produit **92** a été obtenu sous forme de solide blanc (210 mg, 68%).

Rf : 0,3 (1:1 ; EP/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, Chloroforme-d) δ 8,97 (s, **1H**) ; 8,70 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 8,42 (d, *J* = 4,5 Hz, **1H**) ; 6,48 (d, *J* = 2,2 Hz, **2H**) ; 6,44 (t, *J* = 2,2 Hz, **1H**) ; 5,63 (s, **2H**) ; 3,77 (t, **6H**)

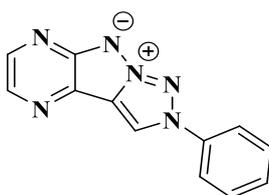
RMN ¹³C (101 MHz, Chloroforme-d) δ 161,6 (**Cq**) ; 143,4 (**Cq**) ; 142,1 (**Cq**) ; 136,1 (**Cq**) ; 133,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 128,1 (**CH_{triazole}**) ; 116,8 (**CH_{pyrazine}**) ; 106,3 (**2CH_{phenyleortho}**) ; 100,9 (**CH_{phenylepara}**) ; 55,6 (**2CH₃**) ; 54,9 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 2939 ; 1597 ; 1463 ; 1298 ; 1153 ; 1048 ; 855 ; 679

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 339,1312 pour C₁₅H₁₅N₈O₂ mesuré 339,1313

Tf : 182-183 °C

2-phenyl-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (93)



Chemical Formula: $C_{12}H_8N_6$

Exact Mass: 236,08

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **61** (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq). Le produit **93** a été obtenu sous forme de solide blanc (28 mg, 20%).

Rf : 0,5 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, **1H**) ; 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,13-8,09 (m, **2H**) ; 7,73-7,69 (m, **2H**) ; 7,64-7,62 (m, **1H**)

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156,6 (**Cq**) ; 144 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,6 (**Cq**) ; 136,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 130,1 (**2CH_{phenyle}**) ; 129,9 (**CH_{phenyle}**) ; 126,9 (**Cq**) ; 123,9 (**Cq**) ; 121 (**2CH_{phenyle}**) ; 116,9 (**CH_{triazole}**)

IR (cm^{-1}) : 3071 ; 1529 ; 1372 ; 1196 ; 1074 ; 818

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 237,0883 pour $C_{12}H_9N_6$ mesuré 237,0881

Tf : 149-150 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 322 nm

$\lambda_{abs} = 334$ nm

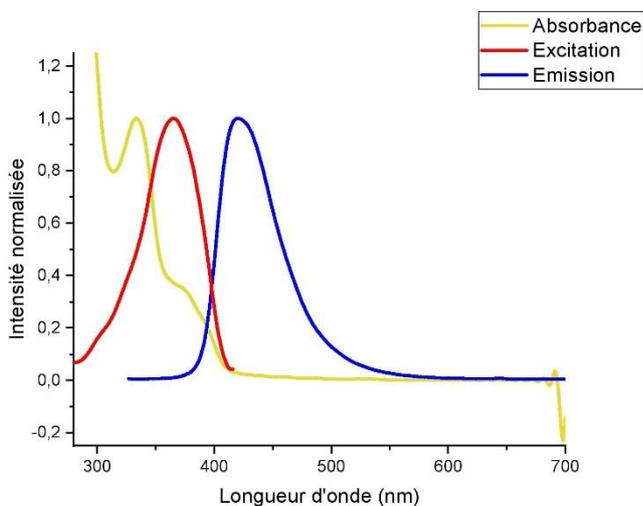
$\lambda_{exc} = 365$ nm

$\lambda_{em} = 420$ nm

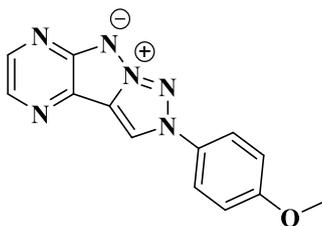
$\epsilon = 10755$ L.mol $^{-1}$.cm $^{-1}$

$\Delta Stokes = 86$ nm

$\Phi = 12\%$



2-(4-methoxyphenyl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (94)



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}N_6O$

Exact Mass: 266,09

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **62** (136 mg, 0,46 mmol, 1 eq). Le produit **94** a été obtenu sous forme de solide blanc (18 mg, 18%).

Rf : 0,4 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, **1H**) ; 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, **2H**) ; 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, **2H**) ; 3,88 (s, **3H**)

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160,3 (**Cq**) ; 156,5 (**Cq**) ; 143,9 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,2 (**CH_{pyrazine}**) ; 129,8 (**Cq**) ; 126,7 (**Cq**) ; 123,9 (**Cq**) ; 122,9 (**2CH_{phenyle}**) ; 116,7 (**CH_{triazole}**) ; 115,2 (**2CH_{phenyle}**) ; 55,8 (**CH₃**)

IR (cm^{-1}) : 2921 ; 1605 ; 1513 ; 1315 ; 1242 ; 1073 ; 848 ; 763

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 267,0988 pour $C_{13}H_{11}N_6O$ mesuré 267,0986

Tf : 169-170 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 335 nm

$\lambda_{abs} = 292$ nm

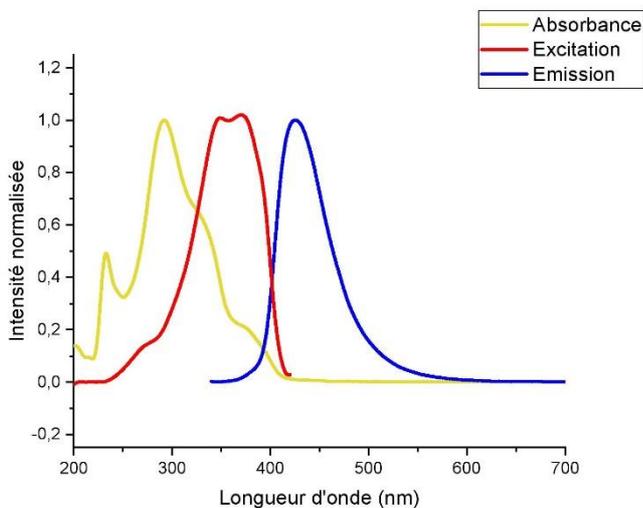
$\lambda_{exc} = 360$ nm

$\lambda_{em} = 426$ nm

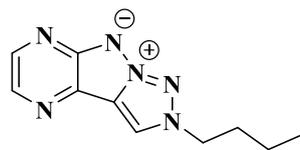
$\epsilon = 21100$ L.mol $^{-1}$.cm $^{-1}$

$\Delta Stokes = 134$ nm

$\Phi = 6\%$



2-butyl-2*H*-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-9-ium-8-ide (95)



Chemical Formula: C₁₀H₁₂N₆

Exact Mass: 216,11

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **87** (140 mg, 0,57 mmol, 1 eq). Le produit **95** a été obtenu sous forme de solide jaune orangé (9,2 mg, 7%).

R_f : 0,4 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,36 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,23 (s, **1H**) ; 4,59 (t, *J* = 7,1 Hz, **2H**) ; 2,08 (p, *J* = 7,1 Hz, **2H**) ; 1,45 (q, *J* = 7,3 Hz, **2H**) ; 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, **3H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 157,2 (**Cq**) ; 144,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 126,7 (**Cq**) ; 123,8 (**Cq**) ; 115,8 (**CH_{triazole}**) ; 53,5 (**CH₂**) ; 32,2 (**CH₂**) ; 19,7 (**CH₂**) ; 13,5 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2957 ; 1531 ; 1282 ; 1213 ; 1062 ; 837 ; 762

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 217,1196 pour C₁₀H₁₃N₆ mesuré 217,1201

T_f : 147-148 °C

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 374 nm

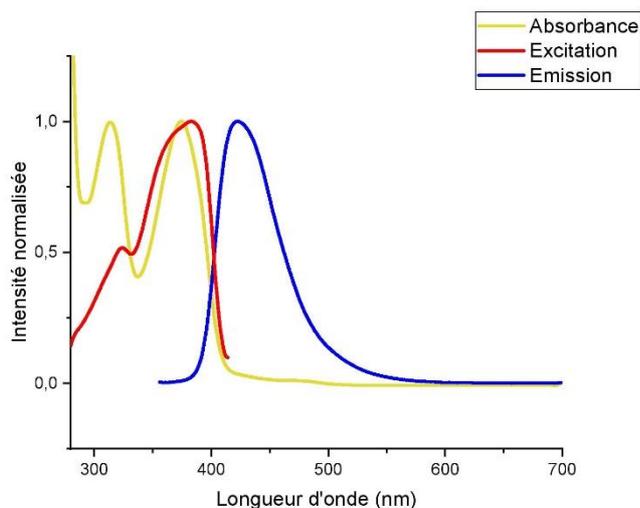
λ_{exc} = 383 nm

λ_{em} = 423 nm

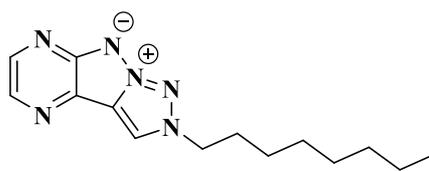
ε = 7242 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 49 nm

Φ = 34%



2-octyl-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (96)



Chemical Formula: $C_{14}H_{20}N_6$

Exact Mass: 272,17

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **65** (134 mg, 0,45 mmol, 1 eq). Le produit **96** a été obtenu sous forme de solide blanc (23 mg, 19%).

Rf : 0,2 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,25 (s, **1H**) ; 4,58 (t, $J = 7,1$ Hz, **2H**) ; 2,09 (t, $J = 7,1$ Hz, **2H**) ; 1,36-1,23 (m, **10H**) ; 0,88-0,83 (m, **3H**)

RMN ^{13}C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 144,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,3 (**CH_{pyrazine}**) ; 126,7 (**Cq**) ; 123,8 (**Cq**) ; 115,9 (**CH_{triazole}**) ; 53,8 (**CH₂**) ; 31,8 (**CH₂**) ; 30,3 (**CH₂**) ; 29,1 (**CH₂**) ; 29 (**CH₂**) ; 26,5 (**CH₂**) ; 22,7 (**CH₂**) ; 14,1 (**CH₃**)

IR (cm $^{-1}$) : 2923 ; 1530 ; 1377 ; 1213 ; 1063 ; 822 ; 767

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 273,1822 pour $C_{14}H_{21}N_6$ mesuré 273,1827

Tf : 146-147 °C

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 355 nm

$\lambda_{abs} = 374$ nm

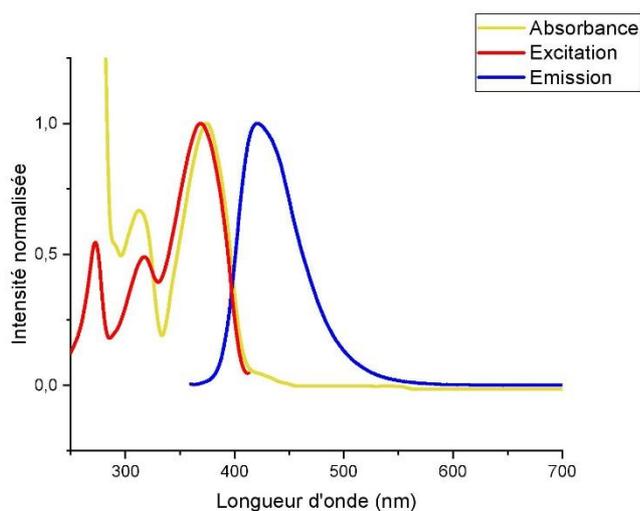
$\lambda_{exc} = 369$ nm

$\lambda_{em} = 421$ nm

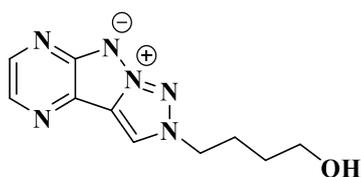
$\epsilon = 4300$ L.mol $^{-1}$.cm $^{-1}$

Δ Stokes = 47 nm

$\Phi = 22\%$



2-(4-hydroxybutyl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (97)



Chemical Formula: C₁₀H₁₂N₆O

Exact Mass: 232,11

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **66** (140 mg, 0,54 mmol, 1 eq). Le produit **97** a été obtenu sous forme de solide jaune (13 mg, 10%).

Rf : 0,1 (94:6 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H) ; 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 4,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H) ; 4,49 (br s, 1H) ; 3,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H) ; 2,09-2,01 (m, 2H) ; 1,50-1,43 (m, 2H)

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 156,1 (Cq) ; 143,6 (CH_{pyrazine}) ; 135,7 (CH_{pyrazine}) ; 125,5 (Cq) ; 123,4 (Cq) ; 118,6 (CH_{triazole}) ; 59,9 (CH₂) ; 52,7 (CH₂) ; 29 (CH₂) ; 26,4 (CH₂)

IR (cm⁻¹) : 3342 ; 1445 ; 1354 ; 1220 ; 1038 ; 827 ; 642

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 233,1145 pour C₁₀H₁₃N₆O mesuré 233,1150

Tf : 152-153 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 373 nm

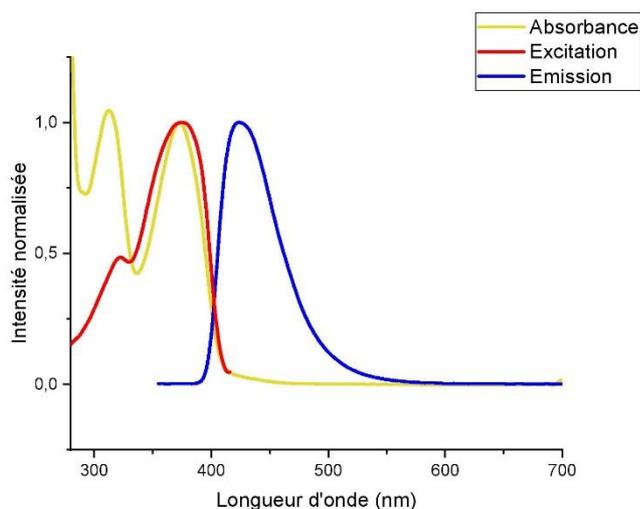
λ_{exc} = 373 nm

λ_{em} = 424 nm

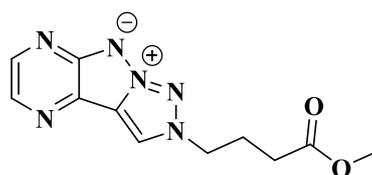
ε = 9221 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 51 nm

Φ = 38%



2-(4-methoxy-4-oxobutyl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (98)



Chemical Formula: C₁₁H₁₂N₆O₂

Exact Mass: 260,10

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **64** (100 mg, 0,35 mmol, 1 eq). Le produit **98** a été obtenu sous forme de solide blanc (10 mg, 11%).

Rf : 0,1 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,60 (d, J = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,36 (d, J = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,33 (s, **1H**) ; 4,74-4,69 (m, **2H**) ; 3,68 (s, **3H**) ; 2,44-2,39 (m, **4H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 172,6 (**Cq**) ; 157,2 (**Cq**) ; 144,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 126,7 (**Cq**) ; 123,8 (**Cq**) ; 116,5 (**CH_{triazole}**) ; 52,6 (**CH₂**) ; 52,1 (**CH₃**) ; 30,2 (**CH₂**) ; 25,4 (**CH₂**)

IR (cm⁻¹) : 3034 ; 1720 ; 1480 ; 1357 ; 1281 ; 1197 ; 913 ; 764 ; 645

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 261,1094 pour C₁₁H₁₃N₆O₂ mesuré 261,1101

Tf : 140-141 °C

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 372 nm

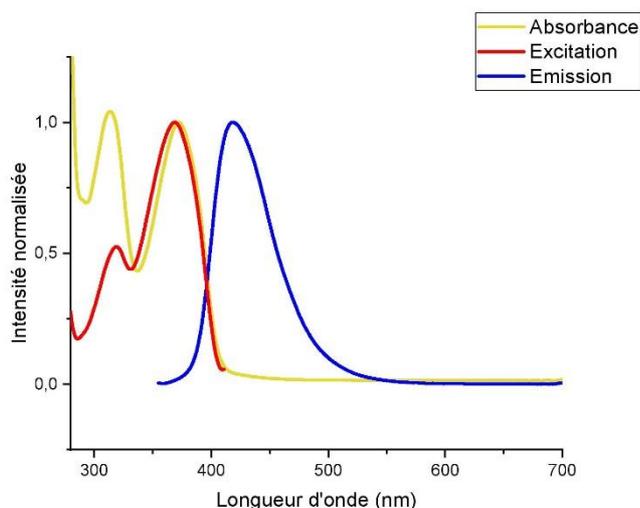
λ_{exc} = 369 nm

λ_{em} = 419 nm

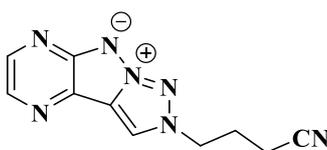
ε = 3560 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 47 nm

Φ = 34%



2-(3-cyanopropyl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (99)



Chemical Formula: $C_{10}H_9N_7$

Exact Mass: 227,09

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **90** (142 mg, 0,55 mmol, 1 eq). Le produit **99** a été obtenu sous forme de solide jaune (6,1 mg, 5%).

Rf : 0,3 (96 : 4 ; DCM/MeOH)

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, **1H**) ; 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, **1H**) ; 4,74 (t, $J = 6,7$ Hz, **2H**) ; 2,63 (t, $J = 7,1$ Hz, **2H**) ; 2,37 (p, $J = 6,9$ Hz, **2H**)

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6) δ 156,1 (**Cq**) ; 143,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 135,7 (**CH_{pyrazine}**) ; 125,8 (**Cq**) ; 123,5 (**Cq**) ; 119,7 (**CN**) ; 119 (**CH_{triazole}**) ; 51,4 (**CH₂**) ; 25,3 (**CH₂**) ; 13,7 (**CH₂**)

IR (cm $^{-1}$) : 3053 ; 2242 ; 1530 ; 1351 ; 1217 ; 1028 ; 845 ; 727

HRMS (ESI) : $[M+H]^+$ calculé 228,0992 pour $C_{10}H_{10}N_7$ mesuré 228,0996

Tf : 150-151 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

$\lambda_{abs} = 372$ nm

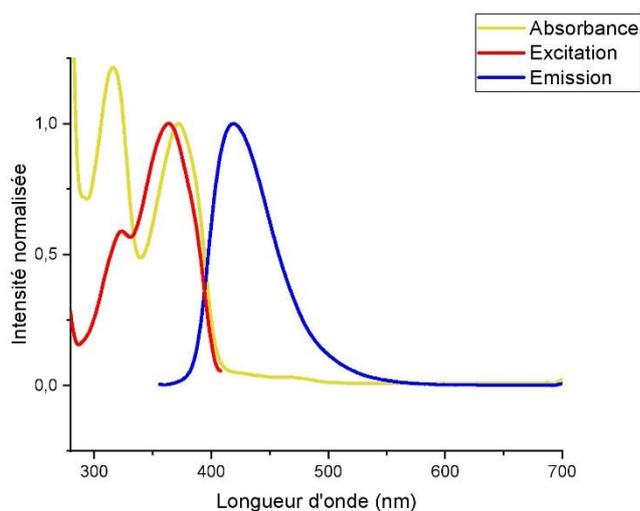
$\lambda_{exc} = 364$ nm

$\lambda_{em} = 419$ nm

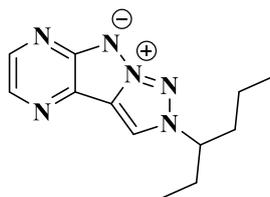
$\epsilon = 5513$ L.mol $^{-1}$.cm $^{-1}$

Δ Stokes = 47 nm

$\Phi = 32\%$



2-(hexan-3-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (100)



Chemical Formula: C₁₂H₁₆N₆

Exact Mass: 244,14

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **91** (140 mg, 0,51 mmol, 1 eq). Le produit **100** a été obtenu sous forme de solide jaune (9,1 mg, 7%).

Rf : 0,3 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,21 (s, **1H**) ; 4,51-4,44 (m, **1H**) ; 2,19-1,92 (m, **4H**) ; 1,36-1,15 (m, **2H**) ; 0,94-0,85 (dt, *J* = 14,5 Hz et 7,4 Hz, **6H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 157,2 (**Cq**) ; 144,4 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,2 (**CH_{pyrazine}**) ; 126,3 (**Cq**) ; 123,9 (**Cq**) ; 115 (**CH_{triazole}**) ; 68 (**CH**) ; 37,3 (**CH₂**) ; 28,9 (**CH₂**) ; 19,3 (**CH₂**) ; 13,6 (**CH₃**) ; 10,6 (**CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2965 ; 1528 ; 1373 ; 1210 ; 1027 ; 799

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 245,1509 pour C₁₂H₁₇N₆ mesuré 245,1510

Tf : 81-82 °C

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 374 nm

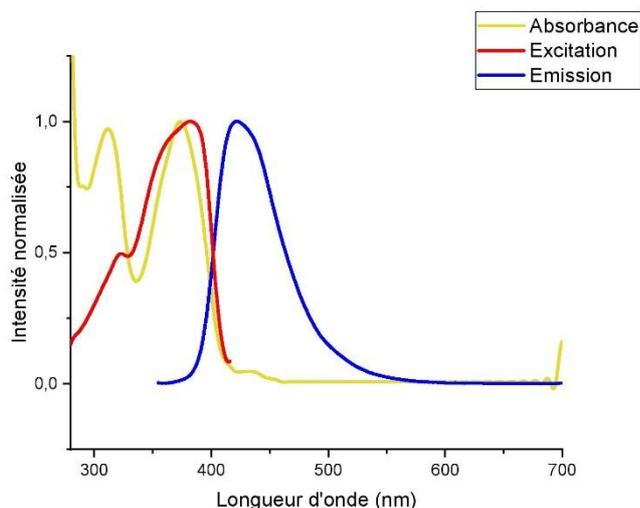
λ_{exc} = 382 nm

λ_{em} = 422 nm

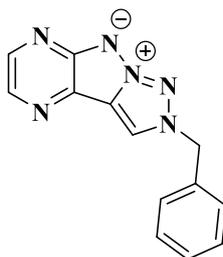
ε = 9247 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 40 nm

Φ = 36%



2-benzyl-2*H*-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-9-ium-8-ide (101)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀N₆

Exact Mass: 250,10

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **89** (152 mg, 0,55 mmol, 1 eq). Le produit **101** a été obtenu sous forme de solide jaune (13 mg, 9%).

R_f : 0,2 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H) ; 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 7,50-7,47 (m, 2H) ; 7,44-7,38 (m, 3H) ; 5,89 (s, 2H)

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1 (Cq) ; 143,7 (CH_{pyrazine}) ; 135,9 (CH_{pyrazine}) ; 134,7 (Cq) ; 128,9 (CH_{phenyle}) ; 128,7 (CH_{phenyle}) ; 128,3 (CH_{phenyle}) ; 125,7 (Cq) ; 123,5 (Cq) ; 118,8 (CH_{triazole}) ; 55,9 (CH₂)

IR (cm⁻¹) : 2919 ; 1477 ; 1310 ; 1204 ; 1028 ; 822 ; 651

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 251,1039 pour C₁₃H₁₁N₆ mesuré 251,1045

T_f : 157-158 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 373 nm

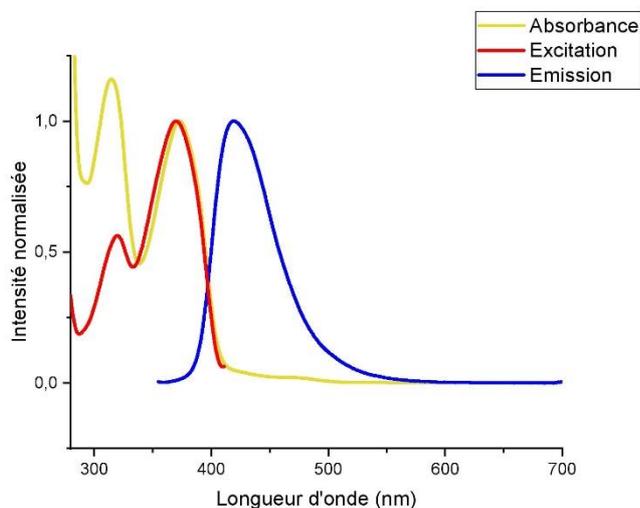
λ_{exc} = 370 nm

λ_{em} = 419 nm

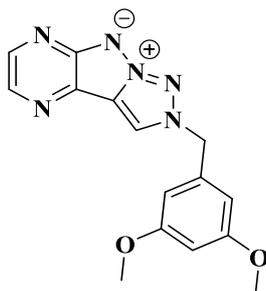
ε = 4938 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 46 nm

Φ = 38%



2-(3,5-dimethoxybenzyl)-2H-[1,2,3]triazolo[1',5':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyrazin-9-ium-8-ide (102)



Chemical Formula: C₁₅H₁₄N₆O₂

Exact Mass: 310,12

Ce produit est préparé selon la **procédure générale D** à partir du composé **92** (140 mg, 0,41 mmol, 1 eq). Le produit **102** a été obtenu sous forme de solide brun (10 mg, 8%).

Rf : 0,4 (96:4 ; DCM/MeOH)

RMN ¹H (250 MHz, Chloroforme-d) δ 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**) ; 8,16 (s, **1H**) ; 6,55-6,54 (m, **2H**) ; 6,50-6,49 (m, **1H**) ; 5,63 (s, **2H**) ; 3,79 (s, **6H**)

RMN ¹³C (63 MHz, Chloroforme-d) δ 161,8 (**Cq**) ; 144,6 (**CH_{pyrazine}**) ; 136,5 (**CH_{pyrazine}**) ; 134,5 (**Cq**) ; 115,9 (**CH_{triazole}**) ; 106,9 (**2CH_{phenyleortho}**) ; 101,4 (**CH_{phenylepara}**) ; 57,3 (**CH₂**) ; 55,7 (**2CH₃**)

IR (cm⁻¹) : 2918 ; 1526 ; 1311 ; 1207 ; 1052 ; 766 ; 711

HRMS (ESI) : [M+H]⁺ calculé 311,1251 pour C₁₅H₁₅N₆O₂ mesuré 311,1254

Tf : 125-126 °C (décomp.)

Analyses de Fluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'excitation utilisée : 350 nm

λ_{abs} = 373 nm

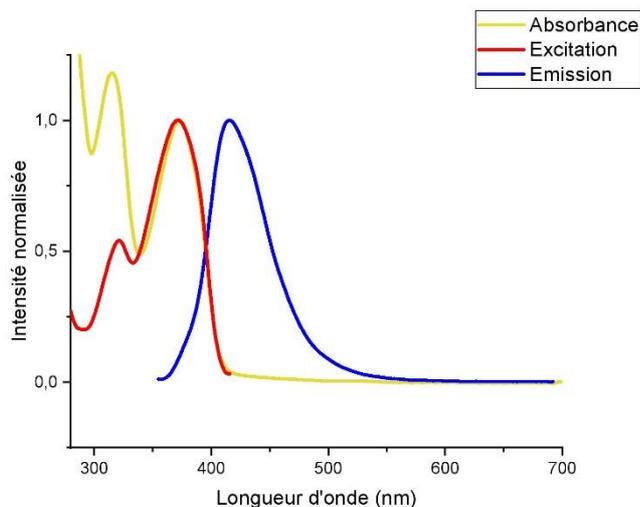
λ_{exc} = 373 nm

λ_{em} = 416 nm

ε = 3728 L.mol⁻¹.cm⁻¹

ΔStokes = 43 nm

Φ = 19%



Vincent GUTIERREZ

Synthèse de fluorophores organiques dérivés des triazapentalènes et tétrazapentalènes : étude de leurs propriétés spectroscopiques pour une éventuelle application en conversion d'énergie

Résumé :

Au cours de ces dernières décennies, les technologies optoélectroniques ont connu un essor considérable avec l'élaboration de l'OLED. Ce procédé permet une meilleure résolution d'image, un meilleur contraste et une économie d'énergie comparé à son prédécesseur LCD. Néanmoins, la durabilité du dispositif dépend du matériau organique utilisé, ainsi que ses différentes propriétés physico-chimiques. De plus, les écrans OLEDs, composés de bleu, rouge et vert, ont tendance à jaunir avec le temps à cause de la faible durée de vie du pixel bleu. Dans ce contexte, ce manuscrit de thèse propose la synthèse de molécules bleues fluorescentes à l'état solide, dérivées de triazapentalènes et tétrazapentalènes. Ces fluorophores sont des tricycles polyazotés zwitterioniques et leur accessibilité repose sur la création d'une liaison N-N selon deux stratégies de synthèse : thermolyse d'azoture par chauffage ou cyclisation oxydante d'amine hétérocyclique en présence d'iode hypervalent. Deux familles de fluorophores à base de noyaux pyrimidine et pyrazine ont été considérés à travers ces travaux. Afin d'accéder à ces deux familles, diverses réactions de S_NAr /Couplage organométallique de type Ullmann, Sonogashira, cycloaddition [3+2] ont été appliquées. L'évaluation photophysique de ces tricycles fluorescents révèle des propriétés fluorimétriques prometteuses avec des faibles longueurs d'onde d'émission dans le domaine visible, correspondant à des couleurs bleues. Les rendements quantiques associés sont de l'ordre de 30%.

Mots clés : Fluorescence, triazapentalène, hétérocycles, couplages organo-métallique, thermolyse

Synthesis of organic fluorophores derivated from triazapentalene and tetrazapentalene : study of their spectroscopic properties for a potential application in energy conversion

Summary :

Over the last decades, optoelectronic technologies have been improved with the fabrication of the OLED. This process allows a better image resolution, a better contrast and an energy saving compared to his LCD predecessor. Nevertheless, the sustainability of the apparatus depends on the used organic material, and his own physicochemical properties. Furthermore, OLED screens, composed of blue, red and green colours tend to yellow because of the low time of life of the blue pixel. In this context, this PhD manuscript offers the synthesis of blue fluorescent molecules at solid state, derivated from triazapentalene and tetrazapentalene scaffolds. These fluorophores are zwitterionic polynitrogenous tricycles and their accessibility is based on the creation of the binding N-N through two synthesis pathways : thermolysis of azide by heating or oxydative cyclization of heterocyclic amine with hypervalent iodine. Two fluorophore families containing pyrimidine and pyrazine are considered in this work. In order to access to these families, S_NAr and coupling reactions like Ullmann, Sonogashira, cycloaddition [3+2] have been applied. Photophysical evaluation of these fluorophores gave interesting spectroscopic properties with low emission wavelengths in the visible range, corresponding to blue colours. The associated quantum yields are about 30%.

Keywords : Fluorescence, triazapentalene, heterocycles, organometallic coupling, thermolysis



ICOA, rue de Chartres, BP 6759, 45067 Orléans cedex 2

