

**REGIOSELECTIVE FUNCTIONALIZATION OF  
IMIDAZOAZINES AND DEVELOPMENT OF INDIRECT  
C-ARYLATION REACTION, TOOLS OF CHOICE TO  
PREPARE VARIOUS DI- AND TRISUBSTITUTED  
COMPOUNDS♦**

**FONCTIONNALISATION REGIOSELECTIVE  
D'IMIDAZOAZINES, ET DEVELOPPEMENT DE LA  
REACTION DE C-ARYLATION DIRECTE,  
DES OUTILS DE CHOIX POUR PREPARER DIVERS  
COMPOSES DI- ET TRI-SUBSTITUES**

**Ahmed El Akkaoui<sup>1,2</sup>, Jamal Koubachi<sup>1,2</sup>, Sabine Berteina-Raboin<sup>1\*</sup>,  
Abderrahim Mouaddib<sup>2</sup>, Gérald Guillaumet<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR CNRS 6005,  
Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France*

*<sup>2</sup>Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal,  
Université Soultan Moulay Sliman, BP 523, 23000 Béni-Mellal, Maroc*

\*Corresponding author: [sabine.berteina-raboin@univ-orleans.fr](mailto:sabine.berteina-raboin@univ-orleans.fr)

Received: 04/03/2008

Accepted after revision: 24/03/2008

**Abstract:** In this work, a new synthetic approach to reach the  
imidazo[1,2-a]pyridines, imidazo[1,2-a]pyrimidins and imidazo[1,2-b]

---

♦ Paper presented at the fifth edition of: "Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée – COFrRoCA 2008", 25 – 29 June 2008, Bacău, Romania.

polyfonctionnalisés pyridazines a été développée. Cette approche est basée sur l'utilisation des couplages pallado-catalysés du type Sonogashira, Stille, Heck et arylation directe régiosélective.

**Keywords:** *imidazoazines, pallado-catalyzed coupling, regioselective arylation*

**Résumé :** Dans ce travail, une nouvelle approche synthétique pour accéder aux imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo [1,2-*a*] pyrimidines et imidazo [1,2-*b*]pyridazines polyfonctionnalisées a été développée. Cette approche repose sur l'utilisation des couplages pallado-catalysés du type Sonogashira, Stille, Heck et arylation directe régiosélective.

**Keywords:** *imidazoazines, couplages pallado-catalysés, arylation directe régiosélective*

## INTRODUCTION

Les imidazoazines telles que imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*a*]pyrimidines ou imidazo[1,2-*b*]pyridazines sont des bioisostères de l'indole et présentent des activités biologiques dans des domaines variés [1]. Le développement de nouvelles voies de synthèse permettant de fonctionnaliser ces hétérocycles reste un objectif majeur.

L'activité de notre équipe de recherche est orientée vers la synthèse de nouvelles structures imidazoaziniques, et l'étude de leur réactivité vis-à-vis des couplages pallado-catalysés en vue d'applications potentielles dans le domaine biologique ou thérapeutique.

Dans la continuité de nos travaux [1, 2], nous présentons dans cette communication les résultats obtenus lors de la fonctionnalisation régiosélective des sommets 3 et 6 de ces hétérocycles imidazoaziniques *via* des réactions pallado-catalysées.

## SYNTHÈSE EN SOLUTION ET SUR SUPPORT POLYMÈRE D'IMIDAZOAZINES

La synthèse en solution des imidazoazines se fait généralement par condensation entre des  $\alpha$ -halocétones et des 2-aminoazines dans l'éthanol à reflux. Dans le cas de la synthèse sur support polymère, elle est réalisée à partir d'une  $\alpha$ -bromocétone générée sur support polystyrène comme le montre le schéma 1 [3].

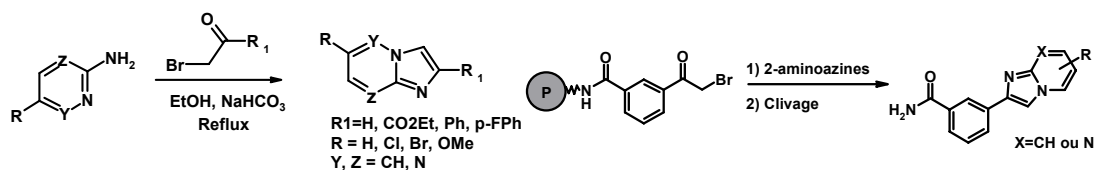


Schéma 1

## ETUDES DE LA REACTIVITE DES IMIDAZOAZINES VIS-A-VIS DES COUPLAGES PALLADO-CATALYSES

Cette partie sera consacrée à la fonctionnalisation des imidazoazines synthétisées en solution ou sur support polymère *via* des séquences catalysées par le palladium.

### Réaction de Sonogashira

Dans le but de préparer des imidazo[1,2-*a*]pyridines et imidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées par des alcynes, nous avons fait appel au couplage de Sonogashira (Schéma 2).

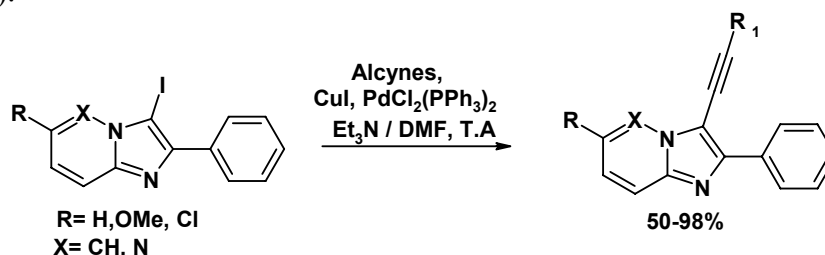


Schéma 2

Les conditions de la réaction préalablement optimisées en solution, ont été appliquées sur support polymère pour fonctionnaliser la 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine [4].

### Réaction de Suzuki

Cette réaction nous a permis d'introduire des groupements aryles en position 3 d'imidazoazines (Schéma 3).

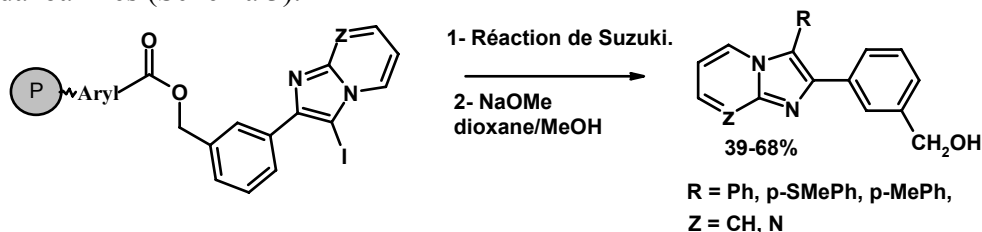


Schéma 3

### Réaction d'arylation directe pallado-catalysée

Pour explorer d'avantage la réactivité de la position 3 des imidazo[1,2-*a*]pyridines, et pour diminuer les étapes nécessaires pour introduire des aryles sans passer par l'halogénéation de la position 3, nous avons développé la réaction d'arylation régiosélective pallado-catalysée [5, 6] (Schéma 4).

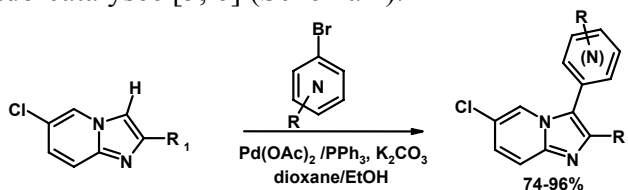


Schéma 4

Les produits arylés et hétéroarylés sont obtenus avec d'excellents rendements. Cette méthode est généralisable sur d'autres imidazoazines.

### FONCTIONNALISATION REGIOSELECTIVE D'IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES EN POSITION 3 ET 6

Une nouvelle stratégie efficace et rapide pour synthétiser des dérivés di et tri-substitués d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines a été mise au point par l'étude de la régiosélectivité des couplages pallado-catalysés tels que Sonogashira, Heck et Stille sur les 6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-*b*] pyridazines et nous a permis d'obtenir les divers produits avec des rendements allant de 50 à 95% (Schéma 5) [7].

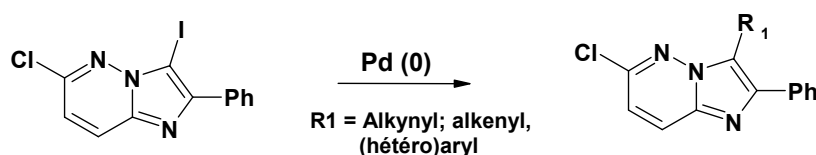


Schéma 5

### CONCLUSION

L'accès à plusieurs séries de molécules de structures imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*a*]pyrimidines ou imidazo[1,2-*b*] pyridazines diversement fonctionnalisées en position 3 et 6 a été possible grâce à l'utilisation des diverses réactions pallado-catalysées.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Guillaumet, G., Berteina-Raboin, S., El Kazzouli, S., Delagrangé, P., Caignard, D.-H.: PCT, Int. Appl. WO 027474, 2006; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 254132.
- El Kazzouli, S., Berthault, A., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Lett. Org. Chem.*, **2005**, *2*, 184.
- El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 6265.
- El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Tetrahedron Lett.* **2003**, *45*, 3193.
- Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Synlett.*, **2006**, 3237.
- Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7650.
- El Akkaoui, A., Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2472.