



C-H fonctionnalisation de purines : synthèse d'inhibiteurs potentiels de la HSP90

Sophian Sahnoun

► To cite this version:

Sophian Sahnoun. C-H fonctionnalisation de purines : synthèse d'inhibiteurs potentiels de la HSP90. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA114803 . tel-00692582

HAL Id: tel-00692582

<https://theses.hal.science/tel-00692582>

Submitted on 1 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHÂTENAY-MALABRY

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

ANNÉE 2010 – 2011

SÉRIE DOCTORAT N° 1101

THÈSE

Présentée

À L'UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE

FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

par

M Sophian SAHNOUN

Titre de la thèse :

C-H FONCTIONNALISATION DE PURINES :
SYNTHÈSE D'INHIBITEURS POTENTIELS DE LA HSP90

soutenue le : 16 Février 2011

JURY :	M Olivier BAUDOIN, Professeur, Université Lyon I	Rapporteur
	M Gwilherm EVANO, Chargé de Recherche, CNRS	Rapporteur
	M Laurent MICOUIN, Directeur de Recherche, CNRS	Examineur
	M Mouâd ALAMI, Directeur de Recherche, CNRS	Examineur
	M Jean-Daniel BRION, Professeur, Université Paris XI	Examineur
	M Samir MESSAOUDI, Chargé de Recherche, CNRS	Examineur

RÉSUMÉ

Les résistances aux traitements actuels contre le cancer incitent à trouver de nouvelles cibles thérapeutiques. Une de ces cibles, la hsp90 (heat shock protein 90), impliquée dans la maturation de protéines clientes oncogènes, se révèle très prometteuse car son inhibition induit la dégradation de ces protéines par la voie du protéasome.

PU3 et PU24S sont des inhibiteurs de la hsp90 de type purine fonctionnalisés en position 8. Dans le but d'identifier des composés encore plus actifs et/ou de nouvelles familles d'inhibiteurs, nous avons développé de nouveaux procédés sélectifs métallo-catalysés permettant l'activation de liaisons C-H de divers hétérocycles, et en particulier des purines (adénines, xanthines). Ces nouvelles approches ont permis un accès direct et simple à de nombreuses purines fonctionnalisées en C-8 par des groupements aromatiques, hétéroaromatiques, éthyléniques et benzyliques.

Mots-clés : hsp90, purines, activation de la liaison C-H, fonctionnalisation directe, chimie aux micro-ondes.

ABSTRACT

Resistance to current treatments of cancer encourages finding new therapeutical targets. The heat shock protein 90 (hsp90) is a molecular chaperon which regulates the folding of many client proteins associated with all of the six *hallmarks* of cancer, and helps maintaining their proper conformation. Consequently, the hsp90 has become an exciting new target in cancer drug discovery since the inhibition of its ATPase activity leads to depletion of these client proteins *via* the proteasomal pathway.

PU3 and PU24S are purine-based hsp90 inhibitors functionalized on C-8 position. In the aim to identify more active compounds and/or new subfamilies of inhibitors, we have developed new metal-catalyzed C-H activation processes of various heterocycles including purines and other azoles. These new and simple approaches have allowed the access to numerous C-8 functionalized purines bearing (het)aryl, alkenyl and benzyl moieties.

Keywords : hsp90, purines, C-H bond activation, direct functionalization, microwave chemistry.

LABORATOIRE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE,
BioCIS, UMR CNRS 8076.

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11
UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »
5, rue Jean Baptiste Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Thérapeutique (BioCIS, UMR CNRS 8076) de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry sous la co-direction du Pr. Jean-Daniel Brion, Professeur à l'Université Paris XI et du Dr. Mouâd Alami, Directeur de Recherche au CNRS.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Professeur Jean-Daniel Brion pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je remercie également Monsieur Mouâd Alami pour m'avoir guidé, pour ta patience et ta confiance en moi au cours de cette thèse.

Je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur Samir Messaoudi, tout d'abord, pour m'avoir choisi, puis pour m'avoir encadré pendant ces trois années durant, avec « tout » ce qui te caractérise.

Je remercie également Messieurs Olivier Baudoin, Professeur des universités (Lyon I), et Gwilherm Evano, Chargé de Recherche au CNRS (Institut Lavoisier de Versailles), d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Laurent Micouin, Directeur de Recherche au CNRS (Paris V) pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite remercier, comme il se doit, Monsieur Claude Thal, Directeur de Recherche au CNRS, pour avoir consacré quelques moments de son précieux temps à la lecture et à la correction de ce manuscrit ainsi qu'aux discussions et à ses conseils avisés.

Merci également à Monsieur Jean-François Peyrat, Professeur des universités (Paris XI), pour m'avoir initié, très pédagogiquement, aux basiques de la biologie cellulaire et pour nos discussions très plaisantes.

Je remercie Messieurs Abdallah Hamzé et Olivier Provot, Maîtres de Conférence (Paris XI), pour leur soutien et leur participation au bon déroulement de ces années de thèse *via* de riches discussions, stannylées ou pas...

Je voudrais également remercier le trio RMNiste, le duo « Masse » pour leur disponibilité et leur gentillesse. Un clin d'œil particulier pour Monsieur Patrick Le Menez

qui fait « des pieds et des mains » pour le bon fonctionnement logistique de l'équipe Chimie Thérapeutique.

Je tiens à remercier les étudiants (Marie, Kamilia, Pascal, Dylan et Damien), doctorants (la paire « combréta-guys » ou « fantoxics » Evelia et Bret, Dali, Etienne ou « Etien », Anne G., Céline M., Maud J., Sylvie, Delphine, Gaëlle, Olimi), post-doctorants et permanents (Youssef, David, Younes, Abdellatif, Samar, Fadoua, Hung, Latino, Patrick, Maud H., Vangelis, Anne M., Christophe, Céline V., Dolor, Mr. A. Bekaert), pour la vie en communauté et leur soutien tout au long de ces années.

J'ai également passé de très bons moments avec mon camarade de tranchée Monsieur, ou devrais-je dire, Docteur Davide Audisio, la seconde moitié de la « Dream Team hsp90 ». Je le remercie...d'être mon ami.

Je ne peux clôturer ces remerciements sans mentionner ma famille (au complet, même si ça fait beaucoup...) et surtout mes parents qui m'ont toujours encouragé (chacun à leur manière) dans mes choix et dans ma voie. Ma femme, pour avoir su me soutenir et m'accompagner, dans les bons moments comme dans les moins bons. Enfin, mes amis pour leur amitié continue.

Sommaire

CHAPITRE I.....15

I. La hsp90 : cible de choix dans la lutte contre le cancer ? 16

1. Les protéines-chaperons et les hsp 16
2. La hsp90 19
 - 2.1. Activation de la transcription : HSF-1 19
 - 2.2. Activité ATPasique de la hsp90 20
 - 2.3. Inhibition du site de fixation ATPasique du chaperon 23
 - 2.4. Structure du chaperon 24
 - 2.5. Protéines-clientes de la hsp90 29
3. Inhibition de la hsp90 et conséquences 30

II. Les inhibiteurs connus 33

1. Inhibiteurs du site N-terminal de la hsp90 34
 - 1.1. Les ansamycines benzoquinones 36
 - 1.2. Les purines 39
 - 1.3. Les pyrazoles et isoxazoles 40
 - 1.4. Les phényltétrahydroindolones et analogues 40
 - 1.5. Le radicicol et autres macrolactones résorcycliques 41
2. Inhibiteurs du site C-terminal de la hsp90 43

III. Les purines 47

1. Les composés puriques 47
 - 1.1. Rappels historiques 47
 - 1.2. Purines et activités biologiques 49
2. Purines et hsp90 55

CHAPITRE II.....59

I. Les voies décrites d'accès aux inhibiteurs de la hsp90 de type purine 60

1. Construction de l'hétérocycle en étape finale 60
2. Création de la jonction purine – (hétéro)aryle 64
 - 2.1. Cas des 8-arylsulfanyladénines 64
 - 2.2. Cas des 9-benzylpurines 67

II. Une réaction moderne : l'activation de liaison C-H..... 71

1. Principe de la CH activation 71
2. Exemples d'(hétéro)arylation directe 75
 - 2.1. Arylation intramoléculaire 76
 - 2.2. Arylation *ortho*-dirigée 77
 - 2.3. Arylation d'autres (hétéro)aromatiques 78
3. Rationnel et perspectives 81

CHAPITRE III.....84

I. Synthèse des 8-aryladénines 85

1. CH arylations de purines 85
2. Arylation d'adénines 86
 - 2.1. Réactivité des iodures/bromures d'aryles 88
 - 2.2. Réactivité des chlorures d'aryles 94
 - 2.2.1. Les chloroarènes 94
 - 2.2.2. Couplages avec les chloroarènes 95

2.2.3.	CH activation.....	96
2.2.4.	Étude de la chimiosélectivité.....	98
2.3.	Application à la synthèse d'adénines 6,8-disubstituées.....	105
II.	Exploitation de la réaction d'hydratation de la fonction nitrile	110
1.	Méthodes d'hydratation de nitriles : rappels bibliographiques	110
2.	Travaux personnels	111
III.	Conclusion.....	117
CHAPITRE IV	153	
I.	CH vinylation de xanthines et autres hétérocycles.....	154
1.	Prémices et perspectives	154
2.	Rationnel et objectifs	158
3.	Mise au point de la réaction sur la caféine	162
4.	Exemplification.....	166
4.1.	Nature de l'électrophile	166
4.2.	Nature du substrat.....	169
II.	Conclusion.....	172
CHAPITRE V	187	
I.	Synthèse des 8-benzylxanthines par CH benzylation.....	188
1.	Données de la littérature sur la CH activation benzylique	188
2.	Rappels du rationnel	194
3.	Résultats de l'étude.....	195
3.1.	Mise au point de la réaction de CH benzylation.....	195
3.2.	Extension de la CH benzylation à d'autres électrophiles	198
3.3.	CH benzylation d'autres substrats	202
II.	Conclusion.....	204

ABRÉVIATIONS

17-AAG = 17-Allylaminogeldanamycine
ADN = Acide désoxyribonucléique
ADP = Adénosine diphosphate
ARN = Acide ribonucléique
ATP = Adénosine triphosphate
CCM = Chromatographie sur Couche Mince
(dba) = dibenzylidène acétone
DCM = Dichlorométhane
DEAD = Azodicarboxylate d'éthyle
DMA = *N,N*-Diméthylacétamide
17-DMAG = 17-[(Diméthylamino)éthylamino]-17-déméthoxygeldanamycine
DMF = *N,N*-Diméthylformamide
DMSO = Diméthylsulfoxyde
DMAP = 4-Diméthylaminopyridine
DTBAD = Azodicarboxylate de *tert*-butyle
equiv = Équivalent molaire
GA = Geldanamycine
HMPT = Hexaméthylphosphotriamide
hsp = heat shock protein
IR = Infrarouge
Kd = Constante de dissociation
kDa = kiloDalton
MWI = irradiation aux micro-ondes (MicroWave Irradiation)
NMP = *N*-Méthylpyrrolidinone
NIS = *N*-Iodosuccinimide
NVB = Novobiocine
PDE(s) = Phosphodiesterase(s)
Rd = Radicicol
Rdt = Rendement
R_f = Rapport frontal
RMN (NMR) = Résonance Magnétique Nucléaire
RS = Récepteurs des hormones stéroïdes
RSA (SAR) = Relations Structure-Activité
SN₂ = Substitution nucléophile d'ordre 2
SN_{Ar} = Substitution nucléophile aromatique
TBAI = Iodure de tétrabutylammonium
TFA = Acide trifluoroacétique
THF/P = Tétrahydrofuranne/pyrane
U.V. = Ultra-Violet

GLOSSAIRE

ADN gyrase (B) : topoisomérase de type II bactérienne chargée du déroulement de l'ADN lors de la réplication de l'ADN.

Akt : kinase soluble impliquée dans la transduction du signal.

Angiogenèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) par bourgeonnement à partir de vaisseaux préexistants. L'angiogenèse joue un rôle crucial dans la croissance tumorale.

Apoptose : mort génétiquement programmée de la cellule.

Cdk4 : protéine kinase dépendante des cyclines. Elle agit au niveau de la phase G1 du cycle cellulaire.

Cellules (lignées) :

- HCT116 : cellules de cancer du colon.
- MCF-7 : cellules de cancer du sein.
- MELN : cellules MCF-7 (ER endogène) transfectées par un plasmide, exprimant de manière stable le gène rapporteur de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse aux oestrogènes et du promoteur de la globine
- SkBr3 : cellules du cancer du sein surexprimant ErbB2.

Chaperons (protéines) : protéines qui lient les peptides, les protéines en cours de synthèse ou à fort risque d'agrégation et qui permettent ainsi leur repliement correct et leur translocation dans les compartiments subcellulaires appropriés. Elles sont capables de lier des protéines dénaturées afin de rétablir leurs fonctions.

CHIP : protéine interagissant avec la partie C-terminale de la hsp70. C'est une ligase qui intervient dans le ciblage de certaines protéines vers la dégradation protéasomale.

"Clamp" (conformation) : conformation moléculaire adoptée par la hsp90 en présence d'ATP. Ce clamp/cette pince est formé par le dimère de hsp90 dont les extrémités N-terminales rentrent en contact après fixation de l'ATP.

Co-chaperons : protéines qui aident des protéines chaperons à exercer leur fonction.

ErbB2 : kinase transmembranaire impliquée dans la transduction du signal. Elle est surexprimée dans certains cancers du sein.

GRP94 : isoforme du réticulum endoplasmique de la hsp90 chez les humains.

Hif-1 α : facteur de transcription inductible par l'hypoxie, impliqué dans l'angiogenèse sécrété en réponse à l'hypoxie.

Hip : protéine co-chaperon interagissant avec la hsp70.

Hop : protéine co-chaperon organisant hsp70 et hsp90 empêchant l'accès de l'ATP sur la hsp90 dans le complexe macromoléculaire.

hsc70 : forme constitutivement exprimée de la hsp70, celle-ci étant induite par le stress. Elles sont constituées d'un domaine N-terminal très conservé de 45kDa, possédant une activité ATPasique et d'un domaine C-terminal de 25 kDa. La partie C-terminale contient un site de fixation des polypeptides. Les quatre acides aminés C-terminaux EEVD, communs entre autres à hsc70 et hsp70, permettent des communications interdomaines et la liaison à des peptides.

hsp90 α et β : isoformes cytosoliques de la hsp90 chez l'Homme.

Immunophilines : co-chaperons de la hsp90 intervenant dans la maturation des complexes des récepteurs stéroïdes.

Kinase (protéine) : protéine qui active (ou inhibe) d'autres protéines en les phosphorylant.

MAPK : protéine kinase activée par des mitogènes (agents engendrant la mitose).

Motilité : faculté de se mouvoir ou aptitude à effectuer des mouvements spontanés ou réactionnels.

p23 : co-chaperon essentiel à l'activité de la hsp90 comme chaperon moléculaire.

p53 (protéine) : protéine "gardien du génome" qui détecte l'ADN endommagé des cellules, entraînant alors leur arrêt en phase G1 du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN.

Promoteur (d'un gène) : région sur l'ADN qui une fois activée par un signal transcriptionnel, permet la transcription du gène correspondant.

Raf-1 (protéine) : kinase impliquée dans la voie de signalisation des MAPK, dans laquelle elle joue le rôle du second messager intracellulaire à l'origine de l'activation en cascade de MAPK hyaloplasmiques.

Src (c-Src/v-Src) : kinase impliquée dans la transduction du signal.

TRAP 1 (récepteur du facteur de nécrose de tumeur associé à la protéine 1) : isoforme de la matrice mitochondriale de la hsp90 chez l'Homme.

Voie de dégradation protéasomale dépendante de l'ubiquitine : voie de dégradation des protéines intracellulaires utilisant le système ubiquitine (Ub)/protéasome, pour marquer les protéines à dégrader et le protéasome comme enzyme protéolytique. Elle assure la majeure partie de la protéolyse intracellulaire.

INTRODUCTION

En dépit des efforts importants réalisés dans la recherche sur le cancer depuis plusieurs décennies, l'incidence et la mortalité n'ont pas baissé au même rythme que pour d'autres pathologies. L'augmentation de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2000 est estimée à environ 60 % et depuis 2004, le cancer a pris la place des maladies cardiovasculaires au premier rang des causes de mortalité prématurée.

Le cancer est une pathologie causée par une dérégulation du programme génétique cellulaire qui se manifeste par la formation d'une ou de plusieurs tumeurs. La transformation cancéreuse est un processus à étapes multiples et successives qui implique l'apparition d'une anomalie génétique initiale sous l'influence de facteurs exogènes (tabac, radiations, U.V., agents chimiques mutagènes, alcool, virus...) ou endogènes (prédisposition génétique, hormones...).

Cette transformation cellulaire se traduit notamment par : une perte de contrôle du cycle cellulaire et de l'inhibition de contact, une insensibilité à l'apoptose et des anomalies de la réparation de l'ADN. Ainsi, les cellules anormales prolifèrent de façon incontrôlée et envahissent l'organisme tout d'abord localement (prolifération tumorale), puis, en périphérie (conduisant à des métastases).

Le traitement du cancer repose essentiellement sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et/ou le traitement par les anticorps monoclonaux. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux le plus souvent utilisés en absence de métastases. L'hormonothérapie et la chimiothérapie sont quand à elles employées lorsque la localisation de la tumeur ou le type de cancer nécessite un traitement systémique. De plus, le phénomène de résistance des cellules cancéreuses impose la prescription de polychimiothérapies (association de plusieurs molécules). Même si celles-ci augmentent l'efficacité du traitement, les effets indésirables sont souvent cumulés, ce qui justifie la recherche de nouvelles cibles et de nouveaux agents antitumoraux.

Parmi les cibles potentielles, la hsp90 (heat shock protein 90) nous a semblé être pertinente. En effet la hsp90, protéine chaperon, a pour rôle d'amener à maturation de nombreuses protéines impliquées notamment dans le cycle cellulaire par un processus ATP dépendant. Ainsi, nous verrons dans ce manuscrit le mode d'action de la hsp90 et en quoi l'inhibition de l'activité ATPasique de la hsp90 semble être une cible thérapeutique dans le

traitement des cancers. Après avoir abordé les différentes familles d'inhibiteurs de chaque site ATPasique, nous nous focaliserons sur le site N-terminal et plus particulièrement sur les dérivés de type purine. Nous verrons l'importance de ce pharmacophore au travers des activités biologiques et particulièrement pour l'inhibition de la hsp90.

Le chapitre I présentera la hsp90 et ses inhibiteurs.

Le chapitre II concernera les différentes voies d'accès aux dérivés puriques inhibiteurs de la hsp90 ainsi que la définition du concept de CH activation ; nous y verrons en quoi cette nouvelle réaction peut permettre de synthétiser des familles de structures originales, à potentiel d'activité biologique.

Les chapitres III, IV et V décriront la synthèse de ces molécules.

Dans le premier de ces chapitres, sera présentée l'étude d'arylations directes d'adénines avec des électrophiles de type iodures, bromures et chlorures d'aryle. Par la suite, nous nous attarderons à exploiter une réaction initialement « parasite » observée lors de cette première étude : l'hydratation de la fonction nitrile.

Au cours du chapitre IV, nous examinerons la CH alcénylation. Cette étude sera réalisée sur la caféine puis étendue à d'autres systèmes hétérocycliques.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous nous intéresserons à la formation de liaisons Csp²-Csp³ par CH activation benzylique de la caféine et d'autres xanthines.

Chapitre I

I. La hsp90 : cible de choix dans la lutte contre le cancer ?

1. Les protéines-chaperons et les hsp

En 1962, à l'Institut de génétique de Pavie, en Italie, la température d'un incubateur contenant des drosophiles fut augmentée par inadvertance. Lorsque le généticien Ferruccio Ritossa examina les cellules des insectes ayant subi un tel «choc thermique», il remarqua que leurs chromosomes avaient grossi par endroits : des gènes avaient été activés dans ces régions et des protéines synthétisées. Quinze ans plus tard, le même effet thermique, déclenchant la production de protéines, fut détecté chez les mammifères et d'autres animaux. Les protéines de choc thermique, ou hsp (heat shock proteins), ont depuis été reconnues comme des acteurs moléculaires primordiaux de la cellule. Omniprésentes dans le monde vivant, elles font partie des entités indispensables aux mécanismes primitifs de survie des organismes, conservées tout au long de l'évolution. Produites en réponse à des conditions de stress, les protéines de choc thermique «chaperonnent» d'autres protéines afin de leur permettre d'assurer leur fonction biologique (*Figure 1*).

Dans la cellule, les protéines n'interagissent efficacement qu'avec certains «partenaires» privilégiés. C'est le cas, par exemple, des récepteurs et de leurs ligands spécifiques, protéines ou petites molécules, se comportant comme des ensembles «clé-serrure» capables de déclencher un signal biologique. Ainsi, chaque ligand est généralement spécifique d'un type de récepteurs et chaque récepteur n'est en général activé que par quelques molécules de structures très proches.

À l'inverse, les protéines de choc thermique ont tendance à s'associer à une large gamme de protéines, dites «protéines clientes», afin de leur permettre d'effectuer tout un éventail de tâches : elles assurent, notamment, le repliement correct de nouvelles chaînes d'acides aminés constituant la protéine cliente lui conférant, ainsi, la conformation nécessaire pour son rôle biologique. De plus, elles les escortent jusqu'à leurs partenaires moléculaires, en les adressant au compartiment cellulaire approprié, ou les protègent des molécules susceptibles de freiner leur action.

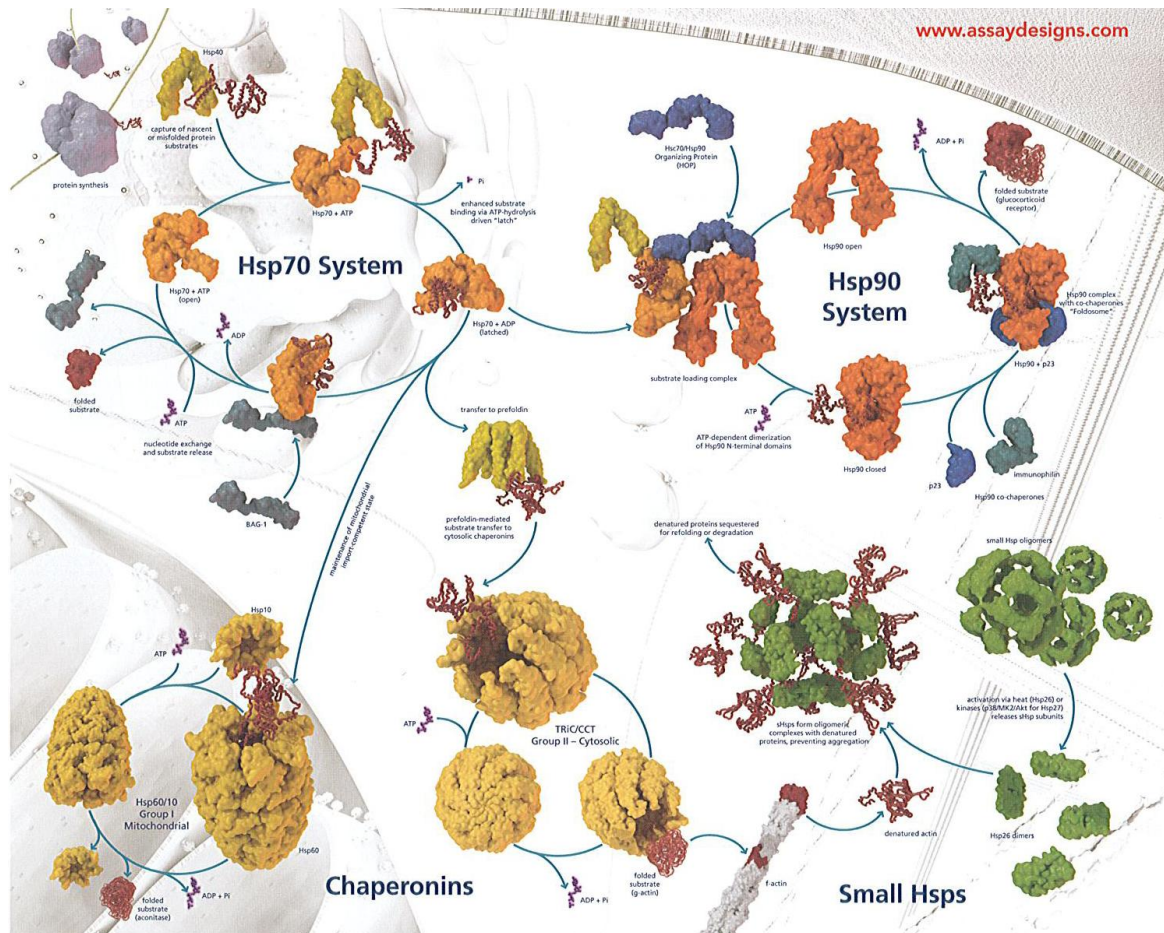


Figure 1 : Chaperons* moléculaires (d'après¹).

Ces protéines chaperons possèdent également la propriété de restructurer des protéines endommagées/dénaturées. Toutefois, si celles-ci sont trop altérées pour pouvoir être repliées correctement, les chaperons les dirigent vers la voie de dégradation protéasomale après ubiquitinylation. Ce processus permet de réguler le niveau d'expression des protéines cellulaires.

L'action des **chaperons*** sur leurs protéines clientes nécessite la présence d'autres protéines dites **co-chaperons***. Celles-ci sont réquisitionnées dans le milieu biologique afin de former un complexe macromoléculaire [chaperon / co-chaperons / protéine cliente] fonctionnel.

Bien que les protéines de choc thermique soient actives dans les cellules en conditions normales, elles interviennent surtout dans les situations dites de stress cellulaire, induites par exemple par une température trop élevée ou trop basse, un pH anormal, un manque de

¹ Image issue du site : www.assaydesigns.com, désormais voir <http://www.enzolifesciences.com/literature/>.

nutriments ou d'oxygène, la présence de radicaux libres, de métaux, ou encore en cas de tumorigénération et/ou d'apports d'antibiotiques, situations où des protéines vitales peuvent être détériorées.

Est alors observée une surproduction de la hsp90 qui induit une augmentation de l'activité chaperon. Cette dernière tend à réparer les altérations causées aux protéines clientes ou à accélérer la maturation de protéines impliquées dans les réparations, par des processus dépendants de l'ATP.

En résumé, les hsp ont donc pour rôle de :

- donner une conformation mature fonctionnelle à une protéine inactive ;
- protéger la cellule contre l'agression d'un stress environnemental, en assurant un rôle réparateur ou régulateur (par le protéasome).

Le schéma suivant (*Schéma 1*) récapitule le rôle de la hsp dans la cellule.

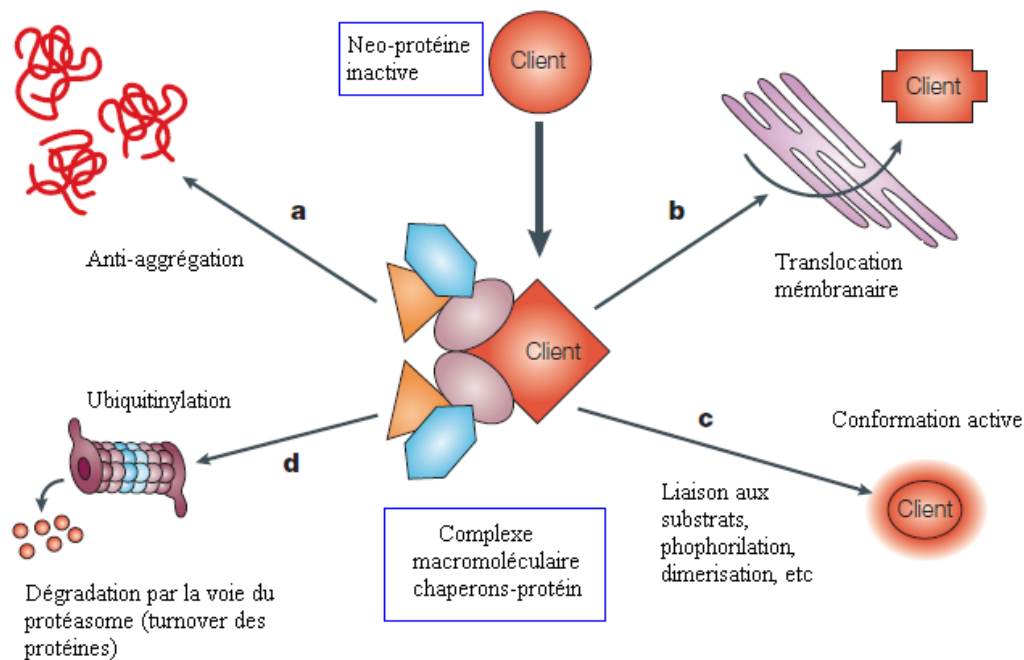


Schéma 1 : Rôle de la hsp90 (d'après²). L'association du chaperon aux protéines clientes peut prévenir la formation d'agrégats (a) ; aider une translocation correcte dans la cellule (b) ; donner une conformation mature aux protéines inactives (c) ; les éliminer par la voie du protéasome quand les dommages sont trop importants (d).

Aujourd'hui est dénombré une trentaine de protéines de stress classées en quatre familles selon leur masse moléculaire : hsp27, hsp60, hsp70 et hsp90 (hspXX pour XX kDa). Toutes exercent des activités indispensables à la cellule. Nous aborderons ici uniquement le cas de la hsp90.

² Whitesell, L.; Lindquist, S. L. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, 5, 761-772.

2. La hsp90

La hsp90 est une protéine de choc thermique ubiquitaire qui constitue un des chaperons les plus abondants au sein du règne eucaryote.³ Elle représente 1 à 2% des protéines cytosolubles totales. La famille hautement conservée des hsp90 résulte, chez l'Homme, de l'expression de quatre gènes codant pour les isoformes **hsp90α*** et **hsp90β*** cytosoliques⁴ (respectivement induite et constitutive), pour **GRP94*** du reticulum endoplasmique et pour **TRAP1*** (récepteur du facteur de nécrose tumorale associé à la protéine 1) de la matrice mitochondriale. Toutes ces protéines partagent une structure commune et de ce fait, agiraient selon un mode d'action similaire en se liant à des protéines clientes différentes en fonction notamment de leur localisation cellulaire.

La hsp90 est impliquée à l'état physiologique basal dans divers processus intra- et extracellulaires essentiels à la cellule. Comme nous l'avons vu, elle s'associe à des protéines clientes spécifiques et leur confère les repliements structuraux indispensables à leur rôle biologique. La particularité de la hsp90 provient de la nature de ses protéines clientes. Celles-ci sont impliquées dans des phénomènes biochimiques indispensables comme la transmission du signal et le contrôle du cycle cellulaire, dans les cellules saines et/ou cancéreuses.

L'idée d'inhiber la hsp90 alors que celle-ci replie une protéine cliente oncogène devient tout à fait séduisante, car l'inhibition conduit à la dégradation protéasomale du complexe et donc à terme, à l'arrêt du développement de la tumeur puis à son éradication.

Ainsi, la hsp90 est une cible intéressante pour le développement de nouveaux agents antitumoraux.

2.1. Activation de la transcription : HSF-1

Dans des conditions normales, la hsp90 est capable de réguler sa propre expression grâce à sa liaison au facteur de transcription HSF-1 (Heat Shock Transcription Factor-1).⁵ Ce dernier, associé à la hsp90, s'en sépare en présence d'une protéine-cliente mal repliée, formant un globule fondu, ou encore agrégée, lors d'un choc. Après phosphorylation, HSF-1

³ Garnier C., Lafitte D., Tsvetkov P. O., Barbier P., Leclerc-Devin J., Millot J.-M., Briand C., Makarov A. A., Catelli M. G., Peyrot V. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 12208-12214.

⁴ Csermely P., Schnaider T., Csaba S., Prohászka Z., Nardai G *Pharmacol. Ther.* **1998**, 79, 129-168.

⁵ Young J. C., Moarefi I., Hartl. F.U. *J. Cell Biol.* **2001**, 154 , 267-273.

s'associe en trimère, forme active du facteur de transcription, migre dans le noyau, puis se lie au site HSE (Heat Shock Element), **promoteur*** spécifique des gènes codant pour les hsp, activant ainsi la transcription (Schéma 2).⁶

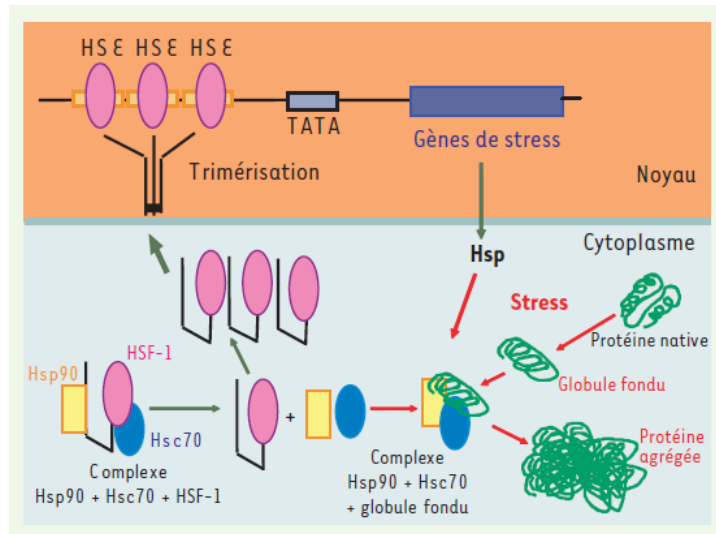


Schéma 2 : Rôle de HSF-1 dans la réponse au choc thermique (d'après⁶).

2.2. Activité ATPasique de la hsp90

Dans sa conformation active, la hsp90 est présente sous forme d'homodimère dans la cellule. Chaque monomère de la hsp90 est constitué de trois domaines : un domaine N-terminal (ND) hautement conservé dans les espèces, connecté par une séquence d'acide aminés chargés à un domaine médian (MD) conservé et structurellement flexible. Puis vient le domaine C-terminal (CD), proprement dit, nécessaire à la dimérisation. Comme nous le verrons ultérieurement dans ce manuscrit, le domaine N-terminal possède un site de fixation de l'ATP (ATP binding site).

L'activité ATPasique de la hsp90 est un processus essentiel à la maturation des protéines-clients, et de nombreux changements de conformation sont associés à cette fonction.⁷ La fixation de l'ATP entraîne le passage (ou "switch") d'une conformation ouverte (open) à une fermée (closed) connue sous le nom de "**clamp***".

Récemment, Buchner *et al.*⁸ ont suggéré une succession de cinq états différents qui précèdent l'hydrolyse de l'ATP (Schéma 3). Dans ce modèle, en absence d'ATP, le dimère de la hsp90 est présent à l'état « relaxé » (*open*, étape 1). L'extrémité N-terminale forme une

⁶ Arrigo A.-P. *Medecine/Science* **2005**, 21, 619-625.

⁷ Wandinger S. K., Richter K., Buchner J. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 18473-18477.

⁸ Hessling M., Richter K., Buchner J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, 16, 287-293.

sorte de couvercle (*lid*, en rouge, Schéma 3), au niveau du domaine liant le nucléotide ; ouvert, le site liant l'ATP est accessible. Les extrémités N-terminales ne sont pas alors contraintes. Puis, la liaison de molécules d'ATP (étape 2) entraîne la fermeture de ce couvercle (étape 3), suivie par le rapprochement des deux sites N-terminaux et leur dimérisation (étape 4). L'interaction des domaines N-terminaux avec les domaines médians conduit à la conformation complètement fermée (*closed*, étape 5), qui correspond à la configuration permettant l'activité ATPasique. En effet, cette conformation contrainte permet au résidu d'arginine Arg380 (numérotation correspondant à la levure, Arg400 pour l'Homme),⁹ situé dans le MD, de s'insérer dans le site catalytique du ND et d'interagir avec le phosphate- γ de l'ATP, afin de permettre son hydrolyse. Enfin, les produits (ADP + Pi) sont relâchés, et le chaperon revient à l'état ouvert (*open*).

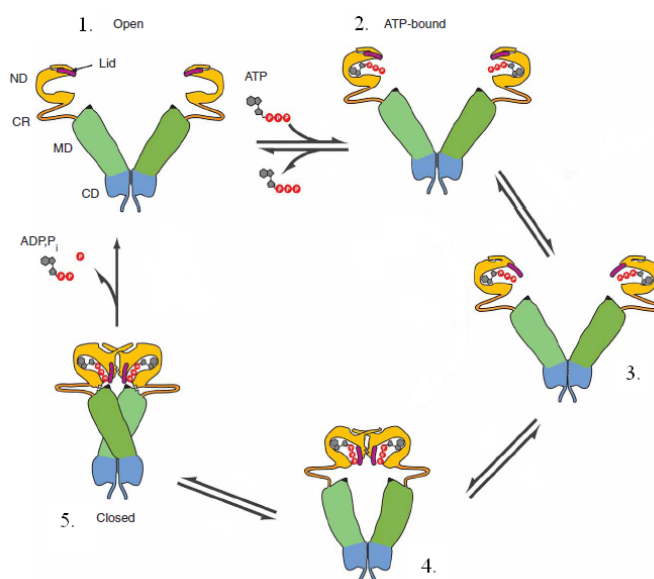


Schéma 3 : hsp90 : modèle de cycle ATPasique (d'après⁸). Les protéines clientes et les co-chaperons ne sont pas représentés. Légende : Lid (couvercle, en rouge), ND (domaine N-terminal, en jaune), CR (région/séquence chargée, en orange), MD (domaine médian, en vert), CD (domaine C-terminal, en bleu).

Par analogie avec le cycle ATPasique de l'**ADN gyrase*** (ou topoisomérase II), ce cycle ATPasique de la hsp90 a été proposé. En effet, l'ADN gyrase, une fois liée à l'ATP, forme également un "clamp moléculaire" autour d'un brin d'ADN ; ce dernier étant libéré après hydrolyse de l'ATP lors de la phase finale du déroulement de l'ADN. Ce mécanisme suggérerait que la fixation de l'ATP à la hsp90 induit tout d'abord un changement conformationnel qui permet au chaperon de former une liaison stable avec une protéine-

⁹ Sgobba M., Rastelli G. *ChemMedChem* **2009**, 4, 1399-1409.

cliente. Puis, l'hydrolyse de l'ATP permet la libération de la protéine transformée lors de la phase finale du processus.

L'ATP joue donc un rôle primordial pour le fonctionnement de la hsp90 car il permet le recrutement de co-chaperons et provoque la liaison de la hsp90 aux protéines-clientes. Ceci entraîne, après les modifications structurales assurées par le complexe macromoléculaire, la stabilité conformationnelle des clientes qui leur permettra d'exercer leur fonction biologique. La nature des co-chaperons recrutés dépend de celle de la protéine-cliente pris en charge par la hsp90 ; le schéma suivant (*Schéma 4*) représente un exemple de cycle ATPasique, proposé par Kamal *et al.*¹⁰

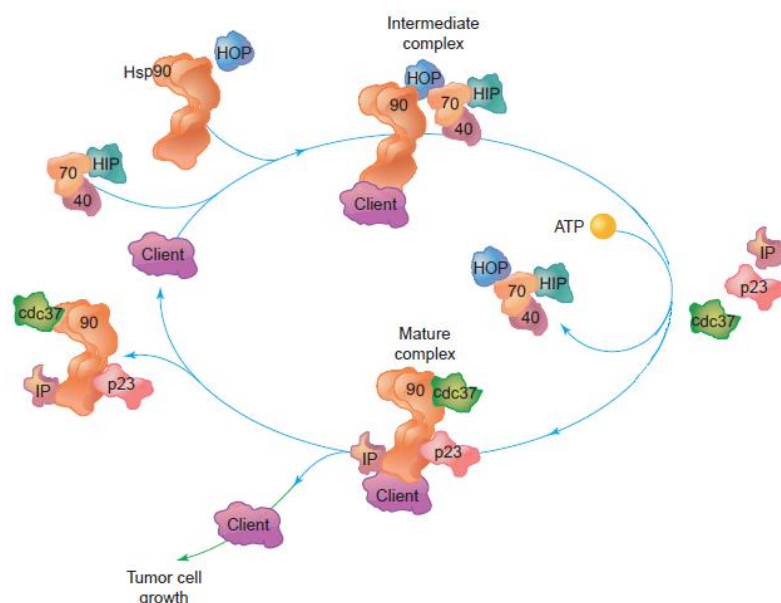


Schéma 4 : Cycle ATPasique hypothétique de la hsp90 (d'après¹⁰). HIP (Hsp70 Interacting Protein), HOP (Hsp70/hsp90 Organizing Protein), **p23*** (co-chaperon), cdc37 (co-chaperon), **IP (immunophiline)***.

Tout d'abord, la protéine-cliente (substrat) s'associe à la hsp70, à la hsp40 et au co-chaperon **Hip*** (*i.e.* **H**sp70 **i**nteracting **p**rotein). Ce complexe interagit avec la hsp90 (qui n'est pas liée à l'ATP) grâce à la protéine **Hop*** (**H**sp70/**h**sp90 **o**rganizing **p**rotein), bloquant temporairement l'accès de l'ATP à son site de fixation, pour former un complexe intermédiaire.

La fixation de l'ATP entraîne un changement de conformation de la hsp90, le déplacement des premiers co-chaperons (hsp40, hsp70, Hip et Hop) et la formation d'un complexe mature, après le recrutement d'autres protéines co-chaperons, notamment p23 (co-

¹⁰ Kamal A., Boehm M. F., Burrows F. J. *Trends Mol. Med.* **2004**, 10, 283-290.

chaperon essentiel à l'activité de la hsp90), cdc37 et les immunophilines (IP). Ce complexe macromoléculaire catalyse la maturation conformationnelle de la protéine-cliente, qui, après hydrolyse de l'ATP, est libérée dans le cytoplasme.

Bien qu'au cours des dernières années de nombreux progrès aient été réalisés dans la compréhension du mécanisme d'action de la hsp90 et de son cycle catalytique, plusieurs aspects ne sont toujours pas élucidés et des contradictions persistent.

2.3. Inhibition du site de fixation ATPasique du chaperon

La hsp90 adopte deux conformations distinctes en fonction de la nature du complexe formé avec les protéines clientes, dictant ainsi le devenir de la protéine-cliente dans la cellule (Schéma 5). Lorsque l'ATP se lie à la hsp90, le complexe impliquant les co-chaperons p23 ou Cdc37^{p50} (cas des récepteurs aux hormones stéroïdes ou des **kinases*** respectivement), stabilise et protège les protéines clientes (Schéma 5). En revanche, une liaison de l'ADP ou d'un inhibiteur du site de fixation de l'ATP (comme la geldanamycine, GA) favorise une autre conformation où la hsp70 et Hop^{p60} se lient au complexe. L'activité ATP-dépendante de la hsp90 étant ainsi bloquée, la protéine-cliente ne peut se dissocier du complexe. Elle est ubiquitinylée consécutivement au recrutement de ligases (notamment le co-chaperon **CHIP***, *i.e.* Carbonyl terminus **Hsc70*** Interactin **Protein**). Le complexe inactif portant la protéine-cliente est alors dirigé vers la voie de dégradation protéasomale (Schéma 6).¹¹

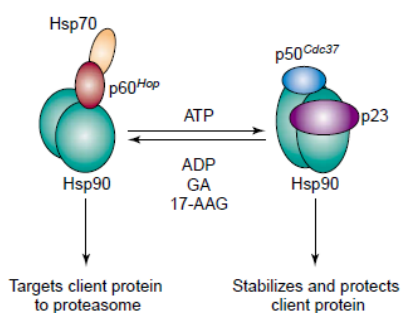


Schéma 5 : Activités opposées de la hsp90 (d'après¹²).

Le Schéma 6 récapitule les événements qui suivent l'inhibition du complexe macromoléculaire.

¹¹ Connell P., Ballinger C. A., Jiang, J., Wu Y., Thompson L. J., Hohfeld J., Patterson C. *Nat. Cell. Biol.* **2001**, 3, 93-96.

¹² Neckers L. M. *Trends Mol. Med.* **2002**, 8, S55-S61.

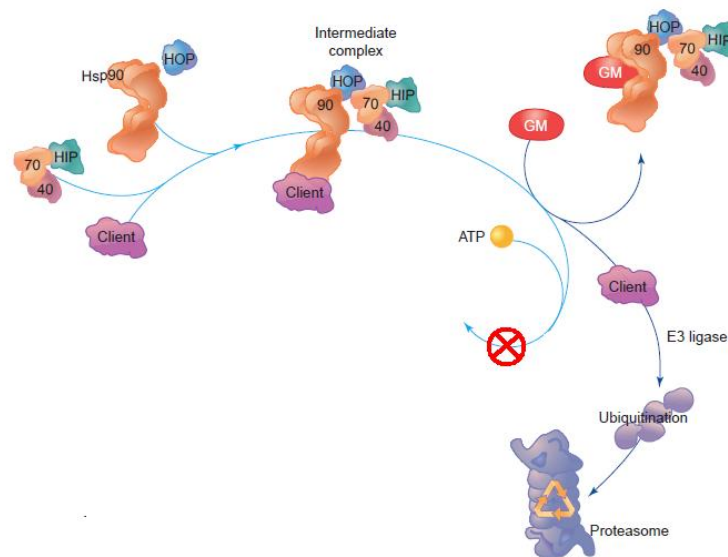


Schéma 6 : La liaison de la geldanamycine (GA), inhibiteur de la hsp90, empêche l'interaction de l'ATP au site de fixation dans le domaine N-terminal et son hydrolyse. Cela engendre un blocage du complexe intermédiaire et la dégradation de la protéine-cliente par la voie du protéasome.

Il est à noter que la dégradation des protéines clientes peut avoir lieu même en absence d'inhibition du chaperon, dans le cadre de protéines trop endommagées par exemple. Des considérations « énergétiques » entrent certainement en jeu lorsque la cellule choisit entre repliement ou dégradation du substrat : il est probablement plus rentable et moins hasardeux pour la cellule de dégrader et re-synthétiser une protéine très endommagée plutôt que d'essayer de la replier au prix d'une consommation très élevée d'ATP.⁶

2.4. Structure du chaperon

Très récemment, la hsp90 de la levure a été co-cristallisée dans sa totalité avec un analogue non hydrolysable de l'ATP (AMP-PNP) et le co-chaperon p23/Sba1¹³ (*Figure 2*). Depuis, la co-cristallisation de la hsp90 avec différents inhibiteurs a été réalisée et a permis de mieux cerner la structure de la protéine. La hsp90 est bien un homodimère dont les principaux contacts inter-monomères sont assurés par les 190 résidus C-terminaux. Chaque monomère de hsp90 est constitué de trois domaines : un domaine N-terminal hautement conservé dans les espèces, d'environ 25 kDa, qui est connecté à un domaine médian conservé et structurellement flexible de 35 kDa. Puis vient le domaine C-terminal, très conservé de 12 kDa nécessaire à la

¹³ Ali M.M.U., Roe S.M., Vaughan C.K., Meyer P., Panaretou B., Piper P.W., Prodromou C., Pearl L.H. *Nature* **2006**, *440*, 1013-1017.

dimérisation (*Figure 2*)^{5,14}. Une séquence chargée relie le domaine N-terminal au domaine médian.

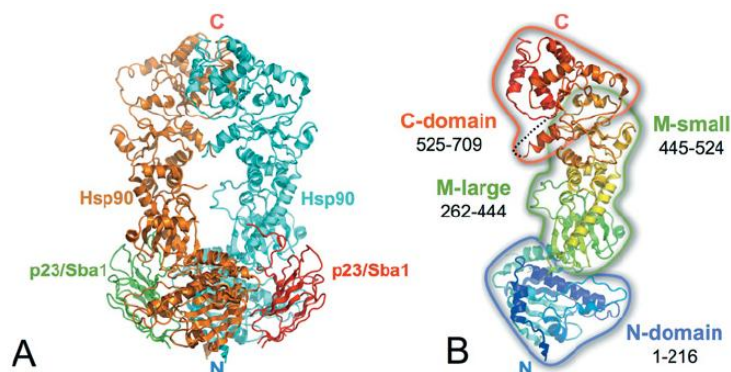


Figure 2 : (A) Complexe hsp90-(p23/Sba1) co-cristallisé avec un analogue non hydrolysable d'ATP; (B) Représentation schématique de la structure du monomère de la hsp90 (d'après¹⁵).

Domaine N-terminal (ND)

À ce jour, ce domaine est le plus étudié et le mieux connu. Les structures des domaines N-terminaux isolés des hsp90 humaine et de levure^{16,17} ont été déterminées par cristallographie, ainsi que celles des complexes du domaine N-terminal lié à des nucléotides (ADP) ou des inhibiteurs (geldanamycine,¹⁸ radicicol,¹⁹ NVP-AUY922,²⁰ et PU3²¹).

Le domaine N-terminal contient un site de liaison pour l'ATP¹⁶ (dont l'hydrolyse produit l'ADP, fournissant ainsi l'énergie nécessaire au fonctionnement de la hsp90). Ce site ATPasique présente une homologie structurale avec celui des protéines appartenant à la superfamille d'ATPases connues sous l'acronyme de GHKL (ADN Gyrase, Hsp90, Histidine Kinase, MutL).¹⁶ Les résidus impliqués dans la liaison et l'hydrolyse de l'ATP sont connus

¹⁴ Meyer P., Prodromou C., Hu B., Vaughan C., Roe S.M., Panaretou B., Piper P.W., Pearl L.H. *Mol. Cell* **2003**, *11*, 647-658.

¹⁵ Pearl L. H., Prodromou C., Workman P. *Biochem. J.* **2008**, *410*, 439-453.

¹⁶ Prodromou C., Roe S.M., O'Brien R., Ladbury J. E., Piper P. W., Pearl L.H. *Cell* **1997**, *90*, 65-75.

¹⁷ Prodromou C., Panaretou B., Chohan S., Siligardi G., O'Brien R., Ladbury J. E., Roe S. M., Piper P. W., Pearl L. H. *The EMBO Journal* **2000**, *19*, 4383-4392.

¹⁸ Jez J. M., Rastelli G., Stroud R. M., Santi D. V. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 361-368.

¹⁹ Roe S. M., Prodromou C., O'Brien R., Ladbury J. E., Piper P. W., Pearl L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260-266.

²⁰ Brough P. A., Aherne W., Barril X., Borgognoni J., Boxall K., Cansfield J. E., Cheung K. M., Collins I., Davies N. G., Drysdale M. J., Dymock B., Eccles S. A., Finch H., Fink A., Hayes A., Howes R., Hubbard R. E., James K., Jordan A. M., Lockie A., Martins V., Massey A., Matthews T. P., McDonald E., Northfield C. J., Pearl L. H., Prodromou C., Ray S., Raynaud F. I., Roughley S. D., Sharp S. Y., Surgenor A., Walmsley D. L., Webb P., Wood M., Workman P., Wright L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 196-218.

²¹ Wright L., Barril X., Dymock B., Sheridan L., Surgenor A., Beswick M., Drysdale M., Collier A., Massey A., Davies N., Fink A., Fromont C., Aherne W., Boxall K., Sharp S., Workman P., Hubbard R. E. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 775-785.

comme « Bergerat fold » et sont très conservés dans cette superfamille.²² Les études structurales montrent que l'ADP adopte une conformation pliée (*folded*) totalement inhabituelle au niveau du groupement phosphate en β , et qui n'est pas observée dans d'autres ATPases, telles que les kinases ou la hsp70 (*Figure 3, c*).²³

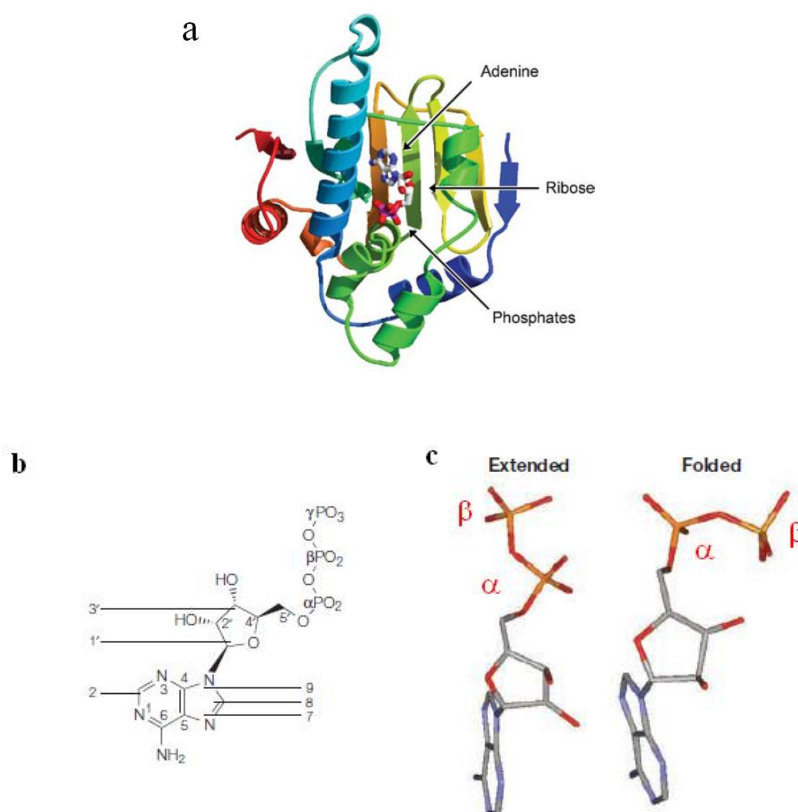


Figure 3 : a. Structure cristallographique du domaine N-terminal (d'après²⁴) ; b. structure de l'ATP et numérotation chimique ; c. conformations étendue (extended) ou pliée (folded) du groupement phosphate β de l'ADP (d'après²³).

Domaine médian (MD)

Ce domaine est relié au site N-terminal par une séquence chargée, qui varie en longueur et en composition, en fonction des espèces et des isoformes. Une analogie avec la gyrase B ainsi que des études de mutagenèse^{14,24,25} indiquent que le segment médian est un site essentiel pour les interactions avec une protéine-cliente *via* des résidus hydrophobes.

La séquence chargée joue, d'une part un rôle dans la fixation de l'ATP au niveau du site N-terminal et d'autre part augmente l'affinité du site N-terminal pour l'ATP en conférant

²² Bergerat A., de Massy B., Gadelle D., Varoutas P. C., Nicolas A., Forterre P. *Nature* **1997**, 386, 414-417.

²³ Chene P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 665-673.

²⁴ Pearl L. H., Prodromou C. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 271-294.

²⁵ Sato S, Fujita N., Tsuruo T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 10832-10837.

à ce site une conformation particulière. En effet, après fixation de l'ATP au niveau N-terminal, la région chargée modifie la conformation de ce site et empêche ainsi l'approche d'une seconde molécule d'ATP. Cette région chargée joue donc un rôle essentiel dans la régulation de la fonction chaperon de la hsp90.

Domaine C-terminal (CD)

À l'heure actuelle, la structure du domaine C-terminal est inconnue pour la hsp90 humaine. En revanche, celle de son homologue HtpG d'*E. Coli* a été déterminée (*Figure 4*).²⁶ Il comporte le domaine de dimérisation des monomères de la hsp90.²⁷ De par cette homologie structurelle et fonctionnelle, le domaine C-terminal de la hsp90 humaine est supposé être similaire.

L'existence d'un second site de fixation de l'ATP au niveau du domaine C-terminal de la hsp90 est hypothétique et très controversée mais est avancée par plusieurs groupes.^{28,29,30} Cependant, du fait qu'aucune structure cristalline avec des inhibiteurs de ce site ATPasique n'ait été publiée, la connaissance de ce site reste limitée.

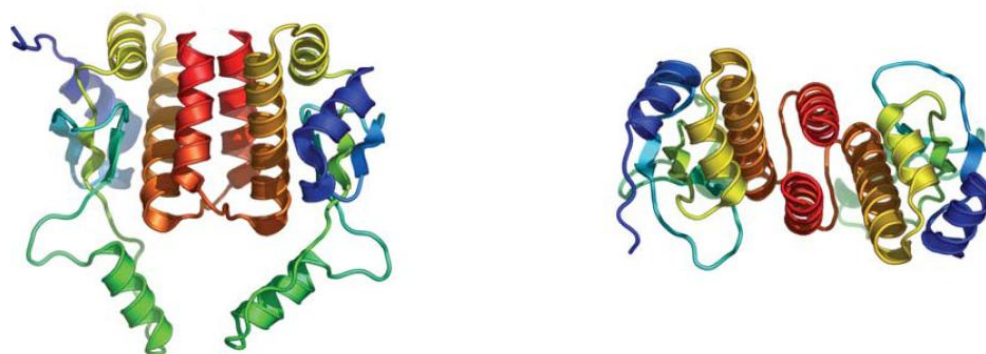


Figure 4 : Structure du domaine C-terminal de l'homologue de la hsp90 d'*E. coli* (HtpG) sous deux vues différentes (d'après²⁴).

La première équipe à proposer l'existence d'un deuxième site ATPasique, en dehors du site N-terminal existant, fut celle de Len Neckers.^{28,29} Sur la base d'une forte similarité structurale entre le site ATPasique N-terminal de la hsp90 et celui de l'ADN gyrase B, Neckers *et al.* ont étudié l'éventuelle fixation de la novobiocine (NVB), inhibiteur connu de l'ADN gyrase B, à la hsp90. Par des expériences de chromatographie d'affinité en phase

²⁶ Harris S. F., Shiau A.K., Agard D. A. *Structure* **2004**, 12, 1087-1097.

²⁷ Minami Y., Kimura Y., Kawaski H., Suzuki K., Yahara I. *Mol. Cell. Biol.* **1994**, 14, 1459-1464.

²⁸ Marcu M. G., Schulte T. W., Neckers L. M. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2000**, 92, 242-248.

²⁹ Marcu M. G., Chadli A., Bouhouche I., Catelli M., Neckers L. M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 37181-37186.

³⁰ Allan R. K., Mok D., Ward B. K., Ratajczak T. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 7161-7171.

solide entre la novobiocine, immobilisée sur support de sepharose³¹ et la hsp90 ; ils ont ainsi découvert qu'il existait une interaction mutuelle (*Schéma 7*).

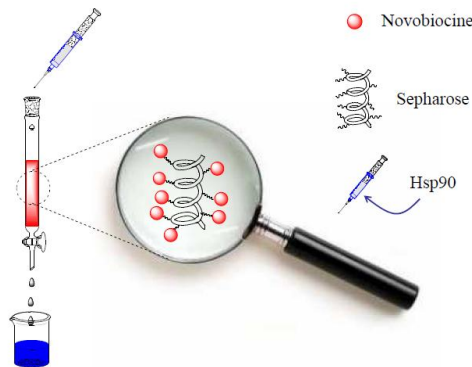


Schéma 7 : Représentation simplifiée de l'expérience de chromatographie d'affinité décrite par Neckers (d'après²⁹).

En effet, l'ajout d'ATP au complexe [NVB-sépharose/hsp90] permettait de décrocher la hsp90. En revanche, l'ajout de geldanamycine (GA) et de radicicol (Rd), des inhibiteurs très affins du site N-terminal de la hsp90, n'entraînait aucun décrochage de la hsp90. Cette expérience laisse penser que les domaines de liaison de la NVB sont différents de ceux de la GA et du Rd.

Le *Schéma 8* dresse une liste des points principaux concernant la structure du chaperon qui ont été abordés dans ce paragraphe.

Acide aminé	1	210	272	629	732
Domaines					
Site de liaison de petites molécules	Nucléotides, GA analogues, RD, Purines, Pyrazoles-isoxazoles, Benzamides...		γ-phosphate de l'ATP Nucléotides, Novobiocine, 4-TCNA, cisplatine		
Fonctions biochimiques	ATPase, Liaison aux Co-chaperons		Espaceur flexible (linker)	Liaison aux protéines clientes, Liaison aux Co-chaperons, Activation de l'activité ATPasique	
				Dimérisation, Liaison aux Co-chaperons, Liaison aux protéines clientes ??? ATPase ???	

Schéma 8 : Structure de l'homodimère de la hsp90.

R.C. fait allusion à la séquence (région) chargée, qui lie le domaine N-terminal au domaine médian (d'après²).

³¹ Staudenbauer W. L., Orr E. *Nucleic Acids Res.* **1981**, 9, 3589-3603.

2.5. Protéines-clientes de la hsp90

Les protéines-clientes de la hsp90 sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la **motilité* cellulaire**, l'**apoptose***, l'**angiogenèse***...³² Aujourd'hui, plus de 200 protéines-clientes de la hsp90 sont identifiées,³³ dont **la plupart, mutées et/ou surexprimées, sont impliquées dans les processus tumoraux.**

A ce jour, l'association entre la hsp90 et une protéine, ainsi que son éventuelle dégradation consécutive à l'action d'inhibiteurs de la hsp90, sont les seuls critères d'appartenance de cette protéine à la famille des clientes de la hsp90. La *Figure 5* classe une sélection de protéines-clientes de la hsp90 et le potentiel anticancéreux que représente leur dégradation (via l'inhibition de la hsp90) :

Table 1 A selected list of HSP90 client proteins, mechanism of actions of these proteins and potential target tumours that HSP90 inhibitors could be applied to

Class of protein	Client protein or interacting protein of HSP90	Mechanism of action	Potential target cancer
Receptor tyrosine kinase	EGFR mutant ErbB2/HER-2 KIT	Activation of downstream prosurvival pathways, such as PI3K-AKT and MAPK.	NSCLC and glioblastoma Breast cancer GIST
Signalling molecules or kinases	AKT	Activation of prosurvival proteins and suppression of proapoptotic proteins	Various cancers
	B-Raf mutant MET	Constitutively activates ERK signalling Involved in cellular proliferation, migration, invasion and morphogenesis	Melanoma Gastric, lung
	CDK4	Phosphorylates and inactivates Rb, allowing cell cycle to proceed	Tumours with CDK4 overexpression
	Death domain kinase RIP	Allows activation of NF- κ B and its antiapoptotic signals	
Transcriptional factors	HIF-1 α ER α -receptors P53 mutant	Promoting angiogenesis Regulating genes involved in cellular proliferation Transcription of genes involved in cell cycle arrest or apoptosis	Renal cancer Breast cancer Mutated in ~50% of cancer
Chimeric fusion-proteins	BCR-ABL	Activates numerous signal transduction pathways in leukaemogenesis	CML
	NPM-ALK	Induces cell transformation and proliferation	Anaplastic lymphoma
Others	Telomerase Apaf-1 Bcl-2	Prevents telomere shortening Crucial for apoptosome formation Regulates mitochondrial apoptotic pathway	Various cancers Follicular lymphoma/small cell lung cancer
	MMP2	Facilitates invasion through cell adhesion, matrix digestion and cell migration	Overexpressed in various cancers

CDK4= cyclin dependent kinase 4; CML= chronic myeloid leukaemia; EGFR= epidermal growth factor receptor; ER= oestrogen receptor; GIST= gastrointestinal stromal tumours; HIF= hypoxia-inducible factor; HSP= heat-shock protein; MAPK= mitogen activated protein kinase; NSCLC= non-small cell lung cancer; Rb= retinoblastoma; RIP= receptor-interacting protein.

³² Maloney A., Workman P. *Exp. Opin. Biol. Ther.* **2002**, 2, 3-24.

³³ (a) Messaoudi S., Peyrat J.-F., Brion J.-D., Alami M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, 8, 761-782. (b) Peyrat J.-F., Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* **2010**, <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/HSP90inCancerTreatmentID20086.html>

Figure 5 : Protéines-clientes liées à l'oncogénèse.³⁴

Les modèles actuels d'interaction de protéines-clientes avec la hsp90 concernent :

- les récepteurs des hormones
- les protéines kinases

Les récepteurs des hormones stéroïdes (RS) doivent s'associer à la hsp90 pour former un complexe mature capable de fixer un ligand stéroïdien.³⁵ La fixation du stéroïde entraîne la dissociation du complexe [RS-hsp90] et la dimérisation du récepteur, engendrant éventuellement la migration vers le noyau, la liaison à l'ADN et la transcription génique.

Dans le cas des protéines kinases, comme **Raf-1***, il semble que l'association avec la hsp90 soit importante pour leur maturation et le maintien d'un repliement correct.

3. Inhibition de la hsp90 et conséquences

Un des rôles fondamentaux de la hsp90 consiste à s'associer aux protéines altérées pour en prévenir l'agrégation, rétablir si possible leur conformation active ou les éliminer par la voie du protéasome quand les dommages sont trop importants. Ces fonctions font de la hsp90 une cible thérapeutique très intéressante, et justifient le développement de potentiels inhibiteurs. Deux domaines d'application sont visés aujourd'hui : le cancer et les maladies neurodégénératives (Schéma 9).

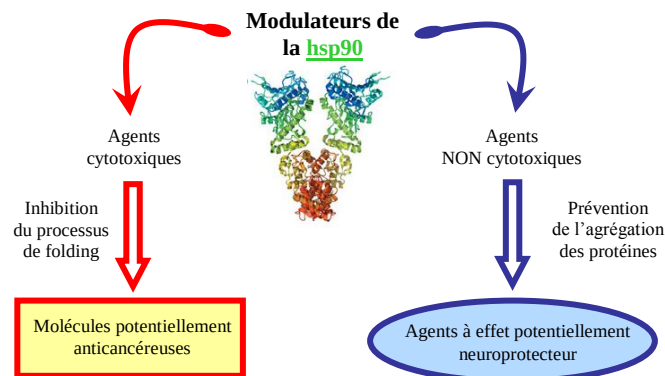


Schéma 9 : Approche bidimensionnelle à la modulation de la hsp90 (d'après³⁶).

³⁴ Mahalingam D., Swords R., Carew J. S., Nawrocki S. T., Bhalla K., Giles F. J. *Br. J. Cancer* **2009**, 100, 1523-1529.

³⁵ Picard D., Khursheed B., Garabedian M. J., Fortin M. G., Lindquist S., Yamamoto K.R. *Nature* **1990**, 348, 166-168.

³⁶ Donnelly A., Blagg B. S. J. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2702-2717.

Dans le cadre de notre programme de Chimie Médicinale, c'est le premier de ces deux aspects (en rouge) qui nous a intéressés.

Activité antitumorale potentielle

La prolifération d'une cellule normale est contrôlée par des « systèmes régulateurs » perturbés en cas de cancers. Ainsi, la transformation d'une cellule normale en cellule maligne est un processus qui nécessite l'accumulation d'altérations génétiques qui modifient ces processus clés dans la cellule.

Cet effet dramatique sur la prolifération cellulaire aboutit à la reconnaissance de six caractères (ou "empreintes") phénotypiques essentiels conduisant au développement d'une tumeur maligne.³⁷ Pour chaque caractère, au moins une protéine-cliente de la hsp90 ayant la capacité de réguler le processus en question, a été identifiée (*autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux inhibiteurs de croissance, inhibition de l'apoptose, potentiel réplicatif augmenté, angiogénèse soutenue et invasion tissulaire et métastase*).

Les agents anti-tumoraux actuels ciblent au moins une de ces empreintes, mais pour l'instant, aucun agent anti-tumoral ne cible encore les six simultanément. Etant donné que plusieurs voies de signalisation sont non-fonctionnelles dans le cas des cancers, il serait intéressant de trouver une cible biologique impliquée dans la plupart des caractères oncogéniques. **C'est potentiellement le cas de la hsp90, dont l'inhibition permettrait de cibler simultanément les différentes marques du cancer, en bloquant le fonctionnement de nombreuses protéines oncogènes.** Un blocage simultané de plusieurs points de régulation permettrait d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose dans les cellules cancéreuses, *via* une dégradation des protéines-clients par le protéasome.

Le chaperon moléculaire hsp90 joue un rôle important dans le développement, le maintien et la progression d'un cancer.³⁸ Contrairement aux stratégies thérapeutiques actuelles, l'inhibition de la hsp90, surexprimée dans les cellules oncogéniques, entraînerait une déplétion simultanée de plusieurs protéines-clients associées à un ou à plusieurs phénotypes tumoraux. Ainsi, la cellule tumorale ne pourrait plus contourner la voie de signalisation défectueuse en empruntant une voie de signalisation alternative et ceci conduirait à un effet antitumoral significatif (*via* un phénomène de résistance amenuisé de la cellule

³⁷ Hanahan D., Weinberg R. A. *Cell*. **2000**, 100, 57-70.

³⁸ Ferrarini M., Heltai S., Zocchi M. R., Rugarli C. *Int. J. Cancer* **1992**, 51, 613-619.

cancéreuse). **Cette hypothèse est à l'origine du développement de nouveaux agents thérapeutiques ciblant la hsp90.**

Aujourd'hui, si les mécanismes de l'inhibition de la hsp90 sont mieux compris, les conséquences de cette inhibition et le mécanisme de l'activité antitumorale des inhibiteurs sont très complexes et ne restent que partiellement élucidés.

L'angiogenèse joue un rôle essentiel dans le phénomène de croissance tumorale. Ce processus consiste en la formation de nouveaux vaisseaux à partir de capillaires préexistants (phénomène de néo-vascularisation). Il a été montré que l'inhibition de la hsp90 conduit à la dégradation de **Hif-1*** qui amorce la « cascade angiogénique » fortement impliquée dans le développement d'une tumeur.³⁹

Aussi, puisque l'invasion des cellules tumorales et l'angiogénèse sont des particularités essentielles du phénotype malin, le blocage de ces processus par des inhibiteurs de la hsp90 contribuerait d'une manière considérable au développement d'une activité antitumorale.



Sélectivité tumorale des inhibiteurs de la hsp90

Les études réalisées sur des modèles animaux de xénogreffes de tumeur humaine, ont montré que les inhibiteurs de la hsp90 s'accumulaient dans les cellules tumorales de manière très sélective.⁴⁰ C'est le cas de la 17-AAG dont la distribution est plus importante dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines.

Très récemment, Kamal *et al.* rapportent que la hsp90 issue de cellules tumorales présente une affinité pour des inhibiteurs du site N-terminal (tel la 17-AAG) environ 100 fois supérieure à celle de la hsp90 des cellules normales.⁴¹ Ils montrent que la hsp90 des cellules cancéreuses se trouve sous forme de complexe multi-chaperons, c'est-à-dire liée à des protéines-clientes et des protéines partenaires (*Schéma 10*), tandis que la hsp90 issue de cellules saines se trouve sous sa forme libre homodimérique. De fait, le complexe multiprotéique d'origine tumorale présente une activité ATPasique bien plus importante et une affinité également accrue pour les inhibiteurs. Ainsi, l'activité ATPasique des complexes multiprotéiques des cellules cancéreuses est inhibée par la 17-AAG à des concentrations largement inférieures à celles nécessaires à l'inhibition de la hsp90 des cellules saines.

³⁹ Wenger R. H. *FASEB J.* **2002**, 16, 1151-1162.

⁴⁰ Chiosis G., Huezio H., Rosen N., Mimnaugh E., Whitesell L., Neckers L. M. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, 2, 123-129.

⁴¹ Kamal A., Thao L., Sensintaffar J., Zhang L., Boehm M. F., Fritz L.C., Burrows F. J. *Nature* **2003**, 425, 407-410.

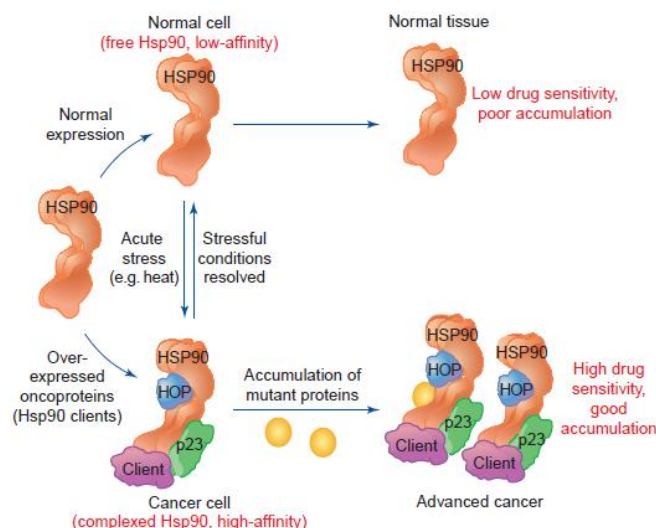


Schéma 10 : Importance de la forme multi-chaperon dans les cellules cancéreuses (d'après¹⁰).

Dans une cellule tumorale, les complexes multi-chaperons présenteraient donc la hsp90 dans une conformation hautement affine, avec une activité ATPasique augmentée, ce qui faciliterait la progression maligne en permettant la maturation des protéines oncogènes plus efficacement. En effet, puisque les protéines-clientes oncogènes de la hsp90 sont surexprimées dans les cellules cancéreuses, ces dernières sont très dépendantes de cette machinerie super-chaperon pour continuer leur croissance. Dans les tissus normaux, la hsp90 resterait dans un état homodimérique latent, non complexé. Ces observations expliqueraient la sélectivité tumorale observée pour la 17-AAG.

Ces données suggèrent que la hsp90 des cellules cancéreuses peut être ciblée de manière sélective. Cependant, l'index thérapeutique d'un inhibiteur ne pourra être évalué qu'en stade clinique.

II. Les inhibiteurs connus

Au cours de la dernière décennie, la hsp90 est passée du statut de cible thérapeutique émergente à celui de « *blockbuster* » en chimie thérapeutique. En effet, non seulement étudiée en recherche fondamentale,^{42,43,44,45} elle l'est aussi dans le domaine de la recherche appliquée, par d'importants groupes pharmaceutiques.^{46,47,48}

⁴² Immormino R. M., Kang, Y., Chiosis G., Gewirth D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4953-4960.

⁴³ Hargreaves R. H., David C. L., Whitesell L. J., Labarbera D. V., Jamil A., Chapuis, J. C., Skibo E. B. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2492-2501.

Des dizaines d'articles concernant des nouvelles molécules inhibitrices du chaperon sont publiés chaque année et le nombre d'inhibiteurs et de séries chimiques s'élargit jour après jour. La finalité de ce sous-chapitre n'est pas d'énumérer de manière exhaustive tous les inhibiteurs actuels, ce travail ayant déjà fait l'objet de plusieurs revues.^{33,49,50,51}

Nous présenterons, dans une première partie, les inhibiteurs du site N-terminal de la hsp90, en rappelant brièvement les inhibiteurs « *historiques* ». Dans un second temps, nous décrirons les inhibiteurs du domaine C-terminal.

1. Inhibiteurs du site N-terminal de la hsp90

Actuellement, quatorze inhibiteurs de la hsp90 sont en cours d'évaluation clinique. Seuls la tanespimycine (17-AAG, KOS-953) et son analogue hydroquinone la rétaspmycine (IPI-504), l'alvespimycine (17-DMAG, KOS-1022), la purine BIIB021, le 4,5-diphénylisoxazole NVP-AUY922 et le phényltétrahydroindazolone SNX-5422 sont connus (*Figure 6*).⁵² Les structures des autres composés, restant toujours protégées, ne sont pas accessibles (*Figure 7*).⁵²

⁴⁴ Barluenga S., Wang C., Fontaine J. G., Aouadi K., Beebe K., Tsutsumi S., Neckers L. M., Winssinger N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4432-4435.

⁴⁵ Cikotiene I., Kazlauskas E., Matuliene J., Michailoviene V., Torresan J., Jachno J., Matulis D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1089-1092.

⁴⁶ Tian Z. Q., Wang Z., MacMillan K. S., Zhou Y., Carreras C. W., Mueller T., Myles D. C., Liu Y. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3265-3273.

⁴⁷ Lundgren K., Zhang H., Brekken J., Huser N., Powell R. E., Timple N., Busch D. J., Neely L., Sensintaffar J. L., Yang Y. C., McKenzie A., Friedman J., Scannevin R., Kamal A., Hong K., Kasibhatla S. R., Boehm M. F., Burrows F. J. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 921-929.

⁴⁸ Barril X., Beswick M. C., Collier A., Drysdale M. J., Dymock B. W., Fink A., Grant K., Howes R., Jordan A. M., Massey A., Surgenor A., Wayne J., Workman P., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2543-2548.

⁴⁹ Taldone T., Sun W., Chiosis G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2225-2235.

⁵⁰ Amolins M. W., Blagg B. S. J. *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 140-152.

⁵¹ (a) Janin Y. L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7503-7512. (b) Janin Y. L. *Drug Discovery Today* **2010**, 15, 342-353.

⁵² **Heat Shock Protein 90: Inhibitors in Clinical Trials**

Biamonte M. A., Van de Water R., Arndt J. W., Scannevin R. H., Perret D., Lee W.-C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3-17. (Addition/Correction) *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2332.

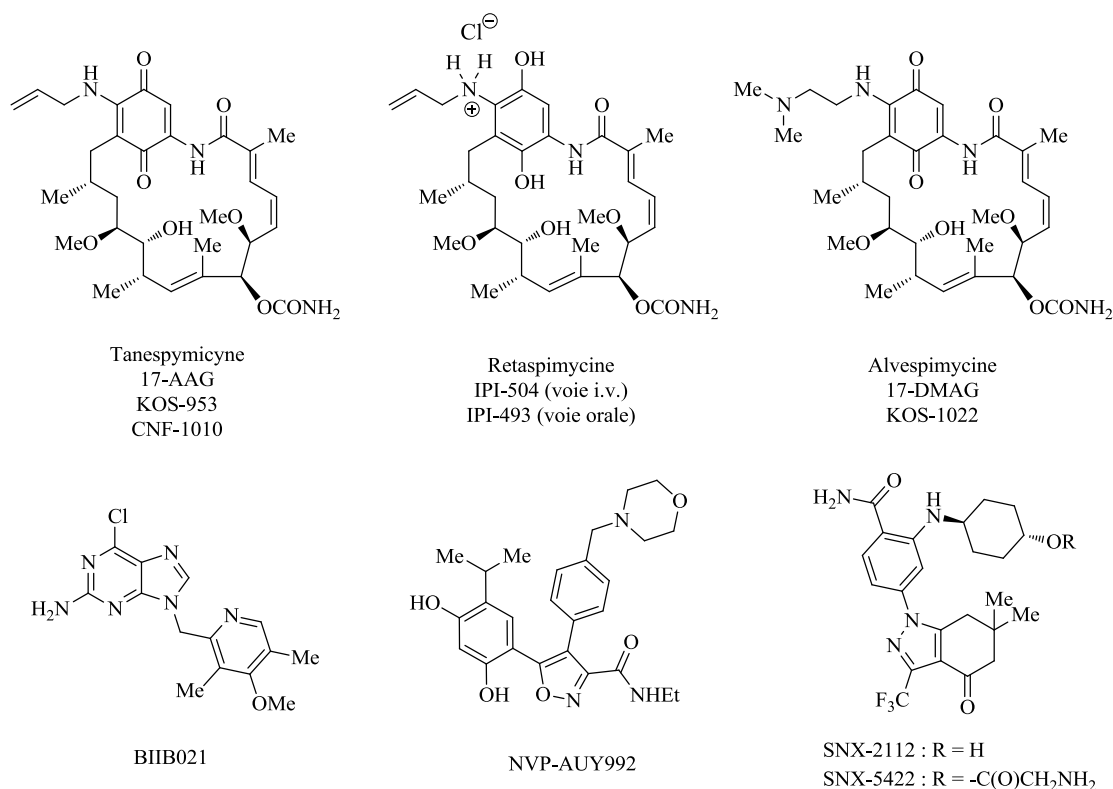


Figure 6 : Les inhibiteurs de la hsp90 en essais cliniques dont la structure chimique est connue.⁵²

Table 7. Current Clinical Trials Involving HSP90 Inhibitors (July 2009)^a

molécule	company	ROA	indications	phase
Synthetic (Non-Geldanamycin Analogues)				
BIIB021	Biogen Idec	oral	GIST breast, CLL, solid tumors	II I
SNX-5422	Serenex/Pfizer	oral	cancer	I
AV-142	Aveo	oral	cancer	I
MPC-3100	Myriad Genetics	oral	cancer	I
BIIB028	Biogen Idec	iv	cancer	I
AUY-922	Vernalis, Novartis	iv	breast, solid tumors	I
STA-9090	Synta	iv	cancer	I
KW-2478	Kyowa Hakko	iv	leukemia, multiple myeloma, CLL, NHL	I
AT-13387	Astex	iv	cancer	I
17-AAG (Geldanamycin Analogues)				
KOS-953 (tanespimycin)	Kosan/BMS	iv	multiple myeloma breast, renal, thyroid, ovarian, pancreas pediatric solid tumors	III II I
IPI-504 (retaspimycin)	Infinity	iv	GIST NSCLC, breast sarcoma, multiple myeloma	III II I
IPI-493	Infinity	oral	solid tumors	I

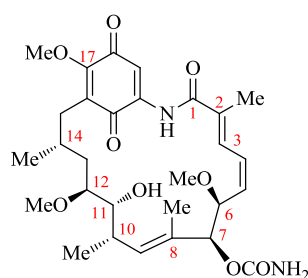
^aSource: ClinicalTrials.gov. Acronyms: GIST (gastrointestinal stromal tumor), CLL (chronic lymphocytic leukemia), NHL (non-Hodgkin's lymphoma), NSCLC (non-small-cell lung cancer).

Figure 7 : Données actuelles sur les essais cliniques d'inhibiteurs de la hsp90.⁵²

1.1. Les ansamycines benzoquinones

Le premier inhibiteur spécifique de la hsp90 identifié fut la geldanamycine (GA, *Figure 8*), isolée de *Streptomyces hygroscopicus*, dans les années 1970.⁵³ Son activité antitumorale rapportée seulement vingt ans plus tard, fut initialement attribuée à l'inhibition d'une tyrosine kinase.

Des études postérieures ont montré que la GA appartient à la classe des ansamycines benzoquinones qui se lient spécifiquement au site N-terminal de la hsp90.³³



Geldanamycine

Figure 8 : Structure de la geldanamycine (GA).

Ce macrolactame possède une puissante activité antitumorale *in vitro*⁵⁴ et dans des modèles animaux *in vivo*.⁵⁵ Cette activité est due à la déplétion de protéines kinases oncogéniques (**ErbB2***, **v-Src***, Raf-1, **Cdk4***...) ⁵⁶ *via* la voie de dégradation protéasomale.

Cependant, bien que la GA ait montré une bonne activité dans des modèles de xénogreffes de tumeur humaine, son utilisation en phase clinique a été interrompue en raison d'une forte hépatotoxicité indépendante de l'inhibition de la hsp90.⁵⁵ La forme quinone pourrait en être à l'origine, *via* la production de radicaux superoxyde.⁵⁷ Par ailleurs, sa faible hydrosolubilité constitue un inconvénient supplémentaire.⁵¹

L'idée de substituer le groupement méthoxy en position 17 par un groupement plus fortement électrodonneur, afin de stabiliser la quinone et de diminuer ainsi le potentiel actif redox, a conduit au développement d'autres analogues comme la tanespimycine (17-AAG) et l'alvespimycine (17-DMAG).

La tanespimycine ou 17-allylamino-17-déméthoxygeldanamycine (17-AAG, KOS-953) est un dérivé hémisynthétique de la GA qui présente une meilleure activité inhibitrice que celle de la geldanamycine ($K_d \approx 100$ nM, *Figure 6*).⁵⁴ Son hépatotoxicité, bien que

⁵³ Stebbins C. E., Russo A. A., Schneider C., Rosen N., Hartl F. U., Pavletich N. P. *Cell*, **1997**, 89, 239-250.

⁵⁴ Schulte T. W., Neckers L. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, 42, 273-279.

⁵⁵ Supko J. G., Hickman R.L., Grever M. R., Malspeis L. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, 36, 305-315.

⁵⁶ Schulte T. W., An W. G., Neckers L. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 239, 655-659.

⁵⁷ Dikalov S., Landmesser U., Harrison D. G. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25480-25485.

toujours présente, est considérablement diminuée.^{58,59} Cette molécule est entrée en phase clinique en 1999, et actuellement en phase clinique III en association avec un inhibiteur du protéasome, le bortézomib.³³

En raison de sa faible solubilité, la 17-AAG est difficile à formuler et doit être administrée en solution dans le DMSO, source d'effets indésirables (tels que vomissements, diarrhées ou hypersensibilité).⁶⁰

Malgré les premiers résultats prometteurs, des inconvénients limitent son utilisation éventuelle en tant que médicament : sa faible biodisponibilité, qui impose une administration par voie intraveineuse, et son hépatotoxicité.

L'alvespimycine est un analogue aminé, substitué en position 17 de la GA. C'est la 17-[(diméthylamino)éthylamino]-17-déméthoxygeldanamycine, 17-DMAG, KOS-1022) dont les activités antitumorales *in vitro* et *in vivo* sont identiques à celles du 17-AAG. Cependant son hydrosolubilité nettement améliorée autorise une administration par voie orale.^{61,62} Cette molécule, développée par *Kosan*, est entrée en phase clinique en 2006 pour être suspendue en 2008 pour des raisons économiques, l'entreprise ayant préféré focaliser ses efforts sur la 17-AAG.⁶³

Les formes quinone et hydroquinone de la GA et ses analogues sont en équilibre. *In vivo*, la forme quinone est réduite partiellement en hydroquinone, qui inhibe la hsp90. Récemment, *Infinity Pharmaceuticals* a proposé un puissant inhibiteur très soluble de la hsp90, la retaspimycine (IPI-504, Schéma 11).⁶⁴ Structuellement, c'est le sel chlorhydrate de la forme réduite de la 17-AAG, ce qui réduirait la toxicité induite par la forme quinonique. Cette propriété est attribuée à la protonation de l'aniline en position 17, qui diminue la densité électronique dans le noyau aromatique.⁶⁵ Grâce à sa forte solubilité (> 250 mg/ml) et ses

⁵⁸ Chiosis G., Huez H., Rosen N., Mimnaugh L., Whitesell L., Neckers L. M. *Mol. Canc. Therap.* **2003**, 2, 131-138.

⁵⁹ Kelland L. R., Sharp S. Y., Rogers P. M., Myers T. G., Workman P. J. *Natl. Cancer Inst.*, **1999**, 91, 1940-1949.

⁶⁰ Solit D. B., Ivy S. P., Kopil C., Sikorski R., Morris M. J., Slovin S. F., Kelly W. K., DeLaCruz A., Curley T., Heller G., Larson S., Schwartz L., Egorin M. J., Rosen N., Scher H. I. *Clin. Cancer Res.* **2007**, 13, 1775-1782.

⁶¹ Kaur G., Belotti D., Burger A. M., Fisher-Nielson K., Borsotti P., Riccardi E., Thillainathan J., Hollinshead M., Sausville E.A., Giavazzi R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 4813-4821.

⁶² Burger A.M. *Anticancer Drugs* **2004**, 15, 377-387.

⁶³ Biamonte M. A., Van de Water R., Arndt J. W., Scannevin R. H., Perret D., Lee W. C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3-17.

⁶⁴ Ge J., Normant E., Porter J. R., Ali J. A., Dembski M. S., Gao Y., Georges A. T., Grenier L., Pak R. H., Patterson J., Sydor J. R., Tibbitts T. T., Tong J. K., Adams J., Palombella V. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4606-4615.

⁶⁵ Sydor J. R., Normant E., Pien C. S., Porter J. R., Ge J., Grenier L., Pak R. H., Ali J. A., Dembski M. S., Hudak J., Patterson J., Penders C., Pink M., Read M. A., Sang J., Woodward C., Zhang Y., Grayzel D. S., Wright J., Barrett J. A., Palombella V. J., Adams J., Tong J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 17408-17413.

17-AAG

(< 50 mg/mL)

$\xrightarrow[\text{HCl}]{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \text{ aq.}}$

IPI-504

(> 250 mg/mL)

Cette première génération d'inhibiteurs de la hsp90 présente une caractéristique commune défavorable : la présence d'un toxicophore benzoquinonique, réduit *in vivo* à la forme dihydroquinone, qui, à son tour, *via* la production de radicaux superoxide, peut être à l'origine de cette toxicité. De plus, la 17-AAG et ses analogues sont métabolisés par le glutathion, *via* une addition de Michael. Il a été suggéré que cette conjugaison avec des composés nucléophiles contenant un thiol puisse contribuer à la toxicité.⁶⁸ Pour pallier ce problème, des analogues structuraux de la GA, qui ne présentent pas de fonction benzoquinone, ont été récemment rapportés.^{69,70}

⁷⁰ Menzella H. G., Tran T. T., Carney J. R., Lau-Wee J., Galazzo J., Reeves C. D., Carreras C., Mukadam S., Eng S., Zhong Z., Timmermans P. B., Murli S., Ashley G. W. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1518-1521.

1.2. Les purines

Les caractéristiques structurales requises pour une liaison optimale au site ATPasique de la hsp90 α ont été déterminées à partir de données cristallographiques existantes sur la hsp90 et ses inhibiteurs d'origine naturelle. A l'aide de ces données, l'équipe de Gabriela Chiosis,^{71,72,73,74} au *Memorial Sloan Kettering Institute* de New York, a conçu des purines (PU-Class) relativement faciles d'accès, susceptibles d'occuper le site ATPasique N-terminal de la hsp90. La première molécule décrite, PU3 (*Figure 9*), mime les effets cellulaires des inhibiteurs de la famille des ansamycines, mais avec un potentiel plus faible (dégradation de la protéine kinase Her-2, cliente de la hsp90, à 40 μ M). Bien que moins puissant que la 17-AAG, PU3 est plus hydrosoluble et présente une meilleure biodisponibilité. PU3 représente le premier inhibiteur synthétique de la hsp90.

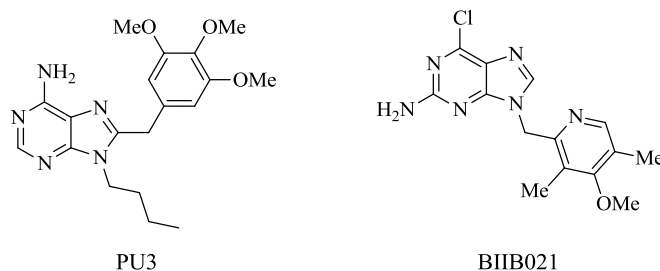


Figure 9 : Structures chimiques de molécules représentatives de la famille des purines.

Récemment, des travaux de Biamonte *et al.*⁷⁵ ont rapporté la synthèse d'autres inhibiteurs à squelette purique. Parmi eux, BIIB021 (ou CNF2024), une 2-amino-6-chloropurine (*Figure 9*), a montré une puissante activité inhibitrice du site ATPasique N-terminal de la hsp90 *in vitro*, avec une CI_{50} de 30 nM sur cellules MCF-7. Cette molécule présente également une activité anti-tumorale *in vivo* similaire à celle de la 17-AAG, mesurée sur des modèles murins de xénogreffes N87. BIIB021, entrée en évaluation clinique en 2005, est administrée par voie orale pour le traitement de tumeurs solides et hématologiques. Elle est également en phase clinique II dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

⁷¹ Chiosis G., Timaul M. N., Lucas B., Munster P. N., Zheng F. F., Sepp-Lorenzino L., Rosen N. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 289-299.

⁷² Chiosis G., Lucas B., Shtil A., Huezo H., Rosen N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3555-3564.

⁷³ Chiosis G., Lucas B., Huezo H., Solit D., Basso A., Rosen N. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, 3, 371-376.

⁷⁴ Vilenchik M., Solit D., Basso A., Huezo H., Lucas B., He H., Rosen N., Spampinato C., Modrich P., Chiosis G. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 787-797.

⁷⁵ Kasibhatla S. R., Hong K., Biamonte M. A., Busch D. J., Karlian P. L., Sensitaffar J. L., Kamal A., Lough R. E., Brekken J., Lundgren K., Grecko R., Timony G. A., Ran Y., Mansfield R., Fritz L. C., Ulm E., Burrows F. J., Bohem M. F. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2767-2778.

1.3. Les pyrazoles et isoxazoles

En 2004, Workman *et al.*⁷⁶ ont identifié la molécule CCT018159,⁷⁷ grâce à un criblage à haut débit (HTS, high-throughput screening) sur une chimiothèque de 50000 composés (*Schéma 12*). Ce 3,4-diarylpyrazole inhibe l'activité ATPasique de la hsp90 humaine et de levure avec une CI_{50} de 3,2 et 7,1 μ M respectivement. Cette molécule présente un motif resorcinol, également présent dans le radicicol, inhibiteur naturel de la hsp90.

Une optimisation a conduit au composé VER49009,⁷⁸ possédant un groupement amide, qui renforce les interactions au sein de la poche ATPasique, grâce à une liaison supplémentaire. Le VER49009 possède une bonne activité inhibitrice ATPasique (CI_{50} de 140 nM). En outre, le remplacement du pyrazole par une isoxazole élimine l'équilibre tautomérique du pyrazole et donne, en conséquence, des liaisons hydrogène plus stables. Suite à l'introduction de groupements solubilisants, les pharmacomodulations ont conduit au NVPAUY922 (ou VER52296).²⁰ Cette molécule, qui est entrée en phase clinique I en septembre 2007, est administrée par voie intraveineuse, et possède une CI_{50} de 40 nM sur la lignée HCT116.

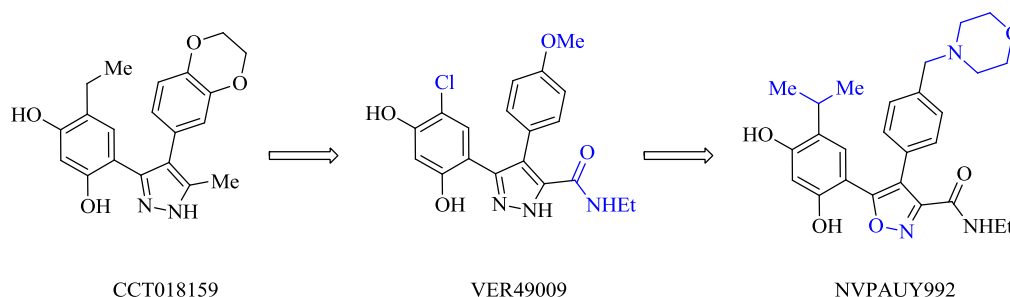


Schéma 12 : De la molécule « hit » au candidat clinique.

1.4. Les phényltétrahydroindolones et analogues

La société Serenex dispose d'une technologie brevetée permettant d'évaluer la sélectivité de différentes molécules au site ATPasique de la hsp90, par rapport aux autres

⁷⁶ Rowlands M. G., Newbatt Y. M., Prodromou C., Pearl L. H., Workman P., Aherne W. *Anal. Biochem.* **2004**, 327, 176-183.

⁷⁷ Cheung K. M., Matthews T. P., James K., Rowlands M. G., Boxall K. J., Sharp S. Y., Maloney A., Roe S. M., Prodromou C., Pearl L. H., Aherne G. W., McDonald E., Workman P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3338-3343.

⁷⁸ Dymock B. W., Barril X., Brough P. A., Cansfield J. E., Massey A., McDonald E., Hubbard R. E., Surgenor A., Roughley S. D., Webb P., Workman P., Wright L., Drysdale M. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4212-4215.

ATPases. Le benzamide **A** (*Figure 10*) est une des structures identifiées ; il présente une affinité micromolaire vis-à-vis de la hsp90 ($K_d = 3,7 \mu\text{M}$).⁷⁹ Cette phényltétrahydroindolone possède une CI_{50} voisine de $50 \mu\text{M}$ (sur une lignée cellulaire non spécifiée) et dégrade Her-2, protéine-cliente de la hsp90, à des concentrations supérieures à $100 \mu\text{M}$. Son originalité est le nouveau squelette chimique, par rapport aux précédents inhibiteurs de la hsp90. Des modifications structurales ont mené à l'analogue tétrahydroindazolone SNX2112 et à sa prodrogue glycinate, le SNX5422 (*Figure 10*). Ces derniers sont actifs à des CI_{50} de l'ordre du nanomolaire sur plusieurs lignées cellulaires et présente une affinité de 16 nM (SNX2112)^{79,80} pour la hsp90. Les deux molécules sont entrées en évaluation clinique (phase I) en mai 2007, comme inhibiteurs de la hsp90 administrables par voie orale.⁶³

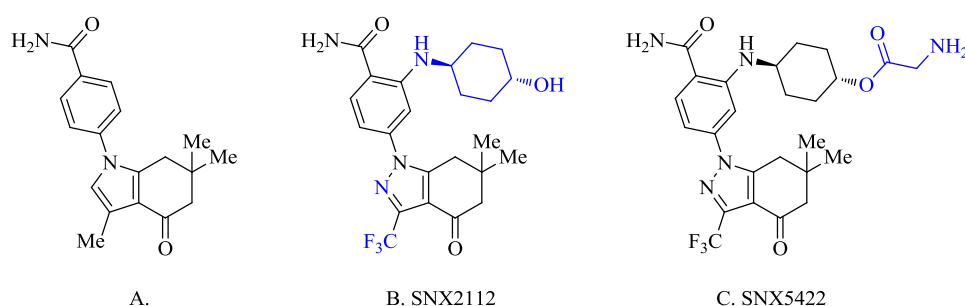
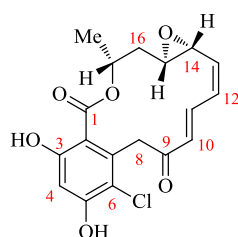


Figure 10 : Nouvelle série d'inhibiteurs de la hsp90, développée par Serenex.

1.5. Le radicicol et autres macrolactones résorcycliques

Le radicicol (Rd), aussi appelé monorden, est un antibiotique de la famille des macrolactones résorcycliques, isolé de *Monosporium bonorden* en 1953 (*Figure 11*).⁸¹



Radicicol (Rd)

Figure 11 : Structure du radicicol.

⁷⁹ Huang K. H., Veal J. M., Fadden R. P., Rice J. W., Eaves J., Strachan J. P., Barabasz A. F., Foley B. E., Barta T. E., Ma W., Silinski M. A., Hu M., Partridge J. M., Scott A., DuBois L. G., Freed T., Steed P. M., Ommen A. J., Smith E. D., Hughes P. F., Woodward A. R., Hanson G. J., McCall W. S., Markworth C. J., Hinkley L., Jenks M., Geng L., Lewis M., Otto J., Pronk B., Verleysen K., Hall S. E. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4288-4305.

⁸⁰ Chandarlapaty S., Sawai A., Ye Q., Scott A., Silinski M., Huang K., Fadden P., Partdrige J., Hall S., Steed P., Norton L., Rosen N., Solit D. B. *Clin. Cancer Res.* **2008**, 14, 240-248.

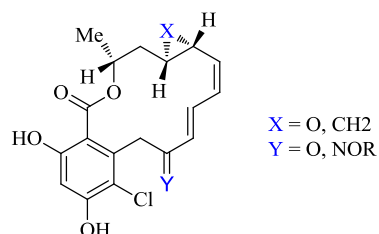
⁸¹ Delmotte P., Delmotte-Plaqué J. *Nature* **1953**, 171, 344.

Cette macrolactone inhibe la hsp90 en se liant spécifiquement à son site ATPasique N-terminal ;^{19,82} son affinité pour la hsp90 ($K_d = 19$ nM) est cent fois supérieure à celle de la GA ou la 17-AAG. Cependant, bien que très actif *in vitro*, le radicicol ne montre aucune activité antitumorale *in vivo*. Cette particularité est due à son instabilité dans le milieu biologique, qui s'explique par la présence d'un diène conjugué avec d'une part, un époxyde et d'autre part une fonction carbonylée, constituant des centres très électrophiles (zone C₉-C₁₅, voir [Figure 11](#)).

Au cours des dernières années, plusieurs équipes ont cherché à synthétiser des analogues plus stables, afin d'obtenir des candidats prometteurs ciblant la hsp90 pour les études précliniques.

Certaines pharmacomodulations ont permis l'accès à de tels analogues ; formellement, l'époxyde a pu être remplacé par un cyclopropane ou la fonction carbonyle, par une fonction oxime moins électrophile ([Figure 12](#)).

Si la stabilité et, par conséquent, la biodisponibilité de ces composés a été nettement améliorée, les résultats biologiques ne sont pas aussi probants. Les oximes, par exemple, ne provoquent pas de troubles hépatiques chez l'Animal, contrairement à la GA ou la 17-AAG, mais induisent l'apparition de sévères cataractes chez les animaux (dont l'origine est indépendante de l'inhibition de la hsp90). Le développement clinique de ces composés a donc été suspendu.



[Figure 12](#) : Analogues du radicicol.^{83,84}

Plus récemment, la pochonine D, macrolactone naturelle analogue du Rd isolée de *Pochonia chlamydosporia*, a montré une affinité de 80 nM pour la hsp90, proche de celle du Rd.⁸⁵ La pochonine D est un analogue structurellement simplifié du Rd. L'équipe du

⁸² Schulte T. W., Akinaga S., Soga S., Sullivan W., Stensgard B., Toft D., Neckers L. M. *Cell Stress and Chaperones* **1998**, 3, 100-108.

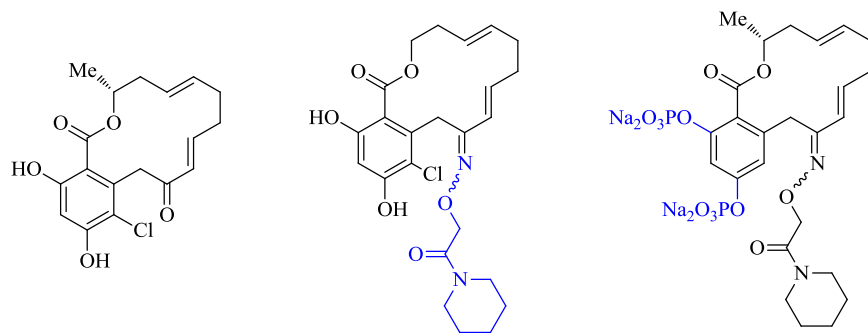
⁸³ (a) Ino Y., Amishiro N., Miyata M., Agatsuma T., Murakata C., Akinaga S., Soga S., Shiotsu Y. *PCT. Int. Appl.* **1999**, WO-199955689. (b) Yamamoto K., Garbaccio R. M., Stachel S. J., Solit D. B., Chiosis G., Rosen N., Danishefsky S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1280-1284.

⁸⁴ Agatsuma T., Ogawa H., Akasaka K., Asai A., Yamashita Y., Mizukami T., Akinaga S., Saitoh Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3445-3454.

⁸⁵ Moulin E., Zoete V., Barluenga S., Karplus M., Winssinger N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6999-7004.

Professeur Winssinger a proposé la synthèse et l'évaluation d'une nouvelle famille d'analogues oxime de la pochonine D, les pochoximes (*Figure 13*).^{44,86}

L'administration de la pochoxime A, sur des souris portant des xénogreffes de tumeur du sein humaines (BT474), provoque une régression de la masse tumorale. C'est le premier analogue de la famille du Rd montrant une efficacité *in vivo*.



Pochonine D

Pochoxime A

Pro-pochoxime B

Figure 13 : Les pochonine D, pochoxime A et la pro-pochoxime B.^{44,86}

Ces pochoximes figurent parmi les inhibiteurs les plus puissants de la hsp90, cependant leur faible hydrosolubilité limite leur formulation et leur biodisponibilité. Pour pallier ce problème, des prodrogues de type phosphate ont été synthétisées, dont la plus prometteuse est la pro-pochoxime B représentée dans la *Figure 13*.

2. Inhibiteurs du site C-terminal de la hsp90

Il a été rapporté que la novobiocine (NVB, *Figure 14*) se lie à la hsp90 au niveau d'un deuxième site ATPasique, très controversé, qui serait localisé dans le domaine C-terminal du chaperon.^{28,29,87} En effet, elle entraîne la dégradation de plusieurs protéines-clients oncogènes de la hsp90, telles que Erb-B2, Raf-1, **p53*** et **v-Src***, de façon dose dépendante.²⁸ Toutefois, sa capacité à se lier à la hsp90 est relativement faible, comparée à la forte capacité de dégradation du radicicol et de la geldanamycine.

⁸⁶ Barluenga S., Fontaine J. G., Wang C., Aouadi K., Chen R., Beebe K., Neckers L. M., Winssinger N. *Chembiochem* **2009**, 10, 2753-2759.

⁸⁷ Marcu M. G., Neckers L. M. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, 3, 343-347.

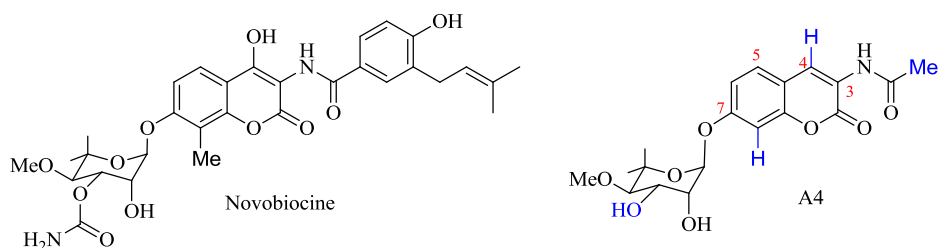


Figure 14 : Structures de la NVB et de A4.

Les premiers travaux de pharmacomodulation de la novobiocine, en tant qu'inhibiteur potentiel de la hsp90, ont été publiés en juin 2005, par l'équipe de Brian S. J. Blagg (Université de Kansas).⁸⁸ Ils ont ainsi montré que le composé A4 (**Figure 14**), analogue simplifié de la NVB, dégrade le récepteur des androgènes muté (AR), Hif-1 α , et **Akt*** de la lignée cellulaire LNCaP (cancer de la prostate) à des concentrations dose dépendantes. Le *lead* A4 (**Figure 14**) est aussi capable d'induire une surexpression remarquable de la hsp90 à des concentrations de l'ordre submicromolaire, ce qui, associé au fait qu'il ne présente pas de cytotoxicité (jusqu'à des valeurs de 100 μ M sur les lignées SKBr3 et MCF-7),⁸⁹ en a fait un sujet d'étude dans le domaine des maladies neurodégénératives (*cf. p. 19*).

Par la suite, une étude de relation structure activité proposée par le même groupe⁹⁰ permet d'identifier d'autres analogues 2-indolique et biaryliques de la NVB (**Figure 15**). L'analogue 2-indolique montre un puissant effet antiprolifératif sur diverses lignées cellulaires (CI₅₀ de 170 nM sur HCT116, 570 nM sur MCF7 et 370 nM sur SKBr3). Il dégrade également plusieurs protéines-clients de la hsp90, de façon concentration dépendante (entre 5 et 25 μ M).

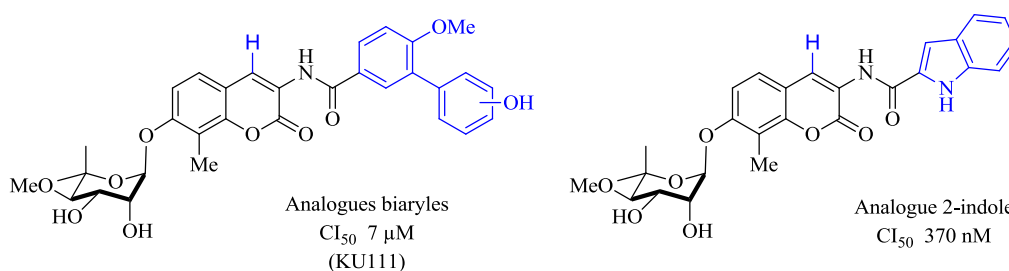


Figure 15 : Structure des analogues biaryles et 2-indole de la NVB. Les valeurs de CI₅₀ correspondent à la lignée SKBr3.

⁸⁸ Yu X. M., Shen G., Neckers L., Blake H., Holzbeierlein J., Cronk B., Blagg B. S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12778-12779.

⁸⁹ Lu Y., Ansar S., Michaelis M. L., Blagg B. S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1709-1715.

⁹⁰ Burlison J. A., Avila C., Vielhauer G., Lubbers D. J., Holzbeierlein J., Blagg B. S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2130-2137.

Très récemment, l'équipe de Robertson, en collaboration avec Blagg⁹¹ a caractérisé un nouvel analogue de la NVB, le KU135 (*Figure 16*), qui montre un fort effet antiprolifératif ($CI_{50} = 416 \text{ nM}$) sur des cellules Jurkat (une lignée de lymphocytes T malins, $5,7 \mu\text{M}$ sur la lignée SKBr3), respectivement 10 et 600 fois plus puissant que la GA et la NVB. Ce composé entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G_2/M . Il a été montré que KU135 interagit avec la hsp90 : de façon indirecte, par dégradation de protéines-clientes, et de manière directe, par SPR (Surface Plasmon Resonance). De plus, il est capable de déplacer compétitivement la NVB de sa liaison avec la hsp90, sur support de sépharose, en chromatographie d'affinité.⁹¹

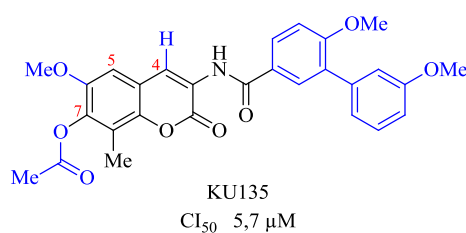


Figure 16 : Structure du KU135, inhibiteur de la hsp90.

KU135 présente un intérêt particulier puisque c'est la première molécule synthétisée par l'équipe de Blagg, ne comportant pas de reste osidique position 7 de la coumarine.

A ce jour, seuls l'équipe de Blagg et notre laboratoire se sont intéressés au développement de nouveaux analogues de la novobiocine en tant qu'inhibiteurs potentiels du site ATPasique localisé dans le domaine C-terminal de la hsp90.

En 2007, des travaux du laboratoire ont proposé, pour la première fois, des analogues non-osidiques de la NVB.⁹² Ce travail a permis de sélectionner deux molécules: le 4 et le 7-tosylcyclonovobiocine (ou 4-TCNA et 7-TCNA, voir *Figure 17*). Ces analogues possèdent une cytotoxicité d'ordre micromolaire sur plusieurs lignées cellulaires : valeurs de CI_{50} de $45 \mu\text{M}$ et $60 \mu\text{M}$, respectivement.⁹³

⁹¹ Shelton S. N., Shawgo M. E., Comer S. B., Lu Y., Donnelly A. C., Szabla K., Tanol M., Vielhauer G. A., Rajewski R. A., Matts R. L., Blagg B. S. J., Robertson J. D. *Mol. Pharmacol.* **2009**, 76, 1314-1322.

⁹² Le Bras G., Radanyi C., Peyrat J. F., Brion J. D., Alami M., Marsaud V., Stella B., Renoir J. M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6189-6200.

⁹³ Radanyi C., Le Bras G., Marsaud V., Peyrat J. F., Messaoudi S., Catelli M. G., Brion J. D., Alami M., Renoir J. M. *Cancer Lett.* **2009**, 274, 88-94.

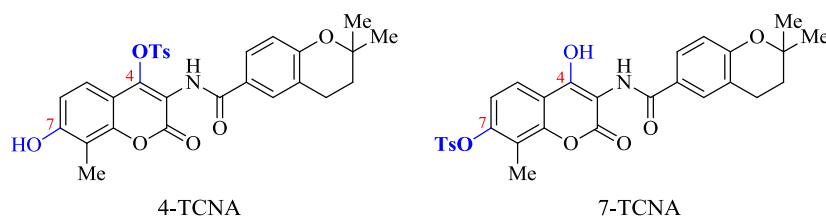


Figure 17 : Structures de 4-TCNA et 7-TCNA.

La dégradation des protéines-clients ER α , Her-2, Raf-1 et Cdk4 est aussi observée sur six lignées cellulaires différentes.^{92,93} Des études ultérieures ont révélé que les 4 et 7-TCNA induisent l'apoptose.⁹³ Récemment, nous avons mis en évidence que les deux molécules induisent, de façon concentration dépendante, le clivage de la protéine co-chaperon p23.⁹⁴ Ces résultats soulignent l'originalité de cette nouvelle famille d'analogues de la NVB « dénoviosylés », par rapport aux hétérosides décrits jusqu'à présent.

S'appuyant sur ces observations, le laboratoire a par ailleurs montré que la présence de substituants sur le noyau aromatique de la coumarine n'est pas nécessaire pour maintenir l'inhibition de la hsp90.⁹⁵ Le 4-DHTCNA a été identifié avec une $CI_{50} \approx 50 \mu M$ (*Figure 18*).

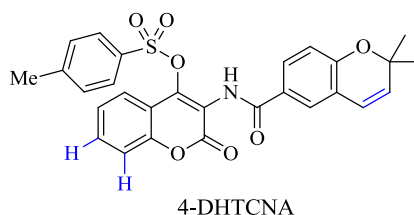


Figure 18 : Structure du 4-DHTCNA.

Comme nous avons pu le voir de manière assez succincte (*cf. p. 28*), certains dérivés de type purine se sont révélés être de puissants inhibiteurs du site N-terminal ATPasique de la hsp90. L'objectif de ces travaux de thèse est d'étudier les pharmacomodulations autour de ce noyau purique afin d'identifier de nouvelles molécules de cette famille, inhibitrices de la hsp90.

⁹⁴ Radanyi C., Le Bras G., Bouclier C., Messaoudi S., Peyrat J. F., Brion J. D., Alami M., Renoir J. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 379, 514-518.

⁹⁵ Radanyi C., Le Bras G., Messaoudi S., Bouclier C., Peyrat J. F., Brion J. D., Marsaud V., Renoir J. M., Alami M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2495-2498.

III. Les purines

Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons ce pharmacophore, clé pour de nombreuses molécules à activité biologique. Nous verrons, ensuite, l'étendue des cibles thérapeutiques de ces dérivés puriques puis nous nous focaliserons sur la hsp90.

1. Les composés puriques

1.1. Rappels historiques

C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que le lauréat du Prix Nobel de Chimie (1902) Emil Fischer (*Figure 19*) décrit, pour la première fois, la synthèse du bicyclic fusionné imidazo[4,5-*d*]pyrimidine ;⁹⁶ il donne à ce composé le nom de purine (*purum uricum*) en 1884, terme adopté officiellement à la fin du XX^{ème} siècle (*IUPAC*, 1991).



Hermann Emil Fischer
(1852-1919)



Purine
(ou imidazo[4,5-*d*]pyrimidine)

Figure 19 : La purine et le Prix Nobel 1902, Emil Fischer.⁹⁷

Emil Fischer décrit la synthèse de cet hétérocycle, le plus répandu des hétérocycles azotés dans la Nature,⁹⁸ à partir de l'acide urique (*Schéma 13*).

⁹⁶ (a) Fischer E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2551. (b) Fischer E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2550.

⁹⁷ Image issue de http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html

⁹⁸ **The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products :**
Rosemeyer H. *Chem. Biodivers.* 2004, 1, 361-401.

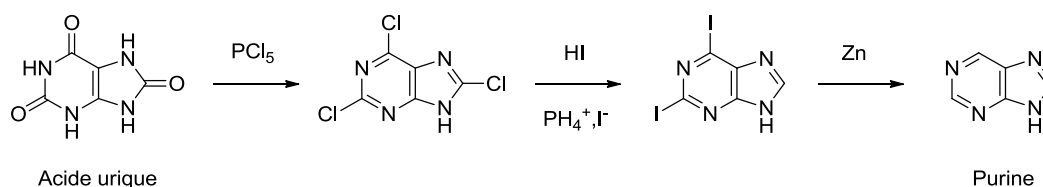


Schéma 13 : Première synthèse de la purine.^{96,98}

Comme pour la purine « nue », un grand nombre de dérivés puriques, telles les bases azotées, avaient été isolées bien avant que leurs structures soient établies. Parmi ces purines, qui ne diffèrent que par la présence et/ou la position de groupements hydroxyle et amino, on retrouve l'adénine, la guanine, la xanthine et l'acide urique (*Figure 20*).

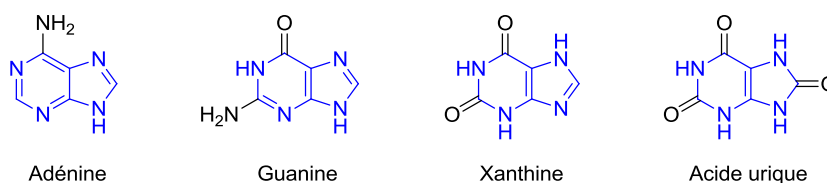


Figure 20 : Quelques nucléobases.

À l'état naturel, les purines se retrouvent le plus souvent dans les nucléosides et leurs dérivés phosphorylés, les nucléotides (adénosine, guanosine, ATP, GTP, cAMP, NAD, FAD...).⁹⁹ De fait, elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que le stockage de l'énergie dans les cellules,¹⁰⁰ l'activation de protéines kinases,¹⁰¹ la signalisation cellulaire,¹⁰² ou encore dans les processus d'oxydo-réduction cellulaires.¹⁰³ Les récepteurs aux purines, présents de manière ubiquitaire dans le corps humain, et en particulier les récepteurs à l'adénosine¹⁰⁴ sont impliqués, entres autres, dans la régulation de la pression artérielle et dans la transmission des signaux de douleurs.^{105,106}

Toutes les activités biologiques auxquelles les purines prennent part sont fonction des différentes substitutions de celles-ci ; en effet, Mère Nature a judicieusement associé l'« habillement » des purines et la nature de la cible biologique, induisant ainsi, une spécificité de la réponse biologique.¹⁰⁷

⁹⁹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_nucl%C3%A9ique

¹⁰⁰ Schlenk F. *Trends Biochem. Sci.* **1984**, 12, 367.

¹⁰¹ Rall T. W., Sutherland E. W. *J. Biol. Chem.* **1958**, 232, 1065-1076.

¹⁰² Schmidt A. P., Lara D. R., Souza D. O. *Pharmacol. Ther.* **2007**, 116, 401-416.

¹⁰³ (a) Schlenk F. *Trends Biochem. Sci.* **1984**, 9, 286. (b) Ghisla S., Massey V. *Eur. J. Biochem.* **1989**, 181, 1-17.

¹⁰⁴ <http://www.nottingham.ac.uk/~mqzwww/adenosine.html>

¹⁰⁵ van der Wenden E. M., von Frijtag Drabbe Kuenzel J. K., Mathot R. A. A., Danhof M., IJzerman A. P., Soudijn W. J. *Med. Chem.* **1995**, 38, 4000-4006.

¹⁰⁶ Camaionia E., Costanzia S., Vittoria S., Volpinia R., Klotzb K.-N., Cristallia G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 523-533.

¹⁰⁷ Lister J. H., Fenn M. D. *The Purines, Supplementary 1, John-Wiley & Sons* **1996**, Vol. 54.

Ces processus biologiques dépendent de protéines associées aux purines. Une caractéristique leur est commune : l'existence d'une poche de reconnaissance des purines. C'est ce qui a « naturellement » suscité l'intérêt des chimistes médicaux (associés aux pharmaciens et aux biologistes) pour la synthèse et la pharmacomodulation de ces hétérocycles « privilégiés ».^{107,108,109}

Dans la suite (et fin) de ce premier chapitre, nous présenterons un digeste des activités biologiques imputées aux dérivés puriques synthétiques, puis nous nous concentrerons sur l'inhibition de la hsp90.

1.2. Purines et activités biologiques

Comme nous avons pu le voir, le squelette bicyclique des dérivés de type purine leur confère des propriétés biologiques singulières.¹¹⁰ Certains de ces dérivés, synthétiques, sont les principes actifs de médicaments déjà commercialisés (*Figure 21*). C'est le cas des 6-mercaptopurine et 6-thioguanine qui sont prescrites dans le traitement de cancers,¹¹¹ de l'Acyclovir et d'« analogues didéoxy » (tels que ddI et ddA) de l'adénosine contre les infections virales telles que l'Herpès ou le SIDA,¹¹² ou encore de l'azathioprine contre le rejet d'organes.¹¹³

¹⁰⁸ **Recent advances in the synthesis of purine derivatives and their precursors :**
Legraverend M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8585-8603.

¹⁰⁹ **The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures :**
Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893-930.

¹¹⁰ **The purines : Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets :**
Legraverend M., Grierson D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3987-4006.

¹¹¹ (a) Johnson S. A., Thomas W. *Hematol. Oncol.* **2000**, 18, 141-153. (b) Hoffmann M., Chrzanowska M., Hermann T., Rychlewski J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4482-4486.

¹¹² (a) Balzarini J., Aquarob S., Hassan-Abdallah A., Daluged S. M., Pernob C.-F., McGuigan C. *FEBS Lett.* **2004**, 573, 38-44. (b) De Clercq, E. *Clin. Microb. Rev.* **1997**, 10, 674-693.

¹¹³ (a) Sinico R. A., Sabadini E., Borlandelli S., Cosci P., Di Toma L., Imbasciati E. *J. Nephrol.* **2003**, 16, 272-276. (b) Drognitz O., Benz S., Pfeffer F., Fischer C., Makowiec F., Schareck W., Hopt U. T. *Transplantation* **2004**, 78, 1802-1808. (c) Maltzman J. S., Koretzky G. A. *J. Clin. Invest.* **2003**, 111, 1122-1124. (d) Rumbo C., Shneider B., Emre S. *Pediatr. Transplant.* **2004**, 8, 571-575.

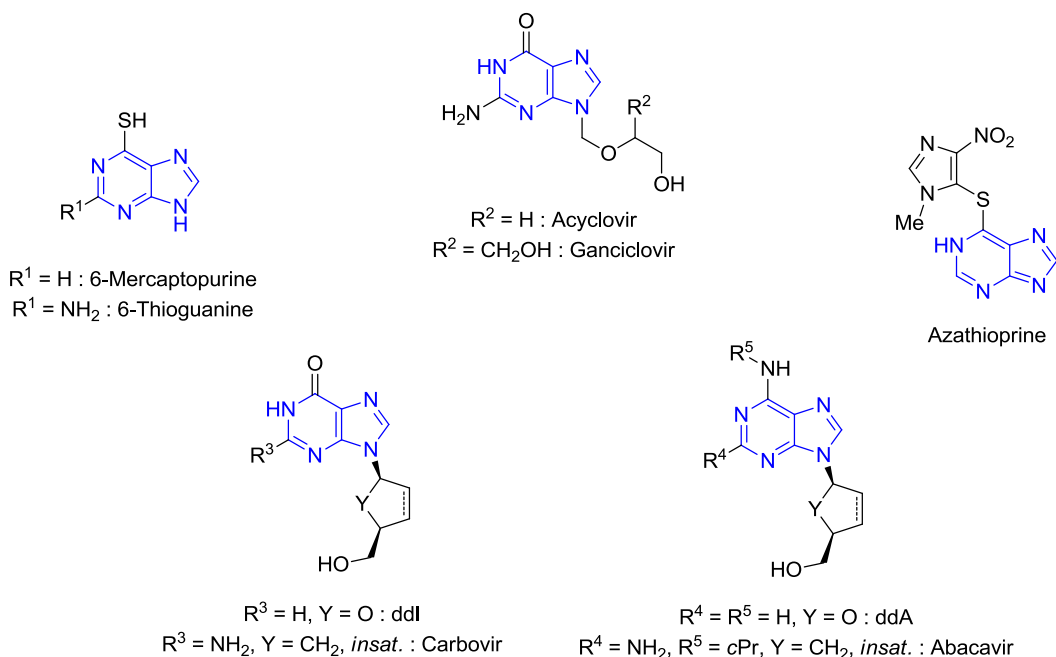


Figure 21 : Purines commercialisées.

D'importants travaux de pharmacomodulation « autour » de l'hétérocycle ont été réalisés couvrant, ainsi, un large spectre d'activités biologiques.

Par exemple, les benzyladénines **1** et **2** (**Figure 22**) sont de bons inducteurs d'interférons (IFN). Les IFN sont des protéines produites en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme, comme dans le cas des virus, des bactéries, des parasites et des cellules tumorales. Ils renforcent les défenses immunitaires *via* la production de protéines de la fonction immunitaire. Induire leur production, de manière endogène, semble être une bonne alternative à l'administration d'IFN exogènes, dont l'efficacité décroît par action des anticorps. Les molécules **1** et **2** ont montré une bonne activité et une excellente biodisponibilité dans le traitement de l'hépatite C chronique.¹¹⁴

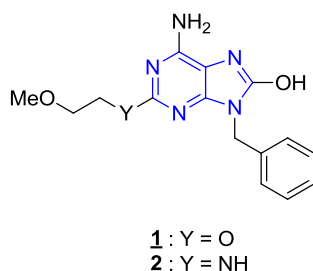


Figure 22 : Les benzyladénines **1** et **2**.¹¹⁴

¹¹⁴ (a) Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Kumihara H., Sajiki H., Isobe Y., Takaku H., Tobe M., Ogita H., Ogino T., Ichii S., Kurimoto A., Kawakami H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5419-5422. (b) Kurimoto A., Ogino T., Ichii S., Isobe Y., Tobe M., Ogita H., Takaku H., Sajiki H., Hirota K., Kawakami H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5501-5508. (c) Kurimoto A., Ogino T., Ichii S., Isobe Y., Tobe M., Ogita H., Takaku H., Sajiki H., Hirota K., Kawakami H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1091-1099.

Certaines purines ont montré un potentiel d'inhibition de la polymérisation de la tubuline (IPT). C'est le cas des myosévérines **3** et **4** (*Figure 23*) qui ont, de plus, une faible toxicité et donc pourraient être utilisées en tant qu'agents cytostatiques antitumoraux.¹¹⁵ Des études ultérieures, de la même équipe, ont montré que l'IPT était induite par le diminutol **5** (*Figure 23*).¹¹⁶

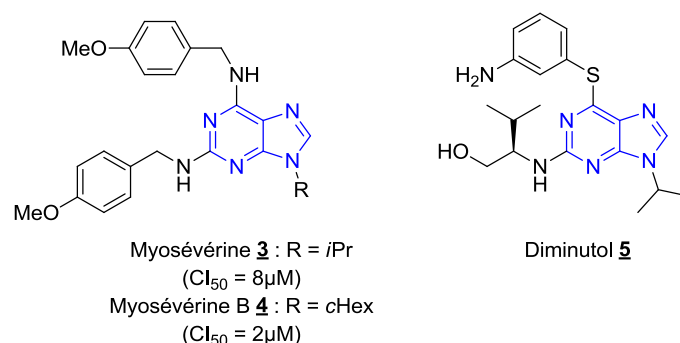


Figure 23 : Les myosévérines et le diminutol.^{115,116}

Le traitement de la tuberculose (déclarée urgence mondiale par l'OMS en 1993)¹¹⁷ est enclin à d'importants phénomènes de résistance. Outre les agents antituberculeux déjà développés, certaines séries de purines se sont révélées efficaces. Parmi elles, les thiopurines **6** et **7** synthétiques et l'agélasine F **8** (*Figure 24*),^{118,119} ainsi que certains de ses analogues de synthèse, extraite d'une éponge marine de la famille *Agelas*.

¹¹⁵ (a) Chang Y.-T., Wignall S. M., Rosania G. R., Gray N. S., Hanson S. R., Su A. I., Merlie J. Jr., Moon H.-S., Sangankar S. B., Perez O., Heald R., Schultz P. G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4497-4500. (b) Perez O. D., Chang Y.-T., Rosania G., Sutherland D., Schultz P. G. *Chem. Biol.* **2002**, 9, 475-483.

¹¹⁶ Wignall S. M., Gray N. S., Chang Y.-T., Juarez L., Jacob R., Burlingame A., Schultz, P. G., Heald R. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 135-146.

¹¹⁷ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Tuberculose>

¹¹⁸ (a) Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Langli G., Liu F., Nolsoe J. M. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1207-1210. (b) Gundersen L.-L., Nissen-Meyer J., Spilberg B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1383-1386. (c) Pathak A. K., Pathak V., Seitz L. E., Suling W. J., Reynolds R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 273-276.

¹¹⁹ (a) Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Utenova B. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2710-2723. (b) Bakkestuen A. K., Gundersen L. L., Petersen D., Utenova B. T., Vik A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1025-1033.

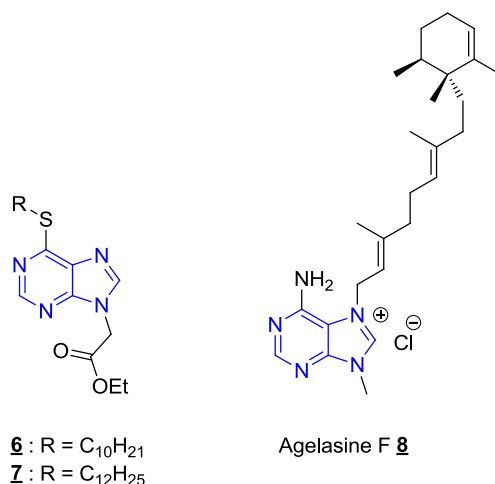


Figure 24 : Agents antituberculeux potentiels.^{118,119}

L'inhibition de la cystéine protéase Cathepsin K (Cat K) semble être une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'ostéoporose.¹²⁰ Une équipe de chercheurs des laboratoires Novartis¹²¹ a pu identifier une série de purines 2,6,9-trisubstituées possédant une inhibition de Cat K d'ordre nanomolaire, dont **9** est un exemple (**Figure 25**).

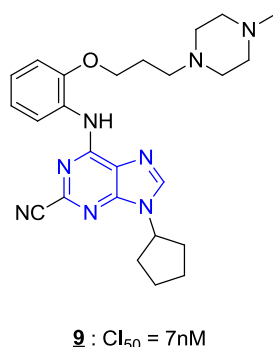


Figure 25 : **9**, Un inhibiteur de la Cat K.¹²¹

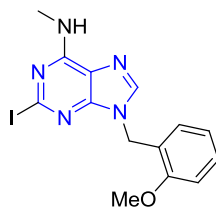
Nous pouvons également citer l'inhibition des phosphodiésterases (PDEs). Cette famille d'enzymes est en charge, entre autres, de l'hydrolyse des seconds messagers que sont les cAMP et cGMP.¹²² Elles sont impliquées, de fait, dans de nombreuses fonctions physiologiques. Par exemple, certains inhibiteurs de PDE4, comme la 2-iodopurine **10** (**Figure 26**), ont montré une grande efficacité dans des modèles de dermatites, de scléroses multiples ou encore de maladies auto-immunes.¹²³ D'autres inhibiteurs de PDEs, de type xanthine, seront vus dans la suite de ce manuscrit (voir chapitres IV et V).

¹²⁰ Robichaud J., Oballa R., Prasit P., Falguyret J.-P., Percival M. D., Wesolowski G., Rodan S. B., Kimmel D., Johnson C., Bryant C., Venkatraman S., Setti E., Mendonca R., Palmer J. T. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3709-3727.

¹²¹ Altmann E., Cowan-Jacob S. W., Missbach M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5833-5836.

¹²² cAMP : Adénosine MonoPhosphate cyclique / cGMP : Guanosine MonoPhosphate cyclique. Toutes deux sont responsables de l'activation de plusieurs protéines kinases.

¹²³ Raboisson P., Lugnier C., Muller C. E., Reimund J.-M., Schultz D., Pinna G., Le Bec A., Basaran H., Desaubry L., Gaudiot F., Selouma M., Bourguignon J.-J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 199-214.



10 : $Cl_{50} = 0,096nM$

Figure 26 : **10**, Un inhibiteur de la PDE4.¹²³

La CRH (pour Corticotropin-Releasing Hormone) est un des principaux modulateurs de la réponse au stress. Son lien avec différentes pathologies telles que l'anxiété, la dépression, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer a suscité l'intérêt des chercheurs.¹²⁴ Après des études de pharmacomodulation, les purines **11** et **12** (**Figure 27**) ont été identifiées comme potentiels anxiolytiques et anti-dépresseurs.¹²⁵

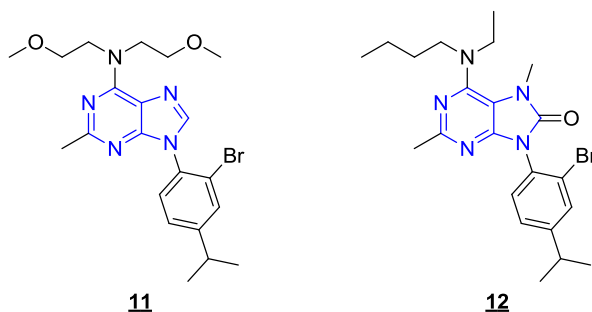


Figure 27 : Modulateurs de CRH-R1.¹²⁵

Enfin, l'inhibition de kinases est l'objet d'un attrait tout particulier de la part de l'ensemble de la communauté des chimistes médicaux, biochimistes et autres biologistes, dans les domaines public et privé. Un nombre important de purines a été décrit comme inhibiteur de différentes kinases ; les énumérer serait trop long et, tout compte fait, hors de propos. Cependant, nous allons en présenter quelques exemples.

La purine AP-23464 **13** (**Figure 28**), développée par ARIAD Pharmaceuticals, a montré d'excellentes activité et sélectivité vis-à-vis des tyrosines kinases Src et Abl ($IC_{50} < 1$ nM).¹²⁶ Ce composé peut alors être une alternative au traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) résistante au Glivec®, usuellement prescrit.

¹²⁴ Gilligan P. J., Robertson D. W., Zaczek R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1641-1660.

¹²⁵ Beck J. P., Arvanitis A. G., Curry M. A., Rescinito J. T., Fitzgerald L. W., Gilligan P. J., Zaczek R., Trainor G. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 967-972.

¹²⁶ (a) Daub H., Specht K., Ullrich A. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2004**, 3, 1001-1010. (b) O'Hare T., Pollock R., Stoffregen E. P., Keats J. A., Abdullah O. M., Moseson E. M., Rivera V. M., Tang H., Metcalf C. A. III, Bohacek R. S., Wang Y., Sundaramoorthi R., Shakespeare W. C., Dalgarno D., Clackson T., Sawyer T. K., Deininger M. W., Druker B. J. *Blood* **2004**, 104, 2532-2539.

Les MAP kinases sont des cibles thérapeutiques intéressantes.¹²⁷ La MAP kinase p38 α , dont l'inhibition bloque la production de cytokines pro-inflammatoires, semble avoir d'importantes implications dans les maladies inflammatoires telles que l'asthme, l'arthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn.¹²⁸ Parmi les molécules les plus prometteuses, une équipe de GlaxoSmithKline a identifié **14** (Figure 28).

Les kinases cycline-dépendante (Cdks) jouent un rôle, important, de régulateur à différentes phases du cycle cellulaire ; elles catalysent le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP à la protéine à phosphoryler.¹²⁹ Leur particularité, qui en fait des candidates pour la lutte contre le cancer, est que leur inhibition est réversible pour les cellules saines, tandis qu'elle ne l'est pas pour les cellules tumorales, les conduisant à l'apoptose.^{129a,130} La roscovitine **15** (Figure 28), découverte par l'équipe de Laurent Meijer, est une des premières purines 2,6,9-trisubstituées à montrer une activité thérapeutique potentielle.¹³¹ De nombreux composés ont été synthétisés par la suite.¹¹⁰

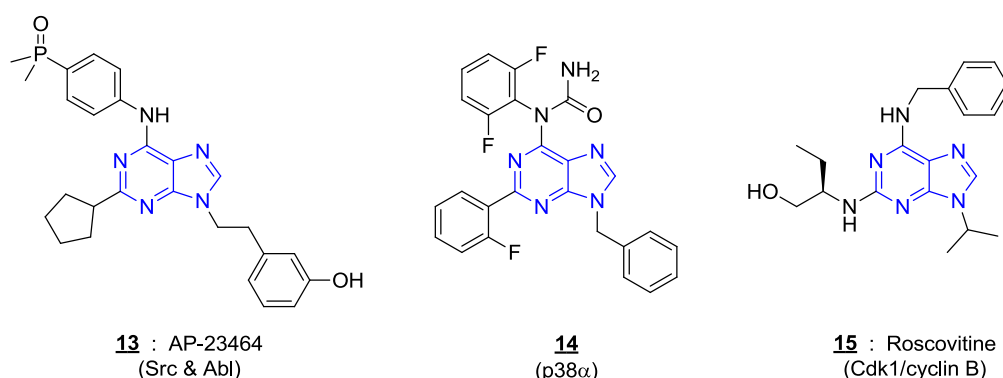


Figure 28 : Quelques inhibiteurs de kinases.

Comme nous avons pu le mentionner auparavant, certains dérivés puriques se sont révélés être des inhibiteurs de la hsp90. En effet, depuis une dizaine d'années, ces purines ont attiré l'attention des scientifiques en raison de leur potentiel thérapeutique ; « naturellement »

¹²⁷ Wang Z., Canagarajah B. J., Boehm J. C., Kassisa S., Cobb M. H., Young P. R., Abdel-Meguid, S., Adams J. L., Goldsmith E. J. *Structure* **1998**, 6, 1117-1128.

¹²⁸ Pelaia G., Cuda G., Vatrella A., Gallelli L., Caraglia M., Marra M., Abbruzzese A., Caputi M., Maselli R., Costanzo F. S., Marsico S. A. *J. Cell. Physiol.* **2005**, 202, 642-653.

¹²⁹ (a) Knockaert M., Greengard P., Meijer L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, 23, 417-425. (b) Furet P. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agent* **2003**, 3, 15-23.

¹³⁰ (a) McClue S. J., Blake D., Clarke R., Cowan A., Cummings L., Fischer P. M., Mackenzy M., Melville J., Stewart, K., Wang S., Zhelev N., Zheleva D. I., Lane D. P. *Int. J. Cancer* **2002**, 102, 463-468. (b) Fabbro D., Ruetz S., Buchdunger E., Cowan-Jacob S. W., Fendrich G., Liebetanz J., Mestan J., O'Reilly T., Traxler P., Chaudhuri B., Fretz H., Zimmermann J., Meyer T., Caravatti G., Furet P., Manley P. W. *Pharmacol. Ther.* **2002**, 93, 79-98. (c) Fischer P. M., Gianella-Borradori A. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 955-970. (d) Yu C., Rahmani M., Dai Y., Conrad D., Krystal G., Dent P., Grant S. *Cancer Res.* **2003**, 63, 1822-1833.

¹³¹ De Azevedo W. F., Leclerc S., Meijer L., Havlicek L., Strnad M., Kim S. H. *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 518-526.

moins toxiques et plus biodisponibles, ces molécules sont de très bons candidats-médicaments.

2. Purines et hsp90

C'est l'équipe de Gabriela Chiosis qui a décrit pour la première fois, l'inhibition de la hsp90 par des molécules de squelette purique.^{71,132} PU3 fut le premier exemple de cette nouvelle famille d'inhibiteurs. Des études ultérieures réalisées par l'équipe de Dymock¹³³ ont permis la caractérisation des interactions entre la purine et les différentes protéines du site ATPasique (*Figure 29*).

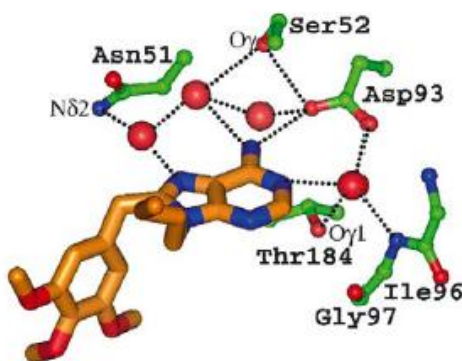


Figure 2. Key hydrogen bonds between 1, Asp93 and water network.

Figure 29 : Etudes cristallographiques de Dymock *et al.*¹³³

Les efforts de pharmacomodulation ont porté leur fruit aboutissant sur le PU24FCl, plus puissant (*Schéma 14*).⁷²

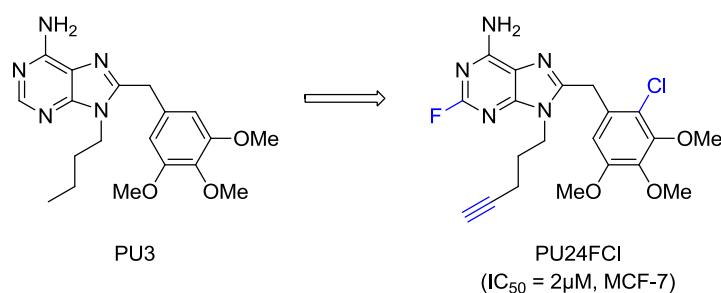


Schéma 14 : Les premiers inhibiteurs puriques de la hsp90.^{71,72,132}

¹³² Chiosis G., Rosen N. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 200236075.

¹³³ Dymock B., Barril X., Beswick M., Collier A., Davies N., Drysdale M., Fink A., Fromont C., Hubbard R. E., Massey A., Surgenor A., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 325-328.

En 2003, l'équipe de Biamonte¹³⁴ décrit, parallèlement à celle de Chiosis qui étudie les relations structure-activité (SAR) des 8-benzyladénines,¹³⁵ une nouvelle série de purines inhibitrices de la hsp90 : les 8-arylsulfanyladénines (*Figure 30*). Parmi celles-ci on distingue, dans un premier temps, PU24S (*Figure 30*).

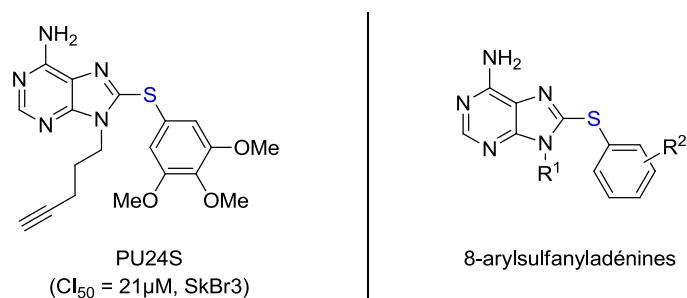


Figure 30 : PU24S et les 8-arylsulfanyladénines.^{134,135}

En 2005, Biamonte *et al.*¹³⁶ rapportent une étude de relation structure-activité dans laquelle ils démontrent, formellement, que le « déplacement » de la chaîne benzylique du carbone C₈ à l'azote N₉ est possible mais qu'il est nécessaire, dans ce cas, que le groupe amino soit également « déplacé » de la position 2 à la position 6 de la purine (*Schéma 15*). En effet, pour conserver l'activité biologique, il faut que les groupements amino et aryle soient distants de 6 liaisons.⁷⁵ Le composé **16** donne les meilleurs résultats (*Schéma 15*).

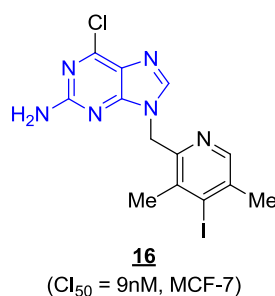
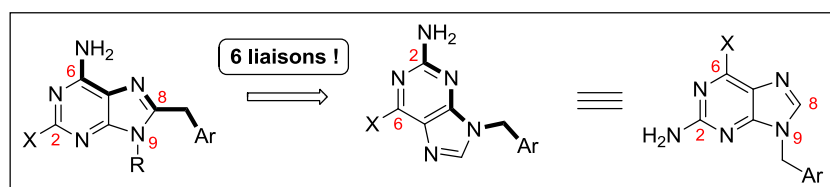


Schéma 15 : Des 8-benzyladénines aux 2-amino-9-benzylpurines.^{75,136}

¹³⁴ Kasibhatla S. R., Boehm M. F., Fan J., Hong K., Shi J., Biamonte M. A. *PCT Int. Appl.* **2003**, WO 2003037860.

¹³⁵ Chiosis G., Lucas B., Huezo H., Solit D., Basso A., Rosen N. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, 3, 363-368.

¹³⁶ Kasibhatla S. R., Hong K. D., Boehm M. F., Biamonte M. A., Zhang L. *US Appl.* **2005**, US 2005/0113340.

Dans le même temps Chiosis,¹³⁷ après un large « screening » de pharmacomodulation, améliore l'inhibition de la hsp90 par les 8-arylsulfanyladénines et en particulier, PU-H58 (*Figure 31*). L'année suivante, Biamonte¹³⁸ réplique, en proposant une série de molécules actives par voie orale dont le composé **17** est le fer de lance (*Figure 31*).

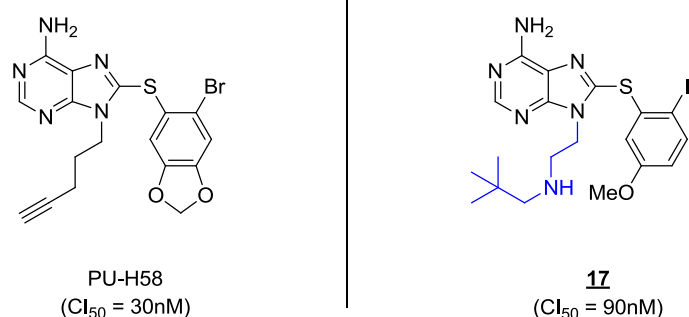


Figure 31 : PU-H58 et l'adénine hydrosoluble **17**.^{137,138}

Peu de temps après, Chiosis¹³⁹ rapporte également une autre série de composés hydrosolubles dont PU-H71 est l'exemple le plus prometteur (*Figure 32*). Biamonte,¹⁴⁰ quant à lui, explore la pharmacomodulation du motif aryle, en le remplaçant par des hétérocycles de type benzothiazole et pyridinobenzothiazole. **18** et **19** en sont les analogues les plus actifs (*Figure 32*).

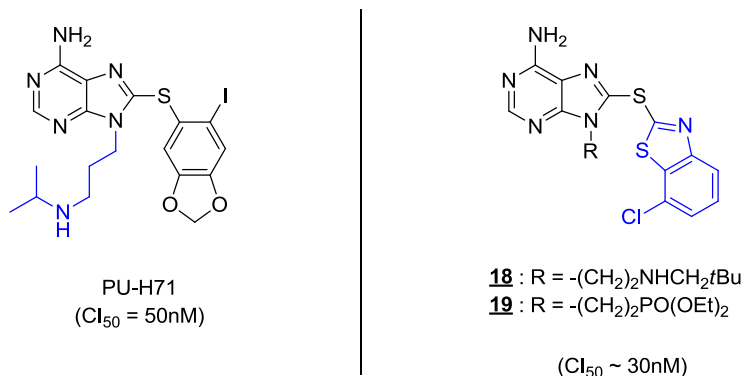


Figure 32 : Autres analogues 8-sulfanyladénines.^{139,140}

¹³⁷ (a) Llauger L., He H., Kim J., Aguirre J., Rosen N., Peters U., Davies P., Chiosis G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2892-2905. (b) Chiosis G., He H., Llauger-Bufi L., Kim J., Larson S. M., Smith-Jones P. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006084030.

¹³⁸ Biamonte M. A., Shi J., Hong K., Hurst D. C., Zhang L., Fan J., Busch D. J., Karjian P. L., Maldonado A. A., Sensintaffar J. L., Yang Y.-C., Kamal A., Lough R. E., Lundgren K., Burrows F. J., Timony G. A., Boehm M. F., Kasibhatla S. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 817-828.

¹³⁹ (a) He H., Zatorska D., Kim J., Aguirre J., Llauger L., She Y., Wu N., Immormino R. M., Gewirth D. T., Chiosis G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 381-390. (b) Immormino R. M., Kang Y., Chiosis G., Gewirth D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4953-4960.

¹⁴⁰ Zhang L., Fan J., Vu K., Hong K., Le Brazidec J.-Y., Shi J., Biamonte M., Busch D. J., Lough R. E., Grecko R., Ran Y., Sensintaffar J. L., Kamal A., Lundgren K., Burrows F. J., Mansfield R., Timony G. A., Ulm E. H., Kasibhatla S. R., Boehm M. F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5352-5362.

En 2007, Biamonte⁷⁵ revient sur les 2-aminopurines en présentant les diverses pharmacomodulations envisagées pour ces structures. Parmi celles-ci **20**, ou BIIB021 (*Figure 33*), se démarque confirmant ainsi, son entrée en évaluation clinique en 2005.⁵² Par la suite, les mêmes auteurs décrivent une nouvelle famille dérivée de la précédente, les 2-aminopurinones (*Figure 33*), dont les activités (dévoilées) sont d'ordre micromolaire.¹⁴¹

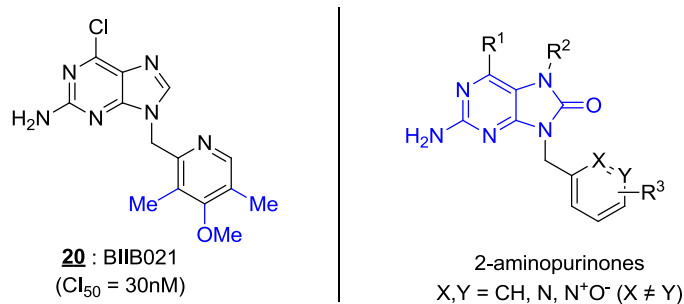


Figure 33 : BIIB021 et les purinones.^{75,141}

Dans le chapitre suivant, nous verrons les différentes voies d'accès à ces inhibiteurs de la hsp90 de type purine. Puis nous présenterons une réaction moderne, l'activation de liaisons C-H et comment celle-ci peut nous permettre de synthétiser de nouvelles molécules à motifs purines potentiellement inhibitrices de la hsp90.

¹⁴¹ Le Brazidec J. Y., Kasibhatla S. R., Hurst D., Boehm M. F. *PCT. Int. Appl.* **2007**, WO 2007092496.

Chapitre II

I. Les voies décrites d'accès aux inhibiteurs de la hsp90 de type purine

1. Construction de l'hétérocycle en étape finale

Comme nous avons pu le voir auparavant, le premier inhibiteur synthétique de la famille des purines à avoir été identifié est PU3 (*Figure 34*).⁷¹ C'est l'équipe de Chiosis¹⁴² qui décrit la première synthèse d'une série de 8-benzyladénines dont PU3 est issu (*Figure 34*).

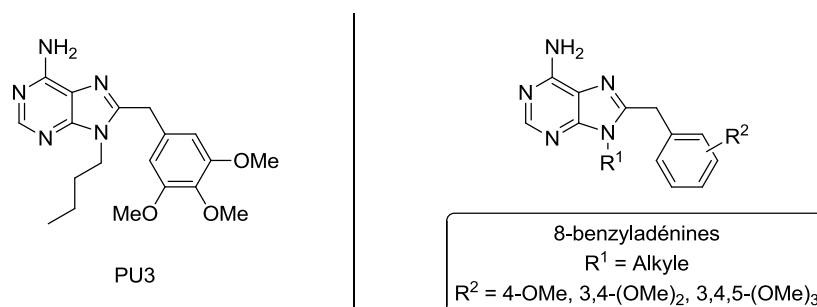


Figure 34 : PU3 et la famille des 8-benzyladénines.^{71,142}

La séquence réactionnelle (*Schéma 16*) met en jeu les acides carboxyliques **21** et la 4,5,6-triaminopyrimidine. Après transformation de la fonction acide en fluorure d'acyle,¹⁴³ par action de la trifluorotriazine, la triaminopyrimidine est ajoutée pour obtenir le produit d'acylation **22**. Ce dernier est traité en conditions basiques pour conduire au produit de condensation/cyclisation **23**. Après réaction de type Mitsunobu avec différents alcools, les 8-benzyladénines désirées sont obtenues.

¹⁴² Lucas B., Rosen N., Chiosis G. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 518-520.

¹⁴³ Olah A. G., Nojima M., Kerekes I. *Synthesis* **1973**, 487-488.

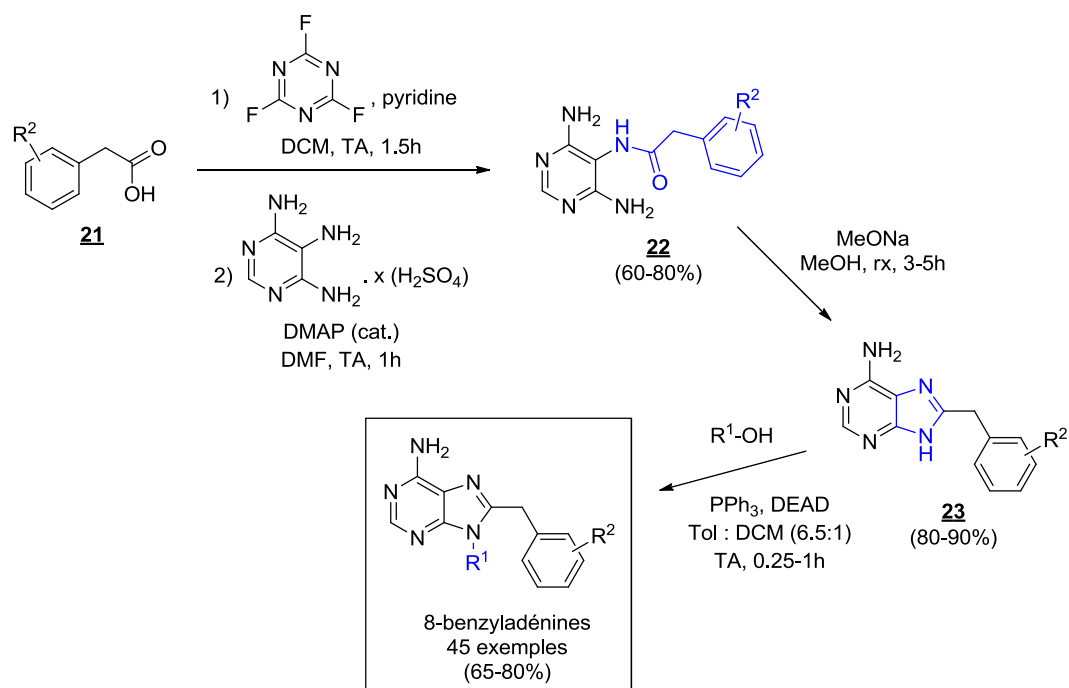


Schéma 16 : Synthèse des 8-benzyladénines par Chiosis *et al.*¹⁴²

Dans la suite de ses travaux de pharmacomodulations, Chiosis⁷² reprend cette même méthodologie de synthèse et l'applique à la 2,4,5,6-tétra-aminopyrimidine pour obtenir la 2,6-diamino-8-benzylpurine **24**, précurseur de la molécule « lead » PU24FCl (**Schéma 17**). En effet, le second groupement amino, « nouvellement incorporé », va générer une nouvelle diversité de substitutions *via* la formation de l'intermédiaire 2-diazonium non isolé. Une halogénéation par voie radicalaire¹⁴⁴ va permettre l'introduction d'un chlore sur le noyau benzénique et finalement, après réaction de Mitsunobu, les molécules cibles, dont PU24FCl, sont isolées (**Schéma 17**).

¹⁴⁴ Barhate N. B., Gajare A. S., Wakharkar R. D., Bedekar A. V. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11127-11142.

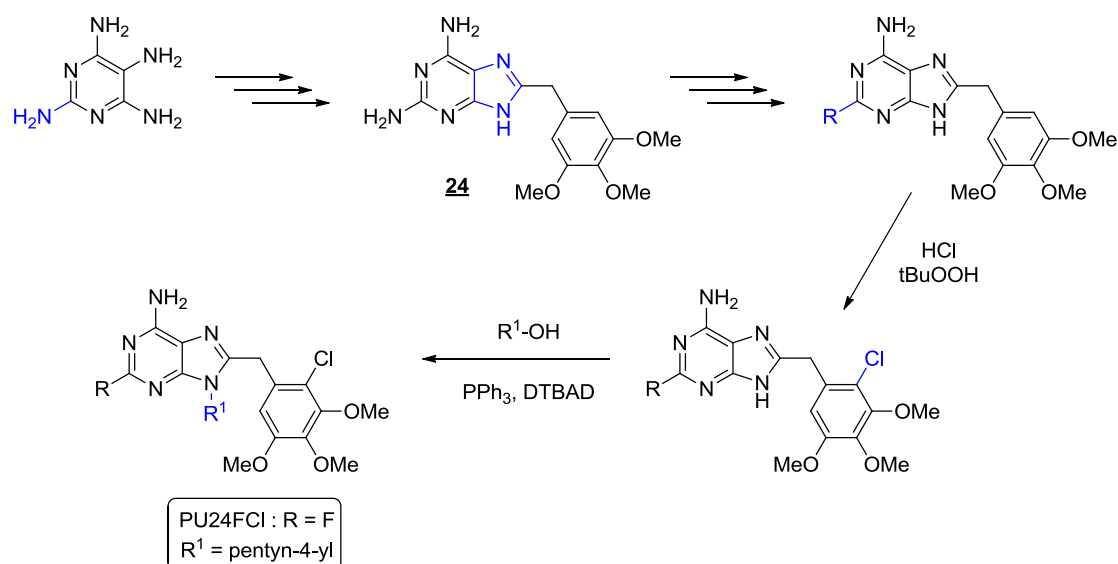


Schéma 17 : Variante, pour la synthèse de PU24FCl.⁷²

Certaines équipes de recherche ont établi des relations structure-activité (SAR),^{145,146} se fondant sur les travaux déjà publiés. Dymock *et al.*¹³³ abordent la synthèse des 8-benzyladénines selon deux voies : la première, très semblable (par conséquent, non illustrée) à celle de Chiosis¹⁴² mais faisant intervenir un couplage de type peptidique pour l'acylation, la seconde en « partant » de la 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine comme matière première (**Schéma 18**). Après substitution nucléophile aromatique d'un des deux chlores par la *n*-butylamine, réduction du groupement nitro en amino et enfin acylation de ce dernier, l'ammoniaque vient déplacer le second chlore pour aboutir aux analogues de PU3.

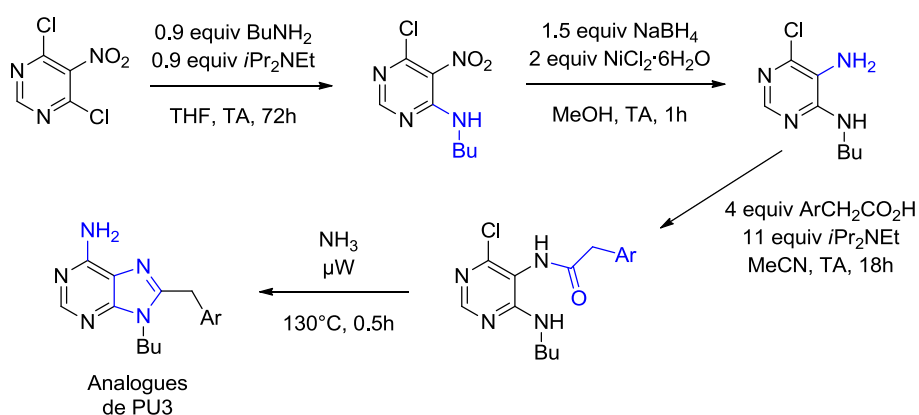


Schéma 18 : Synthèse des analogues de PU3 par Dymock *et al.*¹³³

En 2006, Biamonte¹³⁸ publie des travaux sur la synthèse de 8-benzyladénines et 8-arylsulfanyladénines actives par voie orale. De même que pour l'exemple précédent, il

¹⁴⁵ (a) Liu H.-C., Lyu P.-C., Leong M. K., Tsaid K.-C., Hsiue G.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 731-734. (b) réf. 21

¹⁴⁶ Dymock B., Barril X., Beswick M., Collier A., Davies N., Drysdale M., Fink A., Fromont C., Hubbard R. E., Massey A., Surgenor A., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 325-328.

propose deux voies d'accès aux 8-benzyladénines. La première est très proche de celle de Dymock,¹³³ utilisant directement « l'aniline correspondante » de la pyrimidine de départ de Dymock. La seconde étant celle de Chiosis⁷² à l'exception de l'étape d'acylation réalisée avec le chlorure d'acyle correspondant (*Schéma 19*). Pour certaines molécules, les auteurs procèdent, ultérieurement, à une halogénéation du motif benzénique par substitutions électrophiles aromatiques à l'aide de SOCl₂, Br₂ ou encore NIS.

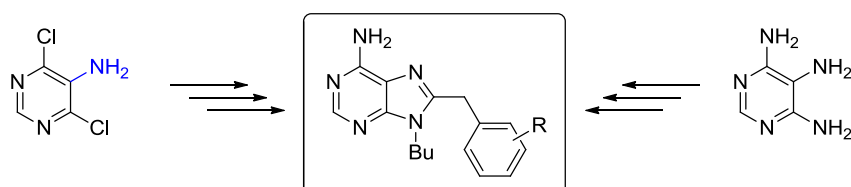


Schéma 19 : Stratégies de Biamonte *et al.*¹³⁸

Peu de temps après, Chiosis^{139a} rapporte également la synthèse de molécules hydrosolubles en alkylant la purine,⁷² dans les dernières étapes, avec le 1,3-dibromopropane, permettant ensuite, une seconde substitution nucléophile (S_N2) par l'isopropylamine, rendant ainsi la molécule soluble en phase aqueuse (*Schéma 20*).

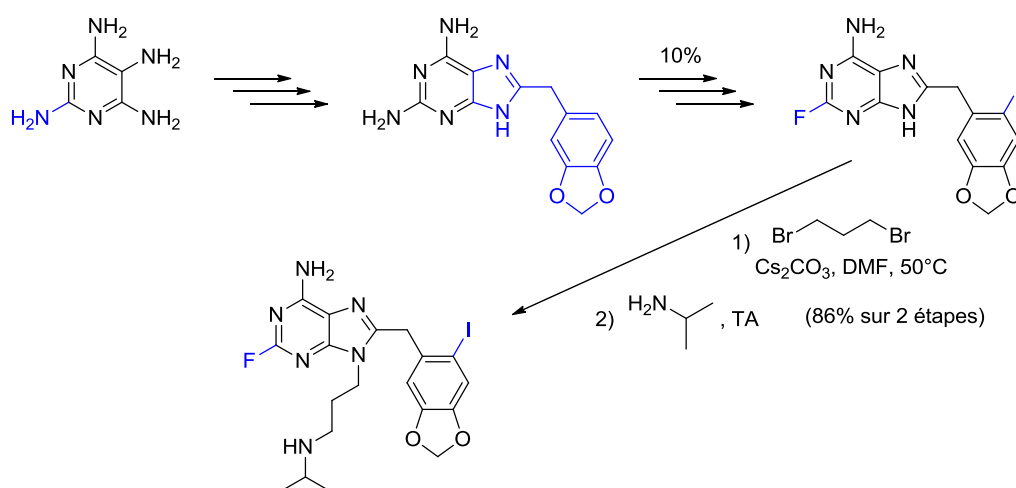


Schéma 20 : Un composé hydrosoluble de Chiosis *et al.*^{139a}

Plus récemment, Chiosis¹⁴⁷ a décrit une méthodologie plus convergente pour la synthèse de ces 8-benzyladénines (*Schéma 21*). Les condensation et cyclisation ont lieu en une seule étape et sans préactivation de l'acide carboxylique au préalable.

¹⁴⁷ Tao H., Kang Y., Taldone T., Chiosis G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 415-417.

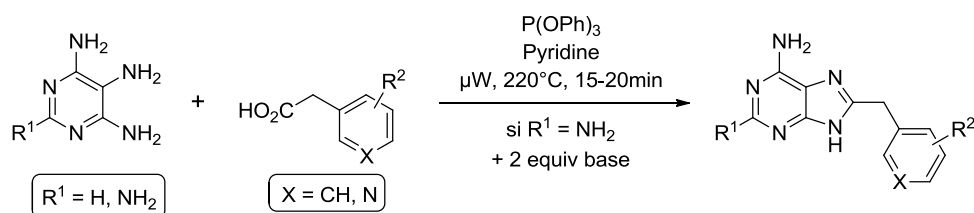


Schéma 21 : Synthèse convergente des 8-benzyladénines.¹⁴⁷

2. Création de la jonction purine – (hétéro)aryle

2.1. Cas des 8-arylsulfanyladénines

C'est en 2003 que Biamonte *et al.*¹³⁴ décrivent les premiers inhibiteurs de la hsp90 de la famille des 8-arylsulfanyladénines. Ces molécules sont obtenues par déplacement du brome de la 8-bromoadénine correspondante (déjà alkylée ou libre), elle-même isolée après bromation de l'adénine (**Schéma 22**). L'atome de soufre est porté par le thiophénol qui substitue le brome après déprotonation en conditions basiques.

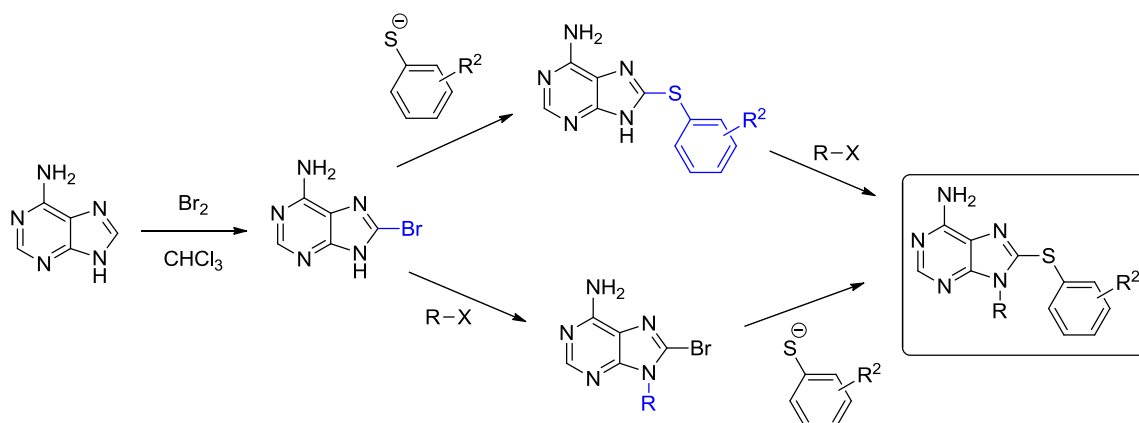


Schéma 22 : Première synthèse des 8-arylsulfanyladénines.¹³⁴

L'année suivante, se basant sur les travaux de Venkataraman¹⁴⁸ et de Buchwald,¹⁴⁹ Chiosis¹⁵⁰ publie une méthodologie de synthèse cupro-catalysée de ces 8-arylsulfanyladénines. Cette fois, formellement, la « polarité » de la réaction est inversée puisque le soufre est porté par la purine, *i.e.* la 8-mercaptoadénine commerciale (**Schéma 23**).

¹⁴⁸ Bates C. G., Gujadhur R. K., Venkataraman D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2803-2806.

¹⁴⁹ Kwong F. Y., Buchwald S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520.

¹⁵⁰ He H., Llauger L., Rosen N., Chiosis G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3230-3232.

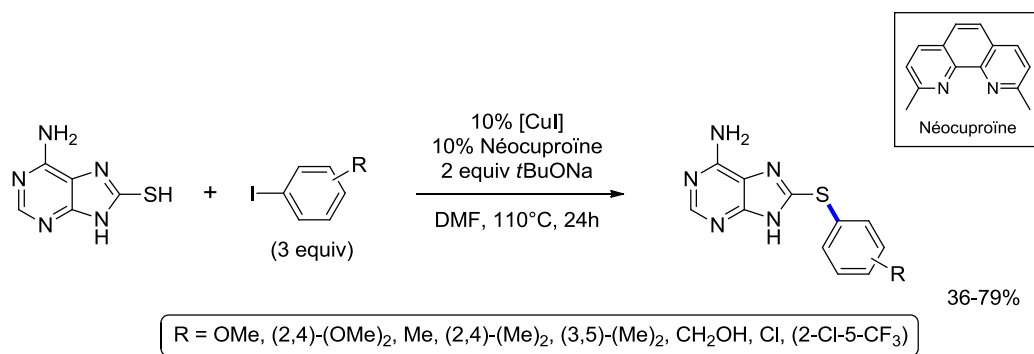


Schéma 23 : Couplage cupro-catalysé de Chiosis *et al.*¹⁵⁰

Quelques mois plus tard, Biamonte¹⁵¹ rapporte également une voie de synthèse dont la 8-mercaptoadénine est le substrat de départ. Après alkylation en N₉, la thiopurine est mise à réagir avec différents sels de diazonium d'aryles¹⁵² pour conduire aux 8-arylsulfanyladénines désirées (**Schéma 24**).



Schéma 24 : A l'aide de sels de diazonium.¹⁵¹

La même année, Chiosis^{137a} réalise une importante étude de pharmacomodulation pour laquelle deux voies de synthèse sont envisagées suivant les substitutions désirées. Globalement, les stratégies sont les mêmes que celles vues précédemment ; seule la 8-mercaptopurine **25** a dû être synthétisée au préalable par réaction entre la tétraaminopyrimidine et le disulfure de carbone (**Schéma 25**). Certains composés ont été ultérieurement oxydés (non illustré), mais les produits étant moins actifs (sulfoxydes) voire inactifs (sulfones), suite n'a pas été donnée.

¹⁵¹ Biamonte M. A., Shi J., Hurst D., Hong K., Boehm M. F., Kasibhatla S. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 717-720.

¹⁵² (a) Ma C., Liu X., Li X., Flippen-Anderson J., Yu S., Cook J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525-4542. (b) Flynn B. L., Verdier-Pinard P., Hamel E. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 651-654.

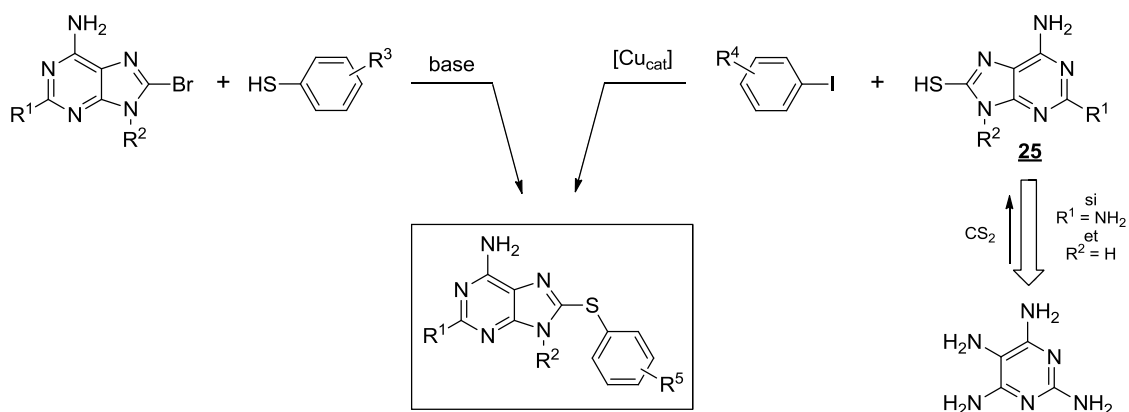


Schéma 25 : Voies d'accès aux 8-arylsulfanyladénines de Chiosis *et al.*^{137a}

Par la suite, Biamonte¹³⁸ décrit les premiers inhibiteurs de cette famille actifs par administration orale. Comme auparavant,¹⁵¹ il synthétise les sels de diazonium élaborés mais cette fois, il les transforme en thiophénolates (de potassium) pour effectuer la S_NAr sur les 8-bromoadénines (**Schéma 26**). Alternativement, la voie d'accès aux purines cibles est la même que dans le **Schéma 24**. De la même façon que pour l'étude de Chiosis,^{139a} les amines rendant les molécules hydrosolubles sont introduites par S_N2 (d'un halogène terminal) sur la chaîne alkyle portée par l'azote N₉.

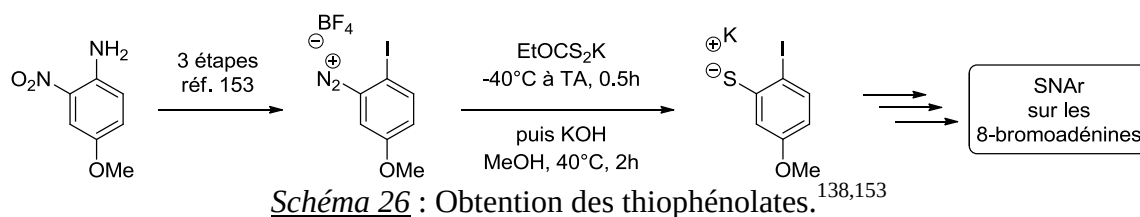


Schéma 26 : Obtention des thiophénolates.^{138,153}

Chiosis^{139a} à son tour, rapporte la synthèse de 8-arylsulfanyladénines hydrosolubles. Elle reprend alors la méthodologie qu'elle a développé deux années auparavant,¹⁵⁰ et incorpore le groupe hydrosolubilisant (l'isopropylamine) sur la branche latérale alkyle soit, par substitution de l'halogène terminal du reste alkyle déjà en place, soit par alkylation en N₉ de la totalité de la chaîne où l'amine est déjà présente sous forme protégée (**Schéma 27**).

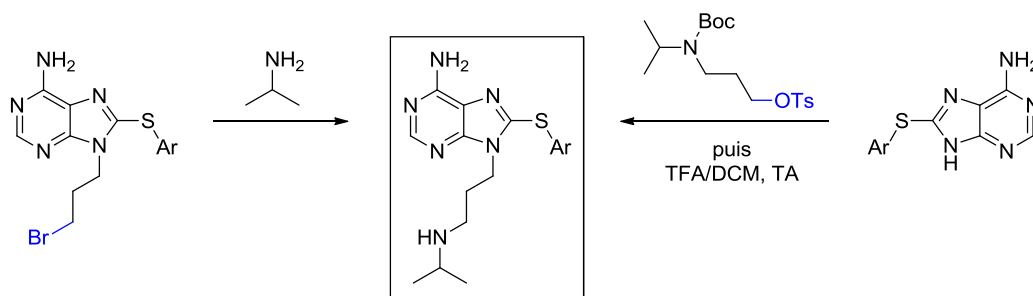


Schéma 27 : Installation de la chaîne hydrosolubilisante.^{139a}

¹⁵³ (a) Ma C., Liu X., Li X., Flippen-Anderson J., Yu S., Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525-4542. (b) Flynn B. L., Verdier-Pinard P., Hamel E. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 651-654.

Enfin Zhang et Biamonte¹⁴⁰ publient les premiers inhibiteurs de type hétéroaryle-hétéroaryle, possédant un soufre comme « linker ». Une fois n'est pas coutume, les produits finaux sont obtenus par S_NAr du thiol sur la 8-bromoadénine (*Schéma 28*). Les thiols couplés sont généralement synthétisés ; plusieurs méthodes permettent leur obtention, le choix de celles-ci dépend de la substitution désirée (groupe R, *Schéma 28*).

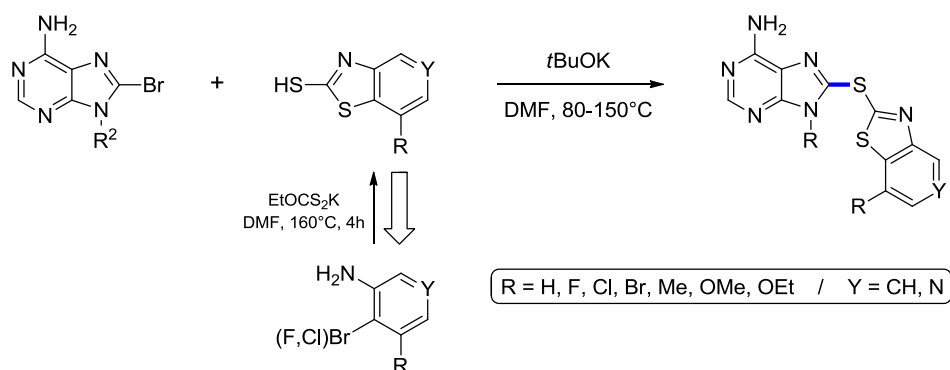


Schéma 28 : Synthèse des benzothiazolothio-/pyridinotiazolothio-purines.¹⁴⁰

2.2. Cas des 9-benzylpurines

À ce jour, seule l'équipe de Kasibhatla et Biamonte^{75,136} a rapporté la synthèse (et l'évaluation biologique) des 2-amino-9-benzylpurines en tant qu'inhibiteurs de la hsp90. Comme nous avons pu le voir au fil des pages précédentes, la pharmacomodulation des inhibiteurs de la hsp90 n'est pas aisée et nécessite souvent de nombreuses étapes réactionnelles et/ou de moyens voire faibles rendements. C'est grâce aux relations structure-activité (*Schéma 15*) qu'ils ont pu identifier cette nouvelle famille de purines. Celles-ci sont « bien plus faciles » à obtenir puisqu'il suffit d'alkyler, en milieu basique, la purine avec l'halogénure de benzyle choisi (*Schéma 29*).

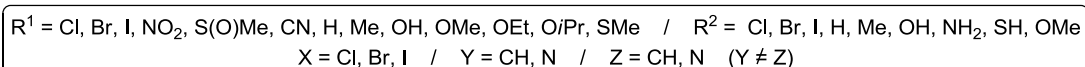
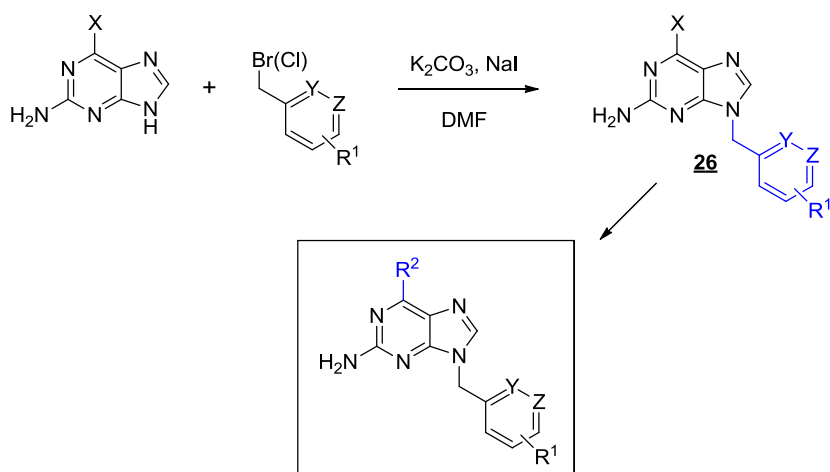


Schéma 29 : Synthèse des 2-amino-9-benzylpurines de Kasibhatla *et al.*^{75,136}

Toutefois, tous les halogénures de benzyle mais surtout les 2- et 5-(halométhyl)pyridines ne sont pas disponibles commercialement, et il a donc fallu en préparer (*Schéma 30* et *Schéma 31* respectivement). Certaines molécules intermédiaires **26** ont été halogénées, en positions *ortho* ou *méta* benzyliques, avant leur ultime transformation.

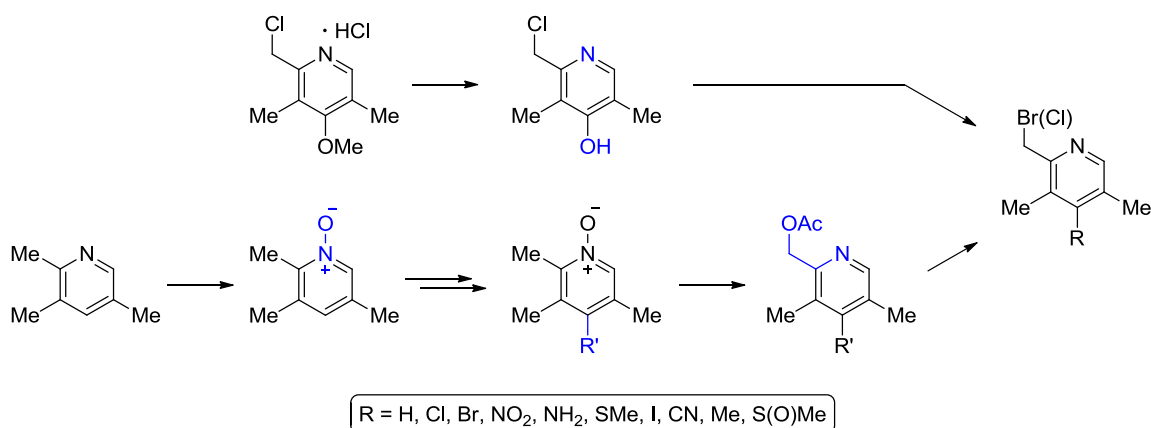


Schéma 30 : Synthèse des 2-(halométhyl)pyridines.^{75,136}

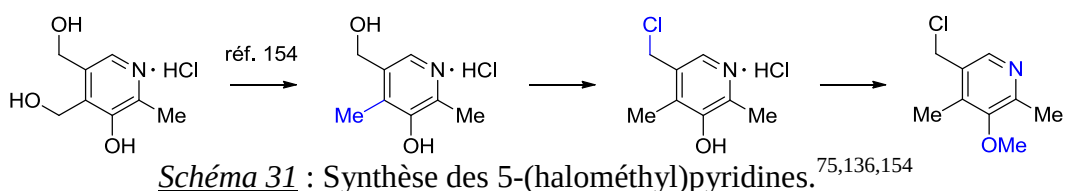


Schéma 31 : Synthèse des 5-(halométhyl)pyridines.^{75,136,154}

Enfin, Kasibhatla¹⁴¹ rapporte, faisant suite à ces travaux, la synthèse des analogues 8-purinones des composés précédents, *i.e.* dont la purine possède un groupe hydroxyle en C₈. Il

¹⁵⁴ (a) Taborsky R. G. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 596-597. (b) Yakovleva N. L., Balyakina M. V., Gunar V. I. *Khim.-Farm. Zh.* **1979**, 13, 81-85.

est nécessaire de synthétiser ces nouveaux hétérocycles non naturels. Les auteurs ont alors envisagé quatre voies de synthèse des 2-amino-9-benzylpurin-8-ones (*Schéma 32*) :

La première (*voie A*) consiste à construire le cycle à 5 chaînons après fonctionnalisation adéquate de la pyrimidine parente ; formellement, c'est un « donneur de groupe carbonyle » qui va réaliser l'opération, exemples : phosgène, carbonyle de diimidazole, carbonate de diéthyle.¹⁵⁵

La seconde (*voie B*) se rapproche des méthodes déjà présentées dans les paragraphes précédents, *i.e.* qu'elle consiste en la formation du carbamate sur l'amine primaire de la pyrimidine, puis à la condensation cyclisante sur la deuxième amine.¹⁵⁶

La troisième (*voie C*) engage les 2-amino-9-benzylpurines précédentes dans une réaction d'halogénéation en position 8 du noyau purine,¹⁵⁷ puis hydrolyse acide,¹⁵⁸ basique¹⁵⁹ ou par irradiation photochimique dans l'EtOH.¹⁶⁰

La quatrième et dernière méthode (*voie D*) est l'alkylation de la 7,9-dihydropurin-8-one correspondante selon le mode opératoire déjà employé par leur équipe de recherche.^{75,136}

Une fonctionnalisation ultérieure (non illustrée) de l'azote en N₇ permet l'accès à une importante variété d'analogues originaux (acylation, alkylation, groupements apolaires, polaires, protiques, aprotiques).

¹⁵⁵ Reitz A. B., Goodman M. G., Pope B. L., Argentieri D. C., Bell S. C., Burr L. E., Chourmouzis E., Come J., Goodman J. H., Klaubert D. H., Maryanoff B. E., McDonnell M. E., Rampulla M. S., Schott M. R., Chen R. J. *Med. Chem.* **1994**, 37, 3561-3578.

¹⁵⁶ Atwal K. S., Grover G. J., Ahmed S. Z., Sleph P. G., Dzwonczyk S., Baird A. J., Normandin D. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3236-3245.

¹⁵⁷ Janeba Z., Holy A., Masojidkova M. *Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 1126-1144.

¹⁵⁸ Maruyama T, Kozai S, Sasaki F. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, 19, 1193-1203.

¹⁵⁹ Fujii T., Saito T., Mori S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2146-2150.

¹⁶⁰ Crank G., Mursyidi A. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 775-784.

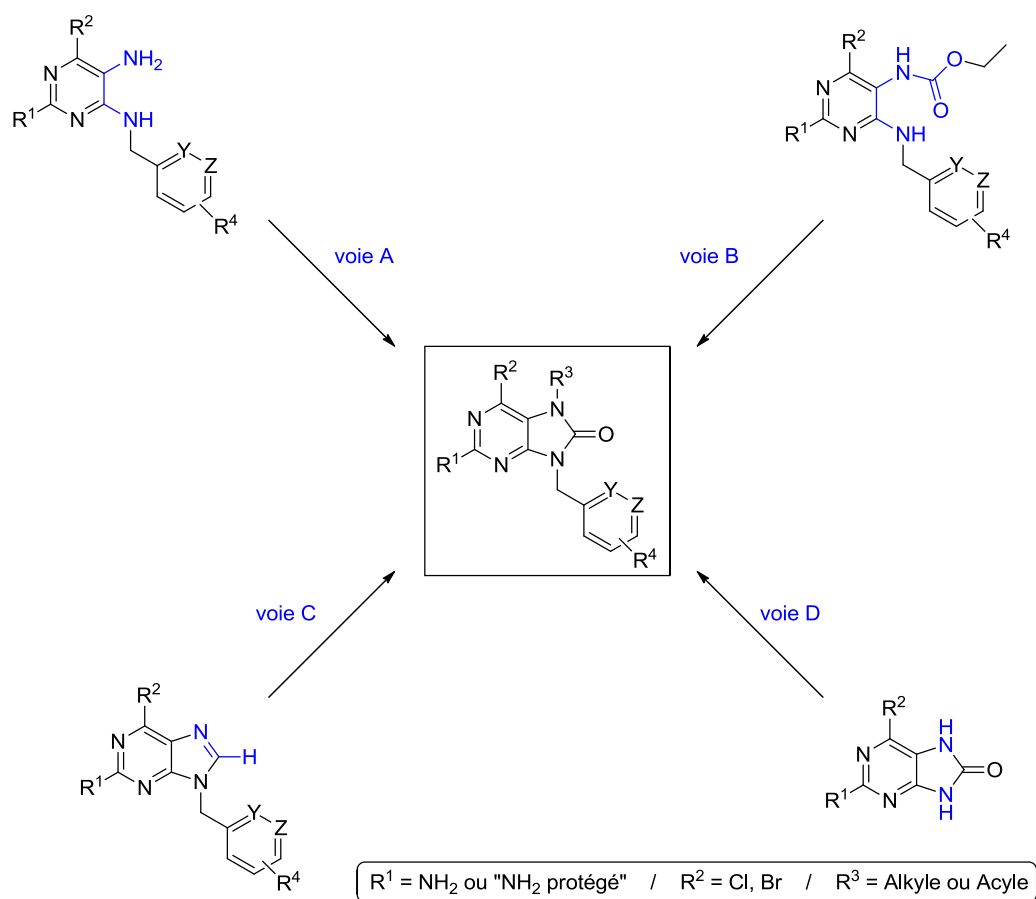


Schéma 32 : Voies de synthèses des 2-amino-9-benzylpurin-8-ones.¹⁴¹

II. Une réaction moderne : l'activation de liaison C-H



La fonctionnalisation par CH activation décrite dès l'année 1982,¹⁶¹ connaît un essor considérable depuis les années 1990.¹⁶²

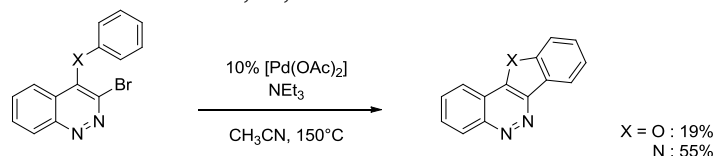
Nous nous proposons de discuter du principe de cette réaction, de présenter quelques exemples illustrant ses avantages et de décrire le rationnel de nos objectifs pharmacochimiques.

1. Principe de la CH activation

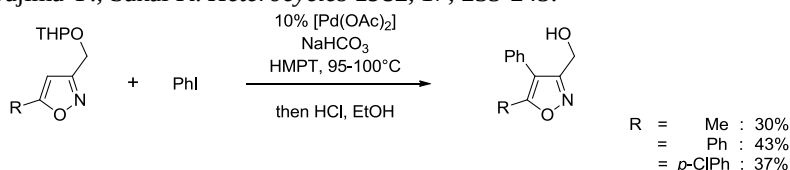
Les progrès réalisés en matière de couplage et en particulier, de création de liaisons C-C ont été très importants depuis le début du siècle dernier. C'est l'intérêt particulier qu'ont suscité les motifs bi(hétéro)aryliques qui en est « la principale cause ». En effet, ces structures se retrouvent dans de nombreux composés à activité biologique, naturels ou non, dans l'agrochimie ou encore dans la chimie des polymères, leur conférant des propriétés optiques et/ou électroniques par exemple.¹⁶³

Jusque dans les années 1980, les méthodes les plus couramment utilisées étaient les couplages croisés, catalysés par les métaux de transition.¹⁶⁴

¹⁶¹ (a) Ames D. E., Bull D. *Tetrahedron* **1982**, 38, 383-387.



(b) Nakamura N., Tajima Y., Sakai K. *Heterocycles* **1982**, 17, 235-245.



¹⁶² Près de 500 publications dans la décennie 2000-2010.

¹⁶³ **Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction**

Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.

¹⁶⁴ (a) **Catalytic Cross-coupling Reactions in Biaryl Synthesis**

Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263-303.

Bien que très efficaces, ces réactions (hormis le couplage de Mizoroki-Heck) comportent plusieurs désavantages tels que les préparation/manipulation d'espèces pré-activées (organométalliques, **R-M** et **M-R'**, *Schéma 33*), le manque de tolérance quant aux fonctions déjà présentes sur les composés à coupler, la gestion d'importantes quantités de déchets (sels métalliques stœchiométriques générés, solvants, purifications...).

Dans les réactions de CH activation, le nucléophile organométallique se trouve être, formellement, remplacé par un substrat dont le centre réactionnel n'est pas pré-activé : une liaison C-H (**R-H**, *Schéma 33*). À la différence de la réaction de Mizoroki-Heck,¹⁶⁵ la CH activation n'est pas tributaire de la présence d'un proton « β -éliminable ». Nous discuterons des divers mécanismes envisagés pour la réaction de CH activation.

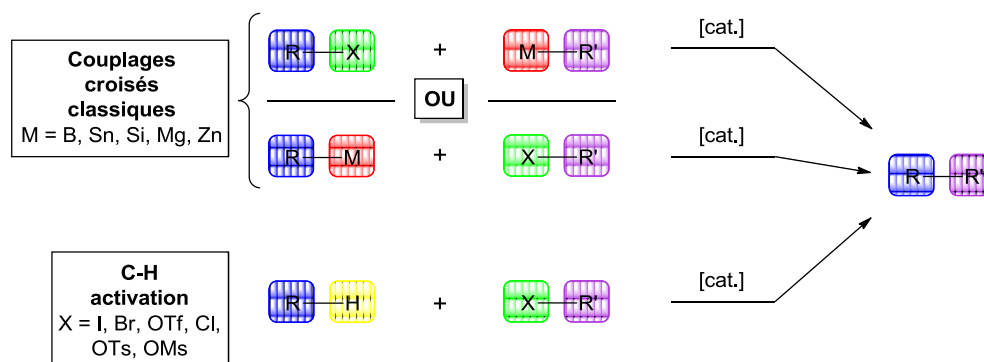


Schéma 33 : Couplages croisés vs CH activation.

Comme pour toute nouvelle réactivité observée, certaines équipes de recherche ont recherché un mécanisme réactionnel plausible. Si pour d'autres métaux de transition, comme le ruthénium et le rhodium, les aspects mécanistiques de la CH activation paraissent assez clairs, il n'en était guère de même pour le palladium.¹⁶⁶

(b) Anastasia L., Negishi E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002** Negishi E. Ed., Wiley New York, 311-334. (c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **2004**, 2nd ed., de Meijere, A., Diederich, F. Eds., Wiley-VCH Weinheim, Vols. 1 and 2.

(c) La preuve formelle de l'impact considérable de ces couplages (pallado-catalysés en particulier, ici) fût la désignation conjointe du **Prix Nobel de Chimie 2010** aux Professeurs Heck, Negishi et Suzuki le 6 octobre dernier, voir : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html.

¹⁶⁵ **The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis**

Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

¹⁶⁶ **Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects**

Ritleng V., Sirlin C., Pfeffer M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769.

Les mécanismes postulés les plus pertinents sont :

- un mécanisme de type Heck, valable uniquement en présence d'un proton « β -éliminable »¹⁶⁷
- une addition oxydante du métal dans la liaison C-H, conduisant donc à un Pd(IV)¹⁶⁸
- une substitution électrophile aromatique sur le métal (SEAr, aromatiques riches en électrons, π -nucléophiles)¹⁶⁹
- un mécanisme séquentiel (non concerté) de déprotonation (base forte)/métallation (métal de transition) (ou métallation/transmétallation)¹⁷⁰
- et enfin, un mécanisme concerté de métallation-déprotonation (CMD, Concerted Metallation Deprotonation, *Schéma 34*).¹⁷¹

¹⁶⁷ (a) Toyota M., Ilangovan A., Okamoto R., Masaki T., Arakawa M., Ihara M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4293-4296. (b) réf. 226a. (c) réf. 256. (d) Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J., Tymoschenko M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301-304. (e) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159-1162. (f) Lane B. S., Brown M. A., Sames D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050-8057.

¹⁶⁸ (a) Okazawa T., Satoh T., Miura M., Nomura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5286-5287. (b) Campo M. A., Huang Q., Yao T., Tian Q., Larock R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11506-11507. (c) Mota A. J., Dedieu A., Bour C., Suffert J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7171-7182. (d) Capito E., Brown J. M., Ricci A. *Chem. Commun.* **2005**, 1854-1856.

¹⁶⁹ (a) Catellani M., Chiusoli G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 151-154. (b) González J. J., García N., Gómez-Lor B., Echavarren A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1286-1291. (c) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467-473. (d) Martín-Matute B., Mateo C., Cárdenas D. J., Echavarren A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2341-2348.

¹⁷⁰ (a) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404-12405. (b) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1128-1129. (c) Do H.-Q., Kashif Khan R. M., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185-15192.

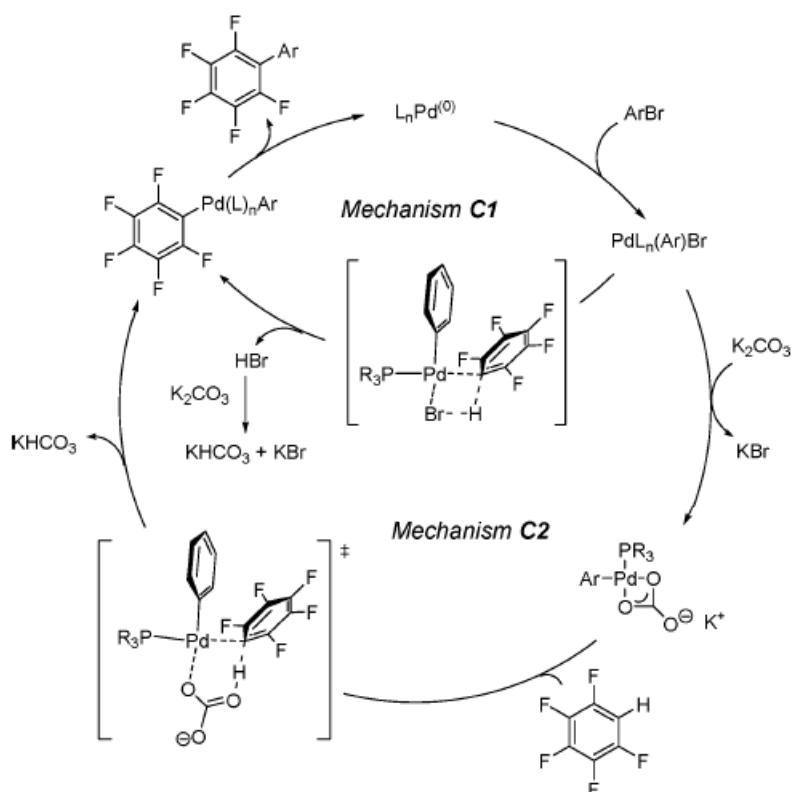
¹⁷¹ (a) Biswas B., Sugimoto M., Sakaki S. *Organometallics* **2000**, 19, 3895-3908. (b) Davies D. L., Donald S. M. A., Macgregor S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754-13755. (c) Lafrance M., Rowley C. N., Woo T. K., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754-8756. (d) Garcia-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066-1067. (e) Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590. (f) Lafrance M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496-16497. (g) Garcia-Cuadrado D., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880-6886. (h) Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848-10849.

(i) **Mechanisms of C-H Bond Activation : Rich Synergy Between Computation and Experiment** Boutadla Y., Davies D. L., Macgregor S. A., Poblador-Bahamonde A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820-5831.

(j) **Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway** Lapointe D., Fagnou K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118-1126.

(k) **C-H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective** Balcells D., Clot E., Eisenstein O. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749-823.

Scheme 1. Proposed Catalytic Cycle of Perfluorobenzene Direct Arylation^a



^a For the C–H bond cleavage step, two possible mechanisms (C1, C2) are depicted involving concerted metalation of the fluoroarene and H-transfer to either a carbonate ligand or Br ligand on the catalyst.

Schéma 34 : Mécanisme CMD décrit par Fagnou *et al.*^{171c}

Dans la revue la plus citée du domaine de la CH activation, Mark Lautens¹⁷² décrit la complexité du mécanisme : « [...] While the exact nature of this step has been investigated for some systems, it should be noted that the exact mechanism for any given example depends heavily on the substrate, transition metal, solvent, base, and ligand used. [...] ».

De toutes ces propositions, les deux dernières sont les plus plébiscitées et surtout, le mécanisme CMD qui semble être le plus général. D'ailleurs, très récemment, l'équipe de Fagnou¹⁷³ a pu cristalliser l'intermédiaire **27** (Figure 35), au cours de travaux portant sur la C-H activation de liaisons C_{sp}³-H ; associé à des études et calculs théoriques sur les différents états de transition envisageables,¹⁷³ ce mécanisme est désormais admis par la communauté scientifique.

¹⁷² **Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation**

Alberico D., Scott M. E., Lautens M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

¹⁷³ Rousseaux S., Gorelsky S. I., Chung B. K. W., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692-10705.

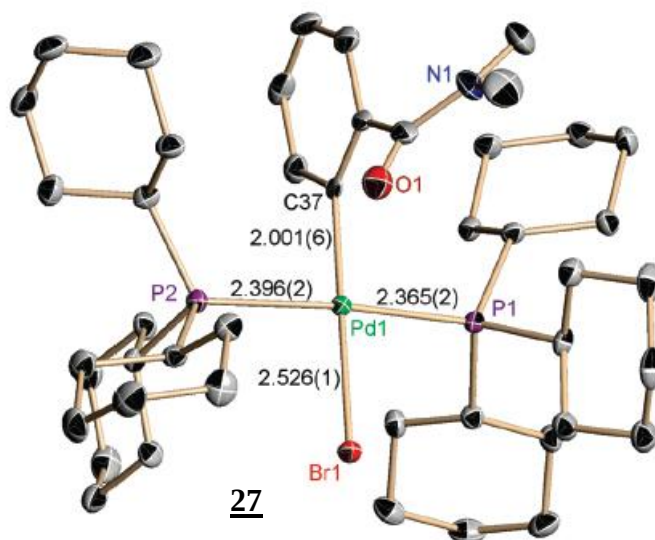


Figure 2. ORTEP plot of $[(PCy_3)_2Pd(C_6H_4CONMe_2)(Br)]$ **40**. All H atoms have been omitted for clarity. Anisotropic displacement ellipsoids are shown at the 50% probability level. Selected bond lengths (Å) are indicated on the diagram.

Figure 35 : Structure de l'intermédiaire **27** cristallisé par Fagnou *et al.*¹⁷³

Ainsi, le développement de systèmes catalytiques de plus en plus puissants a permis de repousser, chaque jour un peu plus, les limites de ces couplages catalysés par les métaux de transition.

La CH activation permet de générer de la complexité moléculaire de façon plus convergente en évitant la préparation d'espèces organométalliques au préalable.

Si, comme pour de nombreux couplages, une atmosphère inerte est requise, les précautions de manipulations des différents réactifs sont moins draconiennes et les réactions, faciles à mettre en œuvre. En effet, puisque les différents réactifs ne présentent pas d'incompatibilités fonctionnelles, tous peuvent être directement chargés dans le récipient de réaction (ballon, tube scellé...).

Enfin, même si l'économie d'atomes n'est pas maximale, le procédé est bien plus « propre » et génère peu de déchets. Ceci laisse présager d'un important intérêt en termes d'applications, en particulier pour les industriels.

2. Exemples d'(hétéro)arylation directe

Comme nous avons pu le voir précédemment, ce nouveau procédé d'activation de liaisons C-H a rapidement gagné en popularité. De très nombreux travaux ont été réalisés

depuis les cinq dernières années, en particulier ce qui concerne l'(hétéro)arylation directe ; ils sont d'ores-et-déjà compilés dans de remarquables revues.^{174,175,176}

Dans la mesure où les vinylations et alkylations *via* CH activation seront étudiées plus en détail dans la suite de ce manuscrit, nous nous focaliserons, ici, sur quelques exemples d'(hétéro)arylation directe.

2.1. Arylation intramoléculaire

Parmi les travaux pionniers de la réaction de CH activation,^{161a} on retrouve ceux d'Ames *et al.*¹⁷⁷ qui décrivent une réaction intramoléculaire conduisant aux structures tricycliques dibenzofurane, carbazole et fluorénone avec de très bon rendements (*Schéma 35*). On note une très bonne tolérance des fonctions alcool, amine et acide carboxylique libres.

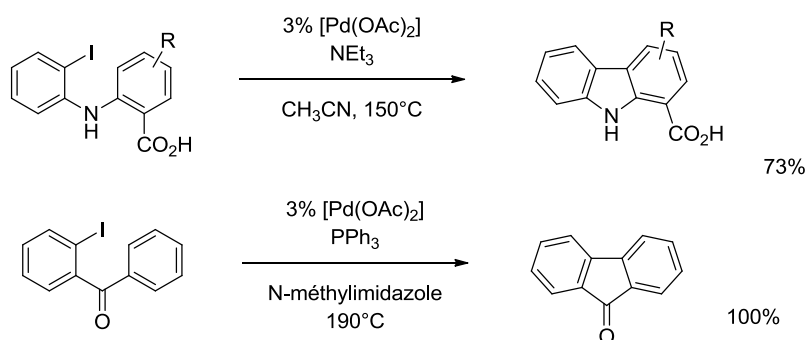
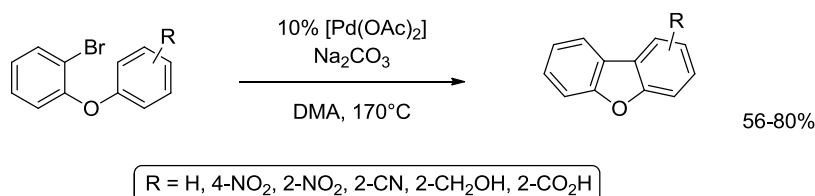


Schéma 35 : CH arylation intramoléculaires d'Ames *et al.*¹⁷⁷

¹⁷⁴ **Arylations Générales (aromatiques et hétéroaromatiques)** : (a) réf. 172. (b) Campeau L.-C., Stuart D. R., Fagnou K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35-41. (c) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods* **2009**, Ed. Wiley-VCH, 311-400.

Substrats Hétéroaromatiques : (d) Seregin I. V., Gevorgyan V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173-1193. (e) Satoh T., Miura M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200-205. (f) Doucet H., Hierro J. C. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, 10, 672-690. (g) Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774-790. (h) Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269-10310. (i) Roger J., Gottumukkala A. L., Doucet H. *ChemCatChem* **2010**, 2, 20-40.

¹⁷⁵ **Vinylations** : Rossi R., Bellina F., Lessi M. *Synthesis* **2010**, doi : 10.1055/s-0030-1258262.

¹⁷⁶ **Alkylations** : (a) Ackermann L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866-4877. (b) Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516. (inclut également des exemples d'alcynylation)

¹⁷⁷ (a) Ames D. E., Opalko A. *Synthesis* **1983**, 234-235. (b) Ames D. E., Opalko A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919-1925.

Vingt ans plus tard, Fagnou¹⁷⁸ reprend ces travaux en étendant la méthodologie aux cycles à 6 et 7 chaînons, avec un « bras espaceur » entre les deux noyaux benzéniques de nature éther, amide ou alkyle simple (*Schéma 36*). De plus, les quantités de catalyseurs sont faibles (< 0,5% [Pd]).

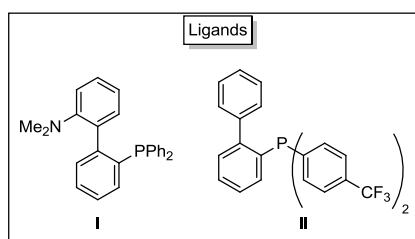
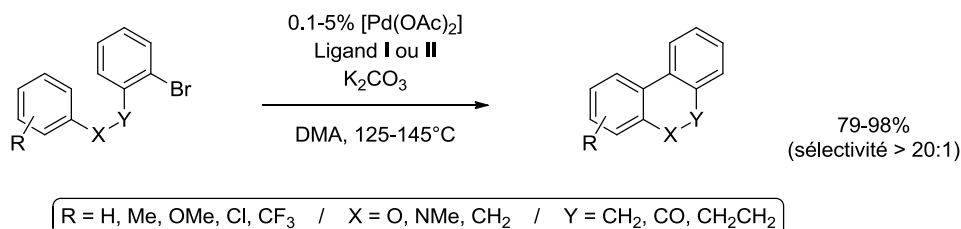


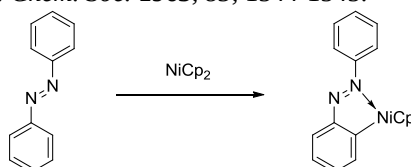
Schéma 36 : Travaux de Fagnou *et al.*¹⁷⁸

2.2. Arylation *ortho*-dirigée

L'utilisation de l'effet *ortho*-directeur en CH activation a été rapporté pour la première fois par Kleinman et Dubeck en 1963.¹⁷⁹ Depuis, un grand nombre de travaux ont été réalisés en se basant sur ce concept. C'est le cas de Miura *et al.*¹⁸⁰ qui décrivent un bel exemple de CH arylation *ortho*-dirigée (*Schéma 37*). En effet, si le rendement paraît moyen (44%), il est important de souligner plusieurs points : ni la stabilité de la fonction aldéhyde, ni la présence d'un proton extrêmement acide (« au pied du carbonyle » et de surcroît (di)benzylique) n'empêchent le processus d'arylation.

¹⁷⁸ Campeau L.-C., Parisien M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186-9187.

¹⁷⁹ Kleinman J. P., Dubeck M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544-1545.



¹⁸⁰ Terao Y., Kametani Y., Wakui H., Satoh T., Miura M., Nomura M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5967-5974.

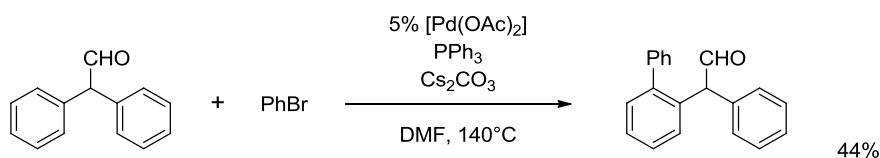


Schéma 37 : Aldéhyde ortho-directeur.¹⁸⁰

En 2005, Daugulis¹⁸¹ montre le même effet avec les 2-arylpypyridines, le pyrazole ainsi que les quinoléine et benzoquinoléine (**Schéma 38**). À noter que les liaisons C_{sp}³-H terminales des 8-méthylquinoléine et 2-éthylpyridine sont également réactives (voir chapitre V).

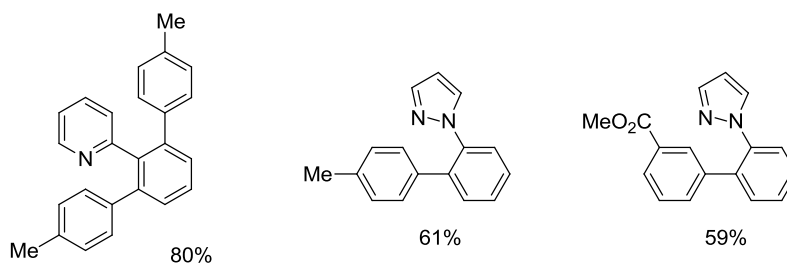
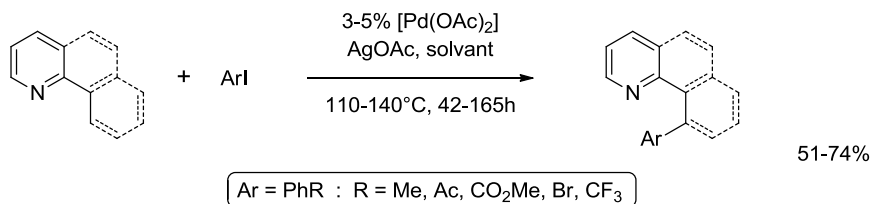


Schéma 38 : Travaux de Daugulis *et al.*¹⁸¹

2.3. Arylation d'autres (hétéro)aromatiques

Toutefois, la présence d'un groupement *ortho*-directeur n'est pas nécessaire. En effet, Fagnou^{171f} démontre la véracité du mécanisme CMD via le développement d'un système catalytique puissant, permettant la CH arylation du benzène « nu » (**Schéma 39**).

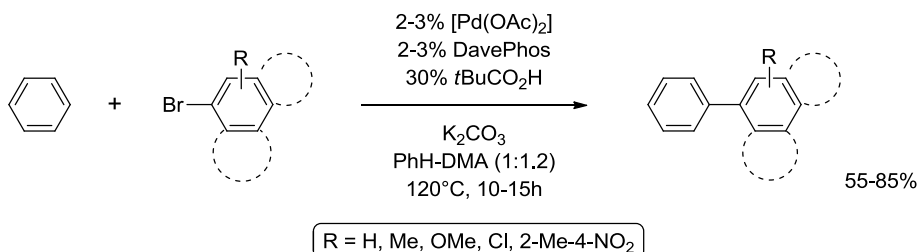


Schéma 39 : Arylation du benzène.

L'arylation directe d'hétérocycles aromatiques a connu et connaît encore un franc succès, et ce, en raison de l'importance et de la multitude des applications des composés

¹⁸¹ Shabashov D., Daugulis O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3657-3659.

poly(hétéro)aryliques.¹⁷⁴ Les propriétés physico-chimiques intrinsèques de ces hétéroaromatiques leur confèrent certaines réactivités (ex : *ortho*-métallation). En effet, les protons de ces structures cycliques sont légèrement, voire, bien plus acides que ceux de leurs homologues totalement carbonés.¹⁸²

Ils sont donc « naturellement prédisposés » à réagir dans des conditions de CH activation.

Zhuravlev¹⁸³ a su tirer profit de cet avantage en décrivant l'arylation directe de l'oxazolo[4,5-*b*]pyridine avec différents iodures d'aryle dans des conditions douces (Cs₂CO₃, 30°C). Les rendements sont moyens, voire bons (*Schéma 40*).

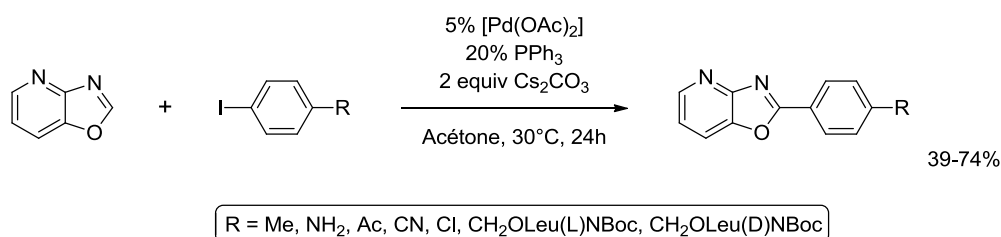


Schéma 40 : Arylation de l'oxazolo[4,5-*b*]pyridine de Zhuravlev.¹⁸³

La synthèse des 2-arylpyridines n'est pas aisée et nécessite des conditions souvent draconiennes ou le recours aux couplages croisés, limitant ainsi la nature des substitutions de ces composés. Les pyridines, pyrazines et autres diazines ne sont pas réactives,^{182,184e} telles quelles, pour l'arylation directe. Cependant Fagnou¹⁸⁴ a montré, calculs théoriques à l'appui,^{171h,174b} que leurs dérivés *N*-oxydes sont de bons substrats pour la CH activation. Une réduction ultérieure permet de conduire aux produits désirés (*Schéma 41*).

¹⁸² **What are the pK_a values of C-H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO ?**

Shen K., Fu Y., Li J.-N., Liu L., Guo Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1568-1576.

Pour un exemple récent illustrant la métallation (*t*BuOLi, K₃PO₄) suivie du piégeage avec divers électrophiles de ces hétérocycles, voir : Popov I., Do H.-Q., Daugulis O. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8309-8313.

¹⁸³ Zhuravlev F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929-2932.

¹⁸⁴ (a) Campeau L.-C., Rousseaux S., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020-18021. (b) Leclerc J.-P., Fagnou K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7781-7786. (c) Campeau L.-C., Schipper D. J., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266-3267. (d) Schipper D. J., Campeau L.-C., Fagnou K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3155-3164. (e) Campeau L.-C., Stuart D. R., Leclerc J.-P., Bertrand-Laperle M., Villemure E., Sun H.-Y., Lasserre S., Guimond N., Lecavallier M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291-3306 : [...] *We imagined that the presence of the N-oxide could both prevent nonproductive binding of the palladium catalyst to the nitrogen lone pair and favor π -binding interactions leading to pyridine metalation. Furthermore, the N-oxide moiety increases the electron-density of the electron-deficient pyridine ring system and enhances the Brønsted acidity of the adjacent pyridyl C-H bonds.* [...].

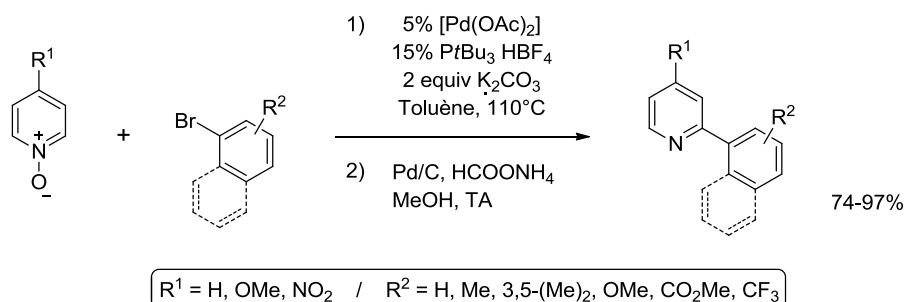


Schéma 41 : Partie des travaux sur les hétérocycles N-oxydés de Fagnou *et al.*¹⁸⁴

Récemment, Ackermann¹⁸⁵ a rapporté une belle étude d'arylation par CH activation d'hétéroarènes avec, comme partenaires de couplage, des tosylates (et 2 mésylates) d'aryle. Ces électrophiles sont, certes, faciles d'accès mais ont la « mauvaise réputation » d'être très peu réactifs dans les couplages métallo-catalysés. Le système catalytique est puissant et les rendements sont bons à excellents (**Schéma 42**).

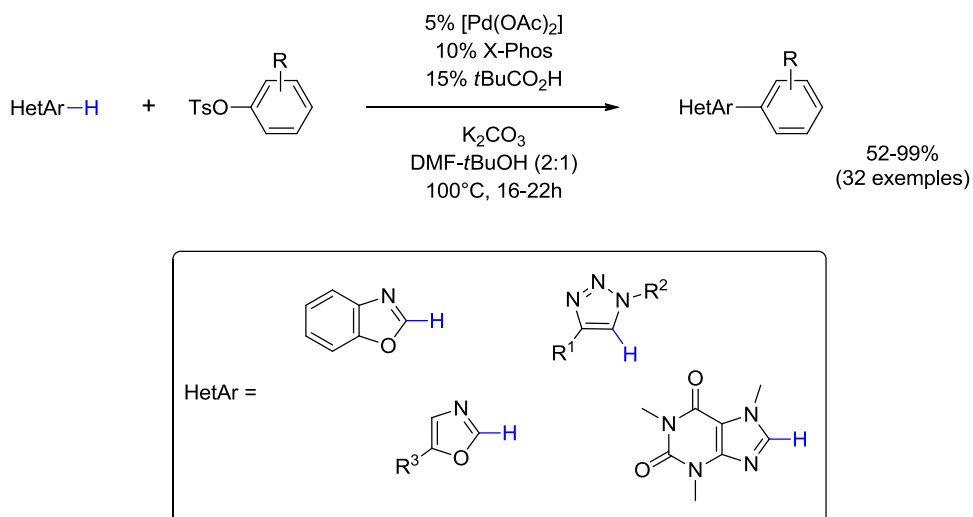


Schéma 42 : Arylations d'hétéroaromatiques avec des tosylates d'aryle.¹⁸⁵

¹⁸⁵ Ackermann L., Althammer A., Fenner S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 201-204.

3. Rationnel et perspectives

L'examen des travaux consacrés aux inhibiteurs de la hsp90 (*cf.* chapitre I) a attiré notre attention sur les 8-benzylpurines et 8-sulfanylpurines (PU3 et PU24S, *Figure 36*) d'une part et sur les 2-aminopurines et 2-aminopurin-8-ones (voir *Cas des 9-benzylpurines*, p. 67) d'autre part.

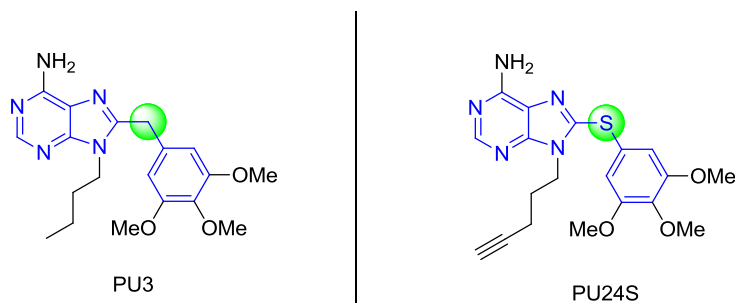


Figure 36 : PU3 et PU24S.

L'espaceur reliant les deux noyaux aromatiques est soit un méthylène (CH₂, benzylique), soit un atome de soufre aussi avons-nous souhaité, dans un premier temps, modifier la nature et la longueur de ce lien (« linker » en vert, *Figure 36*).

Ainsi, dans la mesure où le thiophène est un bioisostère du phényle,¹⁸⁶ nous envisageons de « remplacer » le soufre par une double liaison, qui peut être 1,1-disubstituée, 1,2-disubstituée ou bien encore, incorporée dans un cycle (*Schéma 43*).

¹⁸⁶ **Thiophenes as Phenyl Bio-isosteres : Application in Radiopharmaceutical Design-I. Dopamine Uptake Antagonists**
Kilbourn M. R. *Nucl. Med. Biol.* **1989**, 16, 681-686.

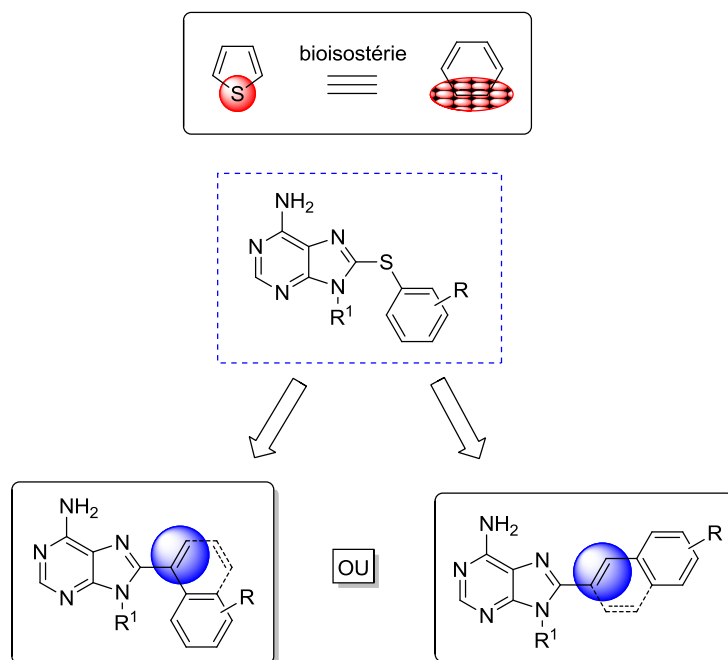


Schéma 43 : Premières pharmacomodulations envisagées.

Dans un second temps, la modification de l'hétérocycle purique pourrait aboutir à l'identification de nouvelles familles d'inhibiteurs, sachant que les motifs adénine, 2-aminopurine et 2-aminopurin-8-one sont déjà reconnus dans le site ATPasique N-terminal.

De plus, on sait aussi que les xanthines (voir chapitre I) et en particulier la caféine mime l'adénine contenue dans l'adénosine (dont l'ATP est le triphosphate d'ailleurs).

Ce raisonnement nous a conduits à nous intéresser aux 8-benzylxanthines (**Schéma 44**) et à envisager la synthèse de structures « hybrides » à noyau xanthine (**Schéma 44**).

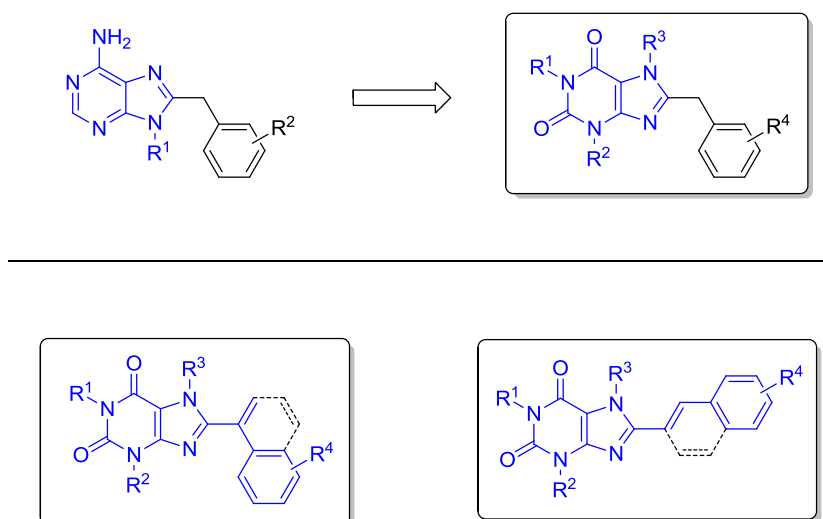


Schéma 44 : « Des 8-benzyladénines aux 8-benzylxanthines et analogues ».

Enfin, les composés 8-styrylpurines (*Figure 37*), dont la synthèse a été envisagée ci-dessus, pourraient également être considérés comme des analogues structuraux de la combrétastatine A4 (CA4, *Figure 37*) naturelle,¹⁸⁷ puissant anti-mitotique cytotoxique et inhibiteur de la polymérisation de la tubuline, ou de l'*iso*CA4 (*Figure 37*) développée au sein du laboratoire.¹⁸⁸

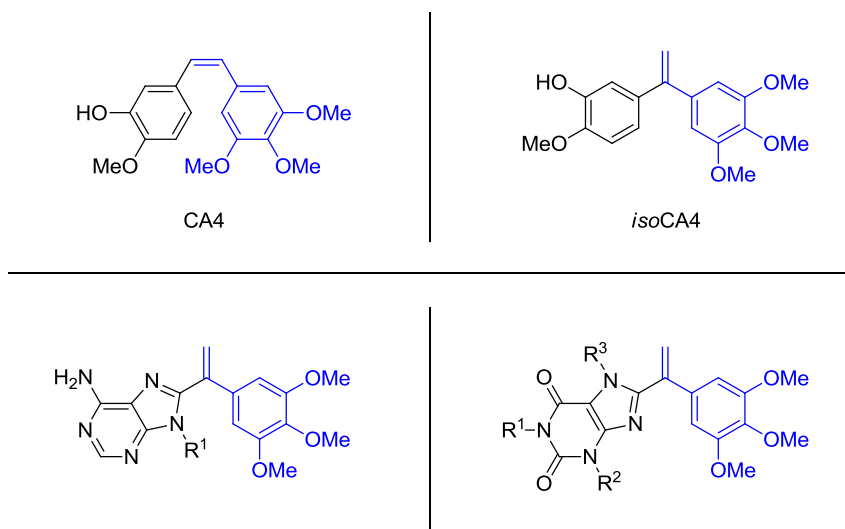


Figure 37 : Analogie (*iso*)CA4 – structures-cibles.

¹⁸⁷ Pettit G. R., Singh S. B., Boyd M. R., Hamel E., Pettit R. K., Schmidt J. M., Hogan F. J. *Med. Chem.* **1995**, 38, 1666-1672.

¹⁸⁸ (a) Alami M., Brion J.-D., Provot O., Peyrat J.-F., Messaoudi S., Hamze A., Giraud A., Bignon J., Bakala J., Liu J.-M. WO 122620 A1, **2008**. (b) Messaoudi S., Tréguier B., Hamze A., Provot O., Peyrat J.-F., De Losada Rodrigo J., Liu J.-M., Bignon J., Wdzieczak-Bakala J., Thoret S., Dubois J., Brion J.-D., Alami M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4538-4542. (c) Hamze A., Giraud A., Messaoudi S., Provot O., Peyrat J.-F., Bignon J., Liu J.-M., Wdzieczak-Bakala J., Thoret S., Dubois J., Brion J.-D., Alami M. *ChemMedChem* **2009**, 4, 1912-1924.

Chapitre III

I. Synthèse des 8-aryladénines

1. CH arylations de purines

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, les réactions de fonctionnalisation par CH activation ont pris un essor considérable au cours des deux dernières décennies. En effet, cet engouement légitime a rapidement permis l'accès à de nouvelles structures chimiques jusqu'alors difficiles d'accès, ou a remis fortement en cause certaines voies de synthèse peu convergentes et nécessitant parfois, des précautions particulières.

Parmi ces « building blocks », les purines diversement substituées constituent une famille d'intérêt biologique certain (*cf.* chapitre I). Le premier exemple de CH arylation sur des dérivés puriques a été décrit par Hocek¹⁸⁹ en 2006 (*Schéma 45*).

Ce couplage pallado-catalysé nécessite toutefois la présence de 3 équivalents molaires d'iodure de cuivre pour arriver à complétion. Après 60h de chauffage à 160°C dans le DMF, les molécules désirées **29** sont obtenues avec des rendements de 42-95%.

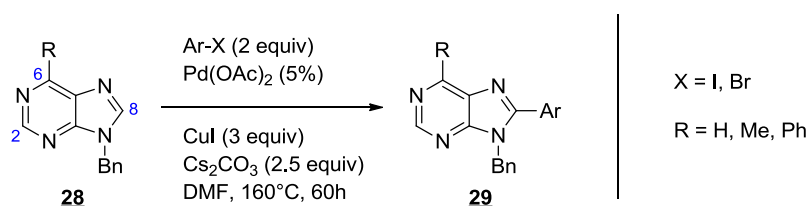


Schéma 45 : Première CH arylation directe de purines.¹⁸⁹

L'année suivante, Daugulis¹⁹⁰ publia deux méthodologies permettant l'arylation directe de plusieurs types d'hétérocycle, parmi lesquels la caféine **30**. Avec les iodures d'aryles, la réaction est cupro-catalysée ;^{190b} pour les chlorures, les auteurs décrivent une catalyse au palladium (*Schéma 46*).^{190a} La réaction nécessite l'utilisation d'une phosphine encombrée comme ligand du palladium.

¹⁸⁹ Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M., *Org. Lett.* **2006**, 8, 5389-5392.

¹⁹⁰ (a) Chiong H. A., Daugulis O. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1449-1451. (b) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404-12405.

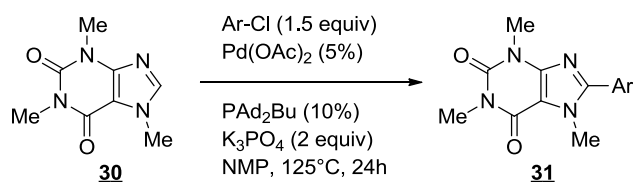


Schéma 46 : Exemple d'arylation directe de la caféine **30**.^{190a}

Parallèlement, l'équipe de Bhanage¹⁹¹ rapporte l'arylation, par des iodures d'aryles, pallado-catalysée de divers hétérocycles incluant de nouveau, un exemple sur la caféine.

Aucun autre exemple de CH arylation de purines n'avait alors été décrit dans la littérature au début de ce projet de thèse (octobre 2007).

2. Arylation d'adénines

Fin 2007, Hocek *et al.*¹⁹² décrivent l'arylation d'adénosines **32** par couplage avec des iodures d'aryle. Les conditions réactionnelles sont proches de celles décrites dans leur précédente publication¹⁸⁹ à l'exception de la nature de la base qui, cette fois, est organique : la pipéridine (**Schéma 47**).

Celle-ci permet de réduire considérablement le temps à 5h ; à 60h, seule la décomposition est observée.

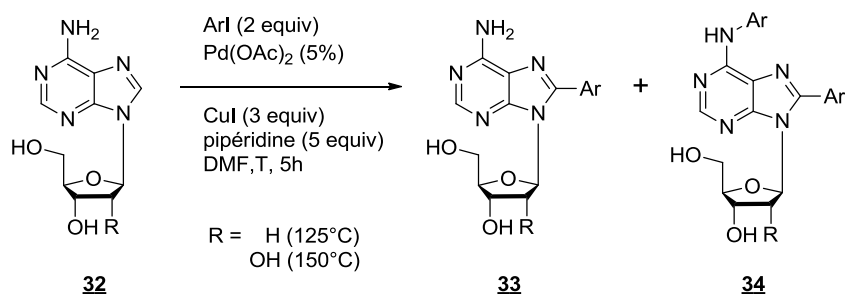


Schéma 47 : CH arylation directe d'adénosines.¹⁹²

Les rendements en produits d'arylation **33** isolés sont moyens (31-68%) et ils observent une quantité non-négligeable (8-18%) de composés **34**, issus de la N-arylation (ou couplage de Buchwald-Hartwig) consécutive à la C-arylation désirée.

¹⁹¹ Nandurkar N. S., Bhanushali M. J., Bhor M. D., Bhanage B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1045-1048.

¹⁹² Čerňa I., Pohl R., Hocek M., *Chem. Commun.* **2007**, 4729-4730.

Quelques mois après cet article, Fairlamb *et al.*¹⁹³ rapportèrent des travaux très similaires, cette fois en conservant Cs₂CO₃ comme base et en réduisant le temps de réaction à 13h (*Schéma 48*).

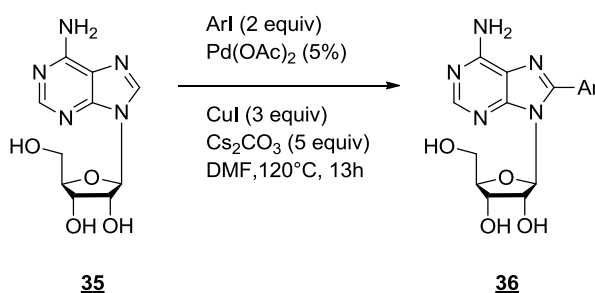


Schéma 48 : Autre arylation d'adénosines.¹⁹³

De même, les auteurs décrivent la présence de plusieurs produits indésirables tels que les produits de *N*-arylation (concomitante ou non à la *C*-arylation) ou encore de clivage de la partie osidique après introduction de l'électrophile. Les rendements en adénosines arylées **36** étant toutefois légèrement meilleurs (34 à >95%) à ceux donnés par Hocek.

L'objectif de notre étude est de développer une méthode rapide et efficace permettant l'accès à une chimiothèque d'adénines arylées en C₈. Ces 8-aryladénines seraient obtenues par réaction de CH arylation entre l'adénine **37a** et les halogénures d'aryles correspondants (*Schéma 49*).

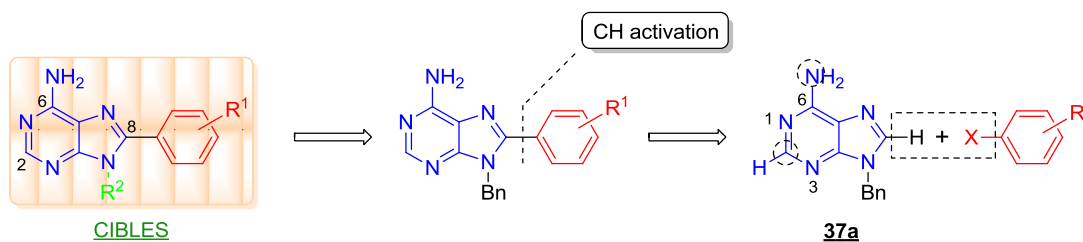


Schéma 49 : Rétrosynthèse des 8-aryladénines cibles.

Il est important de noter que l'adénine **37a** possède trois sites potentiellement réactifs : le carbone C₈ (encadré) mais également le carbone C₂ et l'azote en C₆ (encerclés) ; le défi à relever est alors de contrôler à la fois la régiosélectivité (C₈ vs C₂) et la chimiosélectivité (C₈ vs N⁶).

¹⁹³ Storr, T. E., Firth, A. G., Wilson, K., Darley, K., Baumann, C. G., Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6125–6137.

2.1. Réactivité des iodures/bromures d'aryles

Le composé de départ **37a** est préparé par benzylation sur l'azote N₉ de l'adénine commerciale **38** (*Schéma 50*). Le groupement benzyle pourra être facilement clivé pour les éventuelles substitutions ultérieures.

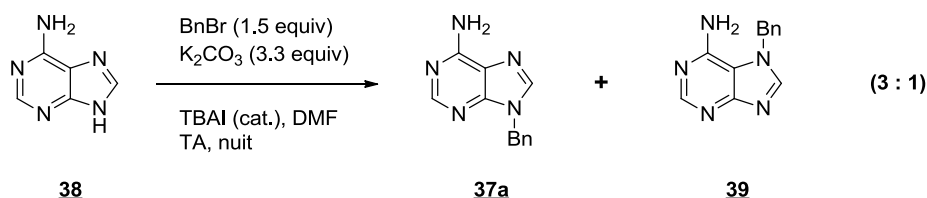


Schéma 50 : Synthèse de la N₉-benzyladénine **37a**.

Nous avons tout d'abord expérimenté le couplage à partir des conditions décrites par l'équipe de Hocek¹⁸⁹ sur les purines (dépourvues de la fonction amine en C₆) afin d'estimer leur réactivité (*Schéma 51*).

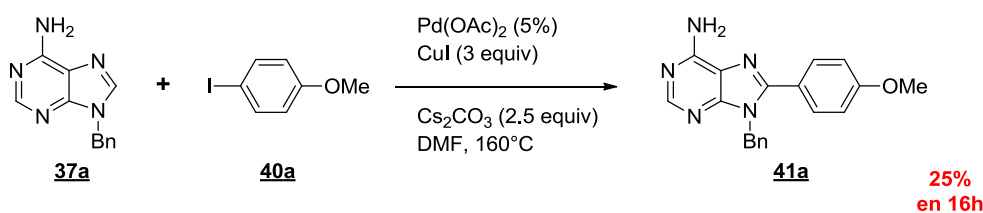


Schéma 51 : Premier essai de CH arylation (entrée 1, *Tableau 1*).

Après une nuit de réaction, même si la conversion est totale, la 8-anisyladénine **41a** est isolée avec un rendement de 25%. Ce faible rendement d'obtention de **41a** est lié à la formation des produits secondaires de N-arylation **42** et **43** (*Figure 38*), par ailleurs difficilement séparables.

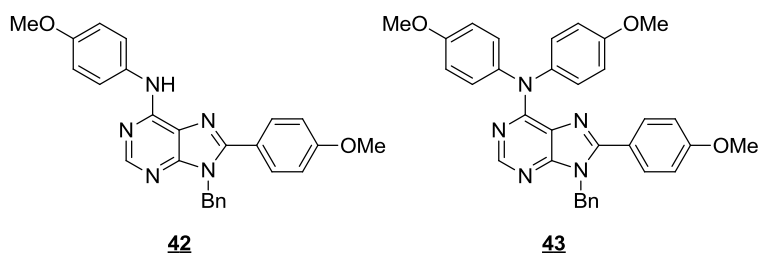


Figure 38 : Produits de N-arylations.

Aussi nous avons effectué une recherche approfondie des conditions réactionnelles dont le but était d'obtenir régiosélectivement le produit de C-arylation **41a**, de manière prépondérante. Les essais sont présentés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Optimisation des conditions de CH arylation.

Entrée	[Pd] ^a	CuI (equiv)	Base	T (°C)	Solvant	t (h)	Conv (%)	Rdt (%)
1	Pd(OAc) ₂	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	16(Δ)	100	25
2	Pd ₂ (dba) ₃	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	16(Δ)	100	46
3	Pd ₂ (dba) ₃	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	4(Δ)	100 ^b	56 ^b
4	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	4(Δ)	100	72
5	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	1.5(MWI)	100	58
6	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	0.75(MWI)	100	76
7	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMF	0.5(MWI)	100	76
8	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	DMA	0.5(MWI)	100	71
9	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	1,4-dioxanne	0.5(MWI)	100	0
10	Pd(OH) ₂ /C	3	Cs ₂ CO ₃	160	NMP	0.5(MWI)	100	85
11	-	3	Cs ₂ CO ₃	160	NMP	0.5(MWI)	0	0
12	Pd(OH) ₂ /C	0.2	Cs ₂ CO ₃	160	NMP	0.5(MWI)	20	nd
13	Pd(OH) ₂ /C	1	Cs ₂ CO ₃	160	NMP	0.5(MWI)	100	84
14	Pd(OH) ₂ /C	1	Cs ₂ CO ₃ ^c	160	NMP	0.5(MWI)	100 ^d	82 ^d
15	Pd(OH) ₂ /C	1	Cs ₂ CO ₃ ^c	160	NMP	0.25(MWI)	100 ^d	90 ^d
16	Pd(OH) ₂ /C	1	Cs ₂ CO ₃ ^c	130	NMP	5(MWI)	100 ^d	74 ^d

a : 5 mol% d'espèce palladiée / b : 40% de conv. avec 1.5 equiv d'iodoanisole / c : 2.0 equiv de base (au lieu de 2.5 equiv) / d : 1.5 equiv d'iodoanisole.

L'entrée 2 montre que l'utilisation de Pd₂(dba)₃, d'état d'oxydation métallique (0), nous permet d'obtenir une amélioration notable ; le rendement est presque double (46%). Les *N*-arylations, successives à la *C*-arylation, ne sont tout de même pas négligeables dans ce cas.

En entrée 3, puisque la conversion est totale et que la *C*-arylation a probablement lieu en premier, nous décidons de réduire le temps de réaction (4h au lieu de 16h, 56%). Le rendement augmente légèrement ce qui confirme l'ordre de réactivité, dans nos conditions réactionnelles :

$$V_{(C\text{-arylation})} > V_{(N\text{-arylation})}$$

Cette différence de réactivité n'étant certainement pas suffisante, nous décidons de réduire le nombre d'équivalents d'électrophile (le 4-iodoanisole). En réduisant à 1.5 equiv, la conversion chute alors à 40%. Face à cet échec, nous reprenons l'étude de la source de Pd.

L'entrée 4 révèle que le catalyseur de Pearlman Pd(OH)₂/C, plus couramment utilisé pour les hydrogénations catalytiques, s'avère être l'espèce palladiée de choix. En effet, il nous permet d'atteindre un rendement satisfaisant de 72%.

Il est désormais connu que, pour certaines réactions, l'apport d'énergie par irradiation micro-ondes accélère fortement la vitesse de réaction.¹⁹⁴ Les temps de réaction pour la CH arylation étant généralement longs, nous avons examiné l'influence de l'irradiation micro-ondes sur notre réaction-modèle.

L'entrée 5 confirme cet effet puisqu'en reproduisant la réaction pendant 1h30 sous micro-ondes, nous constatons que la conversion était totale même si le rendement a légèrement baissé (58%).

Les entrées 6 et 7 font apparaître qu'en réduisant successivement à 45min puis à 30min de réaction, nous isolons le produit désiré avec un meilleur rendement, dépassant cette fois les conditions thermiques classiques (76%, en thermique 72%, entrée 4).

Nous avons ensuite étudié le rôle du solvant (entrées 8, 9 et 10). Le constat est clair : un solvant (très) polaire aprotique est nécessaire. Si le DMF est victime de décomposition (en CO + HNMe₂, toxique et odorante, T_{éb} = 153°C), ses analogues plus stables DMA et NMP (T_{éb} = 165°C et 203°C respectivement) nous donnent de bons rendements. Les solvants moins polaires tels que le THF, le CH₃CN ou encore le 1,4-Dioxane (entrée 9) ne permettent pas à la réaction d'avoir lieu. Le solvant retenu est la NMP, conférant un très bon rendement de 85% (entrée 10).

Les entrées 11 et 12 mettent en évidence l'importance de la synergie Pd+Cu. En effet, sans Pd la conversion est nulle tandis qu'avec une quantité substœchiométrique de Cu, la conversion de **37a** est faible (20%). Un seul équivalent de sel de Cu est alors nécessaire pour recouvrer une réactivité totale (84%, entrée 13).

L'entrée 14 démontre que la seconde tentative de réduction de la quantité d'électrophile introduit fût concluante et 1.5 equiv d'iodoanisole suffisent pour conserver le rendement (82%). À noter, de plus, que la quantité de base a été légèrement réduite (2 equiv au lieu de 2.5 equiv).

Une ultime amélioration (entrée 15) a été apportée en constatant la conversion totale après seulement 15min de réaction, débouchant sur un excellent rendement de 90% et une sélectivité quasi-totale.

Pour confirmer l'« effet micro-ondes », la réaction a été reproduite en chauffant dans un bain d'huile pendant ce même temps de 15min et seuls 20% du substrat de départ **37a** ont été transformés (non illustré).

¹⁹⁴ Revue non-exhaustive d'exemples de réactions sous irradiation micro-ondes :

Controlled microwave heating in modern organic synthesis : highlights from the 2004–2008 literature
Kappe C. O., Dallinger D. *Molecular Diversity* **2009**, 13, 71-193.

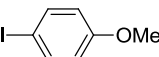
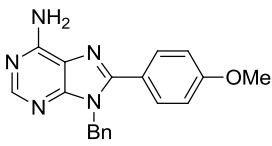
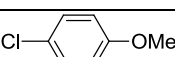
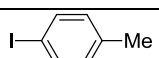
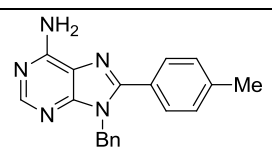
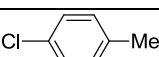
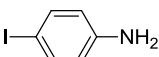
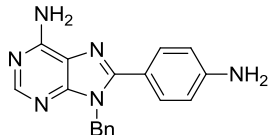
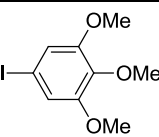
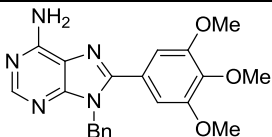
Dans l'espoir de réduire la température de réaction (160°C), plusieurs essais ont été entrepris à 110, 120, 130 et 140°C avec différents temps réactionnels ; peu ont été concluants et le meilleur compromis retenu est un temps de réaction de 5h, pour une température de 130°C (74%, entrée 16).

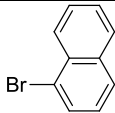
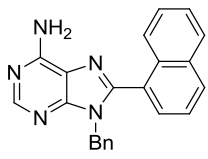
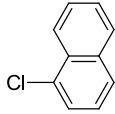
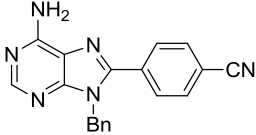
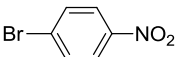
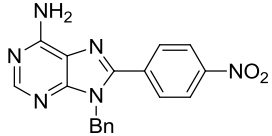
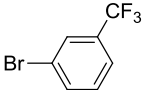
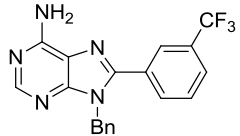
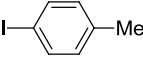
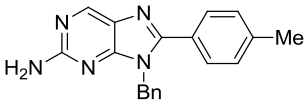
Les conditions optimales de CH arylation en mains, nous avons pu évaluer la généralité de la méthode en faisant varier la nature de l'électrophile *i.e.* de l'halogénure d'aryle partenaire de couplage. Ce faisant, nous avons obtenu une petite chimiothèque de 8-aryladénines en vue des tests biologiques.

Ces molécules ont été classées, pour un souci de clarté, selon la chimiosélectivité observée :

- Sélectivité totale vis-à-vis de la C-arylation (Tableau 2).
- N-arylation consécutive à la C-arylation (Tableau 3).

Tableau 2 : C-arylation sélective.

Entrée	ArX 40 (I, Br) / 44 (Cl)	t (h)	Produit 41 (et 45)	Rdt (%)
1	 40a	0.25	 41a	90
2	 44d	2		60 ^a
3	 40b	0.25	 41b	78
4	 44a	1		70
5	 40c	1	 41c	81
6	 40d^b	0.5	 41d	55

7	 40e	0.25	 41e	>95
8	 44i	1		85
9	 40f	0.25	 41f	68 ^c
10	 40g	0.25	 41g	43
11	 40h	0.25	 41h	82
12	 40b	4 ^d	 45	61 ^d

a : + 22% de produit C-arylé déméthylé (phénol **41a***) / b : 2 equiv de ArX / c : + 7% du benzamide **41f*** correspondant / d : chauffage conventionnel pendant 4h.

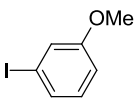
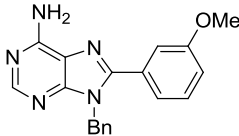
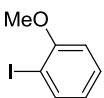
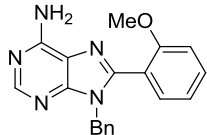
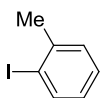
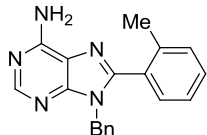
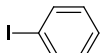
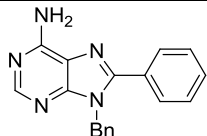
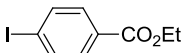
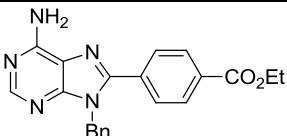
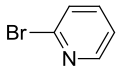
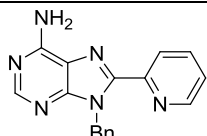
Tous les électrophiles présentés dans ce tableau (*Tableau 2*) réagissent de façon satisfaisante lorsqu'ils sont soumis aux conditions optimisées de CH arylation décrites précédemment.

Les rendements en produit isolé varient, allant de moyens ($\approx 50\%$, entrées 6 et 10) à excellents ($\geq 90\%$, entrées 1 et 7). On constate que le caractère électronique de l'halogénure d'aryle **40** (ou **44**) n'a pas une importance primordiale. En effet, les substituants portés par l'arène nouvellement introduit peuvent être aussi bien électroniquement donneurs (entrées 1-6), neutres (entrées 7 et 8) qu'attracteurs (entrées 9-11).

Si ces électrophiles sont de bons partenaires de couplage dans ces conditions, d'autres semblent être « trop » réactifs et ne permettent plus la différenciation des deux sites d'arylation. Même si la vitesse de C-arylation semble légèrement supérieure à celle de N-arylation, le faible écart permet à la N-arylation de se produire sur les produits déjà CH arylés **41** parallèlement à la C-arylation de l'adénine **37a** de départ.

Ceci est illustré dans le tableau suivant (*Tableau 3*).

Tableau 3 : C-arylation vs N-arylation.

Entrée	ArX 40	t (h)	Produit 41	Rdt (%) ^a
1	 40i	0.25	 41i	33(61)
2	 40j	0.5	 41j	12 (29, 38) ^b
3	 40k	0.5	 41k	42(55)
4	 40l	0.25	 41l	44(55)
5	 40m	0.25	 41m	20(64)
6	 40n	0.25	 41n	26 ^c (43 ^d)

a : Rdt en produit C₈/N^b-diarylés entre parenthèses / b : en italique, Rdt en N-arylation seule / c : non isolé suite aux difficultés de purification / d : 43% du composé C,N,N-triarylé exclusivement.

Les entrées 1 à 3 montrent que la présence d'un groupement électrodonneur en position *ortho* ou *méta* du centre réactionnel exacerbe la réactivité de l'électrophile puisque les proportions en produits diarylés sont plus importantes qu'en produit monoarylé.

De plus, il semble que la nature du groupement (plus il est donneur) et sa position sur le noyau aromatique (plus il est proche du centre réactionnel) sont en synergie. En effet, le groupement méthoxyle, plus donneur que le méthyle, favorise d'autant plus le couplage de Buchwald-Hartwig en passant de la position *méta* à la position *ortho* ; à tel point que c'est le seul exemple où l'on observe que la N-arylation est en totale compétition avec la C-arylation (entrée 2, 38% de N-arylation seule).

En l'absence de substituants sur l'arène (entrée 4), le ratio (C-arylation) : (C-arylation + N-arylation) est environ de 1 : 1.

Pour les entrées 5 et 6, l'électrophile possède un caractère électroattracteur, respectivement une fonction ester et un hétéroélément en α du centre réactionnel, et le ratio est renforcé en produit polycouplé : (1 : 3) et (1 : 2) respectivement. À noter que la 2-bromopyridine est tellement réactive qu'il y a « double *N*-arylation » consécutive à la *C*-arylation.

Face aux différents obstacles qui se sont dressés au cours de cette étude et, dans la mesure où aucune publication ne décrivait de conditions réactionnelles permettant la discrimination totale des deux types d'arylation sur les adénines, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur ce problème de chimiosélectivité.

Lors de notre étude, les chlorures d'aryles ont montré une certaine réactivité à l'égard de la CH activation. En effet, si les temps de réaction nécessaires pour obtenir une conversion totale ont été plus longs (entrées 2, 4 et 8, Tableau 2), les rendements en produit isolé ont été très satisfaisants.

Les chloroarènes sont connus pour être, de façon assez générale, des électrophiles peu réactifs. Le couplage de Buchwald-Hartwig n'est pas une exception et peu de travaux relatent ce type de *N*-arylation avec de tels électrophiles.

Notre stratégie était alors d'opter pour les chloroarènes comme partenaires, imaginant ainsi que la sélectivité serait exclusivement déplacée vers la *C*-arylation.

2.2. Réactivité des chlorures d'aryles

2.2.1. Les chloroarènes

Dans un premier temps, nous présenterons la réactivité des chlorures d'aryle dans les réactions de couplages métallo-catalysées, puis, nous décrirons l'étude d'arylation directe que nous avons réalisée.

Contrairement aux iodures ou bromures d'aryles, les exemples de couplage avec les chloroarènes étaient encore anecdotiques avant les années 1980. Effectivement, il est bien connu que les chlorures d'aryles sont peu réactifs et Alper¹⁹⁵ a été le premier à en faire état.

¹⁹⁵ **Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes**
Grushin V. V., Alper H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047-1062.

Les énergies de dissociations des liaisons carbone-halogène pour Ph-X suivent l'ordre suivant : $65 < 81 < 96 < 126$ kcal/mol (pour $T = 298$ K), respectivement pour $X = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ et F d'où l'ordre de réactivité $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl} \gg \text{ArF}$. Et pour la catalyse au palladium, c'est l'étape cinétiquement déterminante d'addition oxydante qui n'est pas favorable.¹⁹⁶

Aujourd'hui, les couplages métallo-catalysés faisant intervenir des chlorures d'aryles comme partenaire sont plus courants ; ceci s'explique assez bien puisque d'une part, les chlorures d'aryles sont largement disponibles et peu coûteux et d'autre part, leur moindre réactivité a constitué un défi très motivant relevé avec l'arrivée de systèmes catalytiques plus puissants.

2.2.2. Couplages avec les chloroarènes

En 2002, Fu¹⁹⁷ publie une revue dans laquelle il met en évidence l'importance cruciale de la nature du ligand au palladium dans les couplages faisant intervenir les chloroarènes. En effet, les couplages croisés, jusque là réservés aux iodures et bromures d'aryles, de type Suzuki-Miyaura,¹⁹⁸ Stille,¹⁹⁹ et Negishi²⁰⁰ sont devenus possibles avec, comme ligand du palladium, des phosphines encombrées et riches en électrons telle que $\text{P}(\text{tBu})_3$.

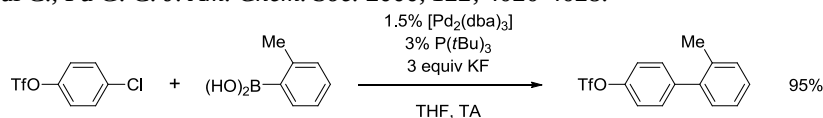
En outre, les travaux de Buchwald²⁰¹ et Hartwig²⁰², pionniers de la formation de liaisons C(aryl)-N par voie pallado-catalysée et dont la réaction porte désormais leur nom, ont

¹⁹⁶ (a) Fitton P., Rick E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291. (b) Portnoy M., Milstein D. *Organometallics* **1993**, 12, 1665-1673. (c) Lewis A. K. de K., Caddick S., Cloke F. G. N., Billingham N. C., Hitchcock P. B., Leonard J. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10066-10073. (d) Barrios-Landeros F., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944-6945. (e) Barrios-Landeros F., Carrow B. P., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8141-8154.

¹⁹⁷ **Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides**

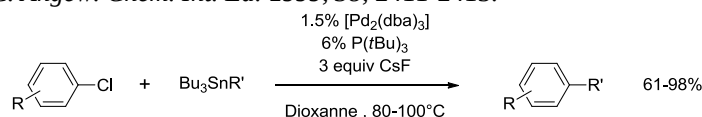
Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211.

¹⁹⁸ Littke A. F., Dai C., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

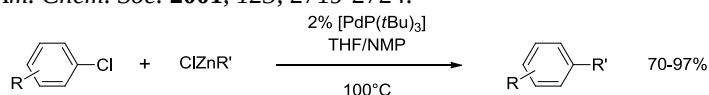


Bel exemple de couplage, chimiosélectivité totale Cl vs OTf.

¹⁹⁹ Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.



²⁰⁰ Dai C., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719-2724.



²⁰¹ Wolfe J. P., Wagaw S., Marcoux J.-F., Buchwald S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805-818.

²⁰² a) Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852-860; b) Hartwig J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1417-1423.

fait progressé de façon considérable la synthèse de composés comportant des liaisons carbone-hétéroatome (N, O ou S). Cette fois, c'est l'utilisation de ligand de type biarylphosphine²⁰³ **46** (*Figure 39*) qui permet le couplage de manière très efficace.

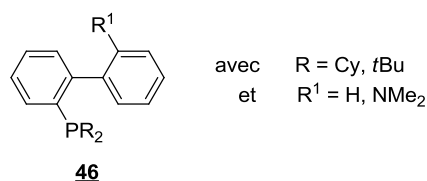


Figure 39 : Ligands biarylphosphines **46** développés par Buchwald et al.²⁰³

Les *N*-arylations pallado- et cupro-catalysées seront développées de manière plus exhaustive en *Annexe A*.

2.2.3. CH activation

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, le concept d'activation de la liaison C-H est récent et, malgré les efforts considérables de nombreuses équipes, certaines limitations n'ont pas encore trouvé de solution comme, par exemple, la preuve d'un mécanisme général ou la nécessité de températures élevées.

Une fois n'est pas coutume, les chlorures d'aryles se montrent réticents, dans les meilleurs cas, voire même inertes. En 2007, Fagnou²⁰⁴ écrit que très peu d'exemples montrent l'arylation directe avec les chloroarènes.

En effet, jusque là, les CH aryations n'étaient décrites que pour les iodures/bromures d'aryles et seulement quelques chlorures activés (voir chapitre II et revues en références). C'est leur nature particulière, pauvres en électron,^{205,206} en présence d'un groupement *ortho*-directeur,²⁰⁷ en position favorable à une cyclisation,²⁰⁸ qui les a rendus suffisamment réactifs.

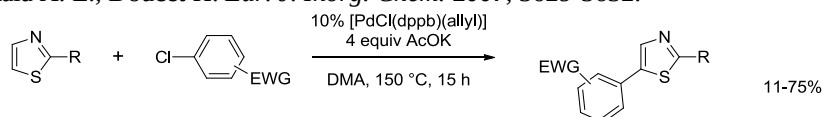
²⁰³ **Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination**

Surry D. S. Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338-6361.

²⁰⁴ Campeau L.-C., Stuart D. R., Fagnou K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35-41. « While such reactivity is now common with other traditional cross-coupling reactions, achieving direct arylation with aryl chlorides and tosylates is exceedingly rare. »

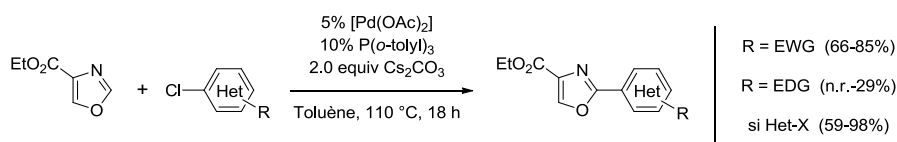
²⁰⁵ (chlorures de pyrazinyles) Aoyagi Y., Inoue A., Koizumi I., Hashimoto R., Tokunaga K., Gohma K., Komatsu J., Sekine M., Miyafuji A., Kinoh J., Honma R., Akita Y., Ohta A. *Heterocycles* **1992**, 33, 257-272.

²⁰⁶ (a) Gottumukkala A. L., Doucet H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629-3632.



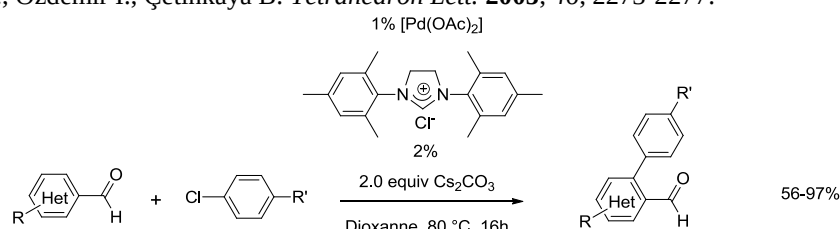
(b) Verrier C., Martin T., Hoarau C., Marsais F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383-7386.

Quelques équipes de recherche se sont alors concentrées sur le couplage de ces électrophiles ; c'est l'emploi de phosphines encombrées et/ou riches en électrons qui a permis l'élaboration de catalyseurs suffisamment puissants pour activer la liaison C-Cl. Ainsi des systèmes catalytiques à base de ruthénium²⁰⁹ et de palladium²¹⁰ ont été développés.

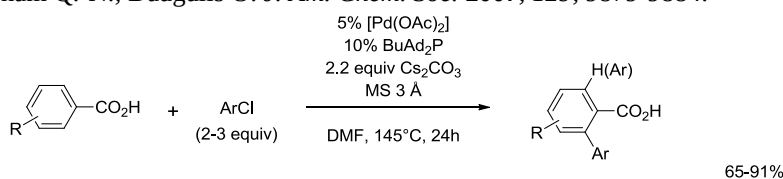


(c) (chlorures hétérocycliques) Martin T., Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909-2912.

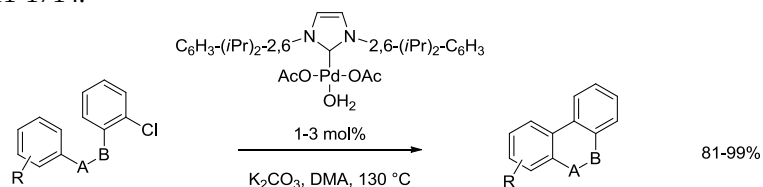
²⁰⁷ (a) Gürbüz N., Özdemir I., Çetinkaya B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2273-2277.



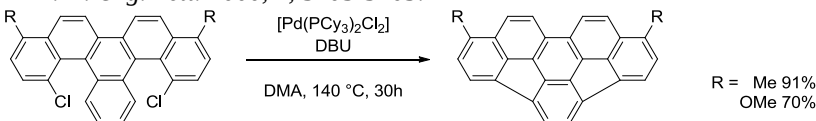
(b) Chiong H. A., Pham Q.-N., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9879-9884.



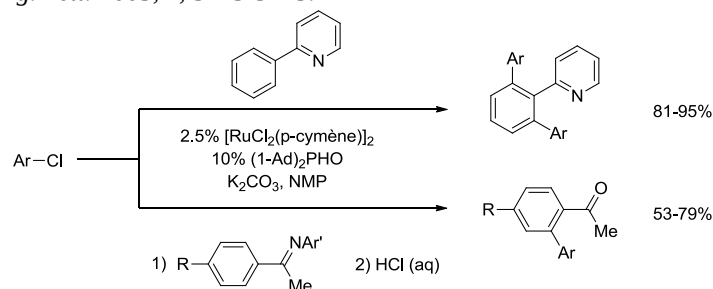
²⁰⁸ (a) Campeau L.-C., Thansandote P., Fagnou K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1857-1860. (b) Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590. (c) Leclerc J.-P., André M., Fagnou K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1711-1714.



(d) Wang L., Shevlin P. B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3703-3705.



²⁰⁹ (a) Ackermann L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3123-3125.



(b) (tosylates d'aryles) Ackermann L., Althammer A., Born R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 2619-2622. (c) Ackermann L., Born R., Álvarez-Bercedo P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6364-6367. (d) (triazoles) Ackermann L., Born R., Vicente R. *ChemSusChem* **2009**, 2, 546-549.

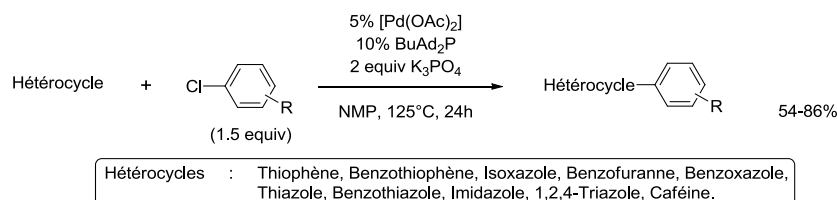
²¹⁰ (a) Chiong H. A., Daugulis O. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1449-1451.

2.2.4. Étude de la chimiosélectivité

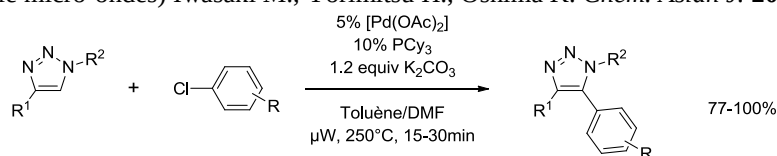
À notre connaissance, aucun exemple de mise en compétition de ces 2 sites d'arylations n'avait été décrit dans la littérature.²¹¹ En effet, la différenciation de ces 2 espèces nucléophiles se faisait soit par la présence d'une seule des 2 fonctionnalités sur le substrat à aryle (cf. exemples de C- et N-arylation précédents et chapitre II), soit par une grande réactivité associée à une quantité « juste » stœchiométrique de l'électrophile halogéné.

Toutefois, un exemple de réaction « domino » N-H/C-H activation a été rapporté par Ackermann *et al.*,²¹² méthode qui permet la synthèse de carbazoles.^{213,208a-c} En revanche, les 2 sites nucléophiles ne sont pas en compétition mais tous deux mis à contribution pour conduire à la cyclisation ; aucune étude cinétique ne permet de dire laquelle des 2 liaisons C-N et C-C est formée la première même si les auteurs soupçonnent que la N-arylation prime sur la C-arylation.

Au cours de notre précédente étude, nous avons observé que, bien que nécessitant des temps de réaction rallongés, certains chlorures d'aryle **44** ont donné le produit du CH activation désiré avec des rendements très satisfaisants (*Tableau 4*, ci-dessous).



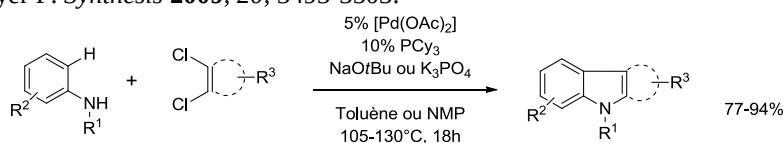
(b) (triazoles, énergie micro-ondes) Iwasaki M., Yorimitsu H., Oshima K. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430-1435.



(c) (triazoles, chauffage conventionnel) Ackermann L., Vicente R., Born R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 741-748. (d) (triazoles, tosylates et mésylates d'aryles) Ackermann L., Althammer A., Fenner S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 201-204.

²¹¹ En 2010, Doucet rapporte des travaux concernant cette chimiosélectivité : Derridj F., Roger J., Djebbar S., Doucet H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4320-4323.

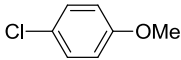
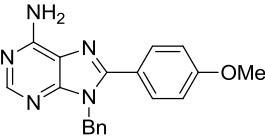
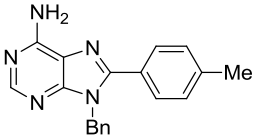
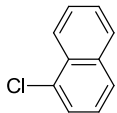
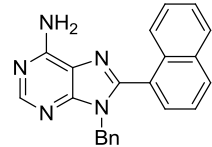
²¹² (a) Ackermann L., Althammer A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 46, 1627-1629. (b) Ackermann L., Althammer A., Mayer P. *Synthesis* **2009**, 20, 3493-3503.



²¹³ **Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids**

Knölker H.-J., Reddy K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303-4427.

Tableau 4 : Quelques chloroarènes réactifs.

Entrée	ArX 44	t (h)	Produit 41	Rdt (%)
1	 44d	2	 41a	60
2	 44a	1	 41b	70
3	 44i	1	 41e	85

Rappel : les temps de réaction indiqués ci-dessus sont ceux des réactions conduites sous irradiation micro-ondes.

Nous avons alors repris le modèle d'étude (*Schéma 52*) avec le *p*-chlorotoluène **44a** (entrée 2, *Tableau 4*).

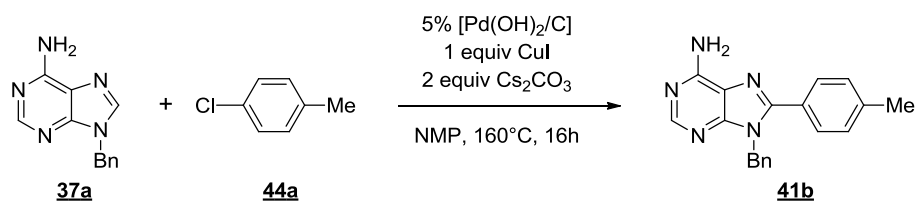


Schéma 52 : Modèle d'étude de la C-arylation par les chloroarènes.

Les temps de réaction étant longs, nous sommes revenus au chauffage conventionnel afin de déterminer les conditions optimales de couplage (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Optimisation du couplage des chloroarènes.

Entrée	[Pd] ^a	Base ^b	Solvant	t (h)	Rdt (%)
1	Pd(OH) ₂ /C	Cs ₂ CO ₃	NMP	16	90
2	Pd ₂ (dba) ₃	Cs ₂ CO ₃	NMP	16	0
3	Pd(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	NMP	16	73
4	Pd/C	Cs ₂ CO ₃	NMP	16	0
5	Pd(OH) ₂ /C	K ₂ CO ₃	NMP	16	51
6	Pd(OH) ₂ /C	Na ₂ CO ₃	NMP	16	8
7	Pd(OH) ₂ /C	K ₃ PO ₄	NMP	16	25
8	Pd(OH) ₂ /C	Pipéridine	NMP	16	0
9	Pd(OH) ₂ /C	Cs ₂ CO ₃	DMF	16	27
10	Pd(OH) ₂ /C	Cs ₂ CO ₃	1,4-Dioxanne	16	0
11	Pd(OH) ₂ /C	Cs ₂ CO ₃	DMA	16	85
12	Pd(OH) ₂ /C	Cs ₂ CO ₃	NMP	4	91

a : 5 mol% d'espèce palladiée / b : 2.0 equiv de base.

Il s'est avéré que les conditions initiales (entrée 1) étaient très proches des conditions optimales de couplage donc l'étude s'est achevée assez rapidement. En effet, le premier essai nous a permis d'obtenir un excellent rendement de 90% en produit isolé.

Les entrées 5 à 8 montrent qu'aucune autre base, minérale ou organique, ne nous donne de meilleurs résultats.

Les entrées 9 à 11 ont pour objet l'étude de l'influence du solvant. Seul le DMA nous a donné un résultat comparable à celui obtenu avec la NMP (entrée 11). Si la réaction nécessite l'utilisation de solvants très polaires, cette fois le DMF ne fournit que 27% du produit attendu (entrée 9) ; on peut alors supposer que, le temps de réaction étant de 16h, le DMF se décompose de façon (très) importante et les espèces nouvellement formées (CO et HNMe₂) permettent à d'autres réactions d'avoir lieu et/ou empoisonne le catalyseur *via* un « effet de masse ».

Enfin, nous avons constaté qu'en réduisant le temps à « seulement » 4h le rendement demeure inchangé (91%, entrée 12).

Toujours dans une optique de pharmacomodulation, nous avons cette fois décidé de faire varier les deux partenaires du couplage : la purine et le chloroarène.

Alors, nous avons envisagé de synthétiser :

- des adénines différemment N₉-alkylées **47**
- d'autres purines N₉-benzylées **37**

En premier lieu, nous voulions étudier la réactivité de l'adénine selon la nature du substituant de l'azote N₉. En 2008, l'équipe de Soltani Rad²¹⁴ a rapporté l'alkylation régiosélective de nucléobases telles que l'adénine (*Schéma 53*) ou l'uracile.

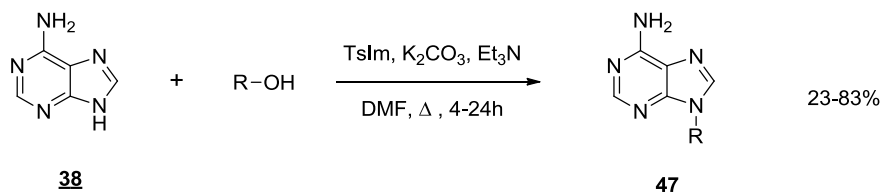


Schéma 53 : Synthèse des N₉-alkyladénine **47**.²¹⁴

L'adénine est alkylée par réaction de type Mitsunobu avec l'alcool correspondant ; c'est le *N*-(p-toluènesulfonyl)imidazole (TsIm, *Figure 40*)²¹⁵ qui va réagir avec l'alcool *in situ*, conduisant au tosylate qui subit alors la S_N2 par attaque du doublet de l'azote N₉.

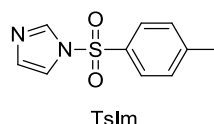


Figure 40 : Structure du Tosylimidazole (TsIm).

Ainsi, nous avons pu synthétiser plusieurs adénines **47a-d** différemment substituées (*Figure 41*).

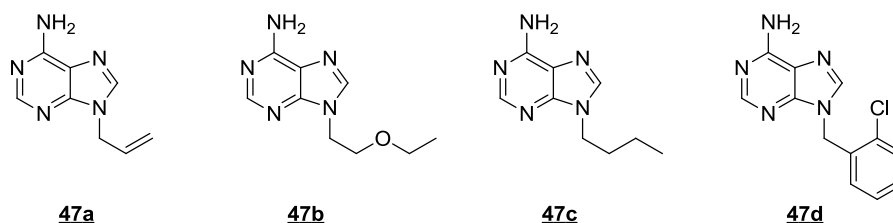


Figure 41 : Adénines synthétisées par la voie décrite par Soltani Rad et al.²¹⁴

Par ailleurs, nous avons également préparé les purines **37b-d** selon le même mode opératoire que pour la N₉-benzyladénine, cf. *Schéma 50* (*Figure 42*).

²¹⁴ Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., Behrouz S., Faghihi M. A., Zare A., Parhami A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1778-1785.

²¹⁵ Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., Behrouz S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3445-3449. Le TsIm est facilement obtenu par broyage dans un mortier de l'imidazole avec le chlorure de tosylate.

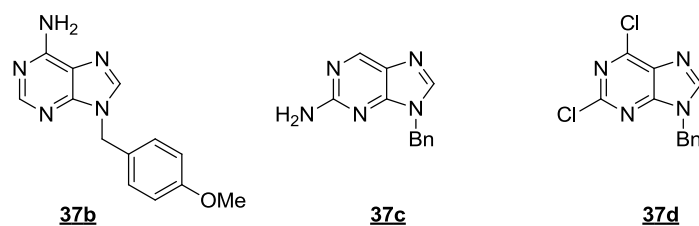
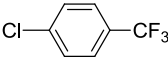
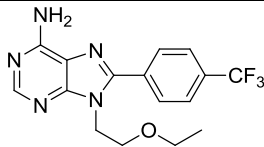
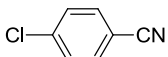
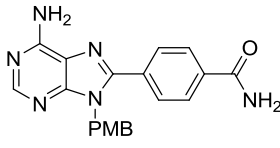
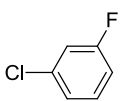
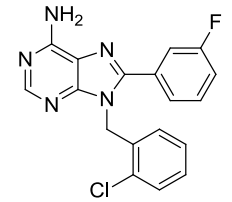
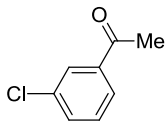
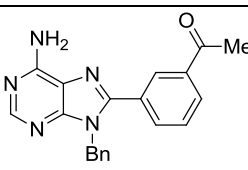
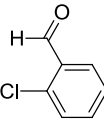
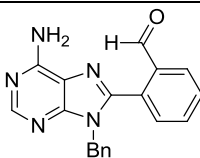
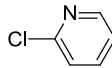
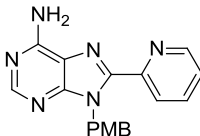


Figure 42 : Autres purines synthétisées par alkylation classique.

Nous avons alors procédé à l'exemplification de la CH arylation avec différents chloroarènes. Dans le **Tableau 6** sont rassemblés les différents essais d'arylation des purines **37** et **47** avec les chlorures d'aryle **44**.

Tableau 6 : C-arylation avec divers chlorures d'aryles.

Entrée	Substrat	ArCl 44	Produit 48 (ou 41)	Rdt (%) ^a
1	37a	 44a	 41b	91 ^b (86)
2	37b	 44b	 48a	94
3	37b	 44c	 48b	93
4	37a	 44d	 41a	83(60 ^c)
5	47b	 44e	 48c	77
6	37a	 44f-h R = H, Ac, Bn	 48d-f	nd ^{d,e}
7	37a	 44i	 41e	90 ^b (85)

8	<u>47b</u>	 <u>44j</u>	 <u>48g</u>	64
9	<u>37b</u>	 <u>44k</u>	 <u>48h</u>	77 ^f
10	<u>47d</u>	 <u>44l</u>	 <u>48i</u>	54 ^g
11	<u>37a</u>	 <u>44m</u>	 <u>48j</u>	62 ^h
12	<u>37a</u>	 <u>44n</u>	 <u>48k</u>	nd ^{d,e}
13	<u>37b</u>	 <u>44o</u>	 <u>48l</u>	55 ^b (56)

a : Rdt entre parenthèses pour réaction au micro-ondes (1h, 160°C, MWI) / b : 4h / c : + 22% de produit C-arylé déméthylé (phénol **41a***) / d : conversion partielle / e : 2h, 160°C, MWI / f : CH arylation+hydratation quasi-totale du groupement nitrile, seuls 4% du benzonitrile correspondant / g : 24h / h : 32h.

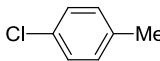
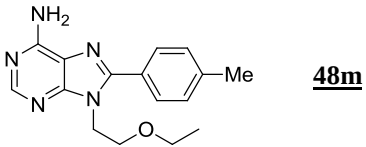
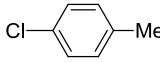
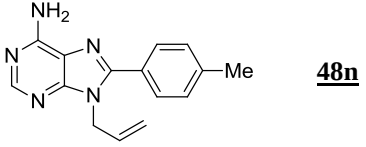
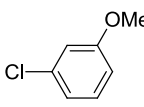
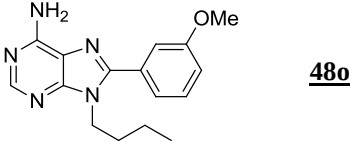
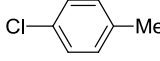
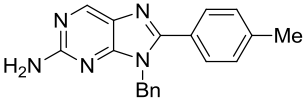
Les conditions optimales de couplage de ces chloroarènes semblent être assez générales ; les arènes introduits sont substitués par des groupements électrodonneurs (entrées 1-7) comme par des groupements électroattracteurs ou des hétérocycles (entrées 8-13). Certains substituants de l'adénine en N₉ sont tolérés dans ces mêmes conditions (Bn, PMB, *o*-chlorobenzyle OCB, éthoxyéthyle EOE). Les rendements isolés en 8-aryladénines sont satisfaisants, allant de modérés à excellents.

Les entrées 2, 3 et 5 valident notre hypothèse puisque les électrophiles possédant des groupements *o*- ou *m*-électrodonneurs ont fourni exclusivement le produit de C-arylation en d'excellentes proportions (respectivement 94, 93 et 77%) et donc, avec la chimiosélectivité totale désirée. Les électrophiles chlorés ont donc bien permis la discrimination des 2 sites d'arylations potentielles.

En revanche, la 4-chloroaniline **44f** (entrée 6), dont l'analogue iodé était déjà moins réactif (seul iodure d'aryle à avoir nécessité 1h de réaction + substrat de départ et produit d'arylation possédant le même R_f, entrée 5, *Tableau 2*), n'a montré aucune réactivité (entrée 6) ; protéger le groupe amino par des groupements acétyle (**44g**) ou benzyle (**44h**) n'améliore que très peu la conversion. Le 4-chlorobenzaldéhyde **44n**, quant à lui, est manifestement très désactivé (ou trop instable ?) pour satisfaire à l'arylation (entrée 12).

Le tableau suivant illustre d'autres combinaisons substrats-électrophiles que nous avons tenté de réaliser (*Tableau 7*), sans franc succès. Pour plus de clarté, nous avons classé ces essais suivant la nature de l'adénine.

Tableau 7 : Autres combinaisons substrats-électrophiles envisagées.

Entrée	Substrat	ArCl 44	Produit 48 (et 45)	Conv (%)
1	47b	 44a	 48m	partielle ^a
2	47a	 44a	 48n	nd ^{b,c}
3	47c	 44e	 48o	partielle
4	37c	 44a	 45	partielle ^d

a : 1h, 160°C, MWI / b : 2h, 160°C, MWI / c : mélange complexe, non purifié / d : 61% de rdt après 4h, 160°C, Δ, avec 4-iodotoluène **40b**.

- Pour l'adénine EOE **47b** (entrée 1) :

Elle semble moins réactive que la benzyladénine **37a**. En effet, mise en réaction avec le 4-chlorotoluène **44a**, la conversion n'est pas totale (comparer entrées 1, *Tableau 6* et *Tableau 7*).

- Pour l'allyladénine **47a** (entrée 2) :

Comme nous l'avions soupçonnée, la substitution de l'adénine par une unité allyle a généré une grande perte de réactivité ; on peut facilement imaginer une compétition avec une réaction de Heck sur la double liaison terminale ou même, une coupure de la liaison N₉-C_{allyl} par complexation avec le palladium (formation d'un complexe π -allylique du Pd).

- Pour la butyladénine **47c** (entrée 3) :

À l'image de son analogue allylée, la butyladénine **47c** s'est montrée très peu réactive, même face à un électrophile « normalement favorable » au couplage. Il se pourrait, pour une raison ou une autre, que la chaîne *n*-butyle gêne le processus d'arylation (chaîne très mobile dans l'espace empêchant l'accès au centre réactionnel, caractère électronique...).

- Pour la *N*-benzyl-2-aminopurine **37c** (entrée 4) :

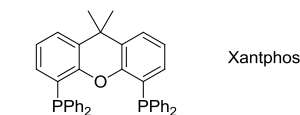
Il n'y a aucune preuve formelle de la participation du groupement amino dans le mécanisme de CH activation de l'adénine ; toutefois, on constate une réactivité bien moindre lorsque ce groupe amino est « déplacé » de la position 6 (adénine, entrée 1, *Tableau 6*) à la position 2 (2-aminopurine, entrée 4, *Tableau 7*) du noyau purine. La réaction est menée à complétion par ajout de 4-iodotoluène **40b**, ce qui confirme bien que c'est le manque de réactivité de la purine qui est en cause.

2.3. Application à la synthèse d'adénines 6,8-disubstituées

Le défi de différencier les deux sites d'arylations potentielles a été relevé avec succès ; comme la *N*-arylation pouvait déjà avoir lieu dans nos conditions, avec les bromures/iodures d'aryle, nous nous sommes proposé d'étendre cette étude d'arylation à la synthèse d'adénines diarylées de manière « orthogonale ». Ainsi, cela nous permettrait d'accéder à une nouvelle famille de molécules d'activité biologique potentielle.¹¹⁰

Il est bien connu que les ligands de type phosphine sont efficaces pour les couplages de Buchwald-Hartwig ; parmi les ligands « de première intention », nous avons choisi le Xantphos²¹⁶, un ligand bidentate. Alors nous avons expérimenté les conditions réactionnelles suivantes (*Schéma 54*) :

²¹⁶ Guari Y., van Es D. S., Reek J. N. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3789-3790.



Structure du ligand Xantphos.

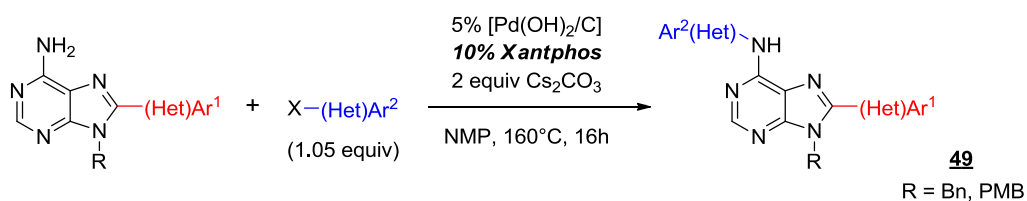


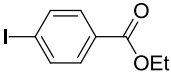
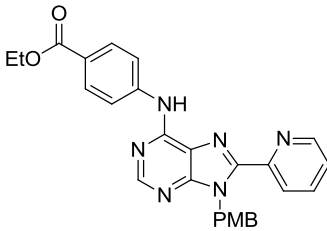
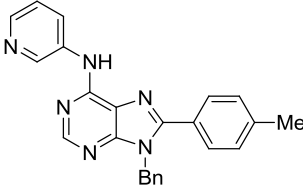
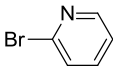
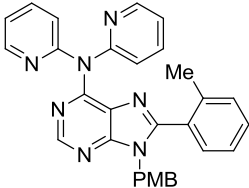
Schéma 54 : N-arylation consécutive à la C-arylation.

Les résultats de ce couplage ont été satisfaisants ; en effet, sans qu'il y ait eu besoin d'optimiser les conditions réactionnelles, une majorité des substrats engagés ont fourni l'adénine diarylée désirée avec de bons rendements.

Ces résultats sont rapportés dans le tableau suivant (Tableau 8).

Tableau 8 : C₈-N⁶-diaryladiénines synthétisées.

Entrée	Substrat	ArX 40	Produit 49	Rdt (%)
1	41a	40i	49a	60 ^a
2	41a	40i	49b	58 ^a
3	41b	40e	49c	61
4	41h	40o	49d	87

5	<u>48l</u>	 <u>40m</u>	 <u>49e</u>	44
6	<u>41b</u>	 <u>40p</u>	 <u>49f</u>	66
7	<u>48b</u>	 <u>40n</u>	 <u>49g</u>	60 ^b

a : $\approx$ 10% de produit *N*⁶-phénylé **49ab** / b : 2 equiv de 2-bromopyridine.

Tous les rendements obtenus sont moyens ou bons. Seul l'ester **49e** (entrée 5) est isolé avec un rendement légèrement plus faible, dû probablement à une saponification de la fonction ester.

Par ailleurs, on remarque la formation d'une certaine quantité de produit *N*⁶-phénylé **49ab** ($\approx$ 10%, *Figure 43*) pour les couplages avec les haloanisoles **40i** et **40j**. *A priori*, on pourrait penser que ce produit est issu de la « déméthoxylation » des aryles nouvellement introduits.

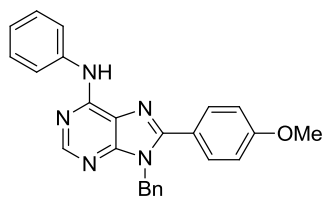


Figure 43 : La *N*⁶-phényl-8-anisyladénine **49ab**.

En réalité, il s'agit d'un échange, formellement, entre le noyau aryle de l'électrophile (ayant subi l'addition oxydante du Pd(0)) et un des phényles du ligand Xantphos (après insertion du Pd dans la liaison C_{aryl}-P, voir mécanisme proposé, *Schéma 55*).²¹⁷

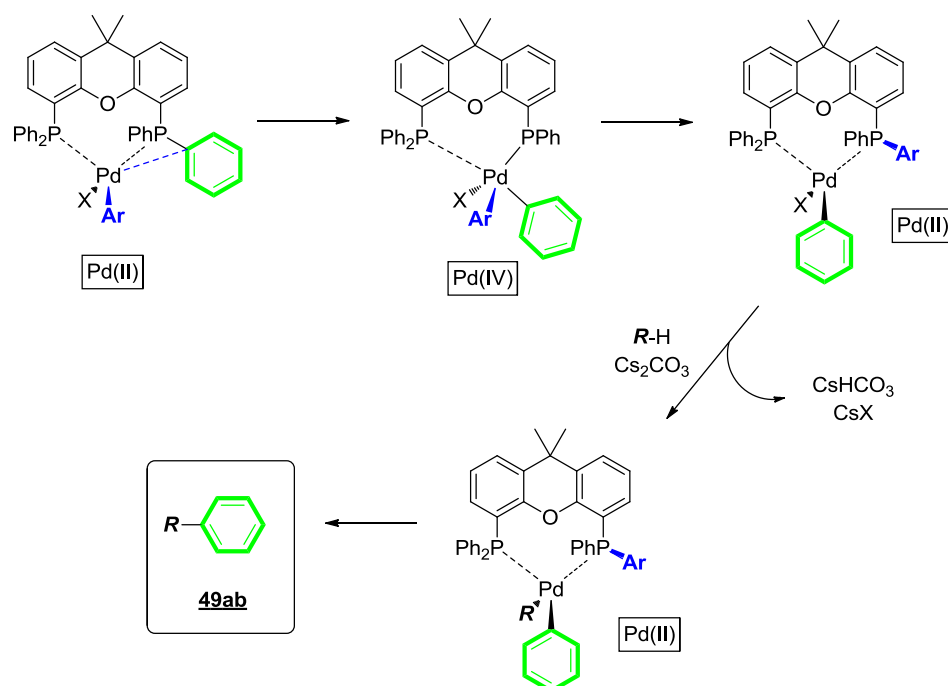


Schéma 55 : Mécanisme proposé pour la formation de **49ab**.

À vrai dire, un seul type de 8-aryladénines nous a réellement posé problème pour cette réaction de *N*-arylation. Il s'agit des 8-(1-naphtyl)-adénines **41e** et **48p** (*Figure 44*).

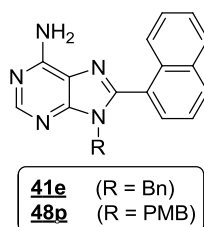


Figure 44 : Les 8-(1-naphtyl)-adénines.

En effet, les rendements en CH activation d'adénines avec les halogénures de 1-naphtyle étaient excellents (minimum 90%, entrées 7 et 6 respectivement pour *Tableau 2* et

²¹⁷ (a) Kong K.-C., Cheng C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313–6315. (b) Exemple récent reflétant cet échange : Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J.-M., Jarry C., Routier S. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 604-608.

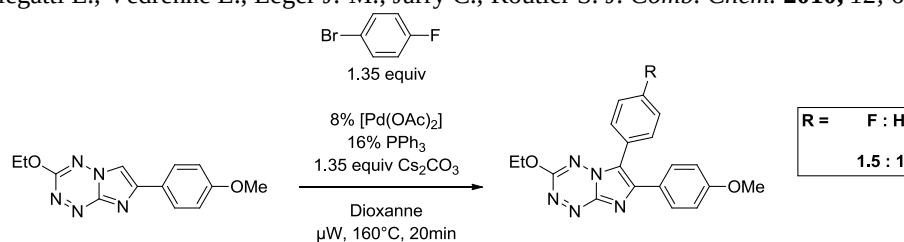


Tableau 6), ce qui nous permettait de réaliser facilement (et rapidement) plusieurs essais de *N*-arylations si nécessaire. De plus, il aurait été intéressant de comparer les synthèses des deux régioisomères complètement opposés **49h** et **49i**. Cependant, ni le 4-chlorotoluène ni aucun autre électrophile illustré dans le schéma suivant (Figure 45) ne nous ont permis d'arriver à complétion dans le couplage de Buchwald-Hartwig.

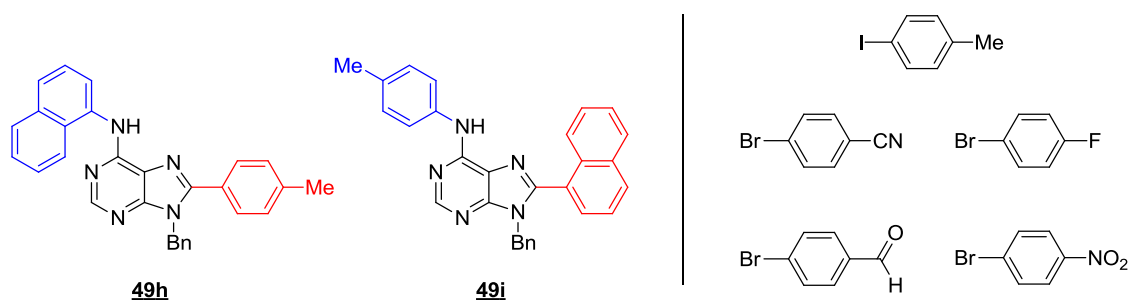


Figure 45 : Les 2 régioisomères et autres électrophiles sondés.

Le groupement 1-naphtyle doit certainement engendrer une gêne stérique trop importante pour le correct établissement du complexe palladié lui-même encombré de Xantphos²¹⁶ et ce, indépendamment de la nature de l'électrophile.

Une ultime interrogation restait alors en suspens. Puisque les conditions réactionnelles de *C*- et de *N*-arylation sont très proches et donc compatibles, est-il possible qu'elles puissent avoir lieu dans « le même pot » (Schéma 56) ?

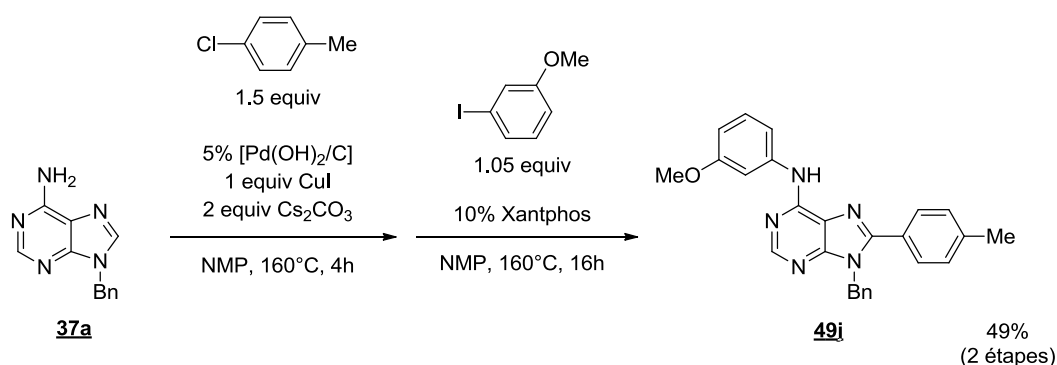


Schéma 56 : *C*- et *N*-arylations « One Pot ».

Pour répondre à cette question, nous avons reproduit la *C*-arylation du modèle d'étude, *i.e.* avec le 4-chlorotoluène comme partenaire ; après confirmation de la complétion sur CCM, le second électrophile, le 3-iodoanisole, a été injecté accompagné du ligand Xantphos.

Nous avons pu isoler le produit de diarylation chimiosélective **49i** avec un bon rendement, non optimisé, de 49% ; en effet, ceci équivaut au rendement que nous aurions obtenu si la synthèse avait été séquentielle.

Cependant on peut aisément imaginer que pour des raisons écologiques (traitement, solvants), économiques (coût, temps imparti) ou encore d'intérêt chimique (utilisation du même cycle catalytique pour 2 réactions), la synthèse « One Pot » est bien plus avantageuse.

II. Exploitation de la réaction d'hydratation de la fonction nitrile

Lors de nos deux études précédentes, nous avons pu observer qu'une quantité non négligeable de produit de CH activation possédant un groupement nitrile avait subi une hydratation (entrées 9 des *Tableau 2*, p. 91 et *Tableau 6*, p. 102). On peut, aussi, aisément constater que la proportion de composé hydraté est fonction du temps de réaction (7% pour 15min, 160°C, MWI et 77% pour 16h, 160°C, Δ). Cette transformation nous a semblé intéressante ; nous avons donc décidé de l'étudier afin d'identifier les responsables de cette hydratation, dans nos conditions réactionnelles de CH arylation.

Avant de détailler cette étude, nous présenterons un bref rappel bibliographique des travaux rapportant cette réactivité.

1. Méthodes d'hydratation de nitriles : rappels bibliographiques

La réaction d'hydratation de la fonction nitrile est une réaction très ancienne. En effet, c'est en 1885 que Bronislaw Radziszewski^{218,219} décrit la première hydratation de nitriles dont l'équation générale est décrite selon le *Schéma 57*. Ce n'est qu'en 1953 que Wiberg^{220a} apporte les premiers éléments mécanistiques explicatifs à une telle transformation.^{220b}

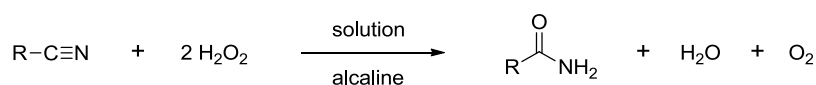


Schéma 57 : Première hydratation de nitriles, de Radziszewski.²¹⁸

L'accès aux composés comportant une fonction amide a, depuis, suscité un intérêt considérable, dans le domaine public comme dans le secteur privé. On les retrouve dans de

²¹⁸ <http://www.chem.yorku.ca/NAMED/PDF-FILES/Reactions-Q-T.pdf>

²¹⁹ Radziszewski B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 355-356.

²²⁰ (a) Wiberg K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3961-3964. (b) Brauer H.-D., Eilers B., Lange A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1288-1295.

nombreuses applications telles que l'industrie pharmaceutique, les plastiques, les détergents ou encore les lubrifiants.²²¹

Étant donné le nombre très important de méthodes de formation d'amides rapportées à ce jour, l'objet des prochains paragraphes n'est, évidemment, pas de les répertorier de façon explicite et exhaustive. En revanche, un bilan bibliographique exhaustif est disponible en Annexe B.

2. Travaux personnels

Comme nous avons pu le voir auparavant, les produits de CH arylation d'adénines avec les halogénures de benzonitrile ont subi partiellement ou quasi-totalement une hydratation de la fonction nitrile nouvellement introduite (entrées 9 des Tableau 2 et Tableau 6). Pour identifier les responsables de cette hydratation, nous avons appliqué les conditions réactionnelles de CH arylation sur le seul 4-chlorobenzonitrile (Schéma 58).

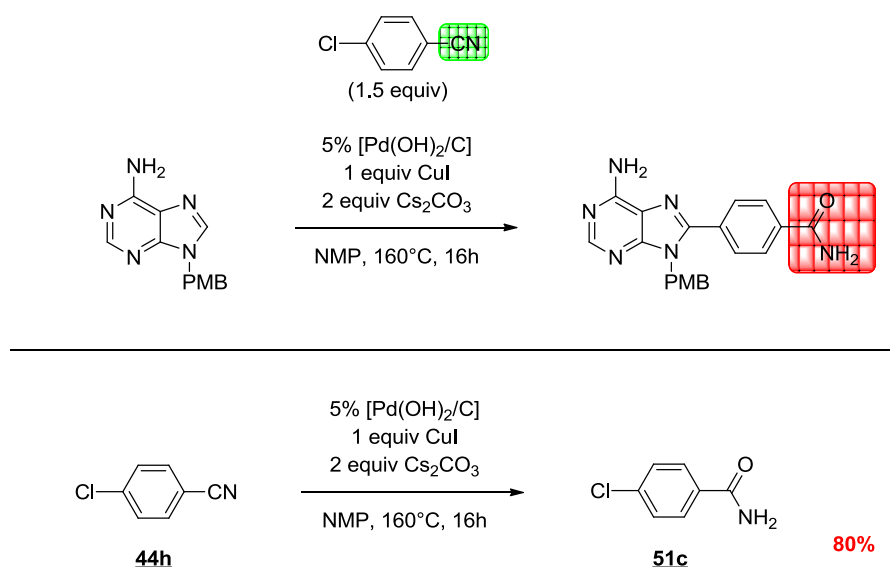


Schéma 58 : Premier essai d'hydratation de nitriles.

²²¹ (a) Beckwith A. L. J. *The Chemistry of Amides* (Ed. J. Zabicky), Wiley-Interscience, New York, **1970**. (b) Matsuda F. *Chemtech* **1977**, 7, 306. (c) Mabermann C. E. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 1 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 251-266. (d) Lipp D. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 1 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 266-287. (e) Opsahl R. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 2 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 346-356. (f) Yamada H., Kobayashi M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, 60, 1391-1400. (g) *The Amide Linkage : Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science* (Eds. : A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley, New York, **2000**. (h) Mascharak P. K. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 225, 201-214. (i) Johansson I. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed., Vol. 2, Wiley, New York, **2004**, 442-463.

Le bon rendement en amide isolé (80%), dès ce premier essai, nous a poussés à déterminer les réactifs nécessaires à cette transformation (Tableau 9) et, dans la mesure du possible, à proposer un mécanisme réactionnel.

Tableau 9 : Optimisation de l'hydratation de nitriles.

Entrée	Base	Solvant	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	Rdt (%)
1	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	100 ^a	80 ^a
2	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	100 ^b	nd ^b
3	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	100 ^c	nd ^c
4	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	100	80
5	K ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	81	nd
6	Na ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	<10	nd
7	Li ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	<10	nd
8	Ba ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	0	0
9	Ca ₂ CO ₃ (2 equiv)	NMP	160	16	0	0
10	K ₃ PO ₄ (2 equiv)	NMP	160	16	49	nd
11	BaO (2 equiv)	NMP	160	16	0	0
12	CaO (2 equiv)	NMP	160	16	<10	nd
13	LiOH (2 equiv)	NMP	160	16	100	65
14	Cs ₂ CO ₃ (0,5 equiv)	NMP	160	16	47	nd
15	Cs ₂ CO ₃ (1,1 equiv)	NMP	160	16	85	nd
16	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	NMP	160	16	100	76
17	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Toluene	160	16	0	0
18	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	DMF	160	16	94	nd
19	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	DMA	160	16	92	nd
20	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	160	16	100^d	79^d
21	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	CH ₃ CN	130	16	21	nd
22	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	<i>t</i> BuOH	130	16	78 ^d	nd ^d
23	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	130	16	100	83
24	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	160	4	100	81
25	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	130	4	100	84
26	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	130	2	100	87
27	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	130	0,5	48	nd
28	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	130	1	71 ^e	nd ^e
29	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	100	16	42	nd
30	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	110	16	86	nd
31	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	120	16	100	82
32	Cs ₂ CO ₃ (1,5 equiv)	Pyrrolidinone	120	4	73	nd

a : avec Pd(OH)₂/C (5% mol) et CuI (1 equiv) / b : avec CuI (1 equiv) / c : avec Pd(OH)₂/C (5% mol) / d : brut réactionnel « très propre », monotâche / e : conversion totale après + 1h, 130°C, Δ

Tout d'abord, nous avons reproduit ce premier essai (entrée 1, *Schéma 58*) en ôtant la source de Pd (entrée 2) ou les sels de Cu (entrée 3) et constaté que la conversion était totale dans les deux cas. En ôtant alors les deux simultanément, nous observons également la complétion aboutissant sur le même rendement de 80% (entrée 4).

Nous nous sommes alors concentrés sur les deux seuls éléments (chimiques) nécessaires à l'hydratation de la fonction nitrile : la base et le solvant.

De nombreuses bases minérales relativement faibles (du point de vue de la chimie organique) ont été utilisées (entrées 5-13) ; si K_2CO_3 permet une conversion honorable de 81% (entrée 5), il n'y a guère que la lithine qui donne complétion, toutefois, avec un rendement inférieur de 65% (entrée 13).

Nous avons alors conservé le carbonate de césium comme base mais tenté d'en réduire la quantité introduite : une quantité substœchiométrique n'est pas suffisante (entrée 14), une proportion équimolaire est « juste » (entrée 15) et un léger excès permet de recouvrer le rendement de référence (entrée 16).

Plusieurs solvants de réaction ont été évalués (entrées 17-22) et manifestement, il est nécessaire que ce dernier soit (très) polaires pour que la réaction ait lieu ; si, de plus, il est protique (pyrrolidinone et *t*BuOH, respectivement entrées 20 et 22), le brut réactionnel est très propre, ne contenant que le nitrile et/ou l'amide désiré. À noter que pour des raisons pratiques ($T_{eb} < 90^\circ C$), les essais dans les CH_3CN et *t*BuOH ont été conduits à $130^\circ C$. La pyrrolidinone est retenue pour la suite (79%, entrée 20).

Trois expériences ont alors été entreprises en parallèle : dans le premier cas (entrée 23), nous avons réduit la température ($130^\circ C$ au lieu de $160^\circ C$), dans le second (entrée 24), le temps de réaction (4h au lieu de 16h) et dans le dernier (entrée 25), les deux réductions combinées. Dans tous ces cas, nous obtenons de très bons rendements en amide isolé, avec même, un résultat sensiblement meilleur pour 4h à $130^\circ C$ (84%, entrée 25).

En réduisant de nouveau par deux le temps de réaction, nous obtenons un excellent rendement de 87% (entrée 26). Réduire encore ce temps est rédhibitoire pour la complétion (entrée 27 et 28).

Nous avons songé à revenir à des températures plus « clémentes » ($T \approx 100^\circ C$), conscients que le temps de réaction serait rallongé (entrées 29-32). Le palier de température $120^\circ C < T < 130^\circ C$ est visiblement critique vis-à-vis de l'énergie apportée pour rendre la conversion totale.

En conclusion, la réaction doit être menée à 120°C pendant 16h (entrée 31) ou à 130°C pendant 2h (entrée 26). Nous avons choisi ces dernières conditions pour évaluer la généralité du procédé d'hydratation. Au regard de celles-ci, nous pouvons postuler le mécanisme réactionnel suivant (*Schéma 59*).

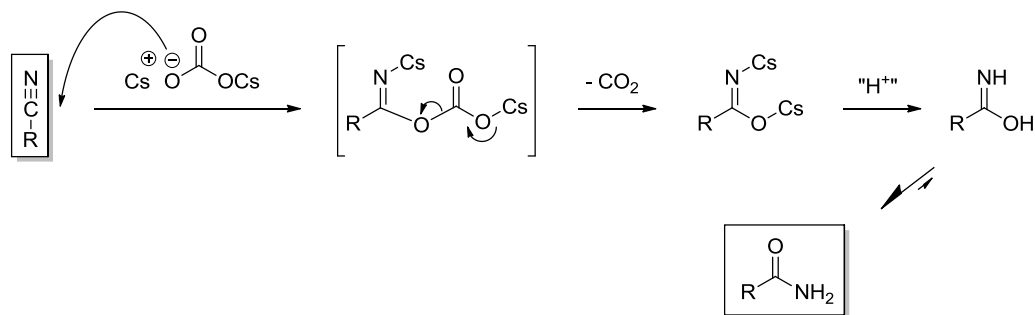
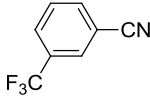
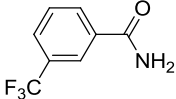
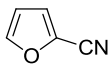
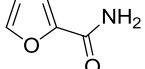
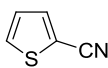
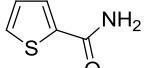
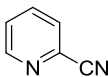
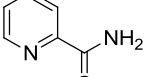
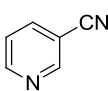
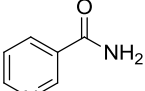
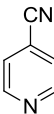
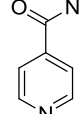
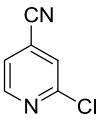
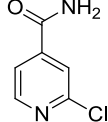


Schéma 59 : Mécanisme plausible.

Ayant identifié les conditions optimales d'hydratation, nous avons poursuivi l'étude par la généralisation du procédé à divers nitriles aromatiques, hétéroaromatiques. Les résultats sont rassemblés dans le *Tableau 10* suivant.

Tableau 10 : Exemplification de l'hydratation de nitriles.

Entrée	Substrat 50 (+ 44h / 40f)	Produit 51	Rdt (%)
1	Me--CN 50a	Me--NH2 51a	69 ^a
2	-CN 50b	-NH2 51b	88
3	Cl--CN 44h	Cl--NH2 51c	87
4	-CN 50c	-NH2 51d	83
5	-CN 50d	-NH2 51e	65
6	Br--CN 40f	Br--NH2 51f	85
7	I--CN 50e	I--NH2 51g	77
8	O ₂ N--CN 50f	O ₂ N--NH2 51h	61

9	 50g	 51i	95
10	 50h	 51j	93
11	 50i	 51k	99
12	 50j	 51l	86
13	 50k	 51m	75
14	 50l	 51n	77
15	 50m	 51o	48

a : 3 equiv. Cs₂CO₃ et 4h de réaction.

Au regard de ces résultats, l'hydratation de nitriles (hétéro)aromatiques semblent être assez générale, indépendamment de l'environnement stérique et/ou électronique de la fonction nitrile. À noter que le *p*-tolunitrile **50a** (entrée 1) nécessite de doubler la quantité de base ainsi que le temps de réaction pour arriver à complétion. Enfin l'hydratation du 2-chloroisonicotinonitrile **50m** permet d'isoler l'amide correspondant avec un rendement moindre (48%, entrée 15).

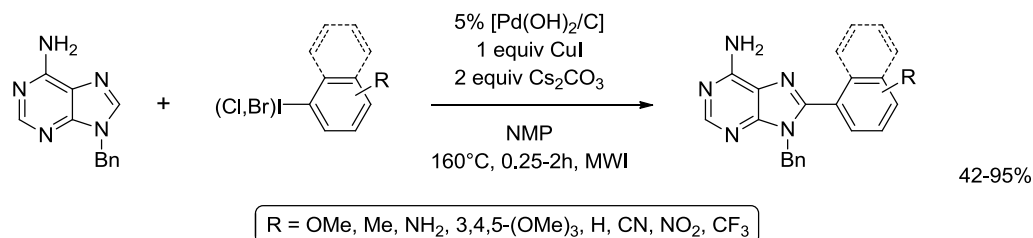
Certaines limitations ont pu être observées expérimentalement sans qu'il n'ait été apporté de justifications ou de preuves formelles d'éléments structuraux perturbant ou inhibant l'hydratation de groupe nitrile.

À titre d'exemple, le caractère électrodonneur des substituants de l'aromatique ; les nitriles aliphatiques et/ou quaternaires sont également moins réactifs.

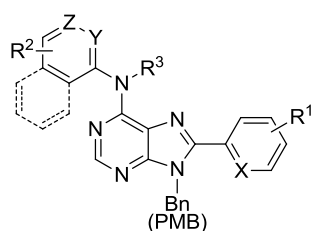
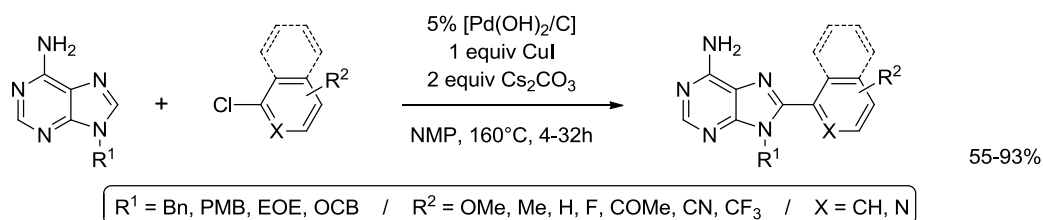
Cette étude étant une parenthèse au cours de ce projet de thèse de Chimie Médicinale, les travaux sur l'élucidation d'un mécanisme ou l'extension de la méthode à des composés nitriles plus variés et/ou complexes n'ont pu être conduits.

III. Conclusion

Ce chapitre décrit, en premier lieu, la synthèse des 8-aryladénines par réaction de CH arylation. Ce couplage a tout d'abord été réalisé en mettant en jeu des iodures/bromures (et trois chlorures) d'aryles.



Confrontés à la réactivité compétitive selon un couplage de Buchwald-Hartwig sur le groupe amino de l'adénine, nous avons également développé une méthodologie chimiosélective d'accès à ces composés avec, comme partenaires, les chloroarènes.



X, Y, Z = CH, N
mais X ≠ Y et Y ≠ Z

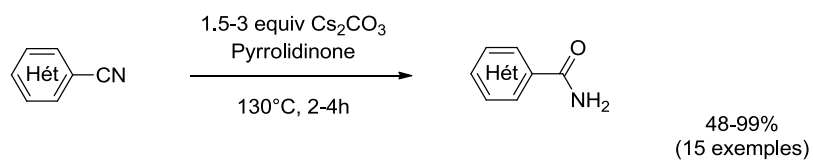
R¹ = OMe, Me, CF₃

R² = OMe, H, Cl, CO₂Et

Ces études ont conduit à la synthèse de dix-sept molécules du type 8-aryladénine qui feront l'objet de tests biologiques en tant qu'inhibiteurs potentiels de la hsp90.

Une extension de ces travaux a permis la première synthèse de di-(tri-)aryladénines arylées « de façon orthogonale » ; ces sept molécules seront également testées biologiquement.

En dernier lieu, nous avons tiré profit d'une réaction secondaire (et concomitante) à la CH activation : l'hydratation de la fonction nitrile. Cette méthodologie nous a permis d'obtenir une série de carboxamides.



Partie Expérimentale

du chapitre III

GÉNÉRALITÉS

Caractérisation des produits

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-540.

Les microanalyses ont été effectuées sur Perkin Elmer 2400 (Série II CHNS/O Analyzer).

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

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

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par référence au solvant. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Bruker de type Vector 22 transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Gate ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'ondes (cm^{-1}).

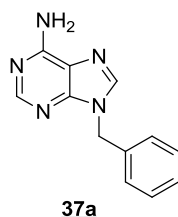
Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil Esquire-LC (Bruker) avec une source de type ESI ou APCI et un analyseur à trappe ionique. Les échantillons ont été introduits en infusion à 7 $\mu\text{l}/\text{min}$ en solution dans CH_2Cl_2 , MeOH ou DMSO selon leurs solubilités.

Présentation de la partie expérimentale

La partie expérimentale de ce manuscrit sera présentée selon le format couramment employé dans les journaux de chimie organique internationaux. Ainsi, le point de fusion (p.f.) sera indiqué comme melting point (m.p.), la résonance magnétique nucléaire RMN ^1H et ^{13}C seront présentés comme ^1H - et ^{13}C -NMR. De plus, les virgules seront remplacées par des points (valeurs des déplacements chimiques) et les points-virgules, par des virgules (exemple : « 8,20 (s, 1H); 7,53 » deviendra « 8.20 (s, 1H), 7.53 »).

En revanche, les modes opératoires seront rédigés en français. Les molécules seront présentées dans leur ordre d'apparition.

9-benzyl-9H-purin-6-amine (**37a**)



$C_{12}H_{11}N_5$
M. W. : 225,25 g.mol⁻¹
Solide blanc cassé

L'adénine commerciale **38** (10.80 g, 80 mmol, 1 equiv) est mise à réagir avec le bromure de benzyle (14.45 mL, 120 mmol, 1.5 equiv) en présence de carbonate de potassium (36.52 g, 242 mmol, 3.3 equiv) et d'une quantité catalytique d'iodure de tetrabutylammonium (1 spatule) dans le diméthylformamide (500 mL, C ≈ 0.2 M) à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation sous pression réduite du DMF, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 à 95/5). Si des impuretés subsistent, des lavages consécutifs à l'acétone puis à l'éther diéthylique sont très efficaces. L'adénine N₉-benzylée **37a** est isolée avec un rendement de 63 % (11.35 g, 50 mmol).

R_f 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

m.p.: 234-236 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm) : 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 5.37 (s, 2H).

MS (ESI⁺) m/z: 226 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3423, 3103, 2364, 2342, 1647, 1597, 1573, 1485, 1325, 1301, 1246, 731.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₁N₅ (225.25): C 63.99, H 4.92, N 31.09; found: C 64.05, H 4.95, N 31.15.

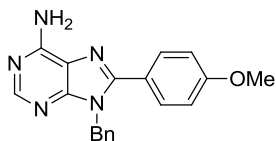
En accord avec la littérature.²²²

Mode opératoire général pour l'arylation directe au micro-ondes

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le Pd(OH)₂/C (5% mol), le CuI (1 equiv), l'adénine **37a** (1 equiv, 100 mg soit 0.444 mmole), l'halogénure d'aryle (**40** ou **44**, 1.5 equiv), le Cs₂CO₃ (2 equiv) et la NMP (C = 0.15 M, soit 6mL/mmmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans l'appareil Emrys Optimizer et exposé aux irradiations micro-ondes selon les paramètres suivants : température - 160 °C ; time - (selon le *Tableau 2*) ; fixed hold time - on ; sample absorption - high ; pre-stirring - 60 s. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (CH₂Cl₂/MeOH : 7/3). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH, 99/1, 98/2, 97/3).

²²² (a) Young R. C., Jones M., Milliner K. J., Rana K. K., Ward J. G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2073-2080. (b) Sun Z., Hosmane R. S. *Synthetic Communications* **2001**, 31, 549-554. (c) Daly J. W., Christensen B. E. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 177-179.

9-benzyl-8-(4-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine (**41a**)



$C_{19}H_{17}N_5O$
M. W. : 331,37 g.mol⁻¹
Solide beige

41a

Le couplage est réalisé avec le 4-iodoanisole **40a** (15 min de réaction) ou le 4-chloroanisole **44d** (2 h de réaction). Le composé **41a** est obtenu avec un rendement de 90 % (132 mg, 0.40 mmol).

R_f 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 104-106 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.40 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.28 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.92 (s, 2H, NH), 5.47 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

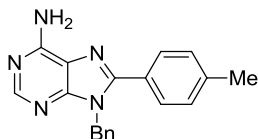
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 160.3, 155.5, 152.4, 151.3, 150.0, 137.0, 130.1 (2C), 128.6 (2C), 127.3, 126.1 (2C), 121.9, 118.4, 114.1 (2C), 55.2, 46.0.

MS (ESI⁺) *m/z*: 332 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3157, 1661, 1606, 1530, 1458, 1332, 1298, 1266, 1179, 1031, 834, 727, 694.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇N₅O (331.14): C 68.87, H 5.17, N 21.13; found: C 69.01, H 5.34, N 21.24.

9-benzyl-8-(*p*-tolyl)-9H-purin-6-amine (**41b**)



$C_{19}H_{17}N_5$
M. W. : 315,37 g.mol⁻¹
Solide blanc

41b

Le couplage est réalisé avec le 4-iodotoluène **40b** (15 min de réaction) ou le 4-chlorotoluène **44a** (1 h de réaction). Le composé **41b** est isolé avec un rendement de 78 % (109 mg, 0.346 mmol).

R_f 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 188-190 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.38 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (m, 2H), 5.97 (s, 2H, NH), 5.45 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

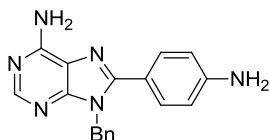
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.1, 153.0, 151.8, 151.8, 140.6, 136.4, 129.5 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 127.8, 126.6 (2C), 126.5, 119.1, 46.9, 21.4.

MS (ESI⁺) m/z: 316 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3145, 2357, 1639, 1597, 1453, 1329, 1298, 1184, 1108, 1074, 1022, 826, 729, 694.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇N₅ (315.15): C 72.36, H 5.43, N 22.21; found: C 72.64, H 5.69, N 22.65.

8-(4-aminophényl)-9-benzyl-9H-purin-6-amine (**41c**)



C₁₈H₁₆N₆
M. W. : 316,36 g.mol⁻¹
Solide beige

41c

Le couplage est réalisé avec la 4-iodoaniline **40c**. Le composé **41c** est obtenu avec un rendement de 81 % (114 mg, 0.36 mmol).

R_f 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 170-172 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (m, 5H), 7.01 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.59 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.58 (s, 2H), 5.45 (s, 2H).

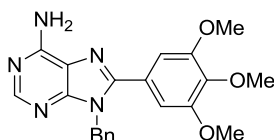
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 155.2, 152.0, 151.3, 150.9, 150.3, 137.3, 129.7 (2C), 128.6 (2C), 127.2, 126.2 (2C), 118.3, 116.3, 113.3 (2C), 46.1.

MS (ESI⁺) m/z: 317 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3127, 1654, 1606, 1451, 1331, 1300, 1184, 835, 729, 695.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₆ (316.14): C 68.34, H 5.10, N 26.56; found: C 68.64, H 5.19, N 26.70.

9-benzyl-8-(3,4,5-triméthoxyphényl)-9H-purin-6-amine (**41d**)



C₂₁H₂₁N₅O₃
M. W. : 391,42 g.mol⁻¹
Solide marron clair

41d

Le couplage est réalisé avec le 3,4,5-triméthoxyiodobenzène **40d** (2 equiv, 30 min de réaction). Le composé **41d** est isolé avec un rendement de 55 % (96 mg, 0.244 mmol).

R_f 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 189-191 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.42 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.00 (s, 2H, *NH*), 5.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 6H).

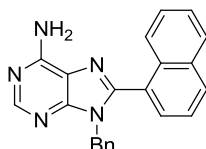
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 153.4 (2C), 151.9, 139.7, 136.7, 129.0 (2C), 127.8, 126.1 (2C), 124.5, 106.2 (2C), 60.9, 55.9 (2C), 47.0.

MS (ESI⁺) m/z: 392 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 3155, 1662, 1589, 1461, 1417, 1356, 1326, 1298, 1241, 1124, 1025, 992, 852.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ (391.16): C 64.44, H 5.41, N 17.89; found: C 64.61, H 5.56, N 17.98.

9-benzyl-8-(naphthalén-1-yl)-9H-purin-6-amine (**41e**)



$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5$
M. W. : 351,40 g.mol⁻¹
Solide beige

41e

Le couplage est réalisé avec le 1-bromonaphtalène **40e** (15 min de réaction) ou le 1-chloronaphtalène **44i** (1 h de réaction). Le composé **41e** est obtenu avec un rendement de 95 % (148 mg, 0.422 mmol).

R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

m.p.: 184-186 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.47 (m, 5H), 7.07 (m, 3H), 6.78 (m, 2H), 6.18 (s, 2H, NH), 5.21 (s, 2H).

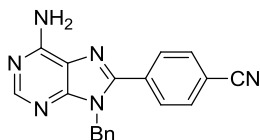
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.3, 153.1, 151.3, 150.3, 136.0, 133.5, 131.9, 130.7, 128.8, 128.4, 128.4 (2C), 127.7, 127.4 (3C), 127.1, 126.5, 124.8 (2C), 119.3, 46.8.

MS (ESI⁺) m/z: 352 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 3337, 3164, 1610, 1606, 1572, 1496, 1454, 1450, 1432, 1322, 1315, 800, 775, 722, 695.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5$ (351.15): C 75.19, H 4.88, N 19.93; found: C 75.22, H 4.96, N 20.10.

4-(6-amino-9-benzyl-9H-purin-8-yl)benzonitrile (**41f**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6$
M. W. : 326,35 g.mol⁻¹
Solide blanc

41f

Le couplage est réalisé avec le 4-bromobenzonitrile **40f** (15 min de réaction). Le composé **41f** est isolé avec un rendement de 68 % (99 mg, 0.302 mmol).

R_f 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 215-217 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.29 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.07 (s, 2H, NH), 5.50 (s, 2H).

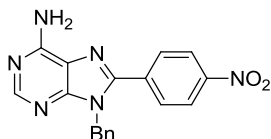
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 153.6, 152.1, 149.4, 135.8, 133.9, 132.5 (2C), 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.1, 126.4 (2C), 118.0, 113.9, 47.1.

MS (ESI⁺) m/z: 327 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3373, 3168, 2228, 1648, 1593, 1580, 1527, 1490, 1461, 1408, 1310, 1302, 1277, 1110, 1065, 1019, 849, 720, 714, 694.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₄N₆ (326.13): C 69.92, H 4.32, N 25.75; found: C 69.99, H 4.42, N 25.83.

9-benzyl-8-(4-nitrophényl)-9H-purin-6-amine (**41g**)



C₁₈H₁₄N₆O₂
M. W. : 346,34 g.mol⁻¹
Solide jaune

41g

Le couplage est réalisé avec le 4-bromonitrobenzène **40g** (15 min de réaction). Le composé **41g** est obtenu avec un rendement de 43 % (66 mg, 0.191 mmol).

R_f 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 236-238 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.32 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.55 (s, 2H, NH), 7.24 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.59 (s, 2H).

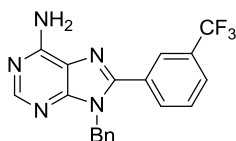
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.3, 156.1, 153.3, 151.5, 147.7, 147.4, 136.5, 135.8, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.5, 126.3 (2C), 123.8 (2C), 118.8, 46.1.

MS (ESI⁺) m/z: 347 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3479, 3070, 2158, 1665, 1593, 1568, 1520, 1341, 1292, 1105, 1064, 975, 856, 734, 707.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₆O₂ (346.12): C 62.42, H 4.07, N 24.27; found: C 62.60, H 4.19, N 24.19.

9-benzyl-8-(3-(trifluorométhyl)phényl)-9H-purin-6-amine (**41h**)



C₁₉H₁₄F₃N₅
M. W. : 369,34 g.mol⁻¹
Solide beige

41h

Le couplage est réalisé avec le 1-bromo-3-(trifluorométhyl)benzène **40h** (15 min de réaction). Le composé **41h** est obtenu avec un rendement de 82 % (134 mg, 0.364 mmol).

R_f 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 172-174 °C.

¹H-NMR (300 MHz, Acétone-*d*₆, δ, ppm): 8.29 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.83 (s, 2H, NH), 5.62 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 153.5, 152.0, 150.0, 136.0, 132.2, 131.4 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.5, 129.4, 129.0 (2C), 128.1, 126.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 126.6 (2C), 126.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 123.5 (q, *J* = 272.5 Hz), 47.1.

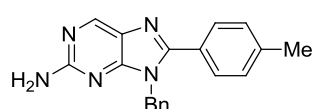
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 153.2, 152.0, 150.1, 136.0, 130.5, 129.4, 129.0 (2C), 132.2, 131.4 (q, *J* = 32.9 Hz), 128.1, 126.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 126.6 (2C), 126.1 (d, *J* = 3.4 Hz), 123.5 (q, *J* = 272.7 Hz), 47.1.

MS (ESI⁺) *m/z*: 370 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3140, 2927, 2359, 1659, 1601, 1570, 1497, 1452, 1420, 1377, 1356, 1325, 1300, 1242, 1167, 1122, 1099, 1076, 982, 914, 840, 821, 727, 695, 681.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₄F₃N₅ (369.12): C 61.79, H 3.82, N 18.96; found: C 61.96, H 3.96, N 19.16.

9-benzyl-8-(*p*-tolyl)-9*H*-purin-2-amine (**45**)



C₁₉H₁₇N₅
M. W. : 315,37 g.mol⁻¹
Solide beige

45

L'adénine **37a** est remplacée par la 2-aminopurine **37c** (caractérisée ci-après, p. 133). Le couplage est réalisé avec le 4-iodotoluène **40b**, en condition de chauffage traditionnel (4 h de réaction). Le composé **45** est obtenu avec un rendement de 61 % (85 mg, 0.271 mmol).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 163-165 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.75 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.09 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.10 (s, 2H, NH), 2.40 (s, 3H).

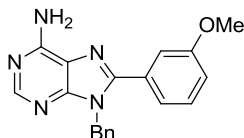
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.3, 156.1, 159.8, 155.3, 153.5, 148.8, 140.5, 136.4, 129.4 (2C), 128.8 (4C), 127.8, 127.7, 126.5 (2C), 46.4, 21.3.

MS (ESI⁺) *m/z*: 316 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3314, 3188, 1615, 1586, 1497, 1474, 1431, 1423, 1359, 1265, 1140, 909, 826, 798, 727.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇N₅ (315.15): C 72.36, H 5.43, N 22.21; found: C 72.63, H 5.75, N 22.41.

9-benzyl-8-(3-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine (**41i**)



C₁₉H₁₇N₅O
M. W. : 331,37 g.mol⁻¹
Solide beige

41i

Le couplage est réalisé avec le 3-iodoanisole **40i** (15 min de réaction). Le composé **41i** est obtenu avec un rendement de 33 % (49 mg, 0.147 mmol).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 145-147 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.39 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.09 (m, 5H), 6.49 (s, 2H, NH), 5.48 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

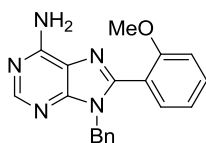
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 159.6, 155.4, 153.0, 151.7, 151.4, 136.4, 130.5, 129.9, 128.8 (2C), 127.7, 126.5 (2C), 121.3, 119.1, 116.7, 113.8, 55.1, 46.1.

MS (ESI⁺) m/z: 332 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3141, 2355, 1650, 1596, 1580, 1454, 1327, 1300, 1261, 1220, 1041, 869, 864, 726, 696.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆N₅O (331.14): C 68.87, H 5.17, N 21.13; found: C 68.98, H 5.31, N 21.30.

9-benzyl-8-(2-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine (**41j**)



C₁₉H₁₇N₅O
M. W. : 331,37 g.mol⁻¹
Solide beige

41j

Le couplage est réalisé avec le 2-iodoanisole **40j** (30 min de réaction). Le composé **41j** est obtenu avec un rendement de 12 % (18 mg, 0.053 mmol).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 80-82 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.34 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.91 (m, 4H), 5.74 (s, 2H, NH), 5.21 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

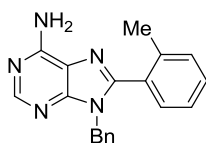
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 157.5, 155.0, 152.8, 151.3, 149.6, 136.3, 132.0, 132.0, 128.4 (2C), 127.5, 127.4 (2C), 121.0, 119.4, 119.0, 111.0, 55.4, 46.8.

MS (ESI⁺) m/z: 332 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 3296, 3139, 2324, 1640, 1595, 1588, 1502, 1465, 1433, 1371, 1326, 1297, 1252, 1102, 1069, 1045, 1020, 753, 726, 696, 655.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ (331.14): C 68.87, H 5.17, N 21.13; found: C 68.94, H 5.20, N 21.25.

9-benzyl-8-(*o*-tolyl)-9*H*-purin-6-amine (**41k**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$
M. W. : 315,37 g.mol⁻¹
Solide blanc

41k

Le couplage est réalisé avec le 2-iodotoluène **40k** (30 min de réaction). Le composé **41k** est obtenu avec un rendement de 42 % (59 mg, 0.186 mmol).

R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

m.p.: 160-162 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.42 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.22 (m, 6H), 6.91 (m, 2H), 6.34 (s, 2H, NH), 5.22 (s, 2H), 1.97 (s, 3H).

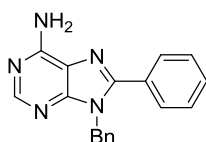
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.3, 152.9, 150.9, 150.8, 138.3, 135.9, 130.5, 130.3, 129.9, 129.2, 128.4 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 125.8, 118.9, 46.5, 19.3.

MS (ESI⁺) m/z: 316 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 3163, 1650, 1595, 1475, 1455, 1370, 1323, 1068, 723, 696, 657.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$ (315.15): C 72.36, H 5.43, N 22.21; found: C 72.63, H 5.54, N 22.32.

9-benzyl-8-phényl-9*H*-purin-6-amine (**41l**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5$
M. W. : 301,35 g.mol⁻¹
Solide marron clair

41l

Le couplage est réalisé avec l'iodobenzène **40l** (15 min de réaction). Le composé **41l** est obtenu avec un rendement de 44 % (59 mg, 0.195 mmol).

R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

m.p.: 138-140 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.40 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.53 (s, 2H, NH), 5.47 (s, 2H).

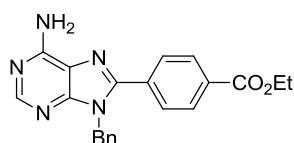
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.3, 153.0, 151.7, 151.5, 136.3, 130.2, 129.4, 129.0 (2C), 128.8 (4C), 127.8, 126.6 (2C), 119.1, 46.9.

MS (ESI⁺) m/z: 302 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3314, 2926, 1654, 1596, 1455, 1372, 1332, 1296, 1074, 1032, 727, 696, 664.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅N₅ (301.13): C 71.74, H 5.02, N 23.24; found: C 71.96, H 5.11, N 23.31.

4-(6-amino-9-benzyl-9H-purin-8-yl)benzoate d'éthyle (**41m**)



C₂₁H₁₉N₅O₂
M. W. : 373,41 g.mol⁻¹
Solide blanc

41m

Le couplage est réalisé avec le 4-iodobenzoate d'éthyle **40m** (15 min de réaction). Le composé **41m** est isolé avec un rendement de 20 % (33 mg, 0.089 mmol).

R_f 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 172-174 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 7.21 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.19 (s, 2H, NH), 5.42 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, *J* = 7.1Hz), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 165.8, 155.5, 153.2, 152.0, 150.5, 136.1, 133.6, 131.9, 130.0 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.0, 126.5 (2C), 119.4, 61.4, 47.1, 14.3.

MS (ESI⁺) m/z: 374 [M+H]⁺.

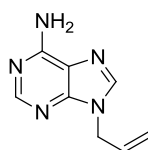
IR (cm⁻¹): 3310, 3165, 1712, 1660, 1603, 1448, 1409, 1366, 1349, 1330, 1271, 1175, 1018, 868, 802.

Anal. Calcd for C₂₁H₁₉N₅O₂ (373.15): C 67.55, H 5.13, N 18.76; found: C 67.62, H 5.16, N 18.83.

Mode opératoire général pour la synthèse des adénines N₉-alkylées 47a-d

Les adénines **47a-d** ont été synthétisées conformément à la méthode décrite par l'équipe de Soltani Rad.²¹⁴ Ainsi, l'adénine commerciale **38** (1 equiv) est mise à réagir avec l'alcool correspondant (1 equiv) en présence de *N*-(p-toluènesulfonyl)imidazole TsIm²¹⁵ (1.2 equiv), de NEt₃ (1 equiv), de K₂CO₃ (1 equiv) dans le DMF (C ≈ 0.33 M) au reflux. Après contrôle de la complétion, le DMF est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 à 95/5).

9-allyl-9H-purin-6-amine (47a)



47a

C₈H₉N₅
M. W. : 175,19 g.mol⁻¹
Solide blanc cassé

L'allyladénine **47a** est obtenue par réaction avec l'alcool allylique (2 h de réaction). Le rendement en allylation est de 18 % (320 mg, 1.83 mmol).

R_f 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

m.p.: 140-142 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (s, 2H, NH), 6.06 (ddt, 1H, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.4 Hz), 5.18 (ddt, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.4 Hz), 5.03 (ddt, 1H, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 1.4 Hz), 4.78 (dt, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 1.4 Hz).

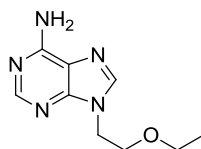
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 156.0, 152.5, 149.4, 140.7, 133.4, 118.6, 117.4, 44.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 176 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3339, 2921, 2835, 2359, 2341, 2325, 1650, 1419, 1268, 1023, 735.

Anal. Calcd for C₈H₉N₅ (175.09): C 54.85, H 5.18, N 39.98; found: C 54.91, H 5.21, N 40.09.

9-(2-éthoxyéthyl)-9H-purin-6-amine (47b)



47b

C₉H₁₃N₅O
M. W. : 207,23 g.mol⁻¹
Solide blanc cassé

La 9-(2-éthoxyéthyl)adénine **47b** est obtenue par réaction avec le 2-éthoxyéthanol (2 h de réaction). Le rendement en alkylation est de 72 % (2.98 g, 14.38 mmol).

R_f 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

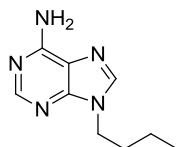
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 2H, NH), 4.28 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.72 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.42 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.03 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 155.9, 152.3, 149.5, 118.6, 67.6, 65.3, 42.8, 14.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 208 [M+H]⁺.

En accord avec la littérature.²¹⁴

9-butyl-9*H*-purin-6-amine (**47c**)



47c

C₉H₁₃N₅
M. W. : 191,23 g.mol⁻¹
Solide blanc cassé

La 9-butyladénine **47c** est obtenue par réaction avec le *n*-butanol (2 h de réaction). Le rendement en alkylation est de 52 % (990 mg, 5.18 mmol).

R_f 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 115-117 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (s, 2H, NH), 4.13 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.98-1.54 (m, 2H), 1.39-1.05 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

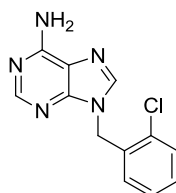
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 155.9, 152.3, 149.5, 118.7, 42.6, 31.4, 19.3, 13.4.

MS (ESI⁺) *m/z*: 192 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3132, 2359, 2341, 2327, 1681, 1674, 1604, 1416, 1265, 734.

Anal. Calcd for C₉H₁₃N₅ (191.12): C 56.53, H 6.85, N 36.62; found: C 56.62, H 6.90, N 36.65.

9-(2-chlorobenzyl)-9*H*-purin-6-amine (**47d**)



47d

C₁₂H₁₀ClN₅
M. W. : 259,69 g.mol⁻¹
Solide blanc

La 2-chlorobenzyladénine **47d** est obtenue par réaction avec l'alcool 2-chlorobenzyle (2 h de réaction). Le rendement en benzylation est de 53 % (2.76 g, 10,6 mmol).

R_f 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

m.p.: 259-261 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 2H, NH), 6.98 (m, 1H), 5.46 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 156.0, 152.6, 149.5, 134.0, 131.8, 129.5, 129.4, 129.1, 127.5, 118.5, 44.1.

MS (ESI⁺) m/z: 260 [M+H]⁺, 262 [M+2+H]⁺.

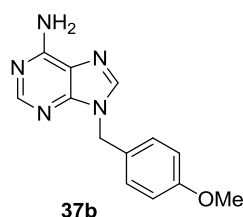
IR (cm⁻¹): 3078, 2361, 1678, 1602, 1574, 1474, 1416, 1306, 1242, 1142, 1081, 1050, 751.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₀ClN₅ (259.06): C 55.50, H 3.88, N 26.97; found: C 55.56, H 3.92, N 27.03.

Synthèse des autres purines 37b-d

Les benzylpurines **37b-d** ont été obtenues par alkylation classique de la purine correspondante. Le mode opératoire est le même que celui décrit précédemment pour la 9-benzyladénine **37a**. La purine commerciale (1 equiv) est mise à réagir avec l'halogénure de benzyle (1.5 equiv) en présence de K₂CO₃ (3.3 equiv) et d'une quantité catalytique de TBAI dans le DMF (si non indiqué) (C ≈ 0.2 M) à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation sous pression réduite du solvant, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice.

9-(4-méthoxybenzyl)-9H-purin-6-amine (37b)



C₁₃H₁₃N₅O
M. W. : 255,28 g.mol⁻¹
Solide blanc

La *p*-méthoxybenzyladénine **37b** est obtenue par réaction entre l'adénine **38** et le chlorure de *p*-méthoxybenzyle. Le rendement en benzylation est de 66 % (336 mg, 1.32 mmol).

R_f 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

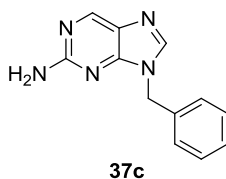
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 2H, NH), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 158.9, 154.8, 153.6, 151.1, 149.2, 129.2 (2C), 128.9, 118.6, 114.0 (2C), 44.1.

MS (ESI⁺) m/z: 256 [M+H]⁺, 278 [M+Na]⁺.

En accord avec la littérature.²¹⁴

9-benzyl-9H-purin-2-amine (**37c**)



37c

$C_{12}H_{11}N_5$
M. W. : 225,25 g.mol⁻¹
Solide jaune clair

La 2-amino-9-benzylpurine **37c** est obtenue par réaction entre la 2-aminopurine et le bromure de benzyle. Le rendement en benzylation est de 17 % (155 mg, 0.688 mmol).

R_f 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

m.p.: 179-181 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.52 (s, 2H, NH), 5.29 (s, 2H).

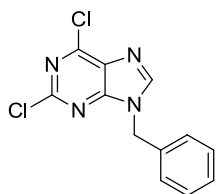
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 160.6, 152.9, 149.0, 142.6, 136.9, 128.6 (2C), 127.5, 127.0 (2C), 126.6, 45.3.

MS (ESI⁺) m/z: 226 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3463, 3279, 3131, 2924, 1609, 1576, 1516, 1460, 1423, 1363, 1296, 1259, 1211, 1168, 1027, 973, 951, 848, 790.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₁N₅ (225.25): C 63.99, H 4.92, N 31.09; found: C 64.05, H 4.95, N 31.15.

9-benzyl-2,6-dichloro-9H-purine (**37d**)



37d

$C_{12}H_8Cl_2N_4$
M. W. : 279,12 g.mol⁻¹
Solide blanc

La 9-benzyl-2,6-dichloropurine **37d** est obtenue par réaction entre la 2,6-dichloropurine et le bromure de benzyle (dans le THF). Le rendement en benzylation est de 63 % (2.63 g, 9.43 mmol).

R_f 0.46 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 151-153 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.05 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 5.41 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 153.3, 152.0, 134.1, 130.8, 129.5 (2C), 129.2, 128.2 (2C), 48.2.

MS (ESI⁺) m/z: 279 [M+H]⁺, 281 [M+2+H]⁺.

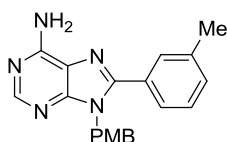
IR (cm⁻¹): 2359, 2342, 2326, 1595, 1556, 1353, 1232, 1151, 880, 718.

Anal. Calcd for $C_{12}H_8Cl_2N_4$ (278.01): C 51.64, H 2.89, N 20.07; found: C 51.71, H 2.96, N 20.11.

Mode opératoire général pour l'arylation directe avec les chlorures d'aryle

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le $Pd(OH)_2/C$ (5% mol), le CuI (1 equiv), la purine **37** ou **47** (1 equiv, 0.444 mmole), le chlorure d'aryle **44** correspondant (1.5 equiv), le Cs_2CO_3 (2 equiv) et la NMP (C = 0.15 M, soit 6mL/mmmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 160 °C pendant 16 h (si temps non indiqué). Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant ($CH_2Cl_2/MeOH$: 7/3). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice (gradient $CH_2Cl_2/MeOH$, 99/1, 98/2, 97/3).

9-(4-méthoxybenzyl)-8-(*m*-tolyl)-9*H*-purin-6-amine (48a**)**



$C_{20}H_{19}N_5O$
M. W. : 345,40 g.mol⁻¹
Solide beige

48a

Le couplage est réalisé avec le 3-chlorotoluène **44b** (4 h de réaction). Le composé **48a** est obtenu avec un rendement de 94 % (144 mg, 0.417 mmol).

R_f 0.45 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 9/1).

m.p.: 157-159 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ , ppm): 8.36 (bs, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.17 (s, 2H, NH), 6.94 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.40 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

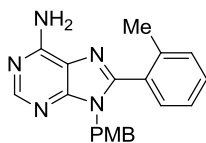
^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, δ , ppm): 158.2, 137.4, 129.9, 129.5, 129.0, 128.6, 128.0, 127.5 (2C), 125.4, 113.6 (2C), 54.7, 45.3, 20.3.

MS (ESI^+) m/z : 346 $[M+H]^+$.

IR (cm^{-1}): 3321, 3139, 1664, 1647, 1597, 1565, 1513, 1302, 1246, 1178, 1030, 846.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}N_5O$ (345.16): C, 69.55, H 5.54, N 20.28; found: C, 69.62, H 5.74, N 20.32.

9-(4-méthoxybenzyl)-8-(*o*-tolyl)-9*H*-purin-6-amine (**48b**)



$C_{20}H_{19}N_5O$
M. W. : 345,40 g.mol⁻¹
Solide beige

48b

Le couplage est réalisé avec le 2-chlorotoluène **44c**. Le composé **48b** est isolé avec un rendement de 93 % (143 mg, 0.413 mmol).

R_f 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

m.p.: 238-240 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 8.44 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 6.85 (d, 2H, J = 8.6Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.5Hz), 5.93 (s, 2H, NH), 5.15 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

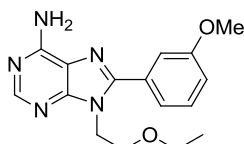
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 159.2, 155.1, 152.8, 151.0, 150.9, 138.3, 130.6, 130.3, 130.0, 129.4, 129.2 (2C), 128.2, 125.8, 119.0, 113.8 (2C), 55.2, 46.0, 19.4.

MS (ESI⁺) m/z : 346 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3313, 1638, 1611, 1584, 1480, 1335, 1301, 1243, 1182, 1035, 779, 735, 657.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₉N₅O (345.16): C 69.55, H 5.54, N 20.28; found: C 69.70, H 5.72, N 20.31.

9-(2-éthoxyéthyl)-8-(3-méthoxyphényl)-9*H*-purin-6-amine (**48c**)



$C_{16}H_{19}N_5O_2$
M. W. : 313,35 g.mol⁻¹
Solide blanc

48c

Le couplage est réalisé avec le 3-chloroanisole **44e**. Le composé **48c** est obtenu avec un rendement de 77 % (107 mg, 0.342 mmol).

R_f 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 139-141 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 8.34 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.26 (s, 2H, NH), 4.42 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.86 (m, 5H), 3.37 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.05 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

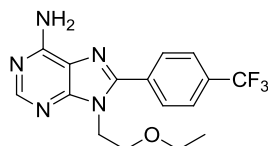
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 159.7, 155.3, 152.5, 151.8, 151.5, 130.9, 129.8, 121.9, 119.3, 116.2, 114.9, 68.0, 66.6, 55.4, 44.0, 14.9.

MS (ESI⁺) m/z : 314 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3308, 3119, 2931, 1661, 1594, 1572, 1479, 1350, 1322, 1257, 1219, 1116, 1023, 883, 787.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₉N₅O₂ (313.15): C 61.33, H 6.11, N 22.35; found: C 61.61, H 6.24, N 22.67.

9-(2-éthoxyéthyl)-8-(4-(trifluorométhyl)phényl)-9H-purin-6-amine (**48g**)



C₁₆H₁₆F₃N₅O
M. W. : 351,33 g.mol⁻¹
Solide blanc

48g

Le couplage est réalisé avec le 1-chloro-4-(trifluorométhyl)benzène **44j**. Le composé **48g** est obtenu avec un rendement de 64 % (100 mg, 0.284 mmol).

R_f 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 170-172 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, *J* = 8.0Hz), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.1Hz), 6.17 (s, 2H, NH), 4.41 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 3.89 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 3.38 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz).

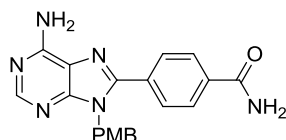
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 152.9, 151.6, 150.6, 133.4, 131.8 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.2 (2C), 125.6 (2C), 123.8 (q, *J* = 272.4 Hz), 119.5, 68.1, 66.7, 44.3, 14.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 352 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3381, 3156, 2893, 2204, 1645, 1599, 1582, 1462, 1411, 1323, 1169, 1119, 1070, 1019, 899, 854, 839.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆F₃N₅O (351.13): C 54.70, H 4.59, N 19.93; found: C 54.81, H 4.63, N 20.10.

4-(6-amino-9-(4-méthoxybenzyl)-9H-purin-8-yl)benzamide (**48h**)



C₂₀H₁₈N₆O₂
M. W. : 374,40 g.mol⁻¹
Solide blanc

48h

Le couplage est réalisé avec le 4-chlorobenzonitrile **44k**. Le composé **48h** est obtenu avec un rendement de 77 % (128 mg, 0.342 mmol).

R_f 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 173-175 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm): 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H, CONH), 8.00 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (s, 1H, CONH), 7.41 (s, 2H, NH), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.46 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

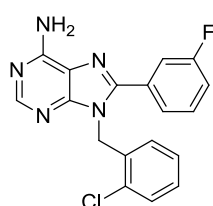
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm): 167.1, 158.4, 155.8, 152.9, 151.3, 148.9, 135.0, 132.3, 128.7, 128.5 (2C), 127.7 (4C), 118.6, 114.0 (2C), 54.9, 45.6.

MS (ESI^+) m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 3314, 3139, 2918, 2187, 1640, 1600, 1513, 1459, 1330, 1288, 1247, 1177, 1030, 862, 722.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ (374.15): C 64.16, H 4.85, N 22.45; found: C 64.21, H 4.99, N 22.52.

9-(2-chlorobenzyl)-8-(3-fluorophényl)-9H-purin-6-amine (**48i**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5$
M. W. : 353,78 g.mol^{-1}
Solide blanc

48i

Le couplage est réalisé avec le 3-chlorofluorobenzène **44i** (24 h de réaction). Le composé **48k** est isolé avec un rendement de 54 % (85 mg, 0.240 mmol).

R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

m.p.: 198-200 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.39 (s, 1H), 7.30 (m, 7H), 6.74 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.27 (s, 2H, NH), 5.58 (s, 2H).

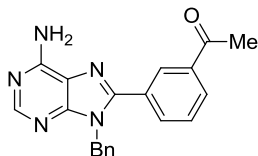
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 162.7 (d, $J = 248.1$ Hz), 155.5, 153.4, 152.0, 150.1, 133.6, 132.0, 131.2 (d, $J = 8.1$ Hz), 130.7 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.8, 129.1, 127.4, 127.0, 124.2, 119.3, 117.4 (d, $J = 21.1$ Hz), 116.0 (d, $J = 23.4$ Hz), 44.9.

MS (ESI^+) m/z : 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 3315, 3140, 2188, 2066, 1656, 1595, 1586, 1458, 1373, 1348, 1323, 1299, 1202, 1051, 886, 881.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5$ (353.08): C 61.11, H 3.70, N 19.80; found: C 61.22, H 3.83, N 19.98.

1-(3-(6-amino-9-benzyl-9H-purin-8-yl)phényl)éthanone (**48j**)



$C_{20}H_{17}N_5O$
M. W. : 343,38 g.mol⁻¹
Solide beige

48j

Le couplage est réalisé avec la 3-chloroacétophénone **44m** (32 h de réaction). Le composé **48j** est obtenu avec un rendement de 62 % (95 mg, 0.275 mmol).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 169-171 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 6.05 (s, 2H, NH), 5.50 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

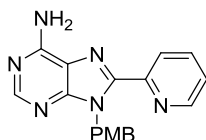
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 197.0, 155.4, 153.3, 152.1, 150.5, 137.5, 136.2, 133.4, 130.1, 129.7, 129.3, 129.0 (3C), 128.0, 126.4 (2C), 119.4, 47.0, 26.4.

MS (ESI⁺) *m/z*: 344 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3832, 3464, 3382, 3303, 3113, 2204, 1663, 1591, 1575, 1495, 1448, 1407, 1357, 1329, 1283, 1237, 1013, 955, 846, 816, 721, 692.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇N₅O (343.14): C 69.96, H 4.99, N 20.40; found: C 70.12, H 5.13, N 20.61.

9-(4-méthoxybenzyl)-8-(pyridin-2-yl)-9H-purin-6-amine (**48l**)



$C_{18}H_{16}N_6O$
M. W. : 332,36 g.mol⁻¹
Solide beige

48l

Le couplage est réalisé avec le 2-chloropyridine **44o** (4 h de réaction). Le composé **48l** est isolé avec un rendement de 55 % (81 mg, 0.244 mmol).

R_f 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 173-175 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.69 (brd, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.78 (td, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.9 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.08 (s, 2H), 5.94 (s, 2H, NH), 3.70 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 158.9, 155.4, 153.4, 152.3, 150.0, 148.7, 147.9, 136.8, 129.7, 129.2 (2C), 124.1, 123.9, 119.4, 113.7 (2C), 55.1, 46.9.

MS (ESI⁺) m/z: 333 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3354, 3105, 2926, 2204, 2150, 1656, 1592, 1586, 1504, 1500, 1462, 1427, 1336, 1300, 1286, 1253, 1175, 1096, 1035, 818, 794.

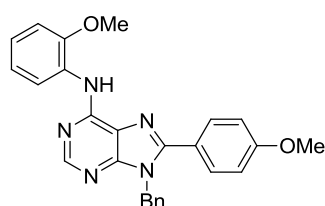
Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₆O (332.14): C 65.05, H 4.85, N 25.29; found: C 65.18, H 4.98, N 25.37.

Mode opératoire général pour la N-arylation des 8-aryladénines

41 et 48

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le Pd(OH)₂/C (5% mol), le Xantphos (10 % mol), l'adénine **41** ou **48** (1 equiv), l'halogénure d'aryle **40** correspondant (1.05 equiv), le Cs₂CO₃ (2 equiv) et la NMP (C = 0.15 M, soit 6mL/mmol). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 160 °C pendant 16 h. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (AcOEt). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice.

9-benzyl-N-(2-méthoxyphényl)-8-(4-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine **(49a)**



C₂₆H₂₃N₅O₂
M. W. : 437,49 g.mol⁻¹
Solide blanc

49a

Le couplage est réalisé entre l'adénine **41a** et le 2-iodoanisole **40j**. Le composé **49a** est obtenu avec un rendement de 60 % (117 mg, 0.266 mmol).

R_f 0.30 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 188-190 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.80 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.29 (m, 3H), 7.08 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

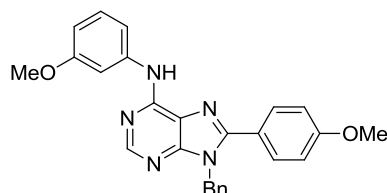
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 161.1, 152.5, 151.7, 151.6, 151.4, 148.5, 136.5, 130.6 (2C), 128.9 (2C), 128.5, 127.7, 126.5 (2C), 122.6, 121.9, 120.8, 120.6, 120.0, 114.3 (2C), 110.0, 55.6, 55.4, 46.9.

MS (ESI⁺) m/z: 438 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3406, 3027, 2944, 2840, 1610, 1577, 1522, 1482, 1453, 1423, 1375, 1353, 1330, 1312, 1292, 1255, 1180, 1168, 1105, 1049, 1024, 831.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₃N₅O₂ (437.19): C 71.38, H 5.30, N 16.01; found: C 71.57, H 5.43, N 16.21.

**9-benzyl-N-(3-méthoxyphényl)-8-(4-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine
(49b)**



C₂₆H₂₃N₅O₂
M. W. : 437,49 g.mol⁻¹
Solide beige

49b

Le couplage est réalisé entre l'adénine **41a** et le 3-iodoanisole **40i**. Le composé **49a** est obtenu avec un rendement de 58 % (113 mg, 0.258 mmol).

R_f 0.29 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 148-150 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.34 (m, 5H), 7.14 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 5.54 (s, 2H), 3.90 (s, 6H).

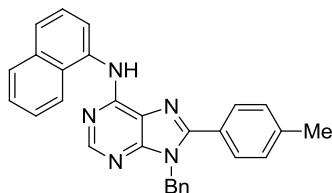
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 161.3, 160.2, 152.6, 151.9, 151.6, 151.5, 140.1, 136.4, 130.6 (2C), 129.7, 128.9 (2C), 127.8, 126.6 (2C), 121.6, 120.0, 114.4 (2C), 112.4, 108.8, 106.1, 55.4, 55.3, 47.0.

MS (ESI⁺) m/z: 438 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3396, 2920, 1626, 1608, 1578, 1536, 1495, 1470, 1455, 1420, 1380, 1357, 1336, 1306, 1280, 1256, 1198, 1175, 1157, 1116, 1078, 1029, 981, 956, 934, 844, 822, 791, 777, 734.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₃N₅O₂ (437.19): C 71.38, H 5.30, N 16.01; found: C 71.65, H 5.43, N 16.21.

9-benzyl-N-(naphthalén-1-yl)-8-(*p*-tolyl)-9*H*-purin-6-amine (**49c**)



$C_{29}H_{23}N_5$
M. W. : 441,53 g.mol⁻¹
Solide blanc

49c

Le couplage est réalisé entre l'adénine **41b** et le 1-bromonaphtalène **40e**. Le composé **49c** est isolé avec un rendement de 61 % (95 mg, 0.215 mmol).

R_f 0.55 (*c*-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 172-174 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.54 (m, 5H), 7.29 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 5.52 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

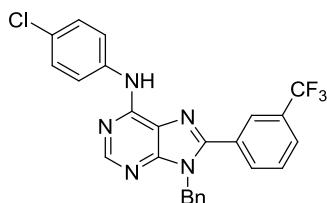
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 153.0, 152.9, 152.1, 151.7, 140.5, 136.4, 134.4, 133.2, 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 128.2, 127.8, 126.6 (2C), 126.5, 126.1, 126.0, 125.7, 125.5, 121.7, 121.1, 120.2, 47.0, 21.4.

MS (ESI⁺) *m/z*: 442 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3751, 3559, 3427, 3028, 2356, 1631, 1608, 1593, 1573, 1536, 1502, 1471, 1407, 1374, 1358, 1327, 1275, 1185, 1114, 1094, 1031, 977, 827, 789, 772, 724, 693.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃N₅ (441.20): C 78.89, H 5.25, N 15.86; found: C 79.01, H 5.43, N 15.89.

9-benzyl-N-(4-chlorophényl)-8-(3-(trifluorométhyl)phényl)-9*H*-purin-6-amine (**49d**)



$C_{25}H_{17}ClF_3N_5$
M. W. : 479,88 g.mol⁻¹
Solide blanc

49d

Le couplage est réalisé entre l'adénine **41h** et le 1-chloro-4-iodobenzène **40o**. Le composé **49d** est isolé avec un rendement de 87 % (115 mg, 0.240 mmol).

R_f 0.48 (*c*-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 162-164 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.62 (s, 1H), 7.83 (m, 6H), 7.59 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.31 (m, 5H), 7.11 (m, 2H), 5.52 (s, 2H).

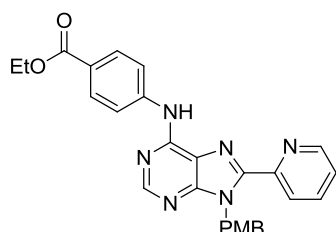
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 153.2, 151.8, 151.7, 150.2, 137.3, 135.9, 132.2, 131.5 (q, $J = 32.9$ Hz), 129.5, 129.0 (2C), 129.0 (2C), 128.4, 128.1, 127.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 126.6 (2C), 126.1 (d, $J = 3.5$ Hz), 123.5 (q, $J = 272.8$ Hz), 121.7, 121.4 (2C), 120.1, 47.2.

MS (ESI $^+$) m/z: 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 482 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 3392, 3037, 2205, 1965, 1621, 1579, 1526, 1492, 1476, 1383, 1352, 1323, 1298, 1248, 1163, 1136, 1088, 1071, 1038, 910, 846, 822, 797.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5$ (479.11): C 62.57, H 3.57, N 14.59; found: C 62.60, H 3.63, N 14.60.

4-(9-(4-méthoxybenzyl)-8-(pyridin-2-yl)-9H-purin-6-yl)aminobenzoate d'éthyle (**49e**)



$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$
M. W. : 480,52 g.mol $^{-1}$
Solide beige

49e

Le couplage est réalisé entre l'adénine **48l** et le 4-iodobenzoate d'éthyle **40m**. Le composé **49e** est isolé avec un rendement de 44 % (55 mg, 0.114 mmol).

R_f 0.16 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 171-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.71 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (m, 1H), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.73 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.12 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

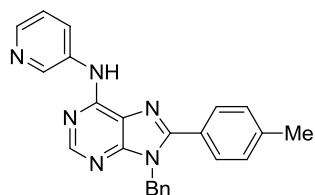
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 166.2, 158.9, 152.9, 152.1, 151.4, 149.7, 148.7, 148.3, 143.1, 136.8, 130.8 (2C), 129.4, 129.2 (2C), 124.6, 124.3, 124.0, 120.4, 118.7 (2C), 113.7 (2C), 60.7, 55.1, 47.0, 14.3.

MS (ESI $^+$) m/z: 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 3568, 3411, 2985, 1703, 1624, 1607, 1578, 1512, 1462, 1421, 1404, 1379, 1339, 1274, 1240, 1189, 1174, 1103, 1030, 938, 901, 852, 823, 793, 766.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$ (480.19): C 67.49, H 5.03, N 17.49; found: C 67.60, H 5.13, N 17.51.

9-benzyl-N-(pyridin-3-yl)-8-(p-tolyl)-9H-purin-6-amine (49f)



$C_{24}H_{20}N_6$
M. W. : 392,46 g.mol⁻¹
Solide blanc

49f

Le couplage est réalisé entre l'adénine **41b** et la 3-iodopyridine **40p**. Le composé **49f** est obtenu avec un rendement de 66 % (101 mg, 0.255 mmol).

R_f 0.21 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 200-202 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.94 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.32 (m, 6H), 7.10 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

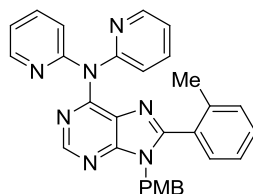
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 152.5, 152.4, 151.8, 151.4, 143.9, 141.3, 140.8, 136.2, 136.0, 129.6 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 127.9, 127.1, 126.6 (2C), 126.3, 123.6, 120.2, 47.1, 21.4.

MS (ESI⁺) m/z: 393 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3030, 2785, 2372, 1633, 1576, 1533, 1479, 1457, 1413, 1377, 1326, 1290, 1031, 1023, 824, 794, 727, 696, 615.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₀N₆ (392.17): C 73.45, H 5.14, N 21.41; found: C 73.63, H 5.25, N 21.87.

9-(4-méthoxybenzyl)-N,N-di(pyridin-2-yl)-8-(o-tolyl)-9H-purin-6-amine (49g)



$C_{30}H_{25}N_7O$
M. W. : 499,57 g.mol⁻¹
Solide marron clair

49g

Le couplage est réalisé entre l'adénine **48b** et la 2-bromopyridine **40n**. Le composé **49g** est isolé avec un rendement de 60 % (94 mg, 0.211 mmol).

R_f 0.36 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 92-94 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.71 (s, 1H), 8.39 (brs, 2H), 7.68 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.23 (m, 8H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 5.22 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

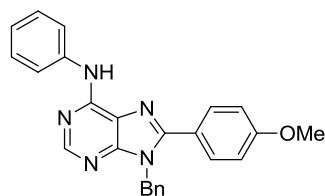
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 159.1, 156.2, 153.6, 153.3, 152.0, 151.9, 148.7, 138.7, 137.7 (2C), 130.6, 130.0, 129.7, 129.2 (3C), 129.0, 128.1, 125.3, 124.1, 120.6, 120.3, 113.8 (4C), 55.2, 46.1, 19.6.

MS (ESI $^+$) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 2361, 1611, 1563, 1513, 1470, 1427, 1336, 1304, 1281, 1249, 1177, 1091, 1033, 908, 850.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ (499.21): C 72.13, H 5.04, N 19.63; found: C 72.35, H 5.23, N 19.91.

9-benzyl-8-(4-méthoxyphényl)-*N*-phényl-9*H*-purin-6-amine (**49ab**)



$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$
M. W. : 407,47 g.mol^{-1}
Solide blanc

49ab

49ab est le produit de couplage secondaire observé lors des réactions en vue de la synthèse des molécules **49a** et **49b** (comme expliqué p. 24-25).

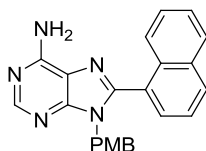
R_f 0.39 (*c*-Hexane/AcOEt : 3/7).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.57 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.98 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 161.4, 152.8, 152.0, 151.9, 151.7, 139.1, 136.6, 130.7 (2C), 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.0, 126.7 (2C), 123.5, 121.9, 120.3 (2C), 120.2, 114.5 (2C), 55.6, 47.2.

MS (ESI $^+$) m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-(4-méthoxybenzyl)-8-(naphthalén-1-yl)-9*H*-purin-6-amine (**48p**)



$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$
M. W. : 381,43 g.mol^{-1}
Solide beige

48p

Le composé **48p** a été obtenu selon le même mode opératoire que le produit **41e** (voir plus haut), en substituant l'adénine **37a** par la **37b**. Il est isolé avec un rendement de 92 % (156 mg, 0.408 mmol).

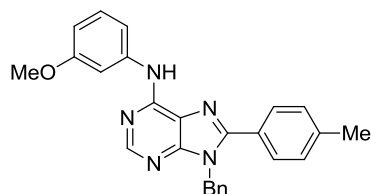
R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.61-7.34 (m, 5H), 6.71 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.57 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.97 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 159.2, 155.3, 151.3, 139.7, 133.6, 132.1, 130.9, 129.2 (3C), 129.0, 128.6, 128.3, 127.5, 127.3, 126.7, 125.0 (2C), 113.9 (3C), 55.3, 46.6.

$\text{MS (ESI}^+) \text{ m/z}$: 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-benzyl-*N*-(3-méthoxyphényl)-8-(*p*-tolyl)-9*H*-purin-6-amine (**49j**)



$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$
M. W. : 421,49 g.mol⁻¹
Solide blanc

49j

Les 2 arylations successives ont été réalisées dans le même pot en respectant les modes opératoires décrits précédemment. Ainsi, dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (5% mol), le CuI (1 equiv), l'adénine **37a** (1 equiv, 100 mg soit 0.444 mmole), le 4-chlorotoluène (1.5 equiv), le Cs_2CO_3 (2 equiv) et la NMP ($\text{C} = 0.15$ M, soit 6mL/mmmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 160 °C pendant 4 h. Le milieu réactionnel est refroidi et une solution de 3-iodoanisole (1.05 equiv) et de Xantphos (10 mol%) dans la NMP (0.5 mL) est ajoutée à travers la capsule. Le tube est de nouveau chauffé à 160 °C pendant 16 h. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (AcOEt). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice. Le composé **49j** est obtenu avec un rendement de 49 % sur les 2 étapes (92 mg, 0.218 mmol).

R_f 0.27 ($c\text{-Hexane}/\text{AcOEt}$: 3/7).

m.p.: 112-114 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8.58 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (m, 7H), 7.1 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 160.1, 152.7, 151.8, 151.5, 151.2, 140.8, 140.1, 138.8, 136.2, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8 (2C), 127.9, 126.6 (2C), 126.2, 123.4, 120.3, 112.5, 109.0, 106.1, 55.3, 47.0, 21.4.

$\text{MS (ESI}^+) \text{ m/z}$: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

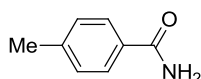
$\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 3376, 1721, 1691, 1603, 1515, 1390, 1250, 1221, 1192, 1022, 996, 941, 889, 826.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}N_5O$ (421.19): C 74.09, H 5.50, N 16.62; found: C 74.26, H 5.43, N 16.51.

Mode opératoire général pour l'hydratation des nitriles aromatiques 50 (+ 44h et 40f)

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le nitrile correspondant (1 equiv, 1 mmole), le CS_2CO_3 (1.5 equiv) et la Pyrrolidinone (C = 0.5 M, soit 2mL/mmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 130 °C pendant 2 h (si temps non indiqué). Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant ($CH_2Cl_2/MeOH$: 7/3). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice.

4-méthylbenzamide (51a)



C_8H_9NO
M. W. : 135,16 g.mol⁻¹
Solide beige

51a

L'hydratation est réalisée sur le *p*-tolunitrile **50a** (3 equiv de CS_2CO_3 et 4 h de réaction). Le composé **51a** est isolé avec un rendement de 69 % (93 mg, 0.69 mmol).

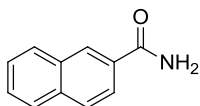
R_f 0.21 (Et_2O).

m.p.: 159-161 °C.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, δ , ppm): 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 2.34 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$, δ , ppm): 167.8, 141.0, 131.5, 128.7 (2C), 127.5 (2C), 20.9.

2-naphthamide (51b)



$C_{11}H_9NO$
M. W. : 171,20 g.mol⁻¹
Solide blanc

51b

L'hydratation est réalisée sur le 2-naphtonitrile **50b**. Le composé **51b** est isolé avec un rendement de 88 % (151 mg, 0.88 mmol).

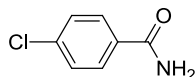
R_f 0.23 (Et₂O).

m.p.: 196-198 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 4H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 167.9, 134.1, 132.1, 131.6, 128.8, 127.8, 127.7, 127.5 (2C), 126.6, 124.4.

4-chlorobenzamide (**51c**)



C₇H₆ClNO
M. W. : 155,58 g.mol⁻¹
Solide blanc

51c

L'hydratation est réalisée sur le 4-chlorobenzonitrile **44h**. Le composé **51c** est isolé avec un rendement de 87 % (135 mg, 0.87 mmol).

R_f 0.22 (Et₂O).

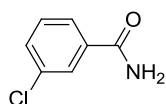
m.p.: 179-181 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.46 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.8, 136.1, 133.0, 129.4 (2C), 128.3 (2C).

En accord avec la littérature.²²³

3-chlorobenzamide (**51d**)



C₇H₆ClNO
M. W. : 155,58 g.mol⁻¹
Solide blanc

51d

L'hydratation est réalisée sur le 3-chlorobenzonitrile **50c**. Le composé **51d** est isolé avec un rendement de 83 % (129 mg, 0.83 mmol).

R_f 0.34 (Et₂O).

m.p.: 136-138 °C.

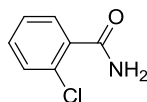
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.67-7.37 (m, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.4, 136.3, 133.1, 131.1, 130.3, 127.3, 126.2.

²²³ Van Baelen G., Maes B. U. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5604-5619.

En accord avec la littérature.²²³

2-chlorobenzamide (**51e**)



51e

C_7H_6ClNO
M. W. : 155,58 g.mol⁻¹
Solide blanc

L'hydratation est réalisée sur le 3-chlorobenzonitrile **50d**. Le composé **51e** est isolé avec un rendement de 65 % (101 mg, 0.65 mmol).

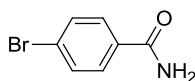
R_f 0.29 (Et₂O).

m.p.: 142-144 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 4H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 168.1, 137.1, 130.5, 129.6, 129.6, 128.6, 127.0.

4-bromobenzamide (**51f**)



51f

C_7H_6BrNO
M. W. : 200,03 g.mol⁻¹
Solide blanc

L'hydratation est réalisée sur le 4-bromobenzonitrile **40f**. Le composé **51f** est obtenu avec un rendement de 85 % (170 mg, 0.85 mmol).

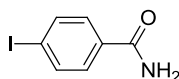
R_f 0.22 (Et₂O).

m.p.: 193-195 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.45 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.9, 133.4, 131.2 (2C), 129.6 (2C), 125.0.

4-iodobenzamide (**51g**)



51g

C_7H_6INO
M. W. : 247,03 g.mol⁻¹
Solide blanc

L'hydratation est réalisée sur le 4-iodobenzonitrile **50e**. Le composé **51g** est isolé avec un rendement de 77 % (190 mg, 0.77 mmol).

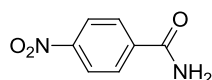
R_f 0.23 (Et₂O).

m.p.: 211-213 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.41 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 167.2, 137.1 (2C), 133.7, 129.5 (2C), 98.9.

4-nitrobenzamide (**51h**)



C₇H₆N₂O₃
M. W. : 166,13 g.mol⁻¹
Solide jaune

51h

L'hydratation est réalisée sur le 4-iodobenzonitrile **50f**. Le composé **51h** est isolé avec un rendement de 61 % (101 mg, 0.61 mmol).

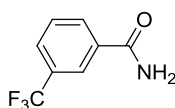
R_f 0.63 (Et₂O).

m.p.: 197-199 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 7.37 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.60 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.11 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 153.0, 133.4 (2C), 120.6, 113.4 (2C), 95.5.

3-(trifluorométhyl)benzamide (**51i**)



C₈H₆F₃NO
M. W. : 189,13 g.mol⁻¹
Solide beige

51i

L'hydratation est réalisée sur le 3-(trifluorométhyl)benzonitrile **50g**. Le composé **51i** est obtenu avec un rendement de 95 % (180 mg, 0.95 mmol).

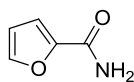
R_f 0.33 (Et₂O).

m.p.: 121-123 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.38-8.05 (m, 3H), 7.90 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.71 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.62 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.3, 135.2, 134.3, 131.5, 129.6, 127.8 (d, *J* = 3.2 Hz), 127.6 (q, *J* = 262.5 Hz), 124.1 (d, *J* = 3.6 Hz).

furanne-2-carboxamide (**51j**)



$C_5H_5NO_2$
M. W. : 111,10 g.mol⁻¹
Solide beige

51j

L'hydratation est réalisée sur le furanne-2-carbonitrile **50h**. Le composé **51j** est isolé avec un rendement de 93 % (103 mg, 0.93 mmol).

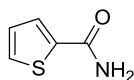
R_f 0.30 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 140-142 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17-6.96 (m, 1H), 6.74-6.47 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 159.4, 148.1, 145.0, 113.6, 111.8.

thiophène-2-carboxamide (**51k**)



C_5H_5NOS
M. W. : 127,16 g.mol⁻¹
Solide beige

51k

L'hydratation est réalisée sur le thiophène-2-carbonitrile **50i**. Le composé **51k** est isolé avec un rendement de 99 % (126 mg, 0.99 mmol).

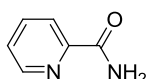
R_f 0.40 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 179-181 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 7.96 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 162.9, 140.3, 131.0, 128.6, 127.9.

picolinamide (**51l**)



$C_6H_6N_2O$
M. W. : 122,12 g.mol⁻¹
Solide beige

51l

L'hydratation est réalisée sur le picolinonitrile **50j**. Le composé **51l** est isolé avec un rendement de 86 % (105 mg, 0.86 mmol).

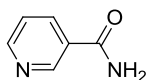
R_f 0.24 (Et₂O).

m.p.: 103-105 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.75-8.52 (m, 1H), 8.32-7.80 (m, 3H), 7.82-7.25 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.0, 150.3, 148.4, 137.6, 126.4, 121.9.

nicotinamide (**51m**)



C₆H₆N₂O
M. W. : 122,12 g.mol⁻¹
Solide blanc

51m

L'hydratation est réalisée sur le nicotinonitrile **50k**. Le composé **51m** est obtenu avec un rendement de 75 % (92 mg, 0.75 mmol).

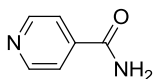
R_f 0.1 (AcOEt).

m.p.: 130-132 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.4, 151.9, 148.6, 135.1, 129.6, 123.4.

isonicotinamide (**51n**)



C₆H₆N₂O
M. W. : 122,12 g.mol⁻¹
Solide blanc

51n

L'hydratation est réalisée sur le isonicotinonitrile **50l**. Le composé **51n** est obtenu avec un rendement de 77 % (94 mg, 0.77 mmol).

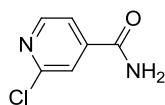
R_f 0.14 (AcOEt).

m.p.: 158-160 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.71 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 166.3, 150.2 (2C), 141.3, 121.4 (2C).

2-chloroisonicotinamide (**51o**)



$\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$
M. W. : 156,57 g.mol⁻¹
Solide blanc

51o

L'hydratation est réalisée sur le 2-chloroisonicotinonitrile **50m**. Le composé **51o** est obtenu avec un rendement de 48 % (75 mg, 0.48 mmol).

R_f 0.44 (AcOEt).

m.p.: 202-204 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 8.56 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.77 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 164.8, 150.9, 150.7, 144.9, 122.1, 121.0.

Chapitre IV

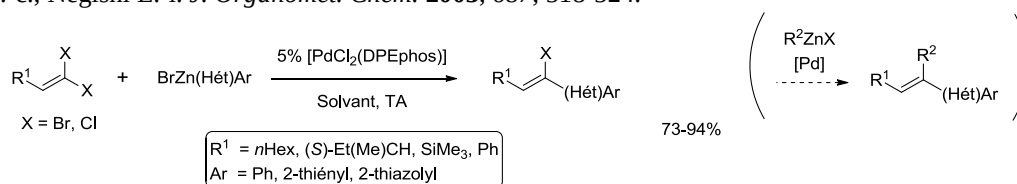
I. CH vinylation de xanthines et autres hétérocycles

1. Prémices et perspectives

Un nombre restreint de travaux relatent la CH vinylation ; les méthodes d'homologation d'une double liaison carbone-carbone couramment utilisées sont les « plus traditionnels » couplages croisés catalysés par les métaux de transition, tels que les couplages de Negishi,²²⁴ Stille,²²⁵ Kumada²²⁶ ou encore Suzuki.²²⁷

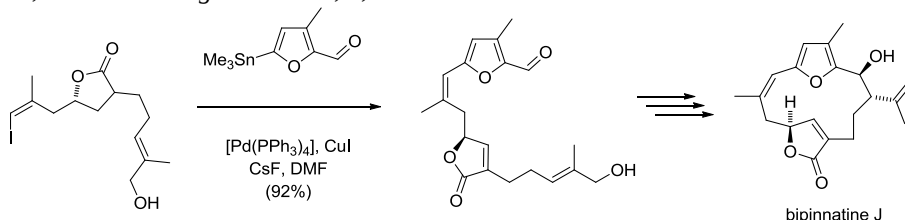
C'est en 2008 que l'on voit apparaître les premières études générales de CH activation vinylique. Effectivement, jusque là, les réactions d'alcénylation mettaient en jeu des (pseudo-) halogénures vinyliques activés,²²⁸ ou étaient des extensions (avec assez peu d'exemples) de méthodologies de CH arylation.²²⁹

²²⁴ Shi J.-c., Negishi E.-i. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 518-524.



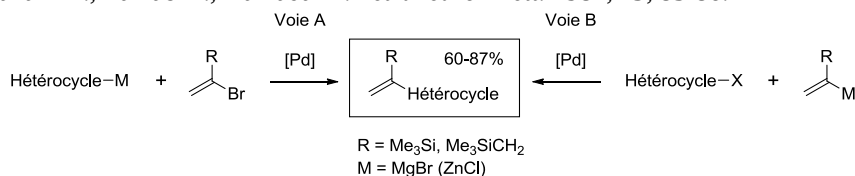
Bel exemple de couplages de Negishi séquentiels.

²²⁵ Roethle P. A., Trauner D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 345-347.



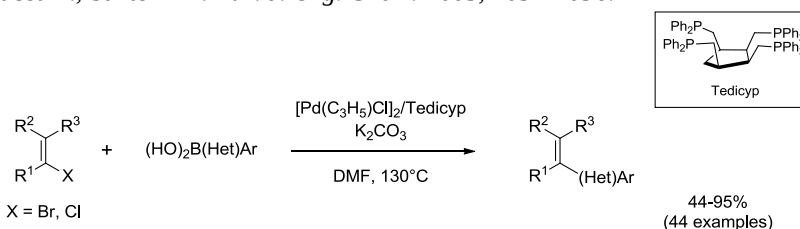
Couplage de Stille dans la synthèse totale de la bipinnatine J.

²²⁶ Minato A., Suzuki K., Tamao K., Kumada M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 83-86.



conditions : 5-10% [PdCl₂(dppb)], éther ou THF, reflux

²²⁷ Berthiol F., Doucet H., Santelli M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091-1096.



²²⁸ (bromoacrylates) Zaitsev V. G., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4156-4157.

Début 2008, Doucet²³⁰ rapporte la vinylation directe d'hétérocycles de « type azole » (benzoxazole, benzothiazole et thiazole). Les rendements en produit isolé vont de moyens à bons (*Schéma 60*).

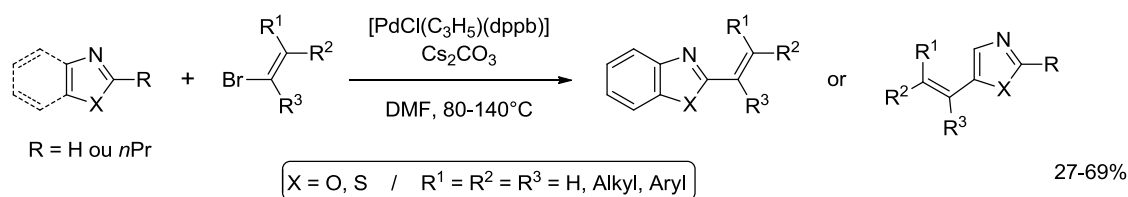


Schéma 60 : CH vinylation d'azoles d'après Doucet *et al.*²³⁰

Quelques mois plus tard, l'équipe de Berteina-Raboin²³¹ décrit l'alcénylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec des rendements similaires (*Schéma 61*).

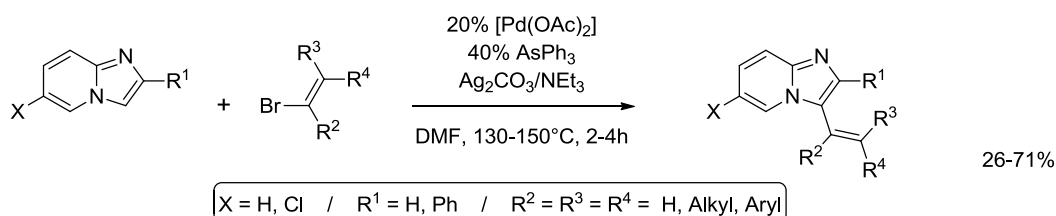
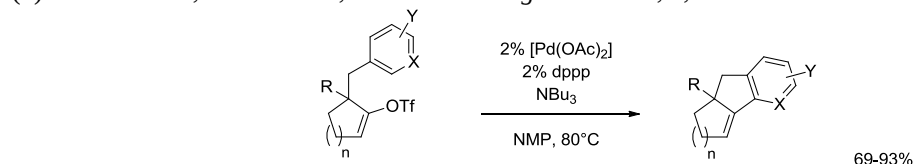
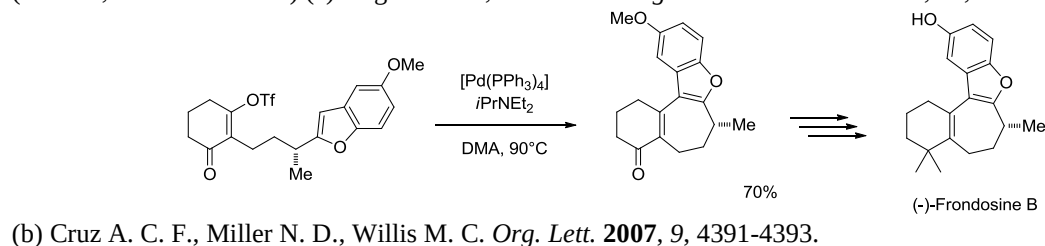
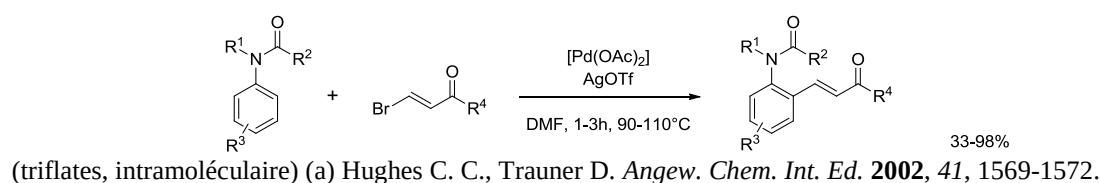


Schéma 61 : Alcénylation des imidazo[1,2-*a*]pyridines de Berteina-Raboin *et al.*²³¹

Dans la même année, Piguel *et al.*²³² rapportent la première vinylation catalysée par les sels de cuivre. Cette méthodologie est appliquée sur les 5-phényloxazoles et quelques autres



²²⁹ (catalyse au ruthénium) : (a) Oi S., Fukita S., Hirata N., Watanuki N., Miyano S., Inoue Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579-2581 (1 exemple, 62%). (b) Oi S., Ogino Y., Fukita S., Inoue Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783-1785 (1 exemple, 73%). (c) Oi S., Aizawa E., Ogino Y., Inoue Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113-3119 (4 exemples, 52-93%).

(catalyse au cuivre) : Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128-1129 (1 exemple, 89%).

²³⁰ Gottumukkala A. L., Derridj F., Djebbar S., Doucet H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2926-2930.

²³¹ Koubachi J., El Kazzouli S., Berteina-Raboin S., Mouaddib A., Guillaumet G. *Synthesis* **2008**, *16*, 2537-2542.

hétérocycles (benzoxazole, benzothiazole, oxazole nu) ; les rendements obtenus vont de modérés à très bons (Schéma 62).

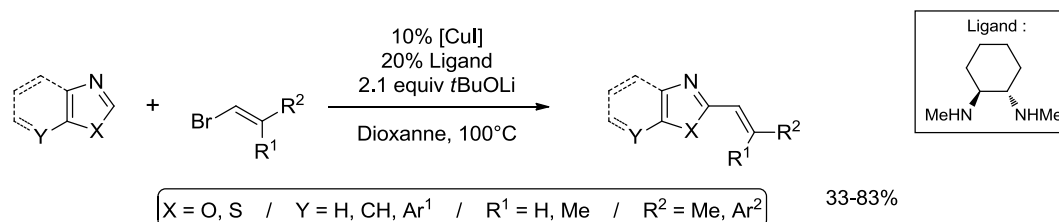


Schéma 62 : Vinylation cupro-catalysée d'azoles de Piguel *et al.*²³²

Par la suite, Hoarau et Marsais²³³ étendent la fonctionnalisation directe d'oxazoles, hormis la vinylation, à l'alkylation ainsi qu'à la benzylation. Nous reviendrons sur ces deux derniers points dans le prochain chapitre. Les rendements en vinylation sont en moyenne très bons. On note la stabilité du groupement ester (sur l'oxazole) et le premier exemple de vinylation avec un chlorure de vinyle (Schéma 63).

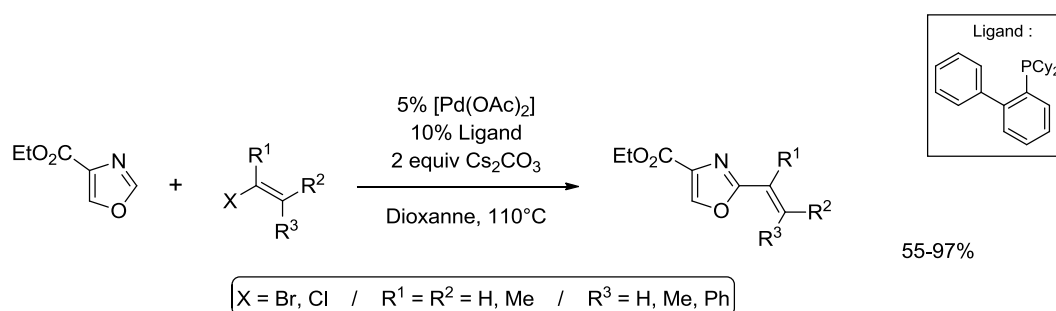


Schéma 63 : Travaux de Hoarau *et al.*²³³

En 2009, Moran *et al.*²³⁴ publient l'alcénylation des sydnones²³⁵ avec des bromostyrènes comme partenaires (1 exemple d'iodure vinylique non styrénique, 57%). Les rendements en vinylation de ces structures mésoioniques sont satisfaisants (Schéma 64).

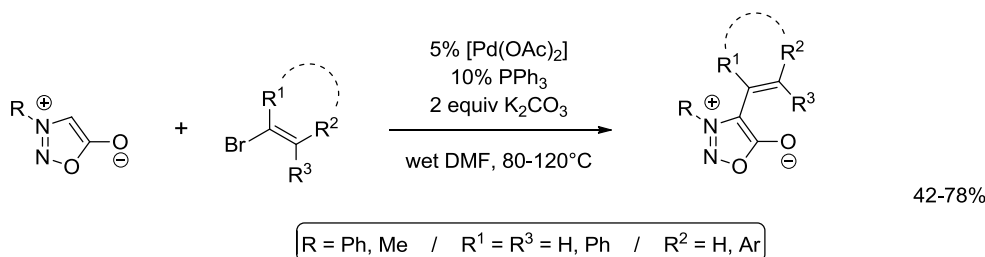


Schéma 64 : Vinylation des sydnones de Moran *et al.*²³⁴

²³² Besselièvre F., Piguel S., Mahuteau-Betzer F., Grierson D. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4029-4032.

²³³ Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 647-650.

²³⁴ Rodriguez A., Fennessy R. V., Moran W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3942-3944.

²³⁵ Revues sur les sydnones : (a) Stewart F. H. C. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 129-147. (b) Newton C. G., Ramsden C. A. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2965-3011.

Dans le même temps, Piguel *et al.*²³⁶ reprennent leurs travaux récemment publiés²³² en optant cette fois pour une catalyse au palladium. Ils décrivent (l'arylation et) l'alcénylation d'oxazoles avec de bons rendements et une remarquable rétention de la configuration (*Z*) originelle du bromoalcène dans le produit désiré (*Schéma 65*).

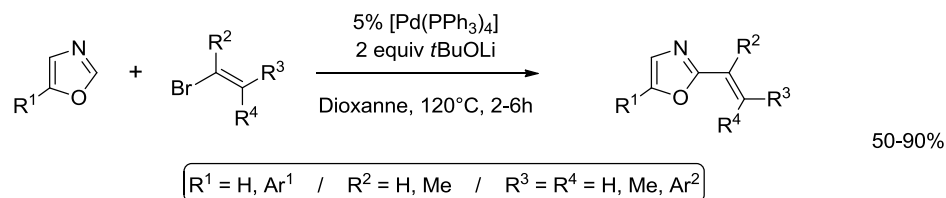


Schéma 65 : Alcénylation d'oxazoles de Piguel *et al.*²³⁶

Enfin au début de cette année 2010, Charette²³⁷ décrit la vinylation des ylures de *N*-iminopyridinium catalysée par les sels de cuivre. Ce couplage met en jeu des iodostyrènes (4 exemples d'iodure vinylique non styréniques) qui, quelle que soit leur configuration, donne exclusivement le produit de vinylation (*E*) avec des rendements allant de moyens à bons (*Schéma 66*).

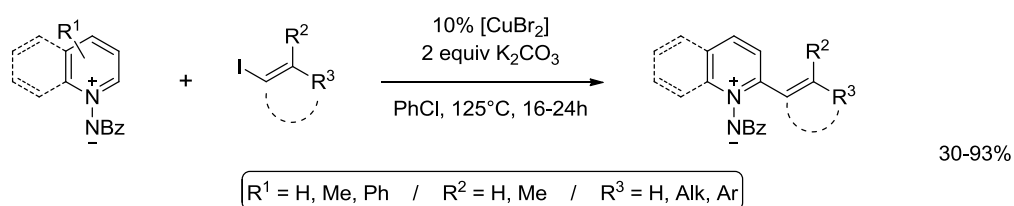


Schéma 66 : Vinylation des ylures de *N*-iminopyridinium d'après Charette *et al.*²³⁷

En voulant exploiter la catalyse au palladium, le même groupe²³⁸ rapporte la synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines. En effet, au cours de l'optimisation de la réaction de vinylation des ylures de *N*-iminopyridinium, ils observent que le groupement benzoyle, qui participe *a priori* au mécanisme de vinylation, est éliminé pour aboutir à une cyclisation intramoléculaire. C'est l'utilisation de Ag₂CO₃, en lieu et place de K₂CO₃, qui permettrait cette cyclisation *via* une complexation de la double liaison C-C nouvellement formée à l'atome d'argent. Les rendements pour cette séquence alcénylation/cyclisation sont très bons (*Schéma 67*).

²³⁶ Besselièvre F., Lebrequier S., Mahuteau-Betzer F., Piguel S. *Synthesis* **2009**, 20, 3511-3518.

²³⁷ Mousseau J. J., Bull J. A., Charette A. B. *Angew Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1115-1118.

²³⁸ Mousseau J. J., Fortier A., Charette A. B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 516-519.

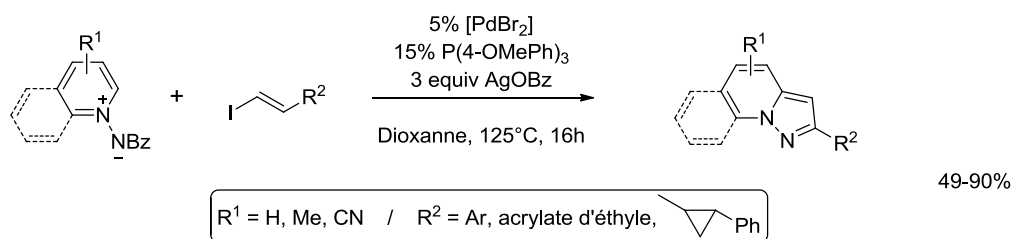


Schéma 67 : Cascade vinylation/cyclisation de Charette *et al.*²³⁸

Puis Ackermann²³⁹ publie, dans le même esprit qu'Hoarau,²³³ une étude transversale arylation/vinylation/benzylation d'oxazoles avec, comme électrophiles, des phosphates et des sulfamates (**Schéma 68**). Les rendements sont bons voire excellents bien que peu d'exemples soient décrits pour la vinylation (et la benzylation, voir chapitre V).

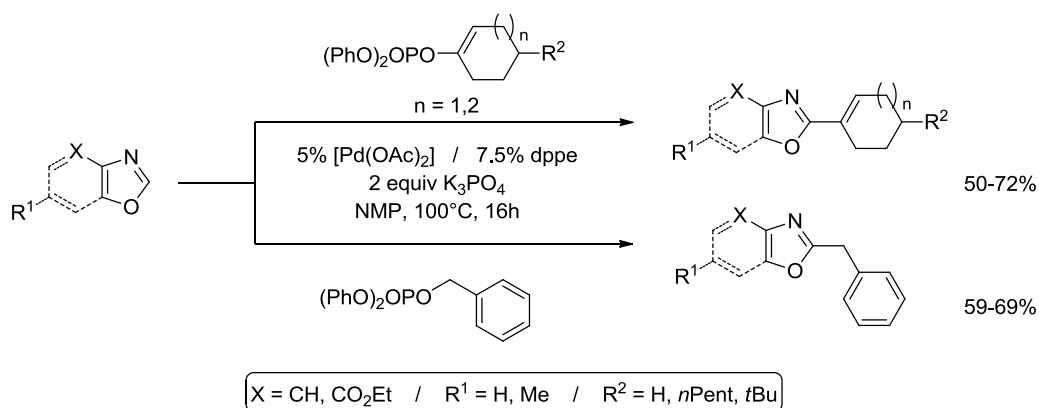
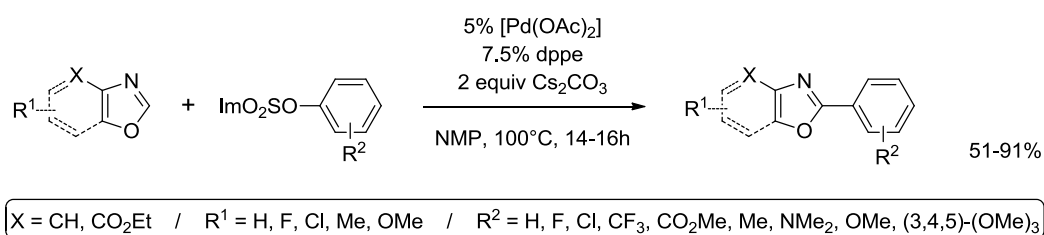


Schéma 68 : Travaux de Ackermann *et al.*²³⁹

2. Rationnel et objectifs

Jusqu'à présent, aucune étude n'a rapporté la CH vinylation des purines, et en particulier, des adénines. Étant donné le contexte de chimie médicinale de cette thèse, et dans la mesure où la littérature ne comporte pas d'exemples de vinylation de ces hétérocycles, nous nous y sommes intéressés.

²³⁹ Ackermann L., Barfüsser S., Pospech J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 724-726.

En effet, la stratégie que nous venons de voir, appliquée aux purines, nous permettra d'accéder aux molécules-cibles (*Figure 46*) envisagées :

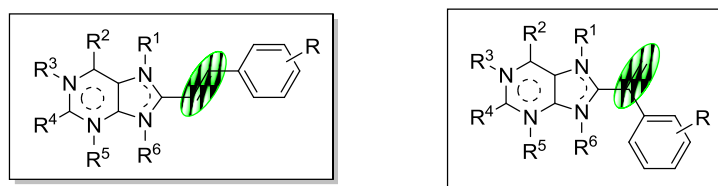


Figure 46 : Structures-cibles envisagées.

La première tentative a été fructueuse sous irradiation micro-ondes. L'adénine **37a** fournit le dérivé attendu **53** lorsque mise en réaction avec le β -(*E*)-bromostyrène **52** (*Schéma 69*).²⁴⁰

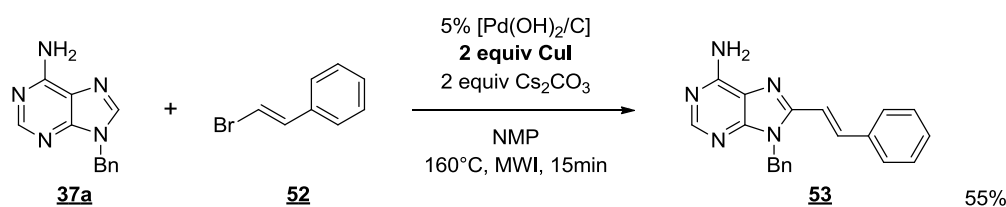


Schéma 69 : Première alcénylation d'adénine.²⁴⁰

Deux autres produits de couplages (**54** et **54***) ont été mis en évidence par spectrométrie de masse (estimés à hauteur d'au moins 15%) de produits de couplage sur l'azote du groupe amino (*Figure 47*).

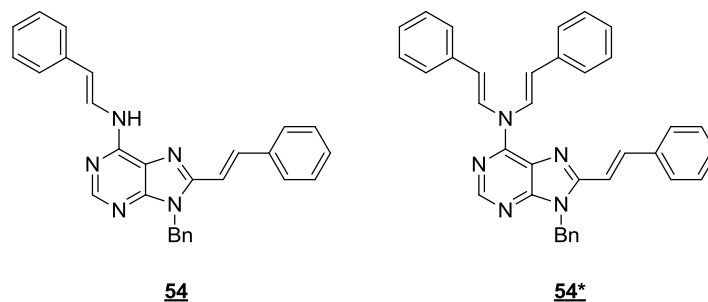
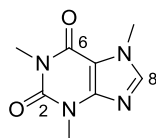


Figure 47 : Produits secondaires de *N*-vinylation.

Effectivement, ceci n'est pas réellement une surprise puisque nous savons que l'amine est également réactive dans nos conditions mais surtout, que les halogénures vinyliques sont encore plus réactifs que leurs homologues aryliques. En raison de cette réactivité accrue des halogénures vinyliques, nous avons choisi, dans un premier temps, de simplifier notre modèle d'étude.

²⁴⁰ Sahnoun S., Messaoudi S, Peyrat J.-F., Brion J.-D., Alami M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7279-7283.

Une pharmacomodulation nous est apparue intéressante en prenant la caféine **30** (*Figure 48*) comme modèle, appartenant à la famille des xanthines. Cette famille est riche de composés d'intérêt thérapeutique. Notre méthodologie de CH activation pourrait augmenter le champ d'activité de cette famille. De plus, elle ne présente qu'un seul site « CH activable », la position 8.



30

Figure 48 : La caféine (ou 1,3,7-triméthylxanthine).²⁴¹

La caféine mime effectivement l'adénosine grâce à son squelette purique. Certains de ses dérivés ont démontré posséder une activité inhibitrice sur différentes cibles biologiques, potentiellement thérapeutiques.¹¹⁰

Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre I, parmi ces activités, nous pouvons citer l'inhibition des phosphodiesterases (PDEs). Certains inhibiteurs de PDE5 ont une activité comparable, associée à une meilleure sélectivité vis-à-vis de l'enzyme, à celles de molécules commercialisées telles que le Sildenafil, le Vardenafil et le Tadalafil (dysfonctionnement érectile) (*Figure 49*).²⁴²

²⁴¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Caféine> : « Chez l'homme, la caféine agit comme stimulant du système nerveux central et du système cardio-vasculaire, diminuant la somnolence et augmentant l'attention temporairement. [...] La Food and Drug Administration liste la caféine parmi les « substances alimentaires à buts multiples généralement reconnues comme sans danger ». » En effet, c'est « sa ressemblance avec l'adénosine qui lui permet », par exemple, « de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique » et ainsi d'induire son activité biologique.

²⁴² (a) Ahn H.-S., Bercovici A., Boykow G., Bronnenkant A., Chackalamannil S., Chow J., Cleven R., Cook J., Czarniecki M., Domalski C., Fawzi A., Green M., Gündes A., Ho G., Laudicina M., Lindo N., Ma K., Manna M., McKittrick B., Mirzai B., Nechuta T., Neustadt B., Puchalski C., Pula K., Silverman L., Smith E., Stamford A., Tedesco R. P., Tsai H., Zhang H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2196-2210. (b) Arnold R., Beer D., Bhalay G., Baettig U., Collingwood S. P., Craig S., Devereux N., Dunstan A., Glen A., Gomez S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2587-2590. (c) Pissarnitski D. A., Asberom T., Boyle C. D., Chackalamannil S., Chintala M., Clader J. W., Greenlee W. J., Hu Y., Kurowski S., Myers J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1291-1294. (d) Boyle C. D., Xu R., Asberom T., Chackalamannil S., Clader J. W., Greenlee W. J., Guzik H., Hu Y., Hu Z., Lankin C. M., Pissarnitski D. A., Stamford A. W., Wang Y., Skell J., Kurowski S., Vemulapalli S., Palamanda J., Chintala M., Wu P., Myers J., Wang P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2365-2369.

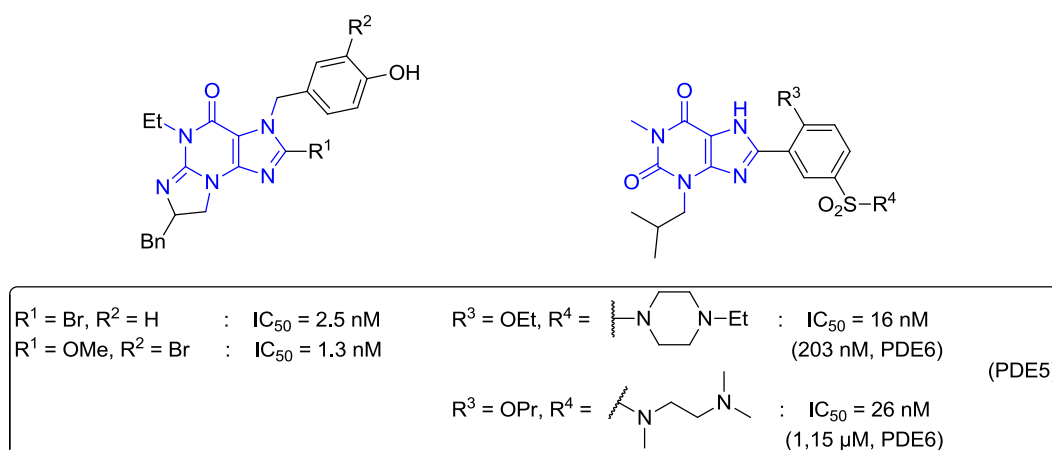


Figure 49 : Inhibiteurs de la phosphodiesterase PDE5.²⁴²

Si la caféine a des effets bénéfiques sur les personnes affectées par la maladie de Parkinson,²⁴³ certains de ses dérivés ont montré une réelle activité antiparkinsonienne. C'est leur caractère antagoniste des récepteurs de l'adénosine²⁴⁴ qui induit l'activité antisymptomatique de la maladie de Parkinson (et d'autres pathologies neurodégénératives).²⁴⁵ Ce sont des composés de type 8-styrylxanthine qui ont montré une puissante inhibition des récepteurs A_{2A} de l'adénosine.²⁴⁶ Parmi ces molécules, la KW-6002 (**55**)^{246,247} et la CSC (**56**)²⁴⁸ se démarquent (**Figure 50**).

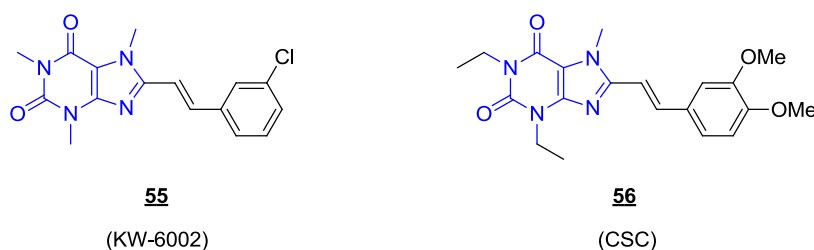


Figure 50 : Les 8-styrylxanthines **55** et **56**.

²⁴³ (a) Ross G. W., Abbott R. D., Petrovitch H., Morens D. M., Grandinetti A., Tung K.-H., Tanner C. M., Masaki K. H., Blanchette P. L., Curb J. D., Popper J. S., White L. R. *JAMA* **2000**, 283, 2674-2679. (b) Fisone G., Borgkvist A., Usiello A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 857-872.

²⁴⁴ Jacobson K. A., van Galen P. J. M., Williams M. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 407-422.

²⁴⁵ (a) Kanda T., Jackson M. J., Smith L. A., Pearce R. K. B., Nakamura J., Kase H., Kuwana Y., Jenner P. *Exp. Neurol.* **2000**, 162, 321-327. (b) Xu K., Bastia E., Schwarzschild M. *Pharmacol. Ther.* **2005**, 105, 267-310.

²⁴⁶ (a) Shimada J., Koike N., Nonaka H., Shiozaki S., Yanagawa K., Kanda T., Kobayashi H., Ichimura M., Nakamura J., Kase H., Suzuki F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2349-2352. (b) Hockemeyer J., Burbiel J. C., Müller C. E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3308-3318.

²⁴⁷ Shiozaki S., Ichikawa S., Nakamura J., Kitamura S., Yamada K., Kuwana Y. *Psychopharmacology* **1999**, 147, 90-95.

²⁴⁸ (a) Chen J.-F., Steyn S., Staal R., Petzer J. P., Xu K., Van der Schyf C. J., Castagnoli K., Sonsalla P. K., Castagnoli Jr. N., Schwarzschild M. A. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 36040-36044. (b) Vlok N., Malan S. F., Castagnoli Jr. N., Bergha J. J., Petzera J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3512-3521. (c) Prins L. H. A., Petzer J. P., Malan S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7523-7530.

Dernièrement, des xanthines comportant un groupement aryle diversement substitué en position 8 (**57**) ont été décrites pour leurs propriétés photophysiques (la fluorescence, associée à une excellente biocompatibilité car peu cytotoxiques) et pourraient être utilisées en imagerie cellulaire.²⁴⁹ Les 7,8-diarylxanthines **58** possèdent, de plus, une certaine activité inhibitrice sur des kinases (*Figure 51*).²⁵⁰

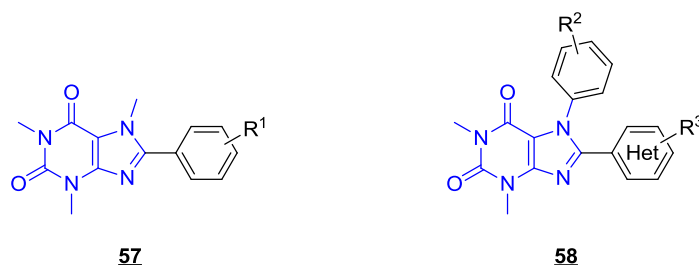


Figure 51 : Les arylxanthines **57**²⁴⁹ et **58**.²⁵⁰

Au regard de ce panel, non exhaustif, d'activités biologiques de dérivés de la caféine, nous pouvons espérer synthétiser des molécules d'intérêt pharmaceutique et potentiellement, des inhibiteurs de la hsp90 (voir *Rationnel et perspectives*, p. 81).

3. Mise au point de la réaction sur la caféine

Le premier couplage étudié met en jeu le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène **59a** comme partenaire (*Schéma 70*).

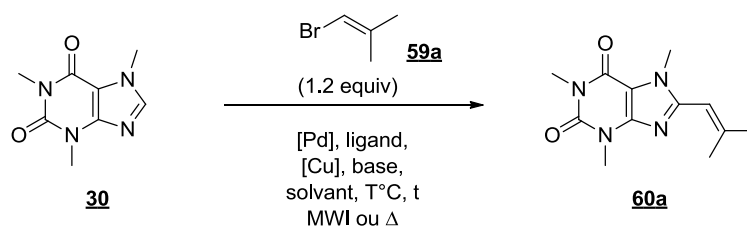


Schéma 70 : Modèle d'étude de la CH vinylation.

L'optimisation de ce couplage a nécessité plus d'une centaine d'essais. Nous présentons ici une sélection pertinente de ces expériences, mettant en évidence les points-clés (*Tableau 11*).

²⁴⁹ CH arylations de cafèines catalysées par : [Cu] (a) Zhao D., Wang W., Yang F., Lan J., Yang L., Gao G., You J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3296-3300. (Corrigendum) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4884. [Pd] (b) Zhao D., Wang W., Lian S., Yang F., Lan J., You J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1337-1340.

²⁵⁰ (a) Chen, I.-J. U.S. Patent 2010/0016329 A1, 2010. (b) Kim D., Jun H., Lee H., Hong S.-S., Hong S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1212-1215.

Tableau 11 : Mise au point de l'alcénylation.

Entrée	[Pd]	ligand	[Cu]	base	solvant	Conditions	Conv (%) ^a	Rdt (%)
1	Pd(OH) ₂ /C (10%)	-	CuI (1eq)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	NMP	48h, 160°C, Δ	0	0
2	-	f	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2,1eq)	dioxanne	14h, 100°C, Δ	0 ^b	0 ^b
3	Pd(OAc) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	-	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	18h, 110°C, Δ	24 ^c	nd ^c
4	Pd(OAc) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	-	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	62h, 110°C, Δ	76	52
5	Pd(OH) ₂ /C (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	CuI (1eq)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	NMP	62h, 160°C, Δ	8	nd
6	Pd(OAc) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	-	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	68	nd
7	Pd(OAc) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	-	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	67 ^d	nd ^d
8	Pd(OAc) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	-	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 150°C, Δ	52	nd
9	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	-	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	24h, 110°C, Δ	60	nd
10	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (1eq)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	24h, 110°C, Δ	100	50
11	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (1eq)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	100	62
12	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (1eq)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	2h, 130°C, MWI	100	39
13	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (10%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	80	nd
14	Pd(OAc) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	100	67
15	Pd(OAc) ₂ (10%)	-	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	34	nd
16	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	100	70
17	PdCl ₂ (PhCN) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	100	68
18	PdCl ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	59	nd
19	Pd ₂ (dba) ₃ (CHCl ₃) (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	35	nd
20	Pd(dba) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	37	nd
21	Pd/C (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	<5	nd
22	Pd(acac) ₂ (10%)	P(2-furyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	69	nd
23	Pd(acac) ₂ (10%)	P(mesityl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	16	nd
24	Pd(acac) ₂ (10%)	P(Cy) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	88	66
25	Pd(acac) ₂ (10%)	BINAP (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	62	nd
26	Pd(acac) ₂ (10%)	dppp (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	75	nd
27	Pd(acac) ₂ (10%)	DPEphos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	49	nd
28	Pd(acac) ₂ (10%)	S-phos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	51	nd
29	Pd(acac) ₂ (10%)	X-phos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	36	nd
30	Pd(acac) ₂ (10%)	Xantphos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	65	nd

31	Pd(acac) ₂ (10%)	Johnphos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	32	nd
32	Pd(acac) ₂ (10%)	Davephos (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	63	nd
33	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuBr (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	45	nd
34	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	Cu ₂ O (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	40	nd
35	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuTC (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	44	nd
36	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuSO ₄ ·(5H ₂ O) (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	7	nd
37	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuCl ₂ (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	33	nd
38	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	Cu(0) (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	33	nd
39	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	toluène	16h, 110°C, Δ	100	64
40	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	CH ₃ CN	16h, 110°C, Δ	42	nd
41	Pd(acac) ₂ (10%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (20%)	CuI (20%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	THF	16h, 110°C, Δ	88	69
42	Pd(acac) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	CuI (10%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 110°C, Δ	100	78
43	Pd(acac) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	CuI (10%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	dioxanne	2h, 130°C, MWI	83	nd
44	Pd(acac) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	CuI (10%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	THF	2h, 130°C, MWI	100	78
45	Pd(acac) ₂ (5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (10%)	CuI (10%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	THF	2h, 130°C, Δ	100	83
46	Pd(acac) ₂ (2.5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (5%)	CuI (5%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	THF	2h, 130°C, Δ	100	87
47	Pd(acac) ₂ (2.5%)	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (5%)	CuI (5%)	<i>t</i> BuOLi (2eq)	THF	2h, 110°C, Δ	100	81

a : conversion par analyse RMN du brut réactionnel / b : conditions de Piguel *et al.*²³² / c : « conditions de Hoarau *et al.*²³³ » / d : avec 2 equiv de bromoisobutène **59a**.

Tout d'abord, nous avons repris les conditions dans lesquelles nous avons obtenu le premier résultat encourageant pour l'adénine. Hélas, même après 48h, la réaction n'a pas eu lieu (entrée 1).

Nous nous sommes alors tournés vers la littérature et avons reproduit les conditions de couplage de Piguel *et al.*²³² et de Hoarau *et al.*²³³ (entrées 2 et 3, à noter que la P(*o*-tolyl)₃ n'est pas le ligand finalement utilisé par Hoarau *et al.*²³³ malgré une très bonne conversion de leur substrat). Si les premières conditions ne permettent pas la vinylation, les secondes ont permis une conversion de 24%.

En « forçant » ces conditions, *i.e.* en chauffant pendant 62h, même si la conversion reste partielle, nous isolons la caféine vinylée **60a** avec un rendement de 52%. En parallèle de cette réaction, nous reprenons nos conditions initiales auxquelles nous ajoutons le ligand P(*o*-tolyl)₃ mais là, la conversion est très faible (entrées 4 et 5).

Le temps de réaction étant très long, nous optons pour une base plus forte que Cs_2CO_3 , $t\text{BuOLi}$. Ce choix nous permet de « redescendre à des temps raisonnables » puisque la conversion est de 68% pour, de nouveau, 16h de réaction (entrée 6).

Pour les entrées 7 à 9, nous arrivons à un point « critique » car ni l'augmentation de la quantité d'électrophile introduit, ni celle de la température ou, à la fois du temps de réaction et des quantités de [catalyseur/ligand] n'a donné de meilleur résultat.

L'entrée 10 montre que l'ajout de CuI est déterminant et après 24h de réaction, la conversion est totale et le rendement de 50%. En réduisant le temps à 16h, le rendement est meilleur (62%), ce qui laisse penser que le produit se dégrade s'il est soumis aux conditions trop longtemps (entrée 11).

En entrée 12, toujours dans l'espoir de réduire le temps de réaction, l'expérience est conduite pendant 2h à 130°C sous irradiation micro-ondes mais le rendement chute (39%).

Nous réduisons alors la quantité de CuI (entrées 13 et 14) ; 10 (mol)% ne suffisent pas pour arriver à complétion mais 20 (mol)% permettent de rétablir voire même d'améliorer légèrement le rendement (67%).

L'entrée 15 révèle que l'omission du ligand est rédhibitoire, la conversion n'étant alors que de 34%.

Parmi les sources de Pd , d'état d'oxydation (II) (entrées 16-18) ou (0) (entrées 19-21), les premières donnent de meilleurs résultats et nous arrêtons notre choix sur le bis-acétylacétonate de palladium(II) ou $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (entrée 16).

Si la tricyclohexylphosphine PCy_3 (entrée 24) permet d'obtenir un rendement proche de celui de référence malgré une conversion incomplète, aucun autre ligand monodentate (entrées 22-24), bidentate (entrées 25-27) ou encore de type « biaryle » (entrées 28-32) n'apporte d'amélioration.

De même pour la nature du sel de cuivre introduit, quelque soit le degré d'oxydation (I) (entrées 33-35), (II) (entrées 36 et 37) ou (0) (entrée 38), le CuI reste le meilleur.

Visiblement, le dioxanne reste le solvant de choix, même si le toluène fournit un honorable rendement (entrées 39-41). On remarque aussi qu'un autre solvant étheré, le THF, nous permet d'isoler le produit désiré avec le même rendement qu'avec le dioxanne, et ce malgré la conversion incomplète de la caféine (entrée 41).

L'entrée 42 nous permet, en réduisant les quantités des espèces catalytiques ($[\text{Pd}] / \text{Ligand} / [\text{Cu}]$), d'observer un gain de rendement (78%). On peut alors imaginer qu'une

quantité trop importante de catalyseur permet à des réactions secondaires de se produire et/ou au produit de vinylation d'évoluer vers d'autres produits.

En parallèle de ce dernier essai (qui nécessitait 16h de réaction, *i.e.* une nuit), nous avons, de nouveau, sondé la voie micro-ondes (entrées 43 et 44). Nous avons conduit deux essais avec comme solvants, respectivement, le dioxanne et le THF. En effet, puisque nous avons fixé la température à 130°C (pour le micro-ondes) et que le THF est plus volatil que le dioxanne, nous voulions estimer le facteur pression sur la conversion. Le résultat est probant puisque seul le THF permet la complétion.

Afin de d'identifier le facteur déterminant, la pression ou l'effet micro-ondes, nous envisageons de conduire la même expérience dans le THF mais cette fois, en revenant au bain d'huile : la conversion est également totale et le rendement est même meilleur en thermique (83%, entrée 45), donc il est bien question d'effet de pression.

En entrée 46, cette même réaction est reprise en divisant de nouveau par 2 les quantités du système catalytique et le rendement en caféine vinylée est amélioré (87%).

Finalement (entrée 47), une ultime tentative consistant à réduire la température (110°C au lieu de 130°C) n'a pas été fructueuse.

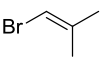
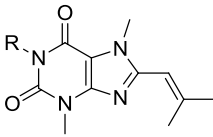
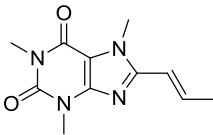
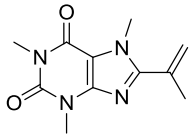
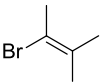
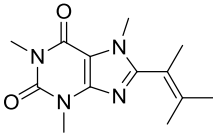
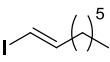
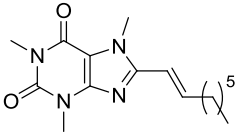
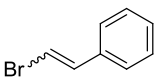
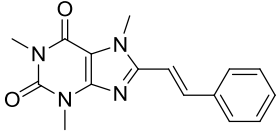
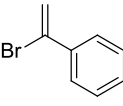
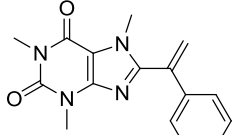
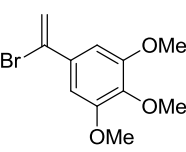
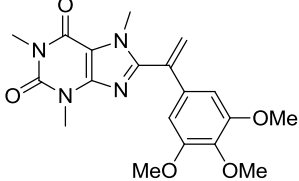
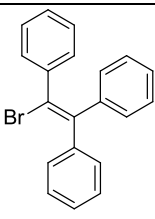
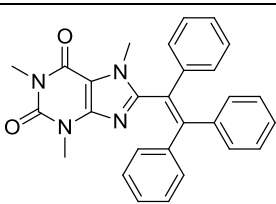
Les conditions de CH vinylation de la caféine ayant été optimisées (87%, entrée 46), nous nous sommes intéressés à leur généralité.

4. Exemplification

4.1. Nature de l'électrophile

Différents halogénures vinyliques ont été sondés afin de déterminer l'influence de leur nature. Ces électrophiles ont été classés dans les deux tableaux suivants (Tableau 12 et Tableau 13), respectivement en fonction des bons résultats ou de leur manque de réactivité (ou autre problème rencontré).

Tableau 12 : Synthèse des 8-vinylcaféines.

Entrée	VinylX 59	t (h) / T (°C)	Produit 60	Rdt (%)
1	 59a	2 / 130	 60a-b R = Me (60a) / Bn (60b)	87/82
2	 59b	2 / 130	 60c	42 ^a
3	 59c	4 / 130	 60d	53
4	 59d	2 / 130	 60e	85
5	 59e	4 / 160	 60f	55
6	 59f^b	2 / 130	 60g	60 ^b
7	 59g	2 / 130	 60h	48
8	 59h	2 / 130	 60i	40
9	 59i	4 / 160	 60j	88

a : isomère (*E*) obtenu à 100% / b : ratio (85:15) en bromostyrènes (*E*):(*Z*).

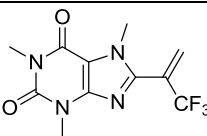
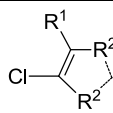
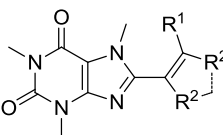
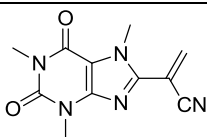
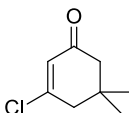
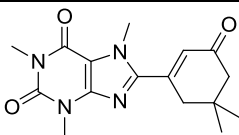
Une tendance générale se confirme : les produits de vinylation sont obtenus avec de meilleurs rendements lorsque l'oléfine est tri- ou tétrasubstituée, par rapport à une oléfine disubstituée.

En effet, les rendements en produits isolés pour les halogénures vinyliques disubstitués vont de 40 à 60% (entrées 2, 3 et 5-8) ; leurs homologues tri- et tétrasubstitués fournissent la caféine vinylée avec des rendements de 87, 85 et 88% respectivement (entrées 1, 4 et 9).

Cette différence de rendements peut être expliquée par un manque de stabilité des produits de vinylation disubstitués dans nos conditions réactionnelles ; ils sont probablement dégradés ou évoluent *via* d'autres réactions.

Dans certains cas, un temps de réaction plus long (entrée 3) et une température plus élevée ont été nécessaires (entrées 5 et 9). Pour ces 2 derniers exemples, les réactions ont été conduites dans le dioxanne et non dans le THF, celui-ci ne permettant pas de « monter en température » (trop forte pression de vapeur saturante, $T_{\text{éb}} = 66^{\circ}\text{C}$).

Tableau 13 : Électrophiles « à problèmes ».

Entrée	VinylX 59	Produit 60	Conv (%)
1	 59j	 60k	nd ^a
2	 59k R ¹ = H, Me R ² = H, CH ₂ , Me	 60l	nd ^a
3	 59l	 60m	0
4	 59m	 60n	0

a : traces sur CCM.

L'entrée 1 met en évidence que la présence de groupements fonctionnels électroattracteurs assez proches du centre réactionnel du bromoalcène est rédhitoire.

Les chlorures quant à eux, n'ont pas donné de meilleurs résultats, qu'ils soient (entrées 2-4).

Après avoir sondé la nature de l'électrophile mis en jeu dans cette réaction de vinylation, nous nous sommes interrogés quant à la généralité du procédé et son application avec divers substrats.

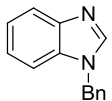
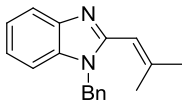
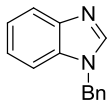
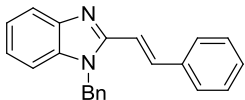
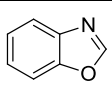
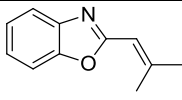
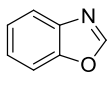
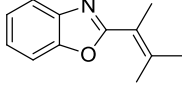
En effet, comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, relativement peu de méthodes sont générales et permettent la CH activation indépendamment de la nature de l'hétérocycle. Ceci s'explique par la réactivité intrinsèque de ces substrats et par l'acidité du proton à « CH activer » lors de ce processus.¹⁸²

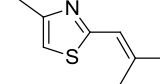
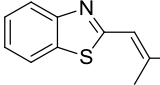
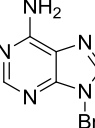
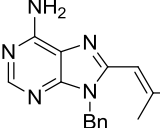
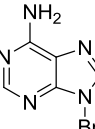
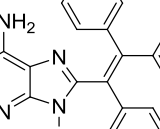
4.2. Nature du substrat

De la même manière que précédemment avec l'électrophile, nous nous sommes intéressés à varier la nature de l'hétérocycle mis en jeu. Ce faisant, nous avons pu déterminer l'étendue ainsi que les limitations de notre méthode.

Les résultats de cette deuxième partie de l'étude de CH vinylation sont compilés dans les deux tableaux suivants (*Tableau 14* et *Tableau 15*), respectivement en fonction des bons résultats ou des différents problèmes rencontrés.

Tableau 14 : Extension à divers hétérocycles.

Entrée	Hétérocycle	CuI (eq)	VinylBr 59	t (h) / T (°C)	Produit 60	Rdt (%)
1	 61	0.05	59a	2 / 130	 60o	83
2	 61	0.05	59f^a	2 / 130	 60p	82 ^a
3	 62	0	59a	2 / 130	 60q	65
4	 62	0	59d	2 / 130	 60r	51

5	 63	0.05	59a	2 / 130	 60s	63
6	 64	1	59a	4 / 160 ^b	 60t	52 ^b
7	 37a	1	59a	2 / 130	 60u	66 ^c
8	 37a	1	59i	4 / 160	 60v	54 ^{c,d}

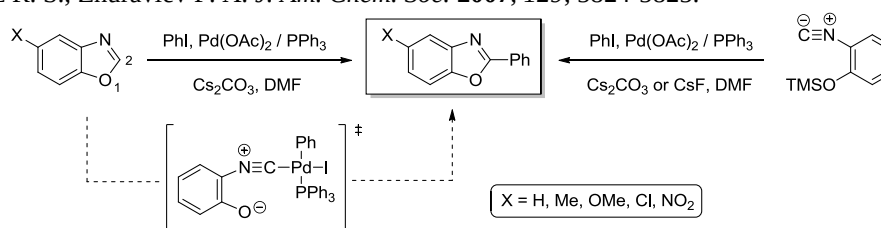
a : bromoalcène **59f** en ratio (85 :15) pour (*E* : *Z*), tandis que produit vinyli correspondant **60p** (*E*) pur / b : dioxanne comme solvant / c : NMP comme solvant / d : + 30% du produit de *N*-vinylation seule.

Les entrées 1 et 2 attestent que le benzimidazole réagit tout aussi bien que la caféine dans nos conditions réactionnelles.

Pour le benzoxazole (entrées 3 et 4), il en est autrement. Si les rendements en vinylation sont assez bons (65% et 51%, respectivement), quelques ajustements ont été nécessaires. En effet, dans nos conditions exactes, nous avons isolé seulement 15 à 25% du produit désiré malgré une conversion totale et l'absence de cuivre nous donne les meilleurs résultats.

Ceci s'explique par le caractère particulièrement acide du proton en C₂ et surtout par l'existence prédominante du 2-isocyanophénolate comme base conjuguée du benzoxazole.^{251a} Des études théoriques et mécanistiques ont mis en évidence le passage par cette forme ouverte de l'anion.²⁵¹ L'équipe de Miura²⁵² a récemment décrit la formation des produits secondaires **65** et **66** lors de leur étude d'arylation des benzoazoles (*Figure 52*). Dans notre cas, nous aurions un état de transition du type de **67**, où le cuivre empêcherait la correcte « refermeture » du cycle à 5 chaînons oxazole (*Figure 52*). Le cuivre étant oxophile, la liaison

²⁵¹ (a) Sánchez R. S., Zhuravlev F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5824-5825.



(b) Boche G., Bosold F., Hermann H., Marsch M., Harms K., Lohrenz, J. C. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 814-817.

²⁵² Yoshizumi T., Tsurugi H., Satoh T., Miura M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1598-1600.

Cu-O formée intermédiairement aurait un caractère covalent prononcé, et donc serait difficile « à casser ».

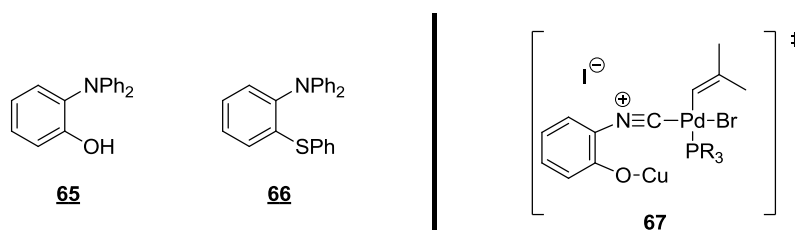


Figure 52 : Produits de Miura²⁵² et état de transition supposé dans notre cas.

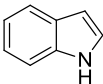
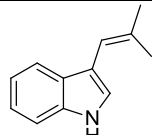
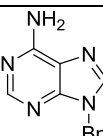
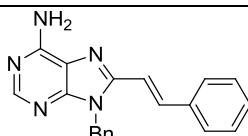
Les thiazoles ont encore un tout autre comportement vis-à-vis du couplage ; si le 4-méthylthiazole réagit bien, le benzothiazole est plus capricieux (respectivement entrées 5 et 6). La première tentative nous donne une conversion partielle. Comme pour son analogue benzoxazole, le benzothiazole déprotoné s'ouvre *in situ* pour conduire au thiolate qui doit certainement empoisonner le Pd. Pour endiguer ce phénomène, nous ajoutons une quantité stœchiométrique de CuI ; il faut alors un temps de réaction double et une température plus élevée pour arriver à complétion.

L'adénine (entrées 7 et 8) nous fournit, elle aussi, les produits attendus dans des rendements honorables (66% et 54%, respectivement). Cependant, une fois n'est pas coutume, une quantité stœchiométrique de cuivre est nécessaire, sans laquelle seulement des traces de vinyladénines sont observées. À noter que le solvant de réaction est la NMP, en raison de la faible solubilité de l'adénine.

Dans le cas du bromotriphényléthylène **59i**, comme pour la caféine (entrée 9, [Tableau 12](#)), une température de 160°C et un temps de réaction de 4h ont été requis pour arriver à complétion. Néanmoins, pour cette réaction, nous isolons également le produit de *N*-vinylation (seule) à hauteur de 30 %.

Tableau 15 : Autres essais non fructueux.

Entrée	Hétérocycle	VinylBr 59	Produit 60	Conv (%)
1	68	59d	60w	0
2	69	59d	60x	0

3	 70	59a	 60y	0
4	 37a	59f	 60z	50

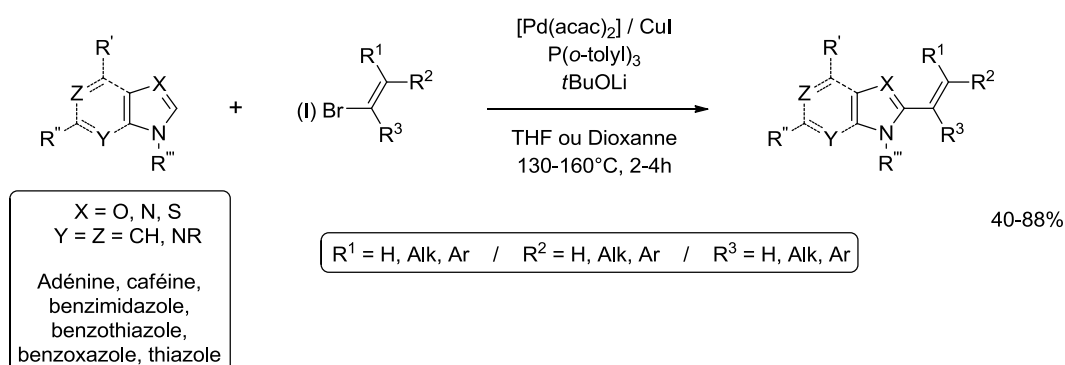
D'autres combinaisons « substrats-électrophiles » ont été étudiées mais n'ont pas permis l'obtention d'un produit de vinylation.

Les hétérocycles dont le pK_a est supérieur à 35 (*cf.* chapitre II)¹⁸² comme l'imidazole **68** ou l'azaindole **69** sont restés inertes (entrées 1 et 2). L'indole libre **70** n'a guère été plus réactif (entrée 3).

Finalement, à titre de comparaison avec notre premier résultat de CH vinylation d'adénines (*Schéma 69*), la réaction de l'adénine **37a** avec le β -(E)-bromostyrène **59f** dans ces nouvelles conditions a été conduite ; malheureusement, le bromostyrène **59f** ne semble pas aussi réactif que d'autres bromoalcènes (entrées 7 et 8, *Tableau 14*) (entrée 4).

II. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons mis au point un protocole de vinylation directe de purines telles que la caféine ou l'adénine avec divers halogénures de vinyles ; d'autres systèmes hétérocycliques se sont également révélés réactifs (benzimidazole, benzoxazole et les thiazoles).



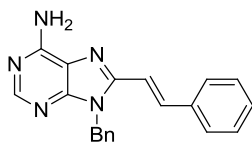
La limitation principale de cette méthode réside dans le caractère unique de chaque hétérocycle ; en effet, les propriétés intrinsèques de ces hétéroaromatiques ont nécessité de quelques réajustements.

Néanmoins, cette étude a permis la mise au point d'une nouvelle voie de fonctionnalisation des hétérocycles de type azole. Parmi les molécules synthétisées, les 8-styrylpurines **60g-j** et **60v** seront évaluées en tant qu'inhibiteurs potentiels de la hsp90. De plus, comme nous l'avons présenté auparavant (voir *Rationnel et perspectives*, p. 81), le composé **60i** sera également testée biologiquement en tant qu'analogue de l'isoCA4.¹⁸⁸

Partie Expérimentale

du chapitre IV

(E)-9-benzyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (**53**)



$C_{20}H_{17}N_5$
M. W. : 327,38 g.mol⁻¹
Solide marron clair

53

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le Pd(OH)₂/C (5% mol), le CuI (2 equiv), l'adénine **37a** (1 equiv, 100 mg soit 0.444 mmole), le β-(E)-bromostyrène (1.5 equiv), le Cs₂CO₃ (2 equiv) et la NMP (C = 0.15 M, soit 6mL/mmmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans l'appareil Emrys Optimizer et exposé aux irradiations micro-ondes selon les paramètres suivants : temperature - 160 °C ; time – 15 min ; fixed hold time - on ; sample absorption - high ; pre-stirring - 60 s. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (CH₂Cl₂/MeOH : 7/3). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH, 99/1, 98/2, 97/3). Le composé **53** est obtenu avec un rendement de 55 % (80 mg, 0.244 mmol).

R_f 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 201-203 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 10H), 6.88 (d, 2H, *J* = 15,9 Hz), 6.01 (s, 2H, NH), 5.43 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 154.8, 152.8, 151.3, 149.1, 137.4, 136.0, 135.5, 129.4, 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.1, 127.3 (2C), 126.8 (2C), 119.6, 113.0, 45.7.

MS (ESI⁺) *m/z*: 328 [M+H]⁺.

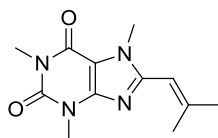
IR (cm⁻¹): 3472, 3057, 2922, 2854, 1633, 1597, 1569, 1497, 1454, 1379, 1360, 1312, 1269, 983, 796, 753, 737, 704.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇N₅O (327.15): C 73.37, H 5.23, N 21.39; found: C 73.43, H, 5.34, N, 21.47.

Mode opératoire général pour la CH vinylation de la caféine **30** et autres hétérocycles (**37a**, **61-64** et **77**)

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : le Pd(acac)₂ (2.5 % mol), le CuI (5 % mol), l'hétérocycle (**30**, **37a**, **61-64** ou **77**, 1 equiv, 0.515 mmole), la P(*o*-tolyl)₃ (5 mol %), l'halogénure vinylique **59** correspondant (1.2 equiv), le *t*BuOLi (2 equiv) et le THF (si non précisé) (C = 0.2 M, soit 5mL/mmmole). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 130 °C pendant 2 h (si temps et température non indiqués). Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (AcOEt). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice.

1,3,7-triméthyl-8-(2-méthylprop-1-én-1-yl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione
(60a)



60a

$C_{12}H_{16}N_4O_2$
M. W. : 248,28 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **60a** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène **59a**. Le rendement en vinylation est de 87 % (111 mg, 0.448 mmol).

R_f 0.39 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 193-195 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.02 (brs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

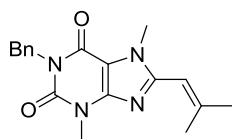
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.3, 151.7, 150.0, 149.1, 148.0, 109.6, 106.3, 31.5, 29.6, 27.8, 27.6, 20.6.

MS (ESI⁺) *m/z*: 249 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2944, 2918, 1693, 1655, 1545, 1435, 1368, 1340, 1288, 1225, 1076, 1038, 978, 845, 758, 745.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₄O₂ (248.13): C 58.05, H 6.50, N 22.57; found C 57.89, H 6.33, N 22.32.

1-benzyl-3,7-diméthyl-8-(2-méthylprop-1-én-1-yl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (60b)



60b

$C_{18}H_{20}N_4O_2$
M. W. : 324,38 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **60b** est obtenu par réaction entre la benzylthéobromine **77** (dont la synthèse sera détaillée dans la partie expérimentale du chapitre V) et le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène **59a**. Le rendement en vinylation est de 82 % (137 mg, 0.422 mmol).

R_f 0.55 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 173-175 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

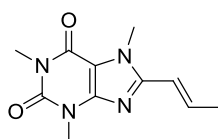
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.3, 151.8, 150.4, 149.4, 148.4, 137.7, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.5, 109.8, 106.6, 44.5, 31.8, 29.8, 27.7, 20.8.

MS (ESI⁺) m/z: 325 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 2972, 2911, 2877, 2359, 1696, 1654, 1603, 1543, 1479, 1433, 1397, 1342, 1225, 1122, 1073, 922, 831, 758, 748, 700.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (324.16): C 66.65, H 6.21, N 17.27; found C 66.39, H 6.02, N 17.06.

(E)-1,3,7-triméthyl-8-(prop-1-én-1-yl)-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (**60c**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$
M. W. : 234,25 g.mol⁻¹
Solide beige

60c

Le composé **60c** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le (Z)-1-bromoprop-1-ène **59b**. Le rendement en vinylation est de 42 % (51 mg, 0.216 mmol).

R_f 0.34 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 190-192 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 6.99 (dq, 1H, $J = 15.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 6.31 (dq, 1H, $J = 15.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.99 (dd, 3H, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz).

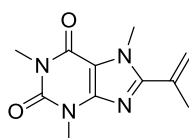
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.3, 151.7, 150.0, 148.4, 138.0, 115.5, 107.3, 31.4, 29.6, 27.8, 18.9.

MS (ESI⁺) m/z: 235 [M+H]⁺.

IR (cm^{-1}): 2951, 2920, 1695, 1648, 1544, 1488, 1426, 1394, 1315, 1294, 1222, 1040, 969, 933, 743.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (234.11): C 56.40, H 6.02, N 23.92; found C 56.22, H 5.87, N 23.84.

1,3,7-triméthyl-8-(prop-1-én-2-yl)-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (**60d**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$
M. W. : 234,25 g.mol⁻¹
Solide blanc

60d

Le composé **60d** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 2-bromoprop-1-ène **59c** (4 h de réaction). Le rendement en vinylation est de 53 % (64 mg, 0.273 mmol).

R_f 0.34 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 144-146 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5.61 (brs, 1H), 5.39 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.18 (brs, 3H).

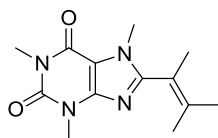
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 155.5, 151.6, 147.7, 133.5, 120.9, 108.0, 33.8, 29.6, 27.9, 22.1.

MS (ESI⁺) m/z: 235 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2958, 2929, 1694, 1653, 1537, 1491, 1432, 1366, 1339, 1287, 1251, 1216, 1123, 1043, 975, 937, 745.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₄N₄O₂ (234.11): C 56.40, H 6.02, N 23.92; found C 56.19, H 5.69, N 23.78.

1,3,7-triméthyl-8-(3-méthylbut-2-én-2-yl)-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (**60e**)



C₁₃H₁₈N₄O₂
M. W. : 262,31 g.mol⁻¹
Solide blanc

60e

Le composé **60e** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 2-bromo-3-méthylbut-2-ène **59d**. Le rendement en vinylation est de 85 % (115 mg, 0.438 mmol).

R_f 0.28 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 162-164 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

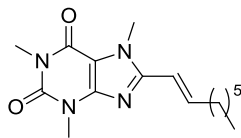
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 154.8, 151.7, 148.1, 138.9, 117.8, 106.9, 32.2, 29.7, 27.8, 22.3, 20.1, 18.1.

MS (ESI⁺) m/z: 263 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2917, 1709, 1661, 1539, 1486, 1418, 1365, 1342, 1288, 1222, 1132, 1076, 1038, 979, 740.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₄O₂ (262.14): C 59.53, H 6.92, N 21.36; found C 59.45, H 6.81, N 21.17.

(E)-1,3,7-triméthyl-8-(oct-1-én-1-yl)-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (60f)



C₁₆H₂₄N₄O₂
M. W. : 304,39 g.mol⁻¹
Solide beige

60f

Le composé **60f** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 1-iodooct-1-ène **59^e** (4 h de réaction, 160 °C). Le rendement en vinylation est de 55 % (86 mg, 0.283 mmol).

R_f 0.46 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 190-192 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.99 (dt, 1H, J = 15.3 Hz, J = 7.1 Hz), 6.27 (dt, 1H, J = 15.4 Hz, J = 1.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.30 (qd, 2H, J = 7.4 Hz, J = 1.4 Hz), 1.51 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.88 (t, 3H, J = 6.7 Hz)

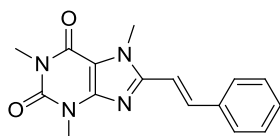
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 151.8, 150.2, 148.5, 143.3, 114.2, 107.5, 33.5, 31.8, 31.5, 29.8, 29.1, 28.7, 28.0, 22.7, 14.2.

MS (ESI⁺) m/z: 305 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2952, 2927, 2857, 2362, 1700, 1650, 1600, 1546, 1434, 1339, 1290, 1227, 1041, 967, 919, 744, 731.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₄N₄O₂ (304.19): C 63.13, H 7.95, N 18.41; found C 63.01, H 7.83, N 18.26.

(E)-1,3,7-triméthyl-8-styryl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (60g)



C₁₆H₁₆N₄O₂
M. W. : 296,32 g.mol⁻¹
Solide marron clair

60g

Le composé **60g** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le β-(E)-bromostyrène **59f**. Le rendement en vinylation est de 60 % (92 mg, 0.309 mmol).

R_f 0.52 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 219-221 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.77 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 6.87 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

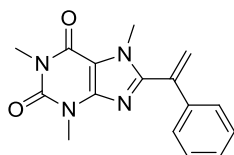
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.2, 151.7, 149.9, 148.5, 138.3, 135.5, 129.6, 129.0 (2C), 127.4 (2C), 111.2, 107.9, 31.6, 29.8, 28.0.

MS (ESI⁺) m/z: 297 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2953, 2924, 2862, 2361, 1692, 1662, 1598, 1545, 1476, 1447, 1426, 1305, 1288, 1226, 1035, 967, 908, 845, 757, 741.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₂ (296.13): C 64.85, H 5.44, N 18.91; found C 64.58, H 5.33, N 18.69.

1,3,7-triméthyl-8-(1-phénylvinyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**60h**)



60h

C₁₆H₁₆N₄O₂
M. W. : 296,32 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **60h** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le α -bromostyrène **59g**. Le rendement en vinylation est de 48 % (73 mg, 0.247 mmol).

R_f 0.42 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 139-141 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

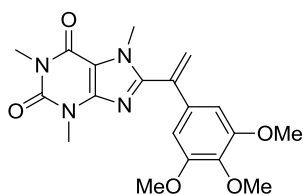
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 155.5, 151.9, 151.6, 148.0, 137.8, 137.1, 128.9 (3C), 126.5 (2C), 122.5, 108.3, 33.4, 29.8, 27.9.

MS (ESI⁺) m/z: 297 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2956, 2908, 1693, 1656, 1601, 1537, 1499, 1433, 1370, 1336, 1286, 1252, 1218, 1033, 976, 936, 920, 743, 703.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₂ (296.13): C 64.62, H 5.23, N 18.51; found C 64.85, H 5.44, N 18.91.

1,3,7-triméthyl-8-(1-phénylvinyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**60i**)



60i

C₁₉H₂₂N₄O₅
M. W. : 386,40 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **60i** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 5-(1-bromovinyl)-1,2,3-triméthoxybenzène **59h**. Le rendement en vinylation est de 40 % (80 mg, 0.206 mmol).

R_f 0.42 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 207-209 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 6.48 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

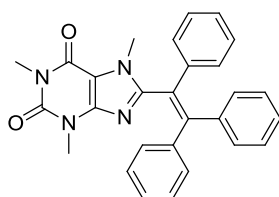
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.5, 153.5 (2C), 151.7, 151.6, 147.9, 138.8, 137.8, 132.9, 122.2, 108.3, 104.0 (2C), 60.9, 56.2 (2C), 33.4, 29.8, 27.9.

MS (ESI⁺) m/z: 387 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3002, 2945, 2922, 2838, 1704, 1651, 1584, 1538, 1510, 1433, 1413, 1370, 1323, 1287, 1251, 1230, 1185, 1124, 1036, 1006, 978, 947, 840.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ (386.16): C 59.06, H 5.74, N 14.50; found C 58.79, H 5.67, N 14.36.

1,3,7-triméthyl-8-(1,2,2-triphénylvinyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**60j**)



60j

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$
M. W. : 448,52 g.mol⁻¹
Solide jaune clair

Le composé **60j** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le triphénylbromoéthylène **59i** (4 h de réaction, 160 °C). Le rendement en vinylation est de 88 % (203 mg, 0.453 mmol).

R_f 0.29 (*c*-Hexane/AcOEt : 7/3).

m.p.: 229-231 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.12 (m, 15H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

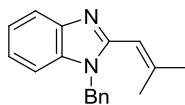
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.3, 153.4, 151.6, 149.2, 148.2, 141.9, 140.8, 138.9, 131.0 (2C), 130.0 (2C), 129.5 (2C), 128.2 (5C), 128.0 (2C), 127.9, 127.5, 127.1, 106.7, 32.5, 29.8, 27.9.

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2953, 2361, 2146, 1689, 1651, 1604, 1540, 1490, 1442, 1424, 1374, 1343, 1288, 1221, 1074, 1041, 1025, 978, 750, 696.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (448.19): C 74.98, H 5.39, N 12.49; found C 74.83, H 5.11, N 12.16.

1-benzyl-2-(2-méthylprop-1-én-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**60o**)



60o

$C_{18}H_{18}N_2$
M. W. : 262,35 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **60o** est obtenu par réaction entre le benzylbenzimidazole (décrit ci-après) **61** et le 1-bromo-2-méthylpro-1-ène **59a**. Le rendement en vinylation est de 83 % (112 mg, 0.427 mmol).

R_f 0.48 (c-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 95-97 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.79 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.03 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

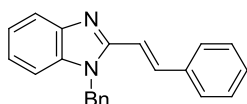
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 151.3, 143.2, 136.2, 134.5, 128.9 (2C), 127.7, 126.2 (2C), 122.4, 122.1, 119.4, 111.4, 109.4, 44.4, 48.9, 27.1, 20.8.

MS (ESI⁺) m/z: 263 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2926, 2906, 1649, 1601, 1494, 1451, 1397, 1366, 1324, 1283, 1232, 1177, 1001, 922, 841, 745, 727, 693.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂ (262.15): C 82.41, H 6.92, N 10.68; found C 82.19, H 6.81, N 10.41.

(*E*)-1-benzyl-2-styryl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**60p**)



60p

$C_{22}H_{18}N_2$
M. W. : 310,39 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **60p** est obtenu par réaction entre le benzylbenzimidazole (décrit ci-après) **61** et le β -(*E*)-bromostyrène **59f**. Le rendement en vinylation est de 82 % (131 mg, 0.422 mmol).

R_f 0.55 (c-Hexane/AcOEt : 7/3).

m.p.: 177-179 °C.

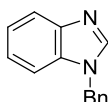
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 8.00 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.30 (m, 9H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 5.44 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 151.0, 143.1, 137.5, 136.0, 135.8, 135.5, 129.0 (3C), 128.7 (2C), 127.9, 127.2 (2C), 126.1 (2C), 122.8 (2C), 119.3, 112.9, 109.6, 46.8.

MS (ESI⁺) m/z: 311 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2357, 1630, 1493, 1447, 1409, 1368, 1329, 1207, 1071, 981, 929, 756, 731, 700.
Anal. Calcd for C₂₂H₁₈N₂ (310.15): C 85.13, H 5.85, N 9.03; found C 84.93, H 5.78, N 8.91.

1-benzyl-1H-benzo[d]imidazole (**61**)



C₁₄H₁₂N₂
M. W. : 208,26 g.mol⁻¹
Solide blanc cassé

61

Le benzylbenzimidazole **61** est facilement obtenu selon le même mode opératoire que pour la synthèse de la benzyladénine **37a**, en substituant le DMF par le THF (comme solvant, le benzimidazole étant bien plus soluble que l'adénine). Il est isolé avec un rendement de 72 % (5.97 g, 28.7 mmol).

R_f 0.24 (c-Hexane/AcOEt : 3/7).

m.p.: 118-120 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.95 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.43-7.07 (m, 8H), 5.36 (s, 2H).

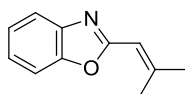
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 144.1, 143.3, 135.6, 134.1, 129.2 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 123.2, 122.4, 120.6, 110.2, 49.0.

MS (ESI⁺) m/z: 209 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2364, 2359, 2342, 1495, 1456, 1365, 1286, 1262, 1206, 770, 745.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₂N₂ (208.10): C 80.74, H 5.81, N 13.45; found C 80.82, H 5.85, N 13.50.

2-(2-méthylprop-1-én-1-yl)benzo[d]oxazole (**60g**)



C₁₁H₁₁NO
M. W. : 173,21 g.mol⁻¹
Solide marron

60g

Le composé **60g** est obtenu par réaction entre le benzoxazole **62** et le 1-bromo-2-méthylpro-1-ène **59a** (sans sels de cuivre). Le rendement en vinylation est de 65 % (58 mg, 0.335 mmol).

R_f 0.47 (c-Hexane/AcOEt : 9/1).

m.p.: 58-60 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.61 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

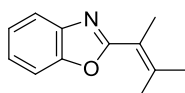
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 162.8, 150.6, 149.7, 141.9, 124.2, 124.1, 119.6, 111.9, 110.1, 27.6, 21.0.

MS (ESI^+) m/z : 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 2985, 2922, 2862, 2357, 1650, 1600, 1546, 1452, 1355, 1248, 1134, 1058, 1001, 948, 841, 745.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ (173.08): C 76.28, H 6.40, N 8.09; found C 76.03, H 6.19, N 7.92.

2-(3-méthylbut-2-én-2-yl)benzo[d]oxazole (**60r**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$
M. W. : 187,24 g.mol^{-1}
Solide marron clair

60r

Le composé **60r** est obtenu par réaction entre le benzoxazole **62** et le 2-bromo-3-méthylbut-2-ène **59d** (sans sels de cuivre). Le rendement en vinylation est de 51 % (49 mg, 0.263 mmol).

R_f 0.49 (*c*-Hexane/AcOEt : 9/1).

m.p.: 66-68 °C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

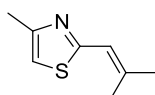
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 165.5, 149.9, 142.8, 141.6, 124.4, 124.0, 119.6, 117.5, 110.2, 23.4, 23.0, 16.8.

MS (ESI^+) m/z : 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 2983, 2923, 2854, 2362, 1633, 1530, 1454, 1376, 1275, 1177, 1058, 1003, 919, 847, 763.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ (187.10): C 76.98, H 7.00, N 7.48; found C 76.79, H 6.69, N 7.24.

4-méthyl-2-(2-méthylprop-1-én-1-yl)thiazole (**60s**)



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}$
M. W. : 153,24 g.mol^{-1}
Huile orange

60s

Le composé **60s** est obtenu par réaction entre le 4-méthylthiazole **63** et le 1-bromo-2-méthylpro-1-ène **59a**. Le rendement en vinylation est de 63 % (58 mg, 0.324 mmol).

R_f 0.47 (*c*-Hexane/AcOEt : 9/1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.77 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

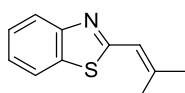
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 165.1, 152.3, 141.7, 119.6, 112.3, 27.4, 20.5, 17.0.

MS (ESI⁺) m/z: 154 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2976, 2924, 2856, 2357, 1688, 1647, 1516, 1442, 1374, 1306, 1237, 1109, 1043, 977, 863.

Anal. Calcd for C₈H₁₁NS (153.06): C 62.70, H 7.24, N 9.14; found C 62.61, H 7.19, N 9.03.

2-(2-méthylprop-1-én-1-yl)benzo[d]thiazole (**60t**)



C₁₁H₁₁NS
M. W. : 189,28 g.mol⁻¹
Solide marron

60t

Le composé **60s** est obtenu par réaction entre le benzothiazole **64** et le 1-bromo-2-méthylpro-1-ène **59a** (1 equiv de CuI, 4h de réaction à 160 °C, dans le dioxanne). Le rendement en vinylation est de 52 % (51 mg, 0.268 mmol).

R_f 0.56 (c-Hexane/AcOEt : 9/1).

m.p.: 79-81 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.99 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.61 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

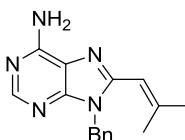
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 165.5, 153.2, 146.0, 134.7, 126.0, 124.6, 122.7, 121.2, 119.6, 27.8, 20.9.

MS (ESI⁺) m/z: 190 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3050, 2903, 2854, 2357, 2338, 1650, 1540, 1434, 1367, 1316, 1241, 1222, 1157, 1124, 1070, 1015, 887, 839, 756, 724, 638.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₁NS (189.06): C 69.80, H 5.86, N 7.40; found C 69.62, H 5.71, N 7.39.

9-benzyl-8-(2-méthylprop-1-én-1-yl)-9H-purin-6-amine (**60u**)



C₁₆H₁₇N₅
M. W. : 279,34 g.mol⁻¹
Solide blanc

60u

Le composé **60u** est obtenu par réaction entre la benzyladénine **37a** et le 1-bromo-2-méthylpro-1-ène **59a** (1 equiv de CuI, dans la NMP). Le rendement en vinylation est de 66 % (95 mg, 0.340 mmol).

R_f 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 205-207 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 8.50 (brs, 1H), 7.24 (m, 7H), 6.32 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

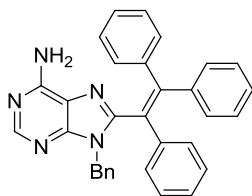
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 149.6, 147.6, 146.2, 137.0, 128.5 (2C), 127.3, 126.6 (2C), 110.9, 44.4, 26.9, 20.4.

MS (ESI⁺) *m/z*: 280 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3316, 3146, 2937, 2911, 2358, 2336, 1657, 1601, 1571, 1498, 1453, 1430, 1370, 1324, 1295, 1170, 1074, 1032, 979, 943, 889, 829, 727, 700.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₇N₅ (279.15): C 68.79, H 6.13, N 25.07; found C 68.56, H 6.03, N 24.97.

9-benzyl-8-(1,2,2-triphénylvinyl)-9*H*-purin-6-amine (**60v**)



60v

C₃₂H₂₅N₅
M. W. : 479,57 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **60v** est obtenu par réaction entre la benzyladénine **37a** et le triphénylbromostyrène **59i** (4 h de réaction à 160 °C, dans la NMP). Le rendement en vinylation est de 54 % (133 mg, 0.278 mmol).

R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5).

m.p.: 231-233 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.28 (s, 1H), 7.10 (m, 16H), 6.75 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 6.63 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 5.82 (s, 2H), 4.80 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.0, 152.7 (2C), 152.3, 150.8, 147.8, 142.0, 141.4, 139.5, 136.6, 131.2 (2C), 130.4 (2C), 129.8 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 128.2 (3C), 128.0 (4C), 128.0 (3C), 127.7, 127.3, 45.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 480 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 3310, 3140, 3061, 2364, 2218, 2176, 1638, 1596, 1573, 1494, 1455, 1449, 1369, 1327, 1298, 1077, 1029, 907, 760, 727, 696.

Anal. Calcd for C₃₂H₂₅N₅ (479.21): C 80.14, H 5.25, N 14.60; found C 80.01, H 5.02, N 14.33.

Chapitre V

I. Synthèse des 8-benzylxanthines par CH benzylation

1. Données de la littérature sur la CH activation benzylique

Ce n'est que très récemment qu'est apparue la fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques par réaction de CH activation avec des halogénures de type $\text{Csp}^3\text{-X}$.

En effet, les méthodes les plus couramment utilisées impliquaient des réactions de type Friedel-Crafts ou de substitution électrophile aromatique ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$).²⁵³ Une des solutions consiste en une séquence [métallation de l'(hétéro)arène / piégeage par un électrophile].²⁵⁴

Ces voies de synthèse sont efficaces mais ne sont pas compatibles avec certains groupes présents sur les noyaux aromatiques, potentiellement sensibles en présence de forts acides ou bases (Lewis / Brønsted). Alors, plus récemment, des couplages métallo-catalysés ont été développés.²⁵⁵

L'engouement important que suscite la CH activation pour la construction de liaisons $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-C}_{\text{aryl}}$ est ensuite venu enrichir la formation de liaisons $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-C}_{\text{aliph}}$.^{256,257}

En 2003, Buchwald²⁵⁸ décrit la formation des oxindoles à partir des α -chloroacétanilides *via* une CH activation **intramoléculaire**. Ces travaux pionniers permettent la synthèse de ces hétérocycles avec d'excellents rendements, avec une très bonne régiosélectivité (Schéma 71).

²⁵³ (a) Olah G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley-Interscience: New York, **1964**; Vol. II, Part 1. (b) Roberts R. M., Khalaf A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry. A Century of Discovery*; Marcel Dekker: New York, **1984**. (c) Bandini M., Melloni A., Umani-Ronchi A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 550-556. (d) Dugger R. W., Ragan J. A., Ripin B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253-258. (e) Carey J. S., Laffran D., Thomson C., Williams M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337-2347.

²⁵⁴ (a) Knight D. W., Nott A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 791-794. (b) Chinchilla R., Nájera C., Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2667-2722. (c) Slocum D. W., Shelton P., Moran K. M. *Synthesis* **2005**, 3477-3498.

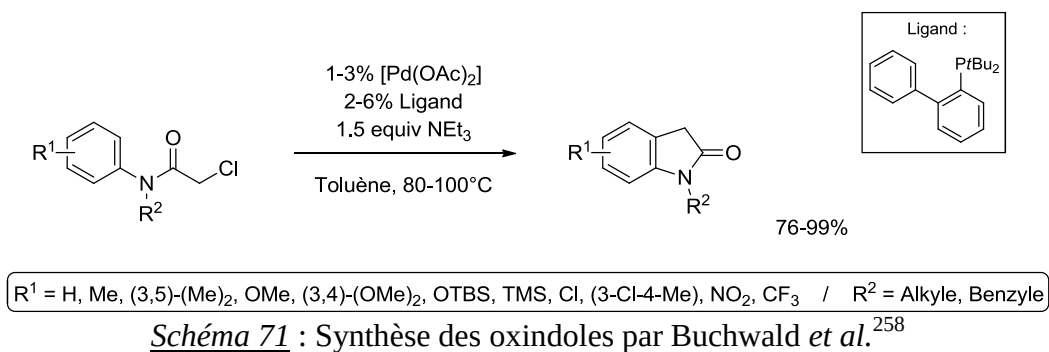
²⁵⁵ (a) Liégault B., Renaud J.-L., Bruneau C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 290-299. (b) Kuwano R. *Synthesis* **2009**, 7, 1049-1061.

²⁵⁶ (a) Ackermann L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866-4877. (b) Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516.

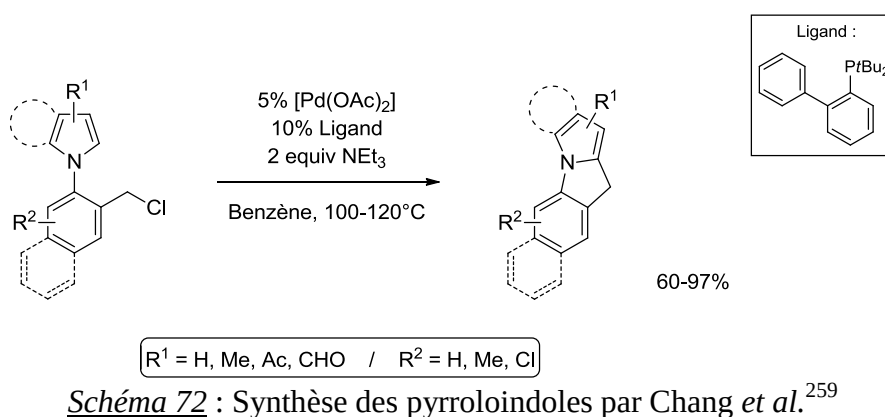
²⁵⁷ Une autre approche pour la construction de telles liaisons consiste en la réaction où les partenaires permutent leurs caractères nucléophile et électrophile, i.e. « $\text{Csp}^3\text{-H}$ vs $\text{Csp}^2\text{-X}$ » et non plus « $\text{Csp}^2\text{-H}$ vs $\text{Csp}^3\text{-X}$ ».

Revues intéressantes : (a) Culkin D. A., Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234-245. (b) Johansson C. C. C., Colacot T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 676-707. (c) Bellina F., Rossi R. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1082-1146. (Addition/Correction) *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3850. (d) Jazzar R., Hitce J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654-2672.

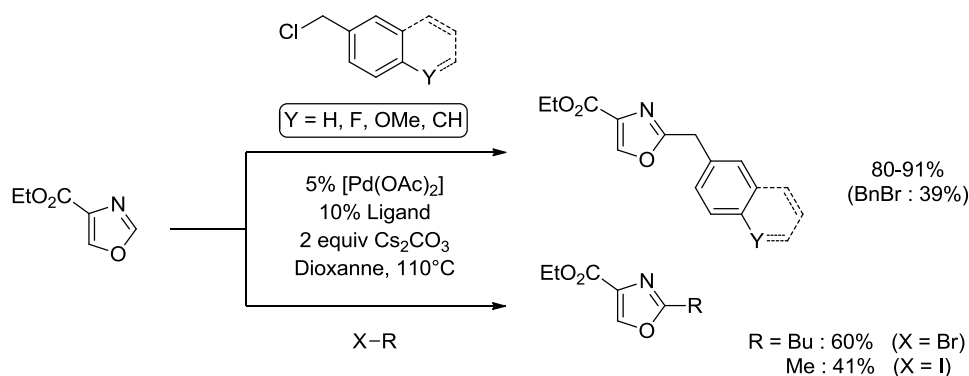
²⁵⁸ Hennessy E. J., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12084-12085.



Quelques années plus tard, en 2008, Chang²⁵⁹ reprend la CH activation intramoléculaire en l'appliquant à des pyrroles pour conduire à des tri-(tétra)-cycles pyrroloindoles. Les rendements en produit isolé sont très bons (**Schéma 72**).



La même année, Hoarau²³³ publie les premiers travaux de CH benzylation²⁶⁰ et alkylation **intermoléculaires**. Les oxazoles désirés sont obtenus avec de très bons rendements en benzylation (hormis 1 exemple) ; ceux des deux exemples d'alkylation sont modérés (**Schéma 73**).



²⁵⁹ Hwang S. J., Cho S. H., Chang S. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158-16159.

²⁶⁰ Daugulis a publié une méthodologie d'arylation cupro-catalysée de perfluoroarènes l'année précédente, un exemple avec BnBr comme électrophile : 31%. / Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128-1129.

En 2009, Yu²⁶¹ décrit la CH alkylation **ortho-dirigée** d'acides benzoïques à l'aide de bromures et de chlorures d'alkyles. Les dihalogénures 1,2-dichloroéthane et dibromométhane permettent, *via* réaction avec la même fonction acide, de conduire à la formation de lactones (*Schéma 74*).

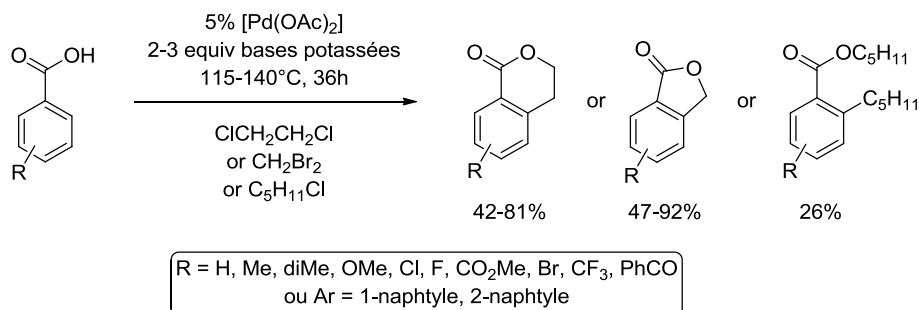


Schéma 74 : CH alkylation *ortho-dirigée* de Yu *et al.*²⁶¹

Dans le même temps, Ackermann²⁶² rapporte une méthodologie d'alkylation directe s'appuyant sur le même effet *ortho*-directeur. La réaction est catalysée par le ruthénium Ru et conduit à des rendements allant de moyens à excellents (*Schéma 75*).

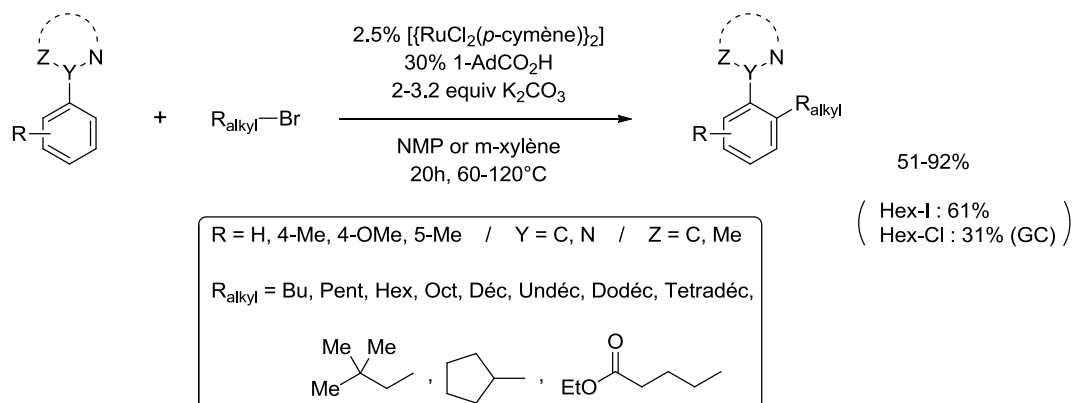


Schéma 75 : Travaux d'Ackermann *et al.*²⁶²

Peu de temps après, Fagnou²⁶³ publie une méthode, plus générale, de CH benzylation ; le système catalytique permet alors de benzyler différentes sortes d'hétérocycles avec des rendements, en moyenne, très bons (*Schéma 76*).

²⁶¹ Zhang Y.-H., Shi B.-F., Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6097-6100.

²⁶² Ackermann L., Novák P., Vicente R., Hofmann N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6045-6048.

²⁶³ Lapointe D., Fagnou K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4160-4163.

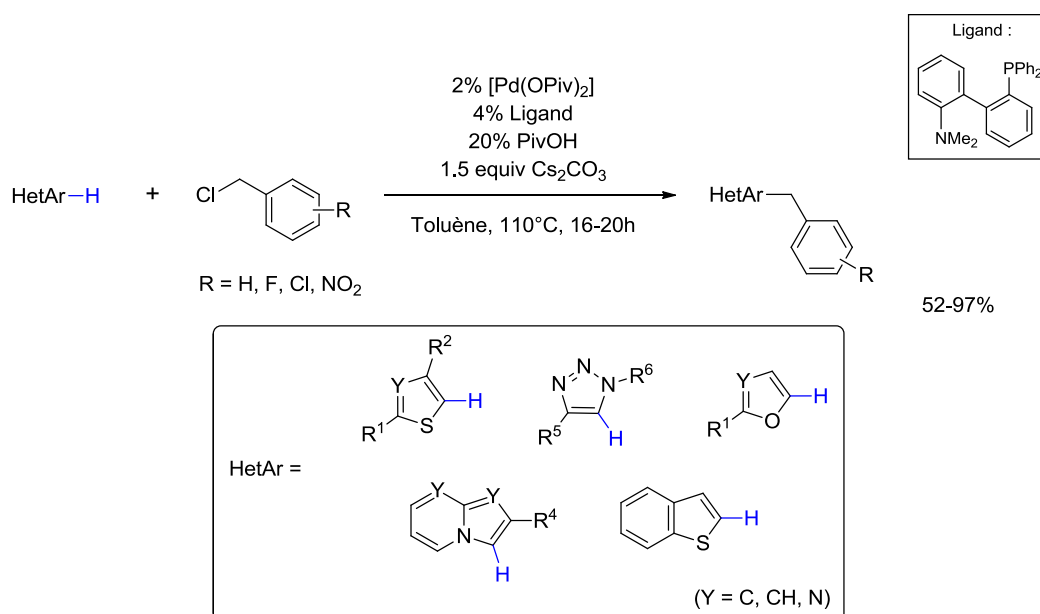


Schéma 76 : CH benzylation d'hétérocycles par Fagnou *et al.*²⁶³

Puis Chang²⁶⁴ revient²⁵⁹ sur la benzylation intramoléculaire en l'appliquant aux arènes simples, *i.e.* non hétéroaromatiques sur « la partie nucléophile » (**Schéma 77**).

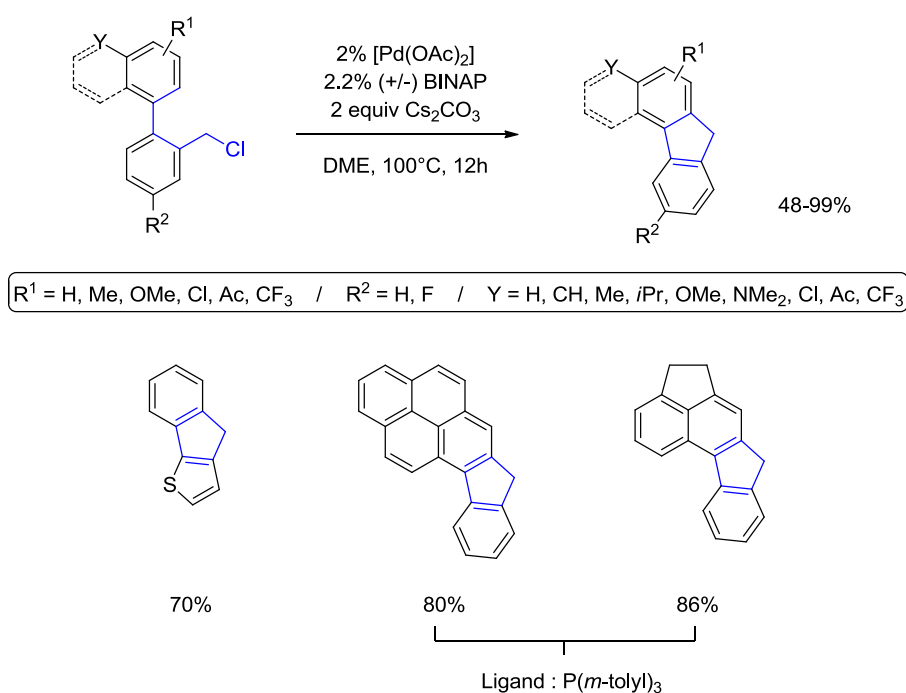


Schéma 77 : Synthèse des polyarylfuorènes de Chang *et al.*²⁶⁴

A son tour, Ackermann²⁶⁵ reprend ses précédents travaux de CH alkylation *ortho*-dirigée²⁶² en étendant le procédé aux chlorures benzyliques. L'effet directeur est assuré par la

²⁶⁴ Hwang S. J., Kim H. J., Chang S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4588-4591.

²⁶⁵ Ackermann L., Novák P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4966-4969.

présence de l'atome d'azote, en position « *ortho*-prim », des hétérocycles pyridines, pyrazoles et oxazolines. Les rendements en benzylation sont, en général, bons (*Schéma 78*).

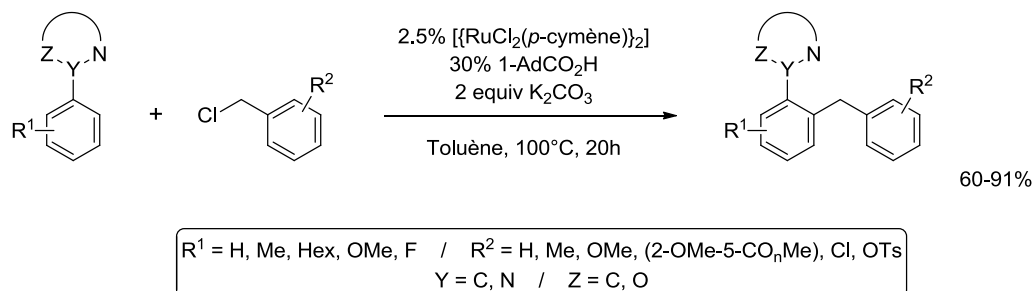


Schéma 78 : CH benzylation *ortho*-dirigée selon Ackermann *et al.*²⁶⁵

Au début de l'année 2010, les mêmes auteurs²³⁹ rapportent une étude de CH fonctionnalisation sur des oxazoles avec, comme partenaires de couplage, des sulfamates et des phosphates. Trois exemples de benzylation y sont décrits (*Schéma 68*).

Dans le même temps, Hu²⁶⁶ décrit la CH alkylation d'hétérocycles de type azole à l'aide d'un système bimétallique nickel-cuivre dont le précurseur est **71**. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements (*Schéma 79*).

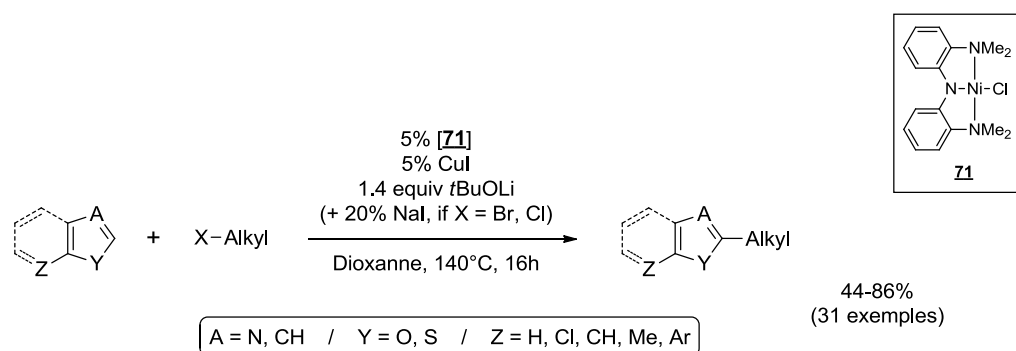


Schéma 79 : CH alkylation d'hétérocycles par Hu *et al.*²⁶⁶

Plus récemment, Miura²⁶⁷ a rapporté le couplage de ces hétérocycles avec des carbonates benzyliques comme électrophiles. Les produits ainsi formés peuvent être de nouveau fonctionnalisés, en position benzylique cette fois, par réaction avec un second électrophile en l'absence de base (*Schéma 80*).

²⁶⁶ Vechorkin O., Proust V., Hu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3061-3064.

²⁶⁷ Mukai T., Hirano K., Satoh T., Miura M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1360-1363.

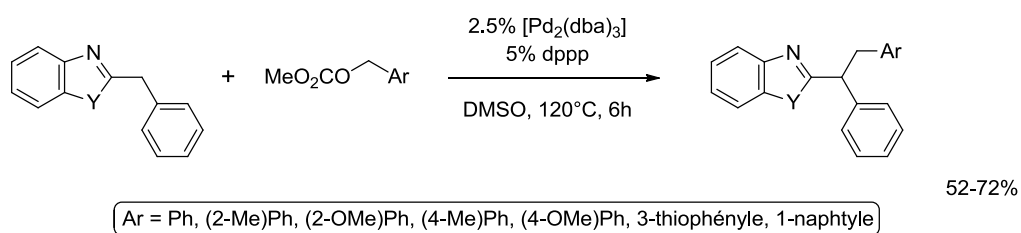
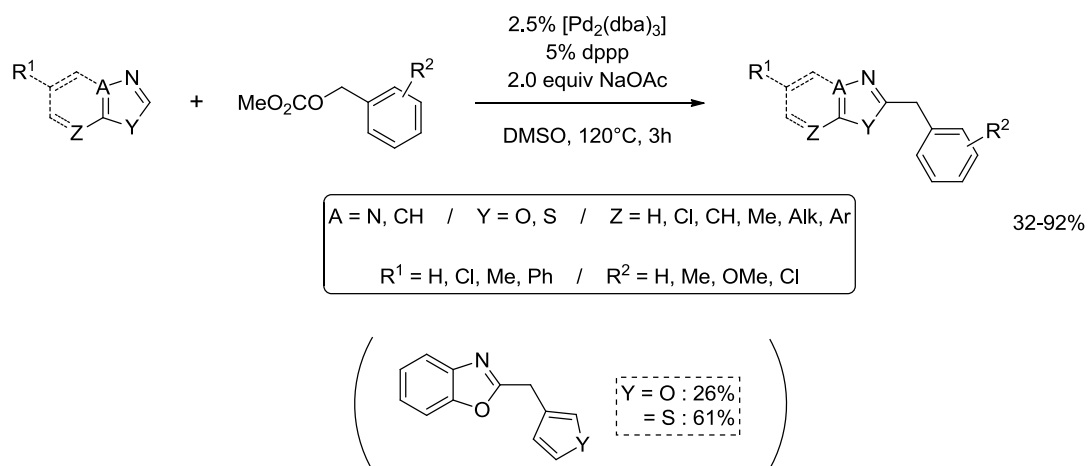


Schéma 80 : CH benzylation d'azoles selon Miura *et al.*²⁶⁷

Enfin, Zhang²⁶⁸ a décrit la CH activation benzylique des perfluoroarènes. Les produits de benzylation sont isolés avec de bons, voire de très bons rendements ; deux exemples comportent un noyau pyridine (**Schéma 81**).

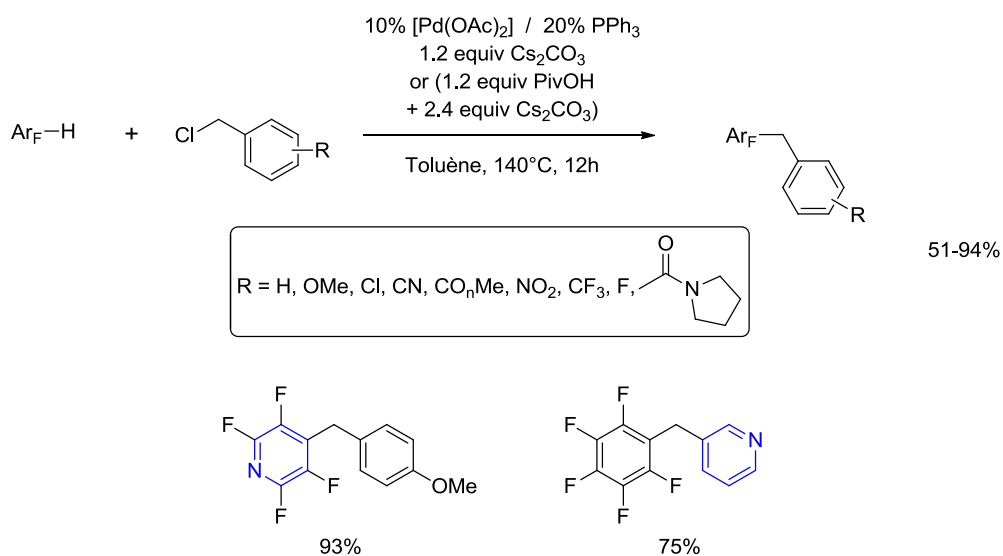


Schéma 81 : CH benzylation des perfluoroarènes de Zhang *et al.*²⁶⁸

²⁶⁸ Fan S., He C.-Y., Zhang X. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4926-4928.

Dans l'espoir d'étendre notre méthodologie d'alcénylation d'hétérocycles par CH activation (*cf.* chapitre IV), nous avons remplacé l'électrophile vinylique par le chlorure de *p*-méthoxybenzyle **72a**. Dans les conditions exactes de CH vinylation développées auparavant aucune benzylolation n'a lieu ; en revanche, en ôtant le CuI (qui agissait comme un co-catalyseur), nous observons que la caféine est benzylée avec une conversion de 80% et un rendement de 56% (*Schéma 82*).

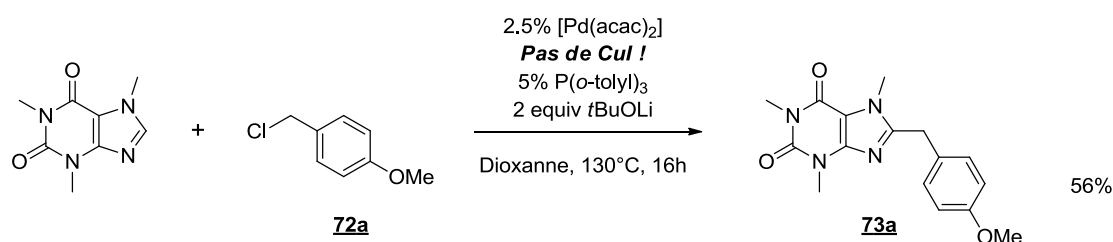


Schéma 82 : Première CH benzylolation de purines.

2. Rappels du rationnel

Nous avons pu voir, dans les chapitres I, II et IV, que de nombreuses molécules comportant un noyau purine possèdent une activité biologique. La manière dont sont substituées ces structures va être déterminante quant à la nature de la cible thérapeutique.

Par exemple, l'inhibition de l'hydrolyse de la cGMP, *via* celles des phosphodiésthérases PDE1 et/ou PDE5, induit une réduction de la pression artérielle chez les animaux hypertensifs.^{242a} Le composé **74** est un des plus puissants inhibiteurs de PDE1 (*Figure 53*).

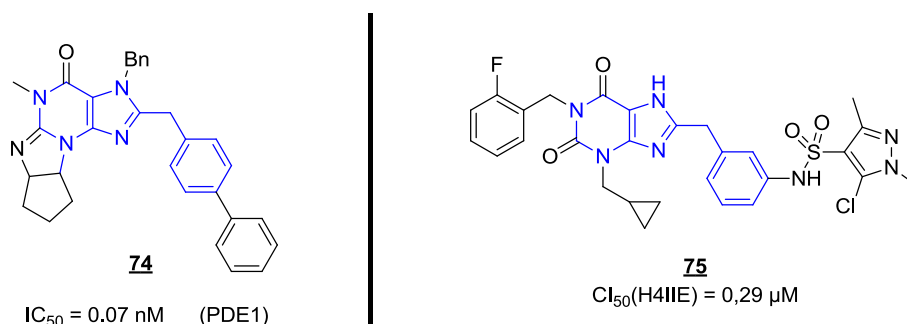


Figure 53 : Les 8-benzylpurines **74** et **75**.^{242a,269}

D'autres molécules de cette famille ont été décrites pour leur inhibition de la phosphoénolpyruvate carboxykinase cytosolique (ou cPEPCK), une cible thérapeutique très prometteuse pour le traitement des diabètes ; **75** est la molécule la plus active (*Figure 53*).²⁶⁹

²⁶⁹ Pietranico S. L., Foley L. H., Huby N., Yun W., Dunten P., Vermeulen J., Wang P., Toth K., Ramsey G., Gubler M.-L., Wertheimer S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3835-3839.

73d pourrait être considéré comme un hybride entre **PU3**⁷¹ et **76**²⁷⁰ et pourrait donc constituer une cible intéressante (*Figure 54*).

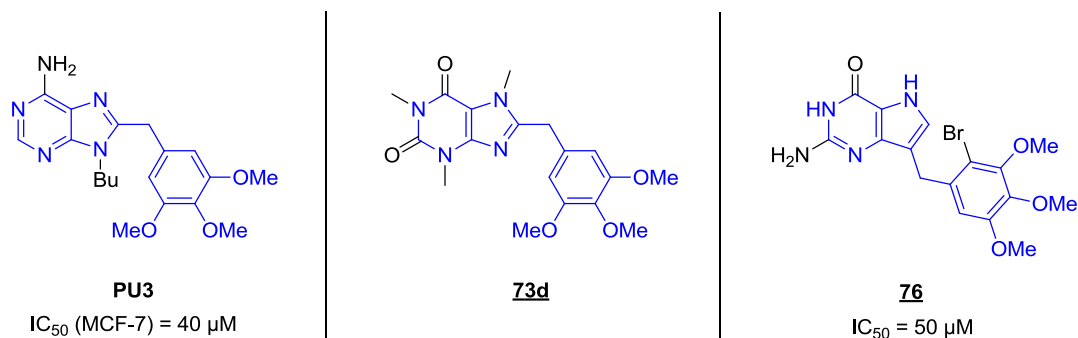


Figure 54 : Vis-à-vis d'inhibiteurs de la hsp90 et perspectives.

Compte tenu des données bibliographiques présentées plus haut, la synthèse de **73** peut être atteinte par couplage entre la caféine **30** et le chlorure benzylique **72** correspondant (*Schéma 83*, ci-dessous).

3. Résultats de l'étude

3.1. Mise au point de la réaction de CH benzylation

Nous nous sommes appuyés sur notre premier résultat, concluant, de benzylation de la caféine décrit plus haut (*Schéma 82*).

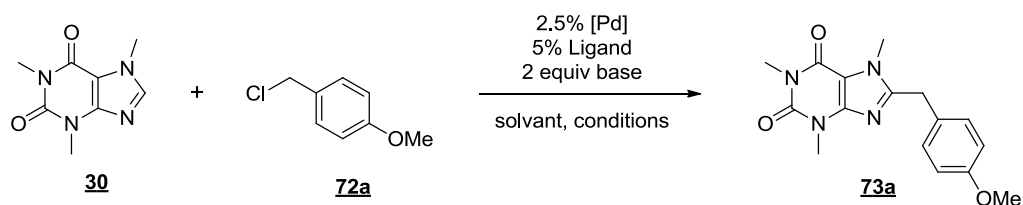


Schéma 83 : Modèle d'étude de la CH benzylation de la caféine.

Les différents paramètres de cette réaction (*Schéma 83*) ont été étudiés ; les résultats sont compilés dans le tableau suivant (*Tableau 16*) et commentés à la suite de celui-ci.

²⁷⁰ Semeraro T., Mugnaini C., Corelli F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5965-5967.

Tableau 16 : Optimisation de la benzylation.

Entrée	[Pd]	Ligand	base	solvant	Conditions	Conv (%)	Rdt (%)
1	Pd(acac) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	80 ^a	56 ^a
2	Pd(acac) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	traces ^b	nd ^b
3	Pd(acac) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	1h, 160°C, μω	78	nd
4	PdCl₂(PPh₃)₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	92	70
5	PdCl₂(CH₃CN)₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	100	50
6	Pd₂(dba)₃·(CHCl₃) (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	90	nd
7	Pd(OH)₂/C (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	13	nd
8	PdCl₂(PhCN)₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	62	nd
9	PdCl₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	49	nd
10	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	3h, 130°C, Δ	63	nd
11	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	tBuOLi (2eq)	dioxanne	16h, 100°C, Δ	51	nd
12	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs₂CO₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	100	93
13	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	K₃PO₄ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	30	nd
14	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	K₂CO₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	100	73
15	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Na₂CO₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	24	nd
16	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Li₂CO₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	0	0
17	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	PPh₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	48	nd
18	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(mesityl)₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	0	0
19	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	PCy₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	traces	nd
20	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	dppp (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	71	nd
21	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	XantPhos (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	90	nd
22	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	THF	16h, 130°C, Δ	100	80
23	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	toluène	16h, 130°C, Δ	70	nd
24	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	NMP	16h, 130°C, Δ	42	nd
25	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	CH₃CN	16h, 130°C, Δ	30	nd
26	PdCl₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	CH₃CN	16h, 130°C, Δ	30	nd
27	PdCl₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne: CH₃CN	16h, 130°C, Δ	95	nd
28	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2,5%)	P(o-tolyl) ₃ (5%)	Cs ₂ CO ₃ (2eq)	dioxanne	16h, 130°C, Δ	traces ^b	nd ^b

a : aucune réaction sans [Pd] et/ou Ligand / b : + 5% de CuI / b : + 2 equiv de TBAI.

Comme nous l'avons vu précédemment (entrée 1), les conditions initiales nous permettent d'isoler la 8-benzylcaféine **73a** avec 56% (L'entrée 2 montre l'effet néfaste du Cu).

En entrée 3, un essai a été conduit sous irradiation micro-ondes à 160°C pendant 1h, mais la conversion reste partielle.

Parmi les différentes sources de palladium (entrées 4-9) engagées dans la réaction, seul $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ nous a permis d'arriver à complétion. Ce résultat, bien qu'encourageant de prime abord, est tout de même entaché d'une baisse de rendement (50%, entrée 5). La caféine étant stable dans ces conditions, nous ne pouvons qu'envisager que le produit d'arrivée est dégradé (pendant ou après sa formation).

Ni la réduction du temps de réaction (entrée 10), ni celle de la température (entrée 11) n'ont conduit à une conversion totale.

Alors nous avons incriminé la base (entrées 12-16) ; et en effet, il s'est avéré que *t*BuOLi était trop forte puisque des bases carbonatées ont donné les meilleurs rendements. Le carbonate de césium Cs_2CO_3 étant la meilleure base, fournissant un excellent rendement de 93% (entrée 12).

Les entrées 17 à 21 montrent qu'aucun des ligands monodentates (entrées 17-19) ou bidentates (entrées 20 et 21) sondés n'a donné de meilleur résultat que $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$.

Il en est de même pour les différents solvants envisagés (entrées 22-25), même si le THF (que l'on compare souvent au 1,4-dioxanne) permet une conversion totale et un rendement légèrement plus faible (80%, entrée 22).

À titre de comparaison, nous avons reproduit l'expérience en substituant le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ par le PdCl_2 (entrées 25 et 26, respectivement) dans l'acétonitrile ; le résultat est le même. Alors, en utilisant un mélange 1,4-dioxanne/ CH_3CN (8 : 2), le système catalytique recouvre, presque totalement, son efficacité (entrée 27). Cela démontre l'importance, également, cruciale du solvant de réaction.

De plus, on pourrait envisager une étude plus poussée sur le ratio dioxanne/ CH_3CN qui permettrait l'obtention d'un meilleur rendement en benzylation ; ceci permettrait donc d'engager directement PdCl_2 sans avoir à préparer au préalable, le précatalyseur $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$. Intéressant chimiquement (espèce réactive de Pd générée *in situ*) mais aussi économiquement ($\text{prix}(\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2) > \text{prix}(\text{PdCl}_2)$, coûts de préparation du premier à partir du second...).

Finalement, nous avons pu confirmer que la réaction de benzylation n'est pas régie par un mécanisme de type S_N2 puisqu'aucune réaction n'a lieu en l'absence du système [Pd]/Ligand.²⁷¹ De plus, l'ajout de TBAI (équimolaire / **72a**), censé améliorer la vitesse d'une telle substitution nucléophile, inhibe totalement la réactivité (entrée 28).

Fondé sur les divers travaux de la littérature,¹⁷¹ nous proposons le mécanisme de type CMD suivant pour la formation du produit de benzylation de la caféine en C₈ (Schéma 84).

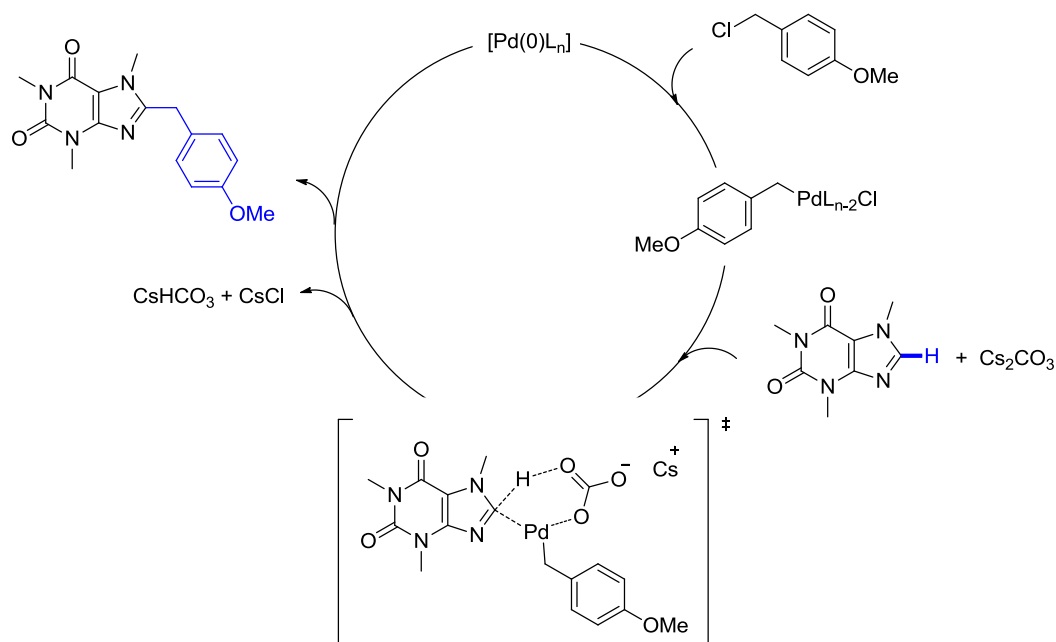


Schéma 84 : Mécanisme proposé pour la CH benzylation.

Les conditions optimales de CH benzylation de la caféine établies, nous nous sommes intéressés à l'exemplification du procédé.

3.2. Extension de la CH benzylation à d'autres électrophiles

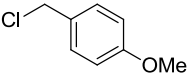
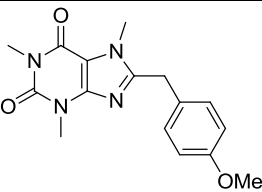
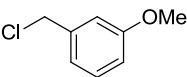
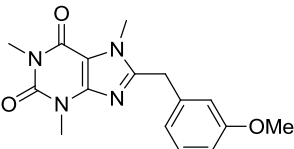
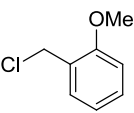
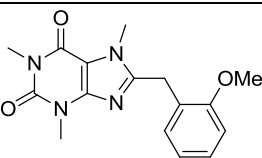
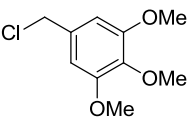
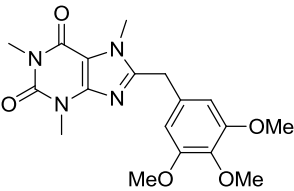
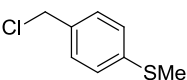
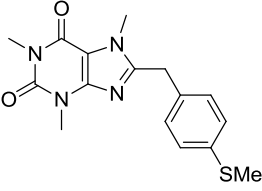
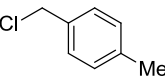
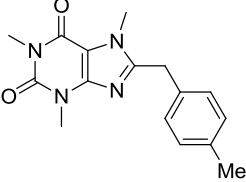
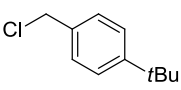
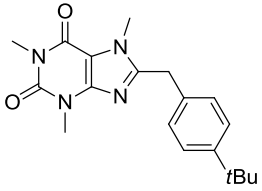
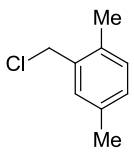
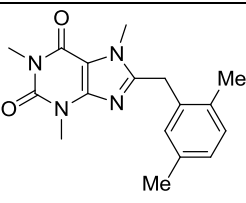
L'étude de benzylation de la caféine a été menée en faisant varier, dans un premier temps, la nature de l'électrophile. Les conditions, si, non mentionnées, sont celles définies précédemment.

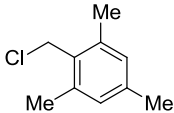
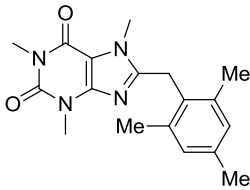
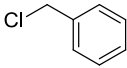
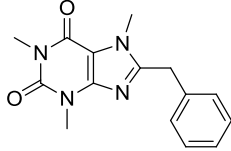
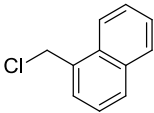
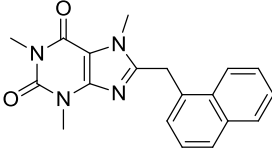
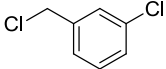
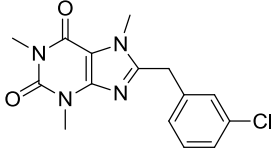
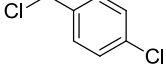
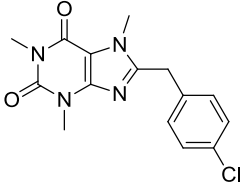
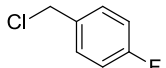
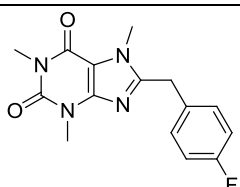
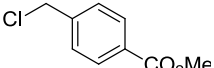
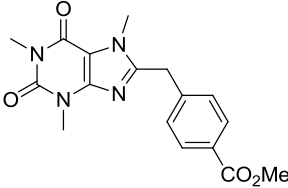
Les résultats sont rassemblés dans les deux tableaux suivants :

- Le Tableau 17 décrit les essais fructueux.
- Le Tableau 18 rassemble les électrophiles moins réactifs.

²⁷¹ Comme indiqué en remarque du Tableau 16, aucune réaction ne se produit en l'absence du Pd et/ou du ligand : ce n'est donc pas une simple métallation en position 8 de la caféine, suivie d'une substitution nucléophile de type S_N2 sur le PMB-Cl.

Tableau 17 : Synthèse des 8-benzylcaféines.

Entrée	BenzylX 72	Produit 73	Rdt (%)
1	 72a	 73a	93
2	 72b	 73b	82 ^a
3	 72c	 73c	74
4	 72d	 73d	87 ^a
5	 72e	 73e	88 ^b
6	 72f	 73f	80
7	 72g	 73g	65
8	 72h	 73h	86

9	 72i	 73i	58 ^b
10	 72j	 73j	81 ^a
11	 72k	 73k	62
12	 72l	 73l	56 ^b
13	 72m	 73m	48 ^b
14	 72n	 73n	60 ^a
15	 72o	 73o	61 ^b

a : Charges ([Pd]/[Ligand])*2 / b : Charges ([Pd]/[Ligands])*4.

Le procédé de benzylation directe de la caféine semble être assez général, que le noyau benzénique de l'électrophile ait un caractère riche (entrées 1-9), neutre (entrées 10 et 11) ou pauvres en électrons (entrées 12-15). Toutefois, en moyenne, les rendements sont supérieurs dans les deux premiers cas.

On remarque, en général, que la substitution de l'arène en *méta* rend la réaction plus difficile ; en effet, dans ces cas, soit le rendement en caféine benzylée est plus faible (entrées

11 et 12), soit les quantités en catalyseur et en ligand ont du être plus importantes (entrées 2, 4 et 12).

En entrée 5, comme on le retrouve assez souvent dans les réactions pallado-catalysées, la présence d'un groupement soufré génère la nécessité d'augmenter la charge en espèce catalytique, le soufre étant un atome fortement chélateur du Pd.

Les entrées 3 et 8 suggèrent que la présence d'un groupement en *ortho* de la position benzylique est très bien tolérée ; cependant la « limite de tolérance n'est pas très loin » puisque lorsque l'électrophile est substitué deux fois, en *ortho* et *ortho'*, le rendement chute (entrée 9).

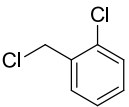
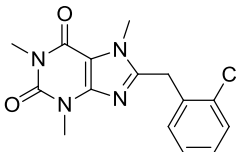
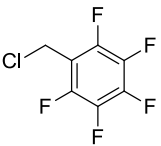
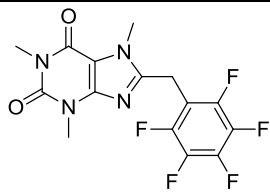
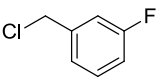
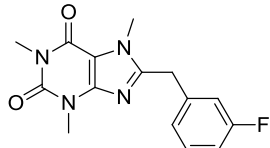
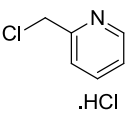
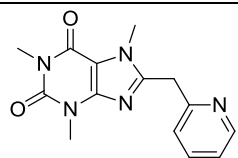
Les entrées 12 à 15 montrent que, même si la charge en ([Pd]/[Ligand]) doit être multipliée par 2 ou 4, les électrophiles pauvres électroniquement fournissent les produits de benzylation de manière satisfaisante.

Les entrées 12 à 14 mettent en évidence la sélectivité du système catalytique vis-à-vis de la benzylation ; en effet, aucun produit d'arylation n'a été détecté pour les électrophiles halogénés sur le noyau aromatique.

L'entrée 15 démontre la compatibilité de la réaction avec une fonction ester.

D'autres électrophiles ont été mis en réaction avec la caféine mais n'ont pas conduit au produit de benzylation désiré ; ils sont répertoriés dans le tableau suivant (*Tableau 18*).

Tableau 18 : Autres chlorures benzyliques sondés.

Entrée	BenzylX 72	Produit 73	Conv. (%)
1	 72p	 73p	traces
2	 72q	 73q	0
3	 72r	 73r	traces
4	 72s .HCl	 73s	39 ^a

a : 4 equiv Cs₂CO₃.

Les chlorures benzyliques électroniquement pauvres semblent montrer le plus de réticences à réagir.

Empiriquement, nous avons observé que si la position *méta* de l'arène est substituée, la réactivité est réduite (voir entrées 2,4,11 et 12 du [Tableau 17](#)) ; on peut aussi voir que plus un substituant électroattracteur est proche du centre réactionnel, moins l'électrophile est réactif (comparer, par exemple : entrée 14 du [Tableau 17](#) et entrée 3 du [Tableau 18](#)). Pour les électrophiles cumulant ces deux effets, le résultat n'est guère meilleur (entrées 1 et 2). La pyridine **72s**, dont l'azote est en *ortho* de la position benzylique, est un peu plus réactive même si la conversion n'est pas totale (entrée 4).

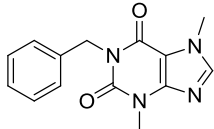
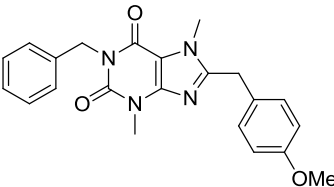
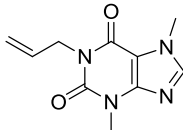
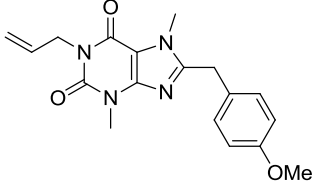
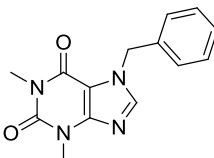
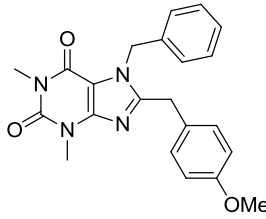
3.3. CH benzylation d'autres substrats

Nous nous sommes ensuite intéressés à la généralisation de la réaction de C-benzylation à différents systèmes hétérocycliques.

Si d'autres xanthines dérivées de la caféine ont pu donner des résultats satisfaisants ([Tableau 19](#)), ce n'est pas le cas d'autres hétéroaromatiques tels que les azoles (oxazoles,

isoxazoles, thiazoles, imidazoles), le furane, le thiophène, la pyridine, la coumarine ou encore les purines.

Tableau 19 : Synthèse d'autres 8-benzylxanthines.

Entrée	Xanthine	Produit 73	Rdt (%)
1	 77	 73t	85
2	 78	 73u	75
3	 79	 73v	72 ^{a,b}

a : Charges ([Pd]/[Ligands])*4 / b : 10% du substrat de départ récupéré.

Les xanthines de départ **77**, **78** et **79** ont été obtenues par alkylations respectives de la théobromine, pour les deux premières molécules, et de la théophylline pour la dernière.²⁷²

Les protection et/ou fonctionnalisation par des groupements allyle ou benzyle sont compatibles avec nos conditions réactionnelles. Les rendements en benzylation sont très bons. Néanmoins, la *N*₇-benzylthéophylline **79** a été plus « capricieuse », nécessitant de quadrupler la charge en espèce catalytique et peinant à arriver à complétion (entrée 3) ; ceci s'explique certainement par la gêne stérique générée par le benzyle en *N*₇. Les 8-benzylxanthines obtenues peuvent être, par la suite, déprotégées et ainsi conduire à de nouvelles séries de molécules d'intérêt biologique.

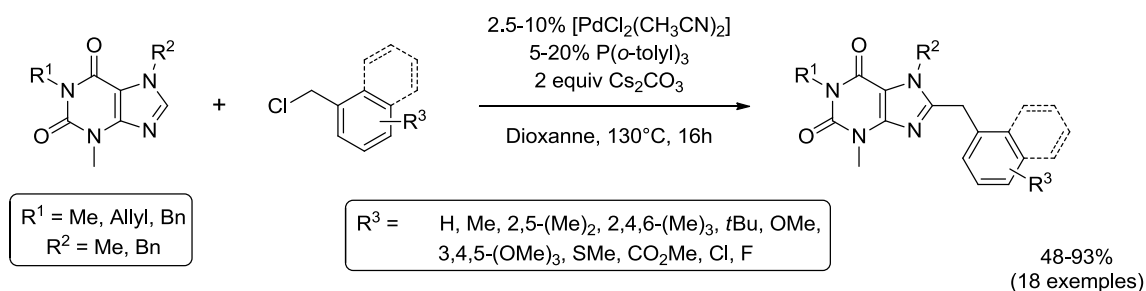
On note la chimiosélectivité totale en faveur de la CH benzylation, vis-à-vis de la possibilité, pour le dérivé allyle **78**, de réagir selon un mécanisme de type Heck en position allylique. Ce même groupement allyle peut aussi faire l'objet d'une transformation ultérieure

²⁷² Miyamoto K.-i., Yamamoto Y., Kurita M., Sakai R., Konno K., Sanae F., Ohshima T., Takagi K., Hasegawa T., Iwasaki N., Kakiuchi M., Kato H. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1380-1386.

(époxydation, ozonolyse, couplage organométallique...) et ainsi générer de nouvelles familles de composés.

II. Conclusion

Ce chapitre rapporte la synthèse des 8-benzylxanthines **73**, analogues des 8-benzyladénines décrites comme inhibiteurs de la hsp90.



La méthodologie d'accès à ces molécules est puissante et très convergente ; si certaines limitations subsistent, la dérivatisation et la pharmacomodulation de ces composés semblent accessibles.

Ainsi les molécules **73**, testées sur l'inhibition de la hsp90, pourraient présenter de bonnes activités et, de surcroît, orienter vers de nouveaux analogues encore plus actifs.

Partie Expérimentale

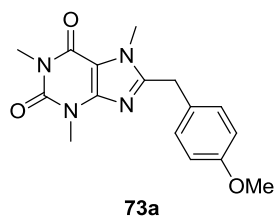
du chapitre V

Mode opératoire général pour la benzylation directe de la caféine

30 et d'autres xanthines (77-79)

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits : l'hétérocycle (**30**, ou **77-79**, 1 equiv, 0.515 mmole), le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.5 mol %, si non renseigné), la $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ (5 mol %, si non renseigné), le chlorure de benzyle **72** correspondant (2 equiv), le Cs_2CO_3 (2 equiv) et le 1,4-Dioxane ($C = 0.2 \text{ M}$, soit 5mL/mmol). Après avoir scellé le tube, celui-ci est placé dans le bain d'huile à 130°C pendant 16 h. Le brut réactionnel est filtré sur Célite® avec un éluant (AcOEt). Après concentration sous vide, le brut est purifié sur une colonne de gel de silice.

8-(4-méthoxybenzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (73a**)**



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$
M. W. : 314,34 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73a** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *p*-méthoxybenzyle **72a**. Le rendement en benzylation est de 93 % (151 mg, 0.479 mmol).

R_f 0.50 (AcOEt).

m.p.: 172-174 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.08 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

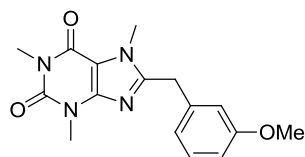
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 158.7, 155.2, 152.5, 151.6, 147.8, 129.2 (2C), 126.9, 114.3 (2C), 107.7, 55.2, 32.6, 31.9, 29.7, 27.8.

$\text{MS (ESI}^+) \text{ m/z}$: 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 2961, 2938, 2842, 2362, 1697, 1649, 1543, 1512, 1445, 1427, 1289, 1243, 1218, 1179, 1025, 976, 855.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (314.14): C 61.13, H 5.77, N 17.82; found: C 61.08, H 5.70, N 17.81.

8-(3-méthoxybenzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73b**)



73b

C₁₆H₁₈N₄O₃
M. W. : 314,34 g.mol⁻¹
Solide jaune

Le composé **73b** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *m*-méthoxybenzyle **72b** ([Pd] : 5 mol %, [Ligand] : 10 mol %). Le rendement en benzylation est de 82 % (133 mg, 0.422 mmol).

R_f 0.37 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 130-132 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.19 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.73 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

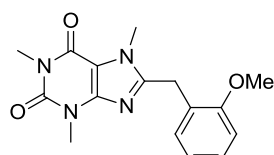
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 160.0, 155.2, 152.0, 151.6, 147.8, 136.5, 129.9, 120.5, 114.3, 112.2, 107.7, 55.2, 33.4, 32.0, 29.7, 27.8.

MS (ESI⁺) *m/z*: 315 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2931, 1697, 1657, 1597, 1541, 1492, 1445, 1423, 1339, 1256, 1211, 1158, 1035, 977, 857.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄O₃ (314.14): C 61.13, H 5.77, N 17.82; found: C 61.10, H 5.71, N 17.81.

8-(2-méthoxybenzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73c**)



73c

C₁₆H₁₈N₄O₃
M. W. : 314,34 g.mol⁻¹
Solide jaune

Le composé **73c** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *o*-méthoxybenzyle **72c**. Le rendement en benzylation est de 74 % (120 mg, 0.381 mmol).

R_f 0.49 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 178-180 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.20 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

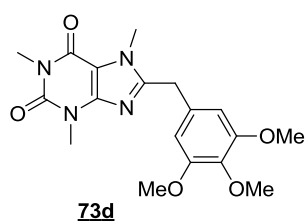
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 156.6, 155.3, 152.8, 151.7, 148.0, 129.6, 128.5, 123.7, 120.9, 110.4, 107.5, 55.5, 31.9, 29.8, 27.8, 27.1.

MS (ESI⁺) *m/z*: 315 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2954, 2931, 2848, 1704, 1656, 1600, 1539, 1498, 1459, 1431, 1312, 1253, 1217, 1109, 1029, 977, 912, 767, 745.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄O₃ (314.14): C 61.13, H 5.77, N 17.82; found: C 61.07, H 5.72, N 17.83.

1,3,7-triméthyl-8-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (73d)



C₁₈H₂₂N₄O₅
M. W. : 374,39 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **73d** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *m*-méthoxybenzyle **72d** ([Pd] : 5 mol %, [Ligand] : 10 mol %). Le rendement en benzylation est de 87 % (168 mg, 0.448 mmol).

R_f 0.28 (AcOEt).

m.p.: 167-169 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.35 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 9H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

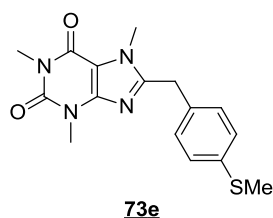
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.2, 153.6 (2C), 152.0, 151.6, 147.8, 137.3, 130.6, 107.7, 105.5 (2C), 60.8, 56.2 (2C), 33.6, 32.1, 29.7, 27.8.

MS (ESI⁺) m/z: 375 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2932, 2836, 1704, 1652, 1590, 1547, 1509, 1447, 1415, 1330, 1293, 1243, 1125, 1037, 824, 743.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₄O₅ (374.16): C 57.75, H 5.92, N 14.96; found: C 57.77, H 5.98, N 14.99.

1,3,7-triméthyl-8-(4-(méthylthio)benzyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (73e)



C₁₆H₁₈N₄O₂S
M. W. : 330,40 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73e** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *p*-thiométhylbenzyle **72e** ([Pd] : 10 mol %, [Ligand] : 20 mol %). Le rendement en benzylation est de 88 % (150 mg, 0.453 mmol).

R_f 0.37 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 152-154 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.17 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

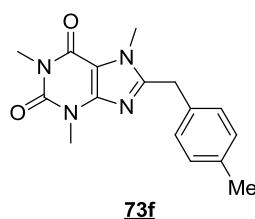
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.3, 152.0, 151.7, 147.9, 137.7, 131.8, 128.8 (2C), 127.1 (2C), 107.8, 32.9, 32.1, 29.8, 27.9, 15.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 331 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 1702, 1649, 1547, 1492, 1440, 1421, 1288, 1215, 1092, 1038, 975, 789, 747.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄O₂S (330.12): C 58.16, H 5.49, N 16.96; found: C 58.23, H 5.55, N 16.99.

1,3,7-triméthyl-8-(4-méthylbenzyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73f**)



C₁₆H₁₈N₄O₂
M. W. : 298,34 g.mol⁻¹
Solide jaune

Le composé **73f** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *p*-méthylbenzyle **72f**. Le rendement en benzylation est de 80 % (123 mg, 0.412 mmol).

R_f 0.48 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 195-197 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.11 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.10 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

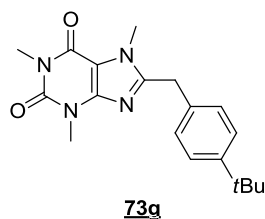
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 152.5, 151.8, 148.0, 137.0, 132.0, 129.7 (2C), 128.2 (2C), 107.8, 33.2, 32.1, 29.9, 28.0, 21.1.

MS (ESI⁺) *m/z*: 299 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2956, 2923, 2854, 1697, 1647, 1544, 1427, 1219, 1036, 974, 782.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄O₂ (298.14): C 64.41, H 6.08, N 18.78; found: C 64.56, H 6.17, N 18.84.

8-(4-(*tert*-butyl)benzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73g**)



C₁₉H₂₄N₄O₂
M. W. : 340,42 g.mol⁻¹
Solide jaune

Le composé **73g** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de *p*-tert-butylbenzyle **72g**. Le rendement en benzylation est de 65 % (114 mg, 0.335 mmol).

R_f 0.50 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 140-142 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.33 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.12 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

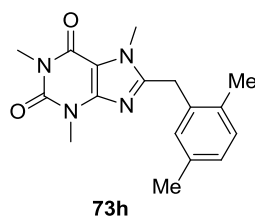
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 152.6, 151.8, 150.4, 148.0, 132.1, 128.1 (2C), 126.0 (2C), 107.9, 34.6, 33.1, 32.2, 31.4 (3C), 30.0, 28.0.

MS (ESI⁺) *m/z*: 341 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2954, 1700, 1652, 1543, 1429, 1288, 1216, 1035, 978, 807, 744.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₄O₂ (340.19): C 67.04, H 7.11, N 16.46; found: C 67.09, H 7.19, N 16.53.

8-(2,5-diméthylbenzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73h**)



C₁₇H₂₀N₄O₂
M. W. : 312,37 g.mol⁻¹
Solide jaune

Le composé **73h** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 2,5-diméthylbenzyle **72h**. Le rendement en benzylation est de 86 % (138 mg, 0.443 mmol).

R_f 0.54 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 145-147 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.07 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.59 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

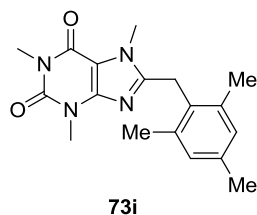
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 152.4, 151.7, 148.0, 136.1, 133.4, 133.1, 130.6, 128.7, 128.1, 107.8, 32.1, 31.2, 29.9, 28.0, 21.1, 19.4.

MS (ESI⁺) *m/z*: 313 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2952, 2920, 1694, 1648, 1541, 1426, 1321, 1217, 1041, 980, 817.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₄O₂ (312.16): C 65.37, H 6.45, N 17.94; found: C 65.47, H 6.51, N 17.98.

1,3,7-triméthyl-8-(2,4,6-triméthylbenzyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73i**)



C₁₈H₂₂N₄O₂
M. W. : 326,39 g.mol⁻¹
Solide blanc

73i

Le composé **73i** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 2,4,6-triméthylbenzyle **72i** ([Pd] : 10 mol %, [Ligand] : 20 mol %). Le rendement en benzylation est de 58 % (97 mg, 0.300 mmol).

R_f 0.32 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 209-211 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6.89 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 6H).

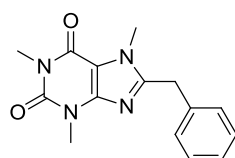
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 152.6, 151.8, 148.1, 136.9 (4C), 129.4 (2C), 107.4, 31.8, 29.9, 28.0, 27.9, 21.0, 20.6 (2C).

MS (ESI⁺) m/z: 327 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2953, 1707, 1649, 1539, 1426, 1220, 1032, 979, 849, 762, 747.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₄O₂ (326.17): C 66.24, H 6.79, N 17.17; found: C 66.29, H 6.85, N 17.21.

8-benzyl-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73j**)



C₁₅H₁₆N₄O₂
M. W. : 284,31 g.mol⁻¹
Solide jaune

73j

Le composé **73j** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de benzyle **72j** ([Pd] : 5 mol %, [Ligand] : 10 mol %). Le rendement en benzylation est de 81 % (119 mg, 0.417 mmol).

R_f 0.48 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 163-165 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.30 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

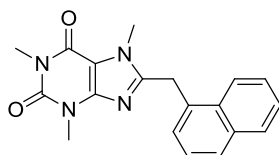
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.5, 152.3, 151.8, 148.0, 135.2, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 108.0, 33.6, 32.2, 29.9, 28.0.

MS (ESI⁺) m/z: 285 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2950, 1702, 1652, 1543, 1426, 1336, 1290, 1219, 1036, 976, 747, 728, 702.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₄O₂ (284.13): C 63.37, H 5.67, N 19.71; found: C 63.44, H 5.80, N 19.81.

1,3,7-triméthyl-8-(naphthalén-1-ylméthyl)-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (73k)



73k

C₁₉H₁₈N₄O₂
M. W. : 334,37 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73k** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 1-naphtyle **72k**. Le rendement en benzylation est de 62 % (108 mg, 0.319 mmol).

R_f 0.56 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 208-210 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.55 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

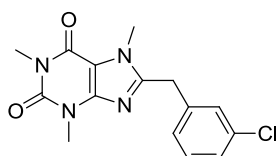
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 152.0, 151.7, 148.0, 134.0, 131.6, 131.2, 129.0, 128.3, 126.7, 126.2, 125.9, 125.5, 123.3, 107.9, 32.3, 31.2, 29.9, 28.0.

MS (ESI⁺) m/z: 335 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 1698, 1651, 1543, 1455, 1339, 1290, 1216, 1037, 978, 796.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₄O₂ (334.14): C 68.25, H 5.43, N 16.76; found: C 68.31, H 5.48, N 16.81.

8-(3-chlorobenzyl)-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (73l)



73l

C₁₅H₁₅ClN₄O₂
M. W. : 318,76 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73l** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 3-chlorobenzyle **72l** ([Pd] : 10 mol %, [Ligand] : 20 mol %). Le rendement en benzylation est de 56 % (92 mg, 0.288 mmol).

R_f 0.40 (c-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 106-108 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

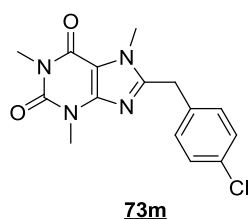
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.5, 151.8, 151.4, 148.0, 137.1, 135.0, 130.4, 128.5, 127.7, 126.6, 108.0, 33.1, 32.2, 29.9, 28.0.

MS (ESI^+) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 321 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 2949, 1699, 1650, 1545, 1493, 1445, 1291, 1218, 1039, 980, 776, 746.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (318.09): C 56.52, H 4.74, N 17.58; found C 56.71, H 4.81, N 17.71.

8-(4-chlorobenzyl)-1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (**73m**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$
M. W. : 318,76 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide jaune pâle

Le composé **73m** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 4-chlorobenzyle **72m** ([Pd] : 10 mol %, [Ligand] : 20 mol %). Le rendement en benzylation est de 48 % (79 mg, 0.247 mmol).

R_f 0.34 (c -Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 205-207 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7.17 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.01 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

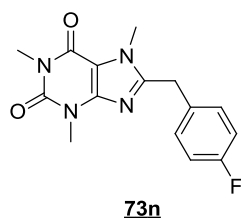
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 155.4, 151.7, 151.6, 148.0, 133.6, 133.3, 129.7 (2C), 129.2 (2C), 107.9, 32.8, 32.1, 29.9, 28.0.

MS (ESI^+) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 321 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1}): 1699, 1650, 1546, 1491, 1427, 1335, 1290, 1220, 1093, 1036, 1016, 976, 861.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (318.09): C 56.52, H 4.74, N 17.58; found C 56.65, H 4.88, N 17.63.

8-(4-fluorobenzyl)-1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (**73n**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$
M. W. : 302,30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide jaune pâle

Le composé **73n** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le chlorure de 4-fluorobenzyle **72n** ([Pd] : 5 mol %, [Ligand] : 10 mol %). Le rendement en benzylation est de 60 % (93 mg, 0.309 mmol).

R_f 0.33 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 196-198 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

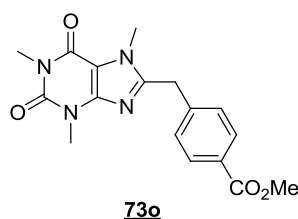
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 162.05 (d, *J* = 246.3 Hz), 155.4, 152.0, 151.7, 147.9, 130.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.9 (d, 2C, *J* = 8.0 Hz), 116.0 (d, 2C, *J* = 21.6 Hz), 107.9, 32.7, 32.1, 29.9, 28.0.

MS (ESI⁺) *m/z*: 303 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2955, 1699, 1651, 1546, 1510, 1427, 1291, 1221, 1163, 1036, 975, 863, 791.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅N₄O₂ (302.12): C 59.60, H 5.00, N 18.53; found: C 59.69, H 5.08, N 18.59.

4-((1,3,7-triméthyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-purin-8-yl)méthyl)benzoate de méthyle (**73o**)



C₁₇H₁₈N₄O₄
M. W. : 342,35 g.mol⁻¹
Solide beige

Le composé **73o** est obtenu par réaction entre la caféine **30** et le 4-(chlorométhyl)benzoate de méthyle **72o** ([Pd] : 10 mol %, [Ligand] : 20 mol %). Le rendement en benzylation est de 61 % (108 mg, 0.314 mmol).

R_f 0.29 (*c*-Hexane/AcOEt : 2/8).

m.p.: 198-200 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.99 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

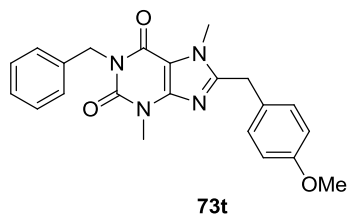
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 166.7, 155.5, 151.8, 151.3, 148.0, 140.3, 130.4 (2C), 129.4, 128.4 (2C), 108.0, 52.3, 33.5, 32.2, 29.9, 28.0.

MS (ESI⁺) *m/z*: 343 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 1717, 1697, 1650, 1606, 1545, 1441, 1432, 1338, 1274, 1105, 1034, 976, 737.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₄O₄ (342.13): C 59.64, H 5.30, N 16.37; found: C 59.71, H 5.38, N 16.45.

1-benzyl-8-(4-méthoxybenzyl)-3,7-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione
(73t)



C₂₂H₂₂N₄O₃
M. W. : 390,44 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73t** est obtenu par réaction entre la benzylthéobromine **77** (décrite ci-après) et le chlorure de *p*-méthoxybenzyle **72a**. Le rendement en benzylation est de 85 % (171 mg, 0.438 mmol).

R_f 0.28 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 154-156 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.48 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.18 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

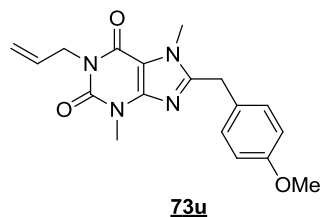
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 158.9, 155.3, 152.9, 151.7, 148.2, 137.6, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.6, 127.0, 114.5 (2C), 107.9, 55.4, 44.5, 32.8, 32.2, 29.9.

MS (ESI⁺) *m/z*: 391 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2958, 1696, 1657, 1608, 1539, 1509, 1439, 1318, 1253, 1217, 1173, 1119, 1036, 958.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₂N₄O₃ (390.17): C 67.68, H 5.68, N 14.35; found: C 67.76, H 5.74, N 14.40.

1-allyl-8-(4-méthoxybenzyl)-3,7-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione
(73u)



C₁₈H₂₀N₄O₃
M. W. : 340,38 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73u** est obtenu par réaction entre l'allylthéobromine **78** (décrite ci-après) et le chlorure de *p*-méthoxybenzyle **72a**. Le rendement en benzylation est de 75 % (131 mg, 0.386 mmol).

R_f 0.25 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 147-149 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.09 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.89 (ddt, 1H, *J* = 15.9 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.7 Hz), 5.19 (ddd, 2H, *J* = 13.7 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 1.3 Hz), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

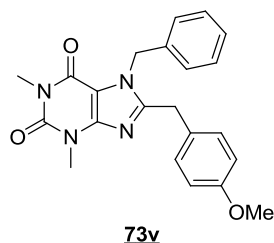
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 158.8, 154.9, 152.8, 151.3, 148.1, 132.5, 129.4 (2C), 127.0, 117.4, 114.4 (2C), 107.8, 55.4, 43.3, 32.7, 32.1, 29.8.

MS (ESI⁺) m/z: 341 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2953, 2932, 2847, 1699, 1655, 1611, 1541, 1511, 1440, 1423, 1287, 1247, 1216, 1180, 1078, 1039, 916.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₄O₃ (340.15): C 63.52, H 5.92, N 16.46; found: C 63.61, H 5.98, N 16.53.

7-benzyl-8-(4-méthoxybenzyl)-1,3-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**73v**)



C₂₂H₂₂N₄O₃
M. W. : 390,44 g.mol⁻¹
Solide blanc

Le composé **73v** est obtenu par réaction entre la benzylthéophylline **79** (décrite ci-après) et le chlorure de *p*-méthoxybenzyle **72a**. Le rendement en benzylation est de 72 % (145 mg, 0.371 mmol).

R_f 0.27 (*c*-Hexane/AcOEt : 5/5).

m.p.: 109-111 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.35-7.20 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 158.9, 155.3, 153.1, 151.8, 148.2, 135.9, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.1, 127.1, 126.8 (2C), 114.4 (2C), 107.5, 55.4, 44.3, 32.9, 30.0, 28.1.

MS (ESI⁺) m/z: 391 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2946, 1699, 1651, 1610, 1542, 1512, 1345, 1248, 1032, 727.

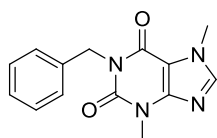
Anal. Calcd for C₂₂H₂₂N₄O₃ (390.17): C 67.68; H 5.68; N 14.35; found: C 67.72; H 5.71; N 14.41.

Synthèse des xanthines **77**, **78** et **79**

Les xanthines **77**, **78** et **79** ont été obtenues par alkylation selon le mode opératoire décrit.²⁷² Les théobromine (pour **77** et **78**) et théophylline (pour **79**) commerciales (1 equiv) sont mises à réagir avec l'halogénure d'alkyle correspondant (1.2 ou 1.5 equiv) en présence de K₂CO₃ (1 equiv / halogénure d'alkyle) dans le DMF (C ≈ 0.5 M) à température ambiante

(ou à 60 puis 80 °C) jusqu'à complétion (temps indiqué). Le brut réactionnel est versé dans un mélange glace-eau et est ensuite extrait à l'Et₂O. Après lavage(s) à la saumure, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de gel de silice.

1-benzyl-3,7-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**77**)



C₁₄H₁₄N₄O₂
M. W. : 270,29 g.mol⁻¹
Solide blanc

77

Le composé **77** est obtenu par benzylation la théobromine (1.5 equiv de BnBr et de K₂CO₃, 60 °C puis 80 °C pour améliorer la cinétique, 2h30). Le rendement en benzylation est de 84 % (6.24 g, 23.08 mmol).

R_f 0.33 (AcOEt).

m.p.: 141-143 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.57-7.41 (m, 3H), 7.38-7.16 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

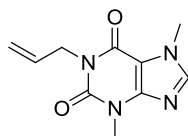
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 151.8, 149.0, 141.7, 137.5, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.7, 107.8, 44.6, 33.8, 29.9.

MS (ESI⁺) m/z: 271 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2359, 2341, 2328, 1700, 1657, 1604, 1547, 1492, 1454, 1235, 762, 747, 703.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₄O₂ (270.11): C 62.21, H 5.22, N 20.73; found: C 62.28, H 5.26, N 20.80.

1-allyl-3,7-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**78**)



C₁₀H₁₂N₄O₂
M. W. : 220,23 g.mol⁻¹
Solide blanc

78

Le composé **78** est obtenu par allylation la théobromine (1.5 equiv de AllylBr et de K₂CO₃, 60 °C puis 80 °C pour améliorer la cinétique, 2h30). Le rendement en allylation est de 82 % (4.96 g, 22.53 mmol).

R_f 0.29 (AcOEt).

m.p.: 147-149 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.51 (s, 1H), 5.91 (ddt, 1H, *J* = 15.9 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.7 Hz), 5.22 (ddd, 2H, *J* = 13.7 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 1.3 Hz), 4.62 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

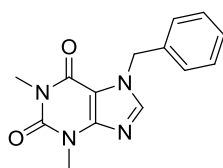
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.1, 151.4, 149.0, 141.6, 132.4, 117.7, 107.8, 43.5, 33.7, 29.9.

MS (ESI⁺) m/z: 221 [M+H]⁺.

IR (cm⁻¹): 2365, 2358, 2342, 1702, 1658, 1603, 1552, 1489, 1456, 1236, 765, 747.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₄O₂ (220.10): C 54.54, H 5.49, N 25.44; found: C 54.61, H 5.54, N 25.52.

7-benzyl-1,3-diméthyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (**79**)



C₁₄H₁₄N₄O₂
M. W. : 270,29 g.mol⁻¹
Solide blanc

79

Le composé **79** est obtenu par benzylation la théophylline (1.2 equiv de BnBr et de K₂CO₃, 2h). Le rendement en benzylation est de 78 % (1.16 g, 4.286 mmol).

R_f 0.49 (AcOEt).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.57 (s, 1H), 7.42-7.24 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 155.4, 151.8, 148.9, 140.9, 135.4, 129.2 (2C), 128.8, 128.1 (2C), 107.1, 50.5, 29.9, 28.2.

MS (ESI⁺) m/z: 271 [M+H]⁺.

En accord avec la littérature.²¹⁴

CONCLUSION GÉNÉRALE

Actuellement, les traitements anticancéreux, quelle que soit l'option choisie, chimiothérapie ou hormonothérapie, conduisent à plus ou moins long terme au développement de résistances. De ce fait, de nouveaux traitements associant plusieurs molécules ont vu le jour. Mais si ces polychimiothérapies sont plus efficaces, leurs effets indésirables sont souvent cumulés, d'où la nécessité de trouver de nouvelles cibles.

Parmi ces cibles, la hsp90 (heat shock protein 90), protéine ubiquitaire, s'avère pertinente. En effet, nous avons vu au cours du chapitre I, en quoi cette protéine-chaperon est essentielle au bon fonctionnement de la cellule, de par son implication dans les processus de repliement ATP-dépendant de nombreuses protéines clientes, potentiellement oncogènes. De nombreux travaux, réalisés ces dernières années, concernent la synthèse de nouveaux inhibiteurs spécifiques de ce chaperon, plus actifs, plus stables et présentant moins d'effets indésirables.

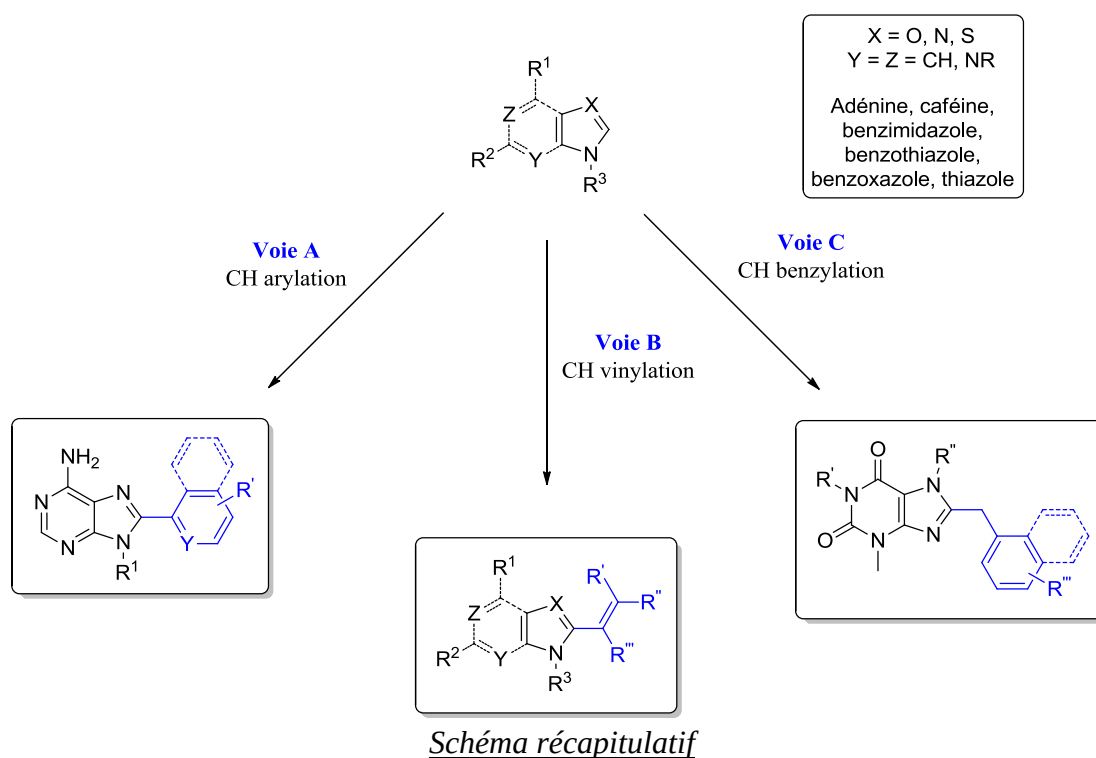
Les données plus qu'encourageantes des inhibiteurs de type purine nous ont conduit à explorer certaines pharmacomodulations autour des molécules déjà décrites, dans l'espoir d'identifier des composés encore plus actifs et/ou de nouvelles (sous-)familles d'inhibiteurs de la hsp90.

Le chapitre II rappelle les différentes voies de synthèse décrites des dérivés puriques inhibiteurs de la hsp90 ; à noter que certaines de ces voies sont fastidieuses et nécessitent de nombreuses (et parfois peu efficaces) étapes. Puis nous présentons la réaction, convergente, de CH activation étoffée de quelques exemples rapportés dans la littérature. En découlent alors les différentes stratégies de synthèse des structures-cibles envisagées en vue de l'inhibition de la hsp90. Certaines molécules présentent également un profil intéressant quant à l'inhibition de la polymérisation de la tubuline et pourraient jouer le rôle de « passerelles » entre les deux projets de Chimie Médicinale en cours d'études au sein du laboratoire.

Le chapitre III décrit la synthèse de la première fonctionnalisation (et donc pharmacomodulation) envisagée sur les purines : l'arylation directe *via* CH activation. Le défi relevé avec succès a été de distinguer les différents centres réactifs de l'adénine. Les 8-aryladénines ont été obtenues par couplage avec des iodures, bromures et chlorures d'aryle (voir Schéma récapitulatif, **Voie A** ci-après) ; une extension de cette méthode nous a également permis la synthèse C₈-N⁶-di(tri)aryladénines arylées « de façon orthogonale ».

Le chapitre IV traite de la CH activation vinylique de la caféine ainsi que son application à d'autres hétérocycles de type azole (voir *Schéma récapitulatif*, **Voie B** ci-après). Les hétéroaromatiques vinylés ont été synthétisés par réaction avec divers électrophiles vinyliques ; un intérêt particulier doit être porté pour les 8-styrylcaféines, xanthines pouvant constituer une nouvelle famille d'inhibiteurs de la hsp90. Comme mentionné auparavant, certaines de ces molécules pourraient également être considérées comme des analogues hétérocycliques de l'*isoCA4*.

Le chapitre V concerne la CH activation benzylique des xanthines, principalement de la caféine (voir *Schéma récapitulatif*, **Voie C** ci-après). Après mise au point des conditions réactionnelles de couplage des chlorures benzyliques, les xanthines sont dérivatisées de manière très efficace pour conduire à des 8-benzylxanthines analogues « directs » des 8-benzyladénines d'ores-et-déjà connues pour leurs propriétés d'inhibition de la hsp90. Après protections (azote N₉ et azote porté par C₆) de l'adénine, l'application de cette méthodologie pourrait permettre un accès bien plus convergent à ces inhibiteurs.



Toutes les molécules synthétisées au cours de ce projet de thèse seront évaluées prochainement par les partenaires biologistes.

Enfin, suite à l'observation de l'hydratation (concomitante) des groupements nitriles lors de l'étude de CH arylation d'adénines (chapitre III), nous avons développé une nouvelle voie d'accès à divers carboxamides (hétéro)aromatiques par hydratation des nitriles correspondants en présence du couple pyrrolidinone/carbonate de césium.

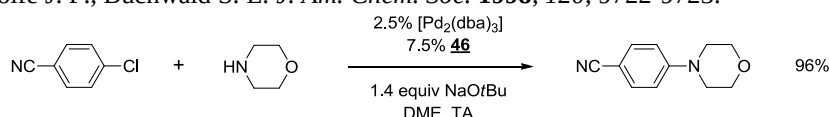
Annexe A

N-arylations palladocatalysées

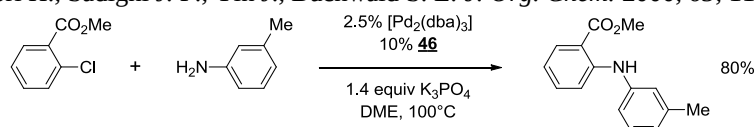
Les ligands biarylphosphines **46** (*Figure 39*) accroissent considérablement la réactivité permettant, dans certains cas, de réaliser ce couplage à température ambiante²⁷³ ou en présence de groupements fonctionnels sensibles.²⁷⁴ Ceci a logiquement déclenché un grand engouement de la communauté des chimistes, aussi bien des milieux académique qu'industriel.

Leurs applications touchent ainsi de nombreux domaines tels que la synthèse supportée, la chimie des polymères et matériaux mais surtout la synthèse organique,²⁷⁵ permettant la construction d'hétérocycles²⁷⁶ et la synthèse totale de produits naturels et/ou biologiquement actifs.^{277,278}

²⁷³ Old D. W., Wolfe J. P., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722-9723.

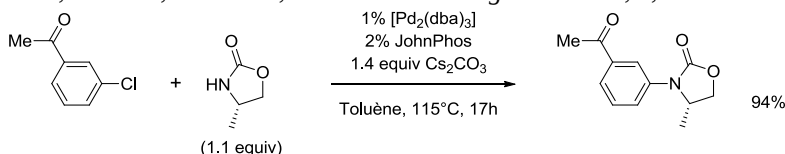


²⁷⁴ Wolfe J. P., Tomori H., Sadighi J. P., Yin J., Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158-1174.

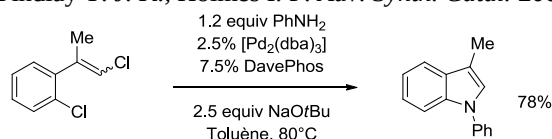


Remarquable stabilité de la fonction ester.

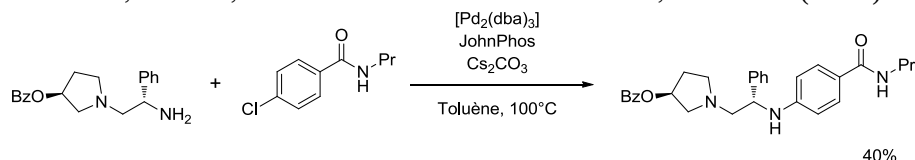
²⁷⁵ Ghosh A., Sieser J. E., Riou M., Cai W. L., Rivera-Ruiz L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2207-2210. (Pfizer)



²⁷⁶ Willis M. C., Brace G. N., Findlay T. J. K., Holmes I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 851-856.

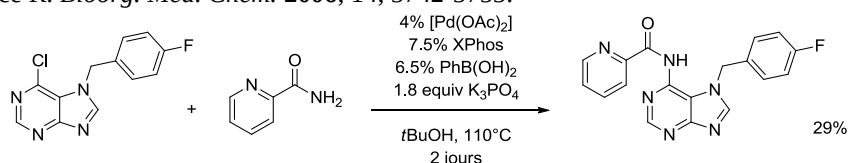


²⁷⁷ Ghosh A., Sieser J. E., Caron S., Watson T. J. N. *Chem. Commun.* **2002**, 1644-1645. (Pfizer)



Synthèse d'un agoniste du récepteur κ -opioïde, potentiel analgésique non-addictif.

²⁷⁸ Li X. N., Vince R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5742-5755.



Synthèse d'un inhibiteur de l'intégrase du VIH.

N-arylations cuprocatalysées

La catalyse par les sels de cuivre (Cu) connaît un essor considérable depuis les années 2000, après les travaux originels de Ullmann²⁷⁹ et Goldberg.²⁸⁰ Ainsi, de nombreux groupes se sont concentrés sur le développement de ligands du cuivre et ceci est illustré dans d'excellentes revues.²⁸¹ Certainement dû à sa nature azaphile, et à moindre mesure oxophile, il est apparu²⁸² que les ligands bidentates « de type N,N, N,O et O,O » sont les partenaires de choix pour le cuivre. En particulier les ligands diamines **L** (Figure 55),^{281e} qui ont permis l'accès à des systèmes catalytiques d'une grande efficacité vis-à-vis des couplages de type Ullmann-Goldberg. Ces nouvelles méthodologies^{281c,d} ont même trouvé leurs applications en synthèse totale de produits naturels.^{281a}

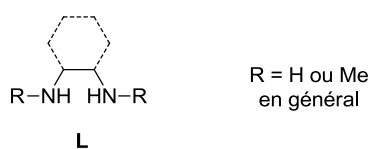


Figure 55 : Ligands diamines du cuivre.^{281e}

Si certains obstacles ont été franchis, il n'en reste pas moins que les chloroarènes (non-activés) font, de nouveau, de la résistance. En effet, peu d'articles²⁸³ relatent des résultats satisfaisants^{284,285} pour le couplage de ces électrophiles paresseux. En revanche, la réactivité de la liaison C-Cl semble exacerbée lorsque la réaction est intramoléculaire^{286,287}, conduisant à une cyclisation (stabilisante ?).²⁸⁸

²⁷⁹ (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174-2185. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211-2212.

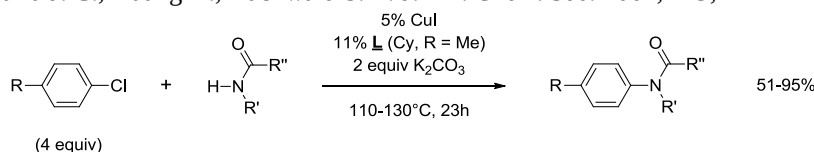
²⁸⁰ Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691-1692.

²⁸¹ (a) Evano G., Blanchard N., Toumi M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054-3131. (b) Ma D. W., Cai Q. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450-1460. (c) Monnier F., Taillefer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954-6971. (d) Thomas A. W., Ley S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449. (e) Surry D. S. Buchwald S. L. *Chem. Sci.* **2010**, 13-31.

²⁸² Kunz K., Scholz U., Ganzer D. *Synlett* **2003**, 2428-2439.

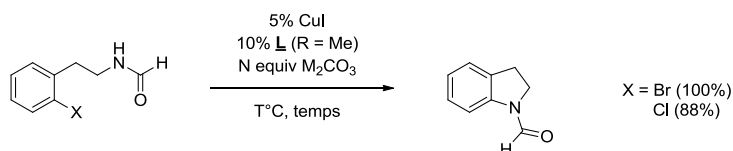
²⁸³ (a) Gujadhur R. K., Bates C. G., Venkataraman D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315-4317. (b) Kalinin A. V., Bower J. F., Riebel P., Snieckus V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986-2987.

²⁸⁴ Klapars A., Antilla J. C., Huang X., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729.

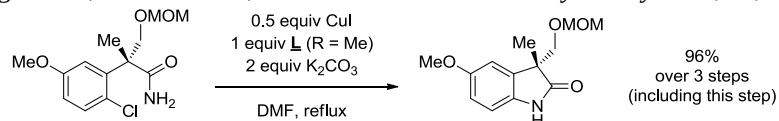


²⁸⁵ (a) (N-arylation d'hétérocycles azotés en catalyse hétérogène) Choudary B. M., Sridhar C., Kantam M. L., Venkanna G. T., Sreedhar B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9948-9949. (b) (Synthèse de diaryléthers) Xia N., Taillefer M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6037-6039.

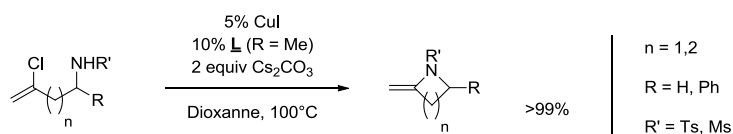
²⁸⁶ Klapars A., Huang X., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428.



²⁸⁷ Asakawa K., Noguchi N., Takashima S., Nakada M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2304-2309.



²⁸⁸ (a) Lu H., Li C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5365-5367. (b) Lu H., Yuan X., Zhu S., Sun C., Li C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8665-8668.



Couplage vinylogue de type Ullmann.

Annexe B

Hydratation de nitriles / génération de la fonction amide

Jusqu'à la fin du siècle dernier,²⁸⁹ les méthodes d'hydratation de nitriles nécessitaient, essentiellement, des conditions acides ou basiques fortes (de Lewis comme de Brönsted).²⁹⁰ Ces méthodes bien qu'efficaces pour la transformation désirée, sont, dans la majorité des cas, draconiennes aboutissant souvent à l'acide carboxylique (ou le carboxylate conjugué) correspondant (Schéma 85).²⁸⁹

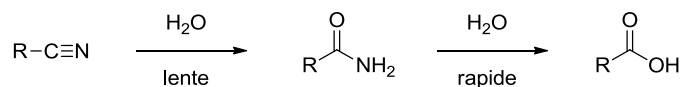


Schéma 85 : Hydrolyses successives.

En effet, ceci s'explique assez bien, l'amide formé intermédiairement étant souvent plus facile à hydrolyser que le nitrile parent (Schéma 85). Pagni et Kabalka écrivaient, en 1995: « *The selective hydrolysis of a nitrile to an amide is difficult to achieve, because the amide is often more easily hydrolyzed than the nitrile from which it was formed.* ».²⁹¹ De plus, les conditions réactionnelles étant rudes, le spectre des groupements fonctionnels tolérés était assez restreint.

Parmi les exemples récents d'hydratations de nitrile ayant recours à des conditions basiques, Merchant²⁹² décrit l'addition nucléophile de triméthylsilanolate de potassium sur la fonction nitrile qui, après hydrolyse, permet la synthèse sélective d'amides (Schéma 86). Les triméthylsilanolates alcalins sont reconnus comme étant des équivalents d'anions hydroxyde solubles dans les solvants organiques ; leur utilisation permet de « s'arrêter » à l'amide primaire.

²⁸⁹ (a) Schaefer F. C. *The Chemistry of the Cyano Group : Nitrile Reactivity* (Ed. Z. Rappoport), Interscience, New York, **1970**, 239. (b) March J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, **1985**, 788.

²⁹⁰ (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, **1989**, 994. (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, 1988-1990.

²⁹¹ Wilgus C. P., Downing S., Molitor E., Bains S., Pagni R. M., Kabalka G. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3469-3472.

²⁹² Merchant K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3747-3749.

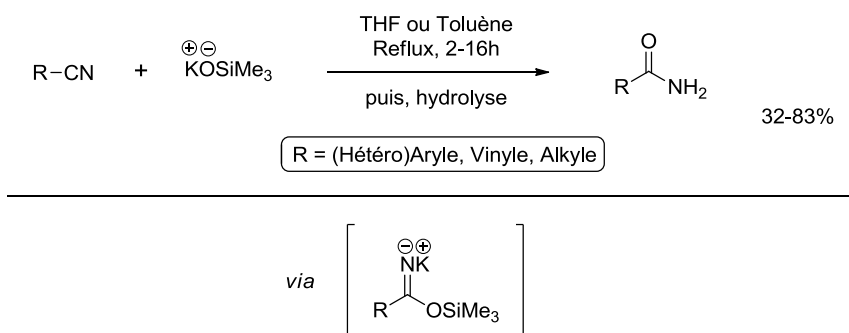


Schéma 86 : Hydratation de nitriles de Merchant.²⁹²

Une procédure expéditive a été publiée dans la même année (2000) par Khadilkar et Bendale.²⁹³ Les auteurs se servent de l'irradiation micro-ondes, en milieu alcalin (**Schéma 87**), leur permettant de réduire considérablement le temps de réaction (45 à 90 secondes seulement). Pour 1h de réaction, l'amide est obtenu en mélange avec l'acide carboxylique correspondant. Les rendements obtenus sont très bons ; seuls les deux exemples d'hétérocycles engagés ont donné de moins bons résultats (**Schéma 87**).

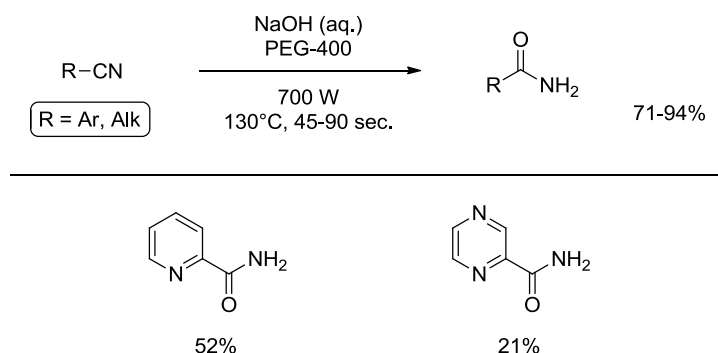


Schéma 87 : Hydratation sous irradiation micro-ondes.²⁹³

Afin de pallier les différents problèmes, évoqués auparavant, de l'hydratation en milieu acide fort, Luo et Basu²⁹⁴ ont eu l'idée de générer HCl *in situ* par réaction entre le TMSCl et l'eau. La molécule d'acide chlorhydrique ainsi produite s'additionne sur le nitrile, favorisant l'attaque nucléophile d'une molécule d'H₂O pour conduire au sel chlorhydrate de l'amide désiré (**Schéma 88**). Le bilan réactionnel postulé est le suivant (**Schéma 88**). À noter la stabilité de la fonction ester.

²⁹³ Bendale P. M., Khadilkar B. M. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1713-1718.

²⁹⁴ Basu M. K., Luo F.-T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3005-3006.

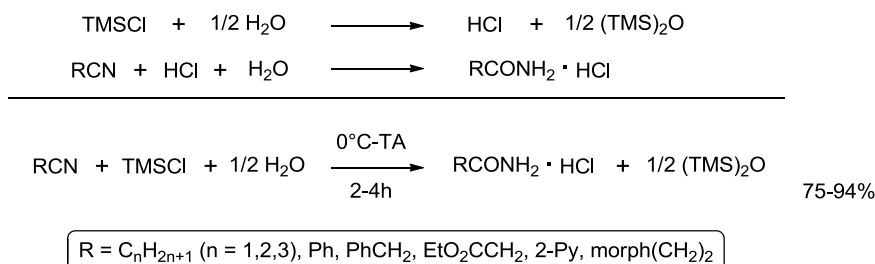


Schéma 88 : Travaux de Luo et Basu.²⁹⁴

Plus tard, Sharghi et Hosseini Sarvari²⁹⁵ emploient la combinaison alumine/acide méthane sulfonique pour obtenir une hydratation efficace en un temps réduit (10 à 15 min). Selon les auteurs, après protonation de l'azote du nitrile, le composé viendrait s'adsorber sur la surface de l'alumine, riche en hydroxyles, qui jouerait la source d'eau ; l'amide serait alors obtenu par « transfert » d'un hydroxyle de la surface sur la molécule suivi par sa désorption. Les rendements en produit isolé sont excellents (**Schéma 89**) ; la « double-hydratation », résultante de l'hydratation concomitante de deux fonctions nitriles présentes sur la molécule, est également possible avec ce procédé (**Schéma 89**).

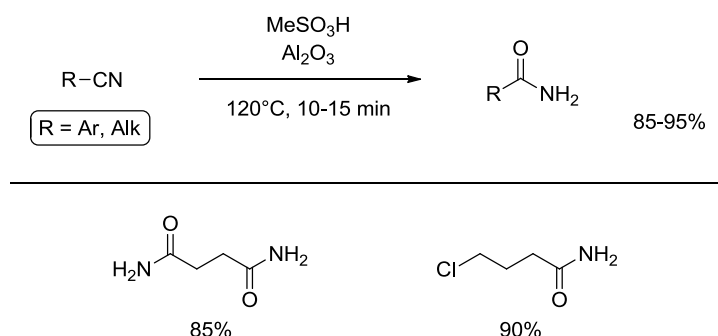


Schéma 89 : Hydratation avec le système $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{MeSO}_3\text{H}$.²⁹⁵

En 2005, Moorthy et Singhal²⁹⁶ reprennent, dans le cadre d'études sur l'auto-assemblage supramoléculaire,²⁹⁷ l'hydratation de composés polynitrilés en milieu acide. Suivant l'environnement stérique de la (des) fonction(s) nitrile(s) à hydrater, les auteurs utilisent un milieu « bi-acidique » $\text{TFA-H}_2\text{SO}_4$ ou $\text{AcOH-H}_2\text{SO}_4$ puis, après traitement avec de l'eau, les produits finaux sont obtenus avec de très bon rendements (**Schéma 90**).

²⁹⁵ Sharghi H., Hosseini Sarvari M. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 207-212.

²⁹⁶ Moorthy J. N., Singhal N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1926-1929.

²⁹⁷ (a) Moorthy J. N., Natarajan R., Mal P., Venugopalan P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6530-6531. (b) Moorthy, J. N., Natarajan R., Venugopalan P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3417-3420.

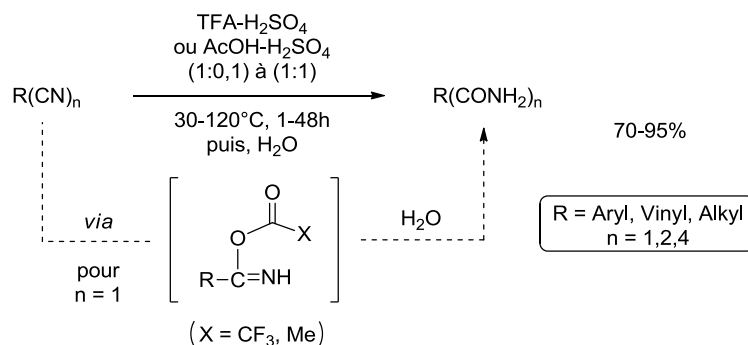


Schéma 90 : « Poly-hydratation » de nitriles.²⁹⁶

Au cours des trente dernières années, c'est surtout la catalyse par les métaux de transition qui a apporté une avancée majeure pour l'hydratation de la fonction nitrile. En effet, elle permet l'hydratation de manière chimiosélective (et donc une tolérance fonctionnelle accrue) tout en « simplifiant » remarquablement les problèmes de traitements, de gestion des déchets produits lors du processus ou encore de « sur-hydrolyse ».

Ces réactions sont conduites en large excès d'eau dans le milieu, voire en solution aqueuse, soit eau pure soit mélange (solvant organique : eau) miscible. Le métal active la fonction nitrile²⁹⁸ permettant ainsi l'addition nucléophile d'une molécule d'eau (Schéma 91).

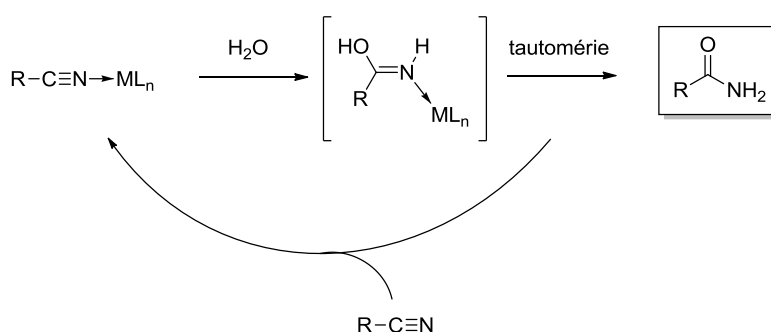
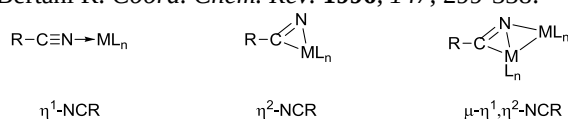


Schéma 91 : Mécanisme de l'hydratation métallo-assistée.

De très nombreuses équipes se sont intéressées à ce type de transformation et ceci est illustré par de remarquables revues.²⁹⁹ Une majorité des métaux de transition usuels ont

²⁹⁸ Pour une discussion sur les considérations mécanistiques de l'activation des nitriles par les métaux de transition, voir : **Reactions of Transition Metal-Coordinated Nitriles**
 Michelin R. A., Mozzon M., Bertani R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 147, 299-338.



Les trois états de coordination nitrile-métal possibles.

²⁹⁹ (a) **Additions to Metal-Activated Organonitriles**

Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771-1802.

(b) **Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Hydrolysis of Nitriles**

Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1-21.

permis cette hydratation : Co,³⁰⁰ Cu,³⁰¹ Ir,³⁰² Mo,³⁰³ Ni,³⁰⁴ Pd,³⁰⁵ Pt,³⁰⁶ Re,³⁰⁷ Rh,³⁰⁸ Ru,³⁰⁹ Zn³¹⁰ (liste non exhaustive).

(c) Addition of HO-Nucleophiles to Free and Coordinated Nitriles

Bokach N. A., Kukushkin V. Y. *Russian Chem. Rev.* **2005**, 74, 153-170.

³⁰⁰ (a) Pinnell D., Wright G. B., Jordan R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6104-6106. (b) Buckingham D. A., Keene F. R., Sargeson A. M., Zanella A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8246-8247. (c) Buckingham D. A., Keene F. R., Sargeson A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5649-5652. (d) Chin J., Banaszczyk M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2724-2726. (b) Chin J., Kim J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 523-525. (c) Chin J. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 145-152. (d) Kim J. H., Britten J., Chin J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3618-3622.

³⁰¹ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Takahashi T., Shibasaki K., Ogura K., Iida H. *Chem. Lett.* **1983**, 859-862.

³⁰² (a) Chin C. S., Kim S. Y., Joo K.-S., Won G., Chong D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 535-538. (b) Takaya H., Yoshida K., Isozaki K., Terai H., Murahashi S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3302-3304.

³⁰³ (a) Breno K. L., Pluth M. D., Tyler D. R. *Organometallics* **2003**, 22, 1203-1211. (b) Breno K. L., Pluth M. D., Landorf C. W., Tyler D. R. *Organometallics* **2004**, 23, 1738-1746. (c) Ahmed T. J., Zakharov L. N., Tyler D. R. *Organometallics* **2007**, 26, 5179-5187.

³⁰⁴ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Crestani M. G., Arévalo A., García J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 732-742. (d) Crisóstomo C., Crestani M. G., García J. J. *J. Mol. Catal. A* **2007**, 266, 139-148.

³⁰⁵ (a) Paraskewas S. *Synthesis* **1974**, 574-575. (b) Villain G., Constant G., Gaset A., Kalck P. *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 355-364. (c) Villain G., Kalck P., Gaset A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2901-2904. (d) Villain G., Gasket A., Kalck P. H. *J. Mol. Catal.* **1981**, 12, 103-111. (e) McKenzie C. J., Robson R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 112-114. (f) Kaminskaia N. V., Kostić N. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3677-3686. (g) Kaminskaia N. V., Guzei I. A., Kostić N. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3879-3885. (h) Maffioli S. I., Marzorati E., Marazzi A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5237-5239.

³⁰⁶ (a) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3030-3031. (b) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1750-1759. (c) Yoshida T., Matsuda T., Okano T., Kitani T., Otsuka S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2027-2038. (d) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 199, C17-C20. (e) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 202, 107-114. (f) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 199, 119-135. (g) Jensen C. M., Trogler W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 723-729. (h) Ghaffar T., Parkins A. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8657-8660. (i) Akisanya J., Parkins A. W., Steed J. W. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 274-276. (j) Cobley C. J., van den Heuvel M., Abbadi A., de Vries J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2467-2470. (k) Ghaffar T., Parkins A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 160, 249-261. (l) Jiang X.-b., Minnaard A. J., Feringa B. L., de Vries J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2327-2331. (m) North M., Parkins A. W., Shariff A. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7625-7627.

³⁰⁷ Eglin J. L. *Comments Inorg. Chem.* **2002**, 23, 23-43.

³⁰⁸ (a) Gregorio G., Pregaglia G., Ugo R. *Inorg. Chim. Acta* **1969**, 3, 89-93. (b) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3030-3031. (c) Zanella A. W., Ford P. C. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 42-47. (d) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1750-1759. (e) Dojoman M. C. K.-B., Ajjou A. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4845-4850. (f) Goto A., Endo K., Saito S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3607-3609.

³⁰⁹ (a) Diamond S. E., Grant B., Tom G. M., Taube H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 46, 4025-4028. (b) Murahashi S.-I., Naota T., Saito E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7846-7847. (c) Murahashi S.-I., Sasao S., Saito E., Naota T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2521-2523. (d) Murahashi S.-I., Sasao S., Saito E., Naota T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 8805-8826. (e) Murahashi S. I., Naota T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 1805-1824. (f) Fagalde F., De Katz N. D. L., Katz N. E. *J. Coord. Chem.* **2002**, 55, 587-593. (g) Fung W. K., Huang X., Man M. L., Ng S. M., Hung M. Y., Lin Z., Lau C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11539-11544. (h) Oshiki T., Yamashita H., Sawada K., Utsunomiya M., Takahashi K., Takai K. *Organometallics* **2005**, 24, 6287-6290. (i) Cadierno V., Francos J., Gimeno J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6601-6605. (j) Yi C. S., Zeczycki T. N., Lindeman S. V. *Organometallics* **2008**, 27, 2030-2035. (k) Leung C. W., Zheng W., Zhou Z., Lin Z., Lau C. P. *Organometallics* **2008**, 27, 4957-4969.

³¹⁰ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Kopylovich M. N., Kukushkin V. Y., Haukka M., Fraústo da Silva J. J. R., Pombeiro A. J. L. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 4798-4804. (d) Manjula K., Pasha M. A. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1545-1550.

Dans la même optique de chimie plus « verte », parallèlement et de façon complémentaire à ces derniers travaux, la catalyse hétérogène³¹¹ a également fait l'objet d'un certain nombre de contributions.³¹²

D'autres solutions ont été explorées pour hydrater les organonitriles. Parmi elles, on peut citer la catalyse enzymatique,³¹³ à l'aide de nitrile hydratases,³¹⁴ ou encore la transformation d'aldéhydes ou d'aldoximes.³¹⁵ Pour ce dernier type de réaction, très récemment, Punniyamurthy et Ashif Ali ont rapporté un très bel exemple (*Schéma 92*) ;³¹⁶ l'aldéhyde est converti *in situ* en aldoxime qui est « prise en charge » par le palladium pour conduire à l'amide final (déshydratation de l'oxime en nitrile, puis hydratation de ce même nitrile).

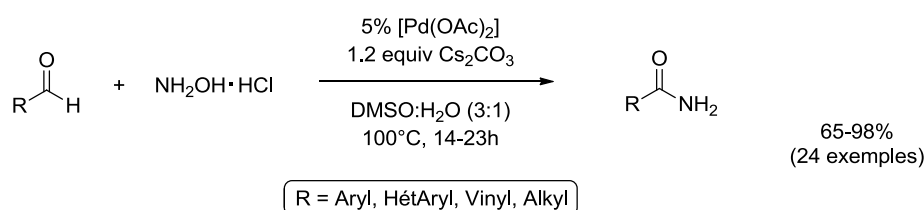


Schéma 92 : Synthèse « One Pot » d'amides à partir d'aldéhydes.³¹⁶

³¹¹ New Trends in the Hydration of Nitriles

Zil'berman E. N. *Russian Chem. Rev.* **1984**, 53, 900-912.

³¹² (a) Ravindranathan M., Kalyanam N., Sivaram S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4812-4813. (b) Miura H., Hattori T., Keitoku K., Sugiyama K., Matsuda T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1982**, 692-693. (c) Rao C. G. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 177-181. (d) Hirai H., Wakabayashi H., Komiyama M. *Chem. Lett.* **1983**, 1047-1050. (e) Nozaki F., Sodesawa T., Yamamoto T. *J. Catal.* **1983**, 84, 267-269. (f) Liu K.-T., Shih M.-H., Huang H.-W., Hu C.-J. *Synthesis* **1988**, 715-717. (g) Breuilles P., Leclerc R., Uguen D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1401-1404. (h) Sebt S., Rhihil A., Saber A., Hanafi N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6555-6556. (i) Basu M. K., Luo F.-T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3005-3006. (j) Milic D. R., Opsenica D. M., Adnadevic B., Solaja B. A. *Molecules* **2000**, 5, 118-126. (k) Mori K., Yamaguchi K., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K. *Chem. Commun.* **2001**, 461-462. (l) Barbosa L. A. M. M., van Santen R. A. *J. Mol. Catal. A* **2001**, 166, 101-121. (m) Khadilkar B. M., Madyar V. R. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1731-1734. (n) Sohly A., Smahi A., Badaoui H. E., Elaabar B., Amoukal A., Tikad A., Sebt S., Macquarrie D. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4031-4033. (o) Yamaguchi K., Matsushita M., Mizuno N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1576-1580. (p) Bazi F., El Badaoui H., Tamani S., Sokori S., Solhy A., Macquarrie D. J., Sebt S. *Applied Catalysis A: General* **2006**, 301, 211-214. (q) Jana S., Praharaj S., Panigrahi S., Basu S., Pande S., Chang C.-H., Pal T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2191-2193. (r) Ishizuka A., Nakazaki Y., Oshiki T. *Chemistry Letters* **2009**, 38, 360-361. (s) Mitsudome T., Mikami Y., Mori H., Arita S., Mizugaki T., Jitsukawa K., Kaneda K. *Chem. Commun.* **2009**, 3258-3260. (t) Polshettiwar V., Varma R. S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1582-1586.

³¹³ (a) Mauger J., Nagasawa T., Yamada H. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1347-1354. (b) Klempier N., de Raadt A., Faber K., Griengl H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 341-344. (c) Wang M.-X., Lin S.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6925-6927.

³¹⁴ (a) Meth-Cohn O., Wang M.-X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1099-1104. (b) Meth-Cohn O., Wang M.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3197-3204.

³¹⁵ (a) Loupy A., Regnier S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6221-6224. (b) Park S., Choi Y., Han H., Yang S. H., Chang S. *Chem. Commun.* **2003**, 1936-1937. (c) Shie J., Fang J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158-1160. (d) Zhang L., Wang S., Zhou S., Yang G., Sheng E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3149-3153. (e) Owston N. A., Parker A. J., Williams J. M. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 3599-3601. (f) Fujiwara H., Ogasawara Y., Yamaguchi K., Mizuno N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5202-5205. (g) Fujiwara H., Ogasawara Y., Kotani M., Yamaguchi K., Mizuno N. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1715-1721. (h) Gnanamgari D., Crabtree R. H. *Organometallics* **2009**, 28, 922-924. (i) Kim E. S., Lee H. S., Kim S. H., Kim J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1589-1591.

³¹⁶ Ashif Ali M., Punniyamurthy T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 288-292.

Dernièrement, Beller³¹⁷ a également décrit la synthèse d'amides (hétéro)aromatiques par aminocarbonylation à partir des halogénures correspondants (*Schéma 93*). Les bromures d'aryles réagissent, généralement, très bien tandis que leurs homologues chlorés peinent à arriver à complétion.

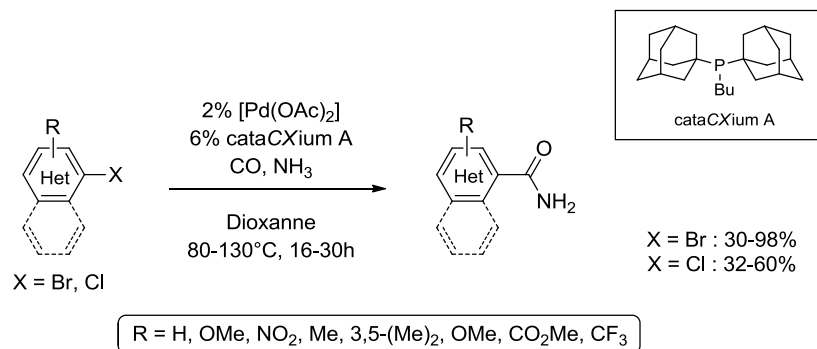
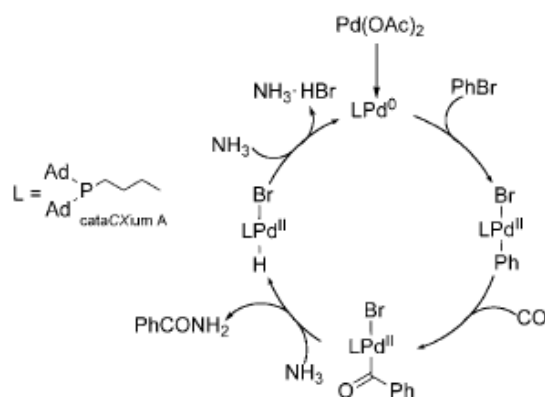


Schéma 93 : Aminocarbonylation pallado-catalysée.³¹⁷

Le mécanisme réactionnel de cette réaction d'aminocarbonylation est proposé par les auteurs selon le *Schéma 94*.



Scheme 1. Proposed mechanism of the palladium-catalyzed carbonylation.

Schéma 94 : Mécanisme proposé par Beller *et al.*³¹⁷

³¹⁷ Wu X.-F., Neumann H., Beller M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9750-9753.

Références Bibliographiques

- ¹ Image issue du site : www.assaydesigns.com, désormais voir <http://www.enzolifesciences.com/literature/>.
- ² Whitesell, L.; Lindquist, S. L. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, 5, 761-772.
- ³ Garnier C., Lafitte D., Tsvetkov P. O., Barbier P., Leclerc-Devin J., Millot J.-M., Briand C., Makarov A. A., Catelli M. G., Peyrot V. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 12208-12214.
- ⁴ Csermely P., Schnaider T., Csaba S., Prohászka Z., Nardai G. *Pharmacol. Ther.* **1998**, 79, 129-168.
- ⁵ Young J. C., Moarefi I., Hartl. F.U. *J. Cell Biol.* **2001**, 154, 267-273.
- ⁶ Arrigo A.-P. *Medecine/Science* **2005**, 21, 619-625.
- ⁷ Wandinger S. K., Richter K., Buchner J. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 18473-18477.
- ⁸ Hessling M., Richter K., Buchner J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, 16, 287-293.
- ⁹ Sgobba M., Rastelli G. *ChemMedChem* **2009**, 4, 1399-1409.
- ¹⁰ Kamal A., Boehm M. F., Burrows F. J. *Trends Mol. Med.* **2004**, 10, 283-290.
- ¹¹ Connell P., Ballinger C. A., Jiang, J., Wu Y., Thompson L. J., Hohfeld J., Patterson C. *Nat. Cell. Biol.* **2001**, 3, 93-96.
- ¹² Neckers L. M. *Trends Mol. Med.* **2002**, 8, S55-S61.
- ¹³ Ali M.M.U., Roe S.M., Vaughan C.K., Meyer P., Panaretou B., Piper P.W., Prodromou C., Pearl L.H. *Nature* **2006**, 440, 1013-1017.
- ¹⁴ Meyer P., Prodromou C., Hu B., Vaughan C., Roe S.M., Panaretou B., Piper P.W., Pearl L.H. *Mol. Cell* **2003**, 11, 647-658.
- ¹⁵ Pearl L. H., Prodromou C., Workman P. *Biochem. J.* **2008**, 410, 439-453.
- ¹⁶ Prodromou C., Roe S.M., O'Brien R., Ladbury J. E., Piper P. W., Pearl L.H. *Cell* **1997**, 90, 65-75.
- ¹⁷ Prodromou C., Panaretou B., Chohan S., Siligardi G., O'Brien R., Ladbury J. E., Roe S. M., Piper P. W., Pearl L. H. *The EMBO Journal* **2000**, 19, 4383-4392.
- ¹⁸ Jez J. M., Rastelli G., Stroud R. M., Santi D. V. *Chem. Biol.* **2003**, 10, 361-368.
- ¹⁹ Roe S. M., Prodromou C., O'Brien R., Ladbury J. E., Piper P. W., Pearl L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 260-266.
- ²⁰ Brough P. A., Aherne W., Barril X., Borgognoni J., Boxall K., Cansfield J. E., Cheung K. M., Collins I., Davies N. G., Drysdale M. J., Dymock B., Eccles S. A., Finch H., Fink A., Hayes A., Howes R., Hubbard R. E., James K., Jordan A. M., Lockie A., Martins V., Massey A., Matthews T. P., McDonald E., Northfield C. J., Pearl L. H., Prodromou C., Ray S., Raynaud F. I., Roughley S. D., Sharp S. Y., Surgenor A., Walmsley D. L., Webb P., Wood M., Workman P., Wright L. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 196-218.
- ²¹ Wright L., Barril X., Dymock B., Sheridan L., Surgenor A., Beswick M., Drysdale M., Collier A., Massey A., Davies N., Fink A., Fromont C., Aherne W., Boxall K., Sharp S., Workman P., Hubbard R. E. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 775-785.
- ²² Bergerat A., de Massy B., Gadelle D., Varoutas P. C., Nicolas A., Forterre P. *Nature* **1997**, 386, 414-417.
- ²³ Chene P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 665-673.
- ²⁴ Pearl L. H., Prodromou C. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 271-294.
- ²⁵ Sato S, Fujita N., Tsuruo T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 10832-10837.
- ²⁶ Harris S. F., Shiao A.K., Agard D. A. *Structure* **2004**, 12, 1087-1097.
- ²⁷ Minami Y., Kimura Y., Kawaski H., Suzuki K., Yahara I. *Mol. Cell. Biol.* **1994**, 14, 1459-1464.
- ²⁸ Marcu M. G., Schulte T. W., Neckers L. M. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2000**, 92, 242-248.
- ²⁹ Marcu M. G., Chadli A., Bouhouche I., Catelli M., Neckers L. M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 37181-37186.
- ³⁰ Allan R. K., Mok D., Ward B. K., Ratajczak T. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 7161-7171.
- ³¹ Staudenbauer W. L., Orr E. *Nucleic Acids Res.* **1981**, 9, 3589-3603.
- ³² Maloney A., Workman P. *Exp. Opin. Biol. Ther.* **2002**, 2, 3-24.
- ³³ (a) Messaoudi S., Peyrat J.-F., Brion J.-D., Alami M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, 8, 761-782. (b) Peyrat J.-F., Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* **2010**, <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/HSP90inCancerTreatmentID20086.html>
- ³⁴ Mahalingam D., Swords R., Carew J. S., Nawrocki S. T., Bhalla K., Giles F. J. *Br. J. Cancer* **2009**, 100, 1523-1529.
- ³⁵ Picard D., Khursheed B., Garabedian M. J., Fortin M. G., Lindquist S., Yamamoto K.R. *Nature* **1990**, 348, 166-168.
- ³⁶ Donnelly A., Blagg B. S. J. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2702-2717.

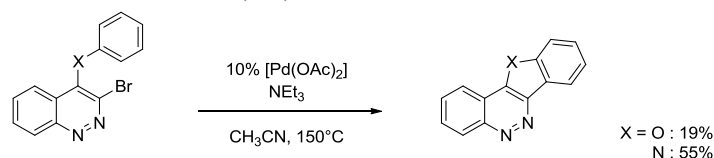
- ³⁷ Hanahan D., Weinberg R. A. *Cell*. **2000**, *100*, 57-70.
- ³⁸ Ferrarini M., Heltai S., Zocchi M. R., Rugarli C. *Int. J. Cancer* **1992**, *51*, 613-619.
- ³⁹ Wenger R. H. *FASEB J.* **2002**, *16*, 1151-1162.
- ⁴⁰ Chiosis G., Huezo H., Rosen N., Mimnaugh E., Whitesell L., Neckers L. M. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 123-129.
- ⁴¹ Kamal A., Thao L., Sensintaffar J., Zhang L., Boehm M. F., Fritz L.C., Burrows F. J. *Nature* **2003**, *425*, 407-410.
- ⁴² Immormino R. M., Kang, Y., Chiosis G., Gewirth D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4953-4960.
- ⁴³ Hargreaves R. H., David C. L., Whitesell L. J., Labarbera D. V., Jamil A., Chapuis, J. C., Skibo E. B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2492-2501.
- ⁴⁴ Barluenga S., Wang C., Fontaine J. G., Aouadi K., Beebe K., Tsutsumi S., Neckers L. M., Winssinger N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4432-4435.
- ⁴⁵ Cikotiene I., Kazlauskas E., Matulienė J., Michailovienė V., Torresan J., Jachno J., Matulis D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1089-1092.
- ⁴⁶ Tian Z. Q., Wang Z., MacMillan K. S., Zhou Y., Carreras C. W., Mueller T., Myles D. C., Liu Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3265-3273.
- ⁴⁷ Lundgren K., Zhang H., Brekken J., Huser N., Powell R. E., Timple N., Busch D. J., Neely L., Sensintaffar J. L., Yang Y. C., McKenzie A., Friedman J., Scannevin R., Kamal A., Hong K., Kasibhatla S. R., Boehm M. F., Burrows F. J. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 921-929.
- ⁴⁸ Barril X., Beswick M. C., Collier A., Drysdale M. J., Dymock B. W., Fink A., Grant K., Howes R., Jordan A. M., Massey A., Surgenor A., Wayne J., Workman P., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2543-2548.
- ⁴⁹ Taldone T., Sun W., Chiosis G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2225-2235.
- ⁵⁰ Amolins M. W., Blagg, B. S. J. *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 140-152.
- ⁵¹ (a) Janin Y. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7503-7512. (b) Janin Y. L. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 342-353.
- ⁵² **Heat Shock Protein 90: Inhibitors in Clinical Trials**
Biamonte M. A., Van de Water R., Arndt J. W., Scannevin R. H., Perret D., Lee W.-C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3-17. (Addition/Correction) *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2332.
- ⁵³ Stebbins C. E., Russo A. A., Schneider C., Rosen N., Hartl F. U., Pavletich N. P. *Cell*, **1997**, *89*, 239-250.
- ⁵⁴ Schulte T. W., Neckers L. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 273-279.
- ⁵⁵ Supko J. G., Hickman R.L., Grever M. R., Malspeis L. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, *36*, 305-315.
- ⁵⁶ Schulte T. W., An W. G., Neckers L. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *239*, 655-659.
- ⁵⁷ Dikalov S., Landmesser U., Harrison D. G. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25480-25485.
- ⁵⁸ Chiosis G., Huezo H., Rosen N., Mimnaugh L., Whitesell L., Neckers L. M. *Mol. Canc. Therap.* **2003**, *2*, 131-138.
- ⁵⁹ Kelland L. R., Sharp S. Y., Rogers P. M., Myers T. G., Workman P. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1999**, *91*, 1940-1949.
- ⁶⁰ Solit D. B., Ivy S. P., Kopil C., Sikorski R., Morris M. J., Slovin S. F., Kelly W. K., DeLaCruz A., Curley T., Heller G., Larson S., Schwartz L., Egorin M. J., Rosen N., Scher H. I. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 1775-1782.
- ⁶¹ Kaur G., Belotti D., Burger A. M., Fisher-Nielsen K., Borsotti P., Riccardi E., Thillainathan J., Hollinshead M., Sausville E.A., Giavazzi R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 4813-4821.
- ⁶² Burger A.M. *Anticancer Drugs* **2004**, *15*, 377-387.
- ⁶³ Biamonte M. A., Van de Water R., Arndt J. W., Scannevin R. H., Perret D., Lee W. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3-17.
- ⁶⁴ Ge J., Normant E., Porter J. R., Ali J. A., Dembski M. S., Gao Y., Georges A. T., Grenier L., Pak R. H., Patterson J., Sydor J. R., Tibbitts T. T., Tong J. K., Adams J., Palombella V. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4606-4615.
- ⁶⁵ Sydor J. R., Normant E., Pien C. S., Porter J. R., Ge J., Grenier L., Pak R. H., Ali J. A., Dembski M. S., Hudak J., Patterson J., Penders C., Pink M., Read M. A., Sang J., Woodward C., Zhang Y., Grayzel D. S., Wright J., Barrett J. A., Palombella V. J., Adams J., Tong J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 17408-17413.
- ⁶⁶ <http://investor.ipi.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=377328>
- ⁶⁷ <http://clinicaltrials.gov/>

- ⁶⁸ Cysyk R. L., Parker R. J., Barchi J. J. Jr., Steeg P. S., Hartman N. R., Strong J. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 376-381.
- ⁶⁹ Zhang M. Q., Gaisser S., Nur E. A. M., Sheehan L. S., Vousden W. A., Gaitatzis N., Peck G., Coates N. J., Moss S. J., Radzom M., Foster T. A., Sheridan R. M., Gregory M. A., Roe S. M., Prodromou C., Pearl L., Boyd S. M., Wilkinson B., Martin C. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5494-5497.
- ⁷⁰ Menzella H. G., Tran T. T., Carney J. R., Lau-Wee J., Galazzo J., Reeves C. D., Carreras C., Mukadam S., Eng S., Zhong Z., Timmermans P. B., Murli S., Ashley G. W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1518-1521.
- ⁷¹ Chiosis G., Timaul M. N., Lucas B., Munster P. N., Zheng F. F., Sepp-Lorenzino L., Rosen N. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 289-299.
- ⁷² Chiosis G., Lucas B., Shtil A., Huezo H., Rosen N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3555-3564.
- ⁷³ Chiosis G., Lucas B., Huezo H., Solit D., Basso A., Rosen N. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 371-376.
- ⁷⁴ Vilenchik M., Solit D., Basso A., Huezo H., Lucas B., He H., Rosen N., Spampinato C., Modrich P., Chiosis G. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 787-797.
- ⁷⁵ Kasibhatla S. R., Hong K., Biamonte M. A., Busch D. J., Karlian P. L., Sensitaffar J. L., Kamal A., Lough R. E., Brekken J., Lundgren K., Grecko R., Timony G. A., Ran Y., Mansfield R., Fritz L. C., Ulm E., Burrows F. J., Bohem M. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2767-2778.
- ⁷⁶ Rowlands M. G., Newbatt Y. M., Prodromou C., Pearl L. H., Workman P., Aherne W. *Anal. Biochem.* **2004**, *327*, 176-183.
- ⁷⁷ Cheung K. M., Matthews T. P., James K., Rowlands M. G., Boxall K. J., Sharp S. Y., Maloney A., Roe S. M., Prodromou C., Pearl L. H., Aherne G. W., McDonald E., Workman P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3338-3343.
- ⁷⁸ Dymock B. W., Barril X., Brough P. A., Cansfield J. E., Massey A., McDonald E., Hubbard R. E., Surgenor A., Roughley S. D., Webb P., Workman P., Wright L., Drysdale M. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4212-4215.
- ⁷⁹ Huang K. H., Veal J. M., Fadden R. P., Rice J. W., Eaves J., Strachan J. P., Barabasz A. F., Foley B. E., Barta T. E., Ma W., Silinski M. A., Hu M., Partridge J. M., Scott A., DuBois L. G., Freed T., Steed P. M., Ommen A. J., Smith E. D., Hughes P. F., Woodward A. R., Hanson G. J., McCall W. S., Markworth C. J., Hinkley L., Jenks M., Geng L., Lewis M., Otto J., Pronk B., Verleysen K., Hall S. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4288-4305.
- ⁸⁰ Chandarlapaty S., Sawai A., Ye Q., Scott A., Silinski M., Huang K., Fadden P., Partdrige J., Hall S., Steed P., Norton L., Rosen N., Solit D. B. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 240-248.
- ⁸¹ Delmotte P., Delmotte-Plaquée J. *Nature* **1953**, *171*, 344.
- ⁸² Schulte T. W., Akinaga S., Soga S., Sullivan W., Stensgard B., Toft D., Neckers L. M. *Cell Stress and Chaperones* **1998**, *3*, 100-108.
- ⁸³ (a) Ino Y., Amishiro N., Miyata M., Agatsuma T., Murakata C., Akinaga S., Soga S., Shiotsu Y. *PCT. Int. Appl.* **1999**, WO-199955689. (b) Yamamoto K., Garbaccio R. M., Stachel S. J., Solit D. B., Chiosis G., Rosen N., Danishefsky S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1280-1284.
- ⁸⁴ Agatsuma T., Ogawa H., Akasaka K., Asai A., Yamashita Y., Mizukami T., Akinaga S., Saitoh Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3445-3454.
- ⁸⁵ Moulin E., Zoete V., Barluenga S., Karplus M., Winssinger N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6999-7004.
- ⁸⁶ Barluenga S., Fontaine J. G., Wang C., Aouadi K., Chen R., Beebe K., Neckers L. M., Winssinger N. *Chembiochem* **2009**, *10*, 2753-2759.
- ⁸⁷ Marcu M. G., Neckers L. M. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 343-347.
- ⁸⁸ Yu X. M., Shen G., Neckers L., Blake H., Holzbeierlein J., Cronk B., Blagg B. S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12778-12779.
- ⁸⁹ Lu Y., Ansar S., Michaelis M. L., Blagg B. S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1709-1715.
- ⁹⁰ Burlison J. A., Avila C., Vielhauer G., Lubbers D. J., Holzbeierlein J., Blagg B. S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2130-2137.
- ⁹¹ Shelton S. N., Shawgo M. E., Comer S. B., Lu Y., Donnelly A. C., Szabla K., Tanol M., Vielhauer G. A., Rajewski R. A., Matts R. L., Blagg B. S. J., Robertson J. D. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76*, 1314-1322.
- ⁹² Le Bras G., Radanyi C., Peyrat J. F., Brion J. D., Alami M., Marsaud V., Stella B., Renoir J. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6189-6200.
- ⁹³ Radanyi C., Le Bras G., Marsaud V., Peyrat J. F., Messaoudi S., Catelli M. G., Brion J. D., Alami M., Renoir J. M. *Cancer Lett.* **2009**, *274*, 88-94.

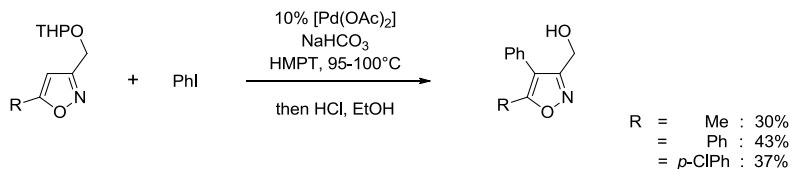
- ⁹⁴ Radanyi C., Le Bras G., Bouclier C., Messaoudi S., Peyrat J. F., Brion J. D., Alami M., Renoir J. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 379, 514-518.
- ⁹⁵ Radanyi C., Le Bras G., Messaoudi S., Bouclier C., Peyrat J. F., Brion J. D., Marsaud V., Renoir J. M., Alami M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2495-2498.
- ⁹⁶ (a) Fischer E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2551. (b) Fischer E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2550.
- ⁹⁷ Image issue de http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html
- ⁹⁸ **The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products :**
Rosemeyer H. *Chem. Biodivers.* 2004, 1, 361-401.
- ⁹⁹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_nucl%C3%A9ique
- ¹⁰⁰ Schlenk F. *Trends Biochem. Sci.* **1984**, 12, 367.
- ¹⁰¹ Rall T. W., Sutherland E. W. *J. Biol. Chem.* **1958**, 232, 1065-1076.
- ¹⁰² Schmidt A. P., Lara D. R., Souza D. O. *Pharmacol. Ther.* **2007**, 116, 401-416.
- ¹⁰³ (a) Schlenk F. *Trends Biochem. Sci.* **1984**, 9, 286. (b) Ghisla S., Massey V. *Eur. J. Biochem.* **1989**, 181, 1-17.
- ¹⁰⁴ <http://www.nottingham.ac.uk/~mqzwww/adenosine.html>
- ¹⁰⁵ van der Wenden E. M., von Frijtag Drabbe Kuenzel J. K., Mathot R. A. A., Danhof M., IJzerman A. P., Soudijn W. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4000-4006.
- ¹⁰⁶ Camaionia E., Costanzia S., Vittoria S., Volpinia R., Klotzb K.-N., Cristallia G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 523-533.
- ¹⁰⁷ Lister J. H., Fenn M. D. *The Purines, Supplementary 1, John-Wiley & Sons* **1996**, Vol. 54.
- ¹⁰⁸ **Recent advances in the synthesis of purine derivatives and their precursors :**
Legraverend M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8585-8603.
- ¹⁰⁹ **The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures :**
Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893-930.
- ¹¹⁰ **The purines : Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets :**
Legraverend M., Grierson D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3987-4006.
- ¹¹¹ (a) Johnson S. A., Thomas W. *Hematol. Oncol.* **2000**, 18, 141-153. (b) Hoffmann M., Chrzanowska M., Hermann T., Rychlewski J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4482-4486.
- ¹¹² (a) Balzarini J., Aquarob S., Hassan-Abdallah A., Daluged S. M., Pernob C.-F., McGuiganc C. *FEBS Lett.* **2004**, 573, 38-44. (b) De Clercq, E. *Clin. Microb. Rev.* **1997**, 10, 674-693.
- ¹¹³ (a) Sinico R. A., Sabadini E., Borlandelli S., Cosci P., Di Toma L., Imbasciati E. *J. Nephrol.* **2003**, 16, 272-276. (b) Drognitz O., Benz S., Pfeffer F., Fischer C., Makowiec F., Schareck W., Hopt U. T. *Transplantation* **2004**, 78, 1802-1808. (c) Maltzman J. S., Koretzky G. A. *J. Clin. Invest.* **2003**, 111, 1122-1124. (d) Rumbo C., Shneider B., Emre S. *Pediatr. Transplant.* **2004**, 8, 571-575.
- ¹¹⁴ (a) Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Kumihara H., Sajiki H., Isobe Y., Takaku H., Tobe M., Ogita H., Ogino T., Ichii S., Kurimoto A., Kawakami H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5419-5422. (b) Kurimoto A., Ogino T., Ichii S., Isobe Y., Tobe M., Ogita H., Takaku H., Sajiki H., Hirota K., Kawakami H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5501-5508. (c) Kurimoto A., Ogino T., Ichii S., Isobe Y., Tobe M., Ogita H., Takaku H., Sajiki H., Hirota K., Kawakami H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1091-1099.
- ¹¹⁵ (a) Chang Y.-T., Wignall S. M., Rosania G. R., Gray N. S., Hanson S. R., Su A. I., Merlie J. Jr., Moon H.-S., Sangankar S. B., Perez O., Heald R., Schultz P. G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4497-4500. (b) Perez O. D., Chang Y.-T., Rosania G., Sutherlin D., Schultz P. G. *Chem. Biol.* **2002**, 9, 475-483.
- ¹¹⁶ Wignall S. M., Gray N. S., Chang Y.-T., Juarez L., Jacob R., Burlingame A., Schultz, P. G., Heald R. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 135-146.
- ¹¹⁷ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Tuberculose>
- ¹¹⁸ (a) Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Langli G., Liu F., Nolsoe J. M. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1207-1210. (b) Gundersen L.-L., Nissen-Meyer J., Spilsberg B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1383-1386. (c) Pathak A. K., Pathak V., Seitz L. E., Suling W. J., Reynolds R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 273-276.
- ¹¹⁹ (a) Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Utenova B. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2710-2723. (b) Bakkestuen A. K., Gundersen L. L., Petersen D., Utenova B. T., Vik A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1025-1033.
- ¹²⁰ Robichaud J., Oballa R., Prasit P., Falguyet J.-P., Percival M. D., Wesolowski G., Rodan S. B., Kimmel D., Johnson C., Bryant C., Venkatraman S., Setti E., Mendonca R., Palmer J. T. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3709-3727.
- ¹²¹ Altmann E., Cowan-Jacob S. W., Missbach M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5833-5836.

- ¹²² cAMP : Adénosine MonoPhosphate cyclique / cGMP : Guanosine MonoPhosphate cyclique. Toutes deux sont responsables de l'activation de plusieurs protéines kinases.
- ¹²³ Raboisson P., Lugnier C., Muller C. E., Reimund J.-M., Schultz D., Pinna G., Le Bec A., Basaran H., Desaubry L., Gaudiot F., Selouma M., Bourguignon J.-J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 199-214.
- ¹²⁴ Gilligan P. J., Robertson D. W., Zaczek R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1641-1660.
- ¹²⁵ Beck J. P., Arvanitis A. G., Curry M. A., Rescinito J. T., Fitzgerald L. W., Gilligan P. J., Zaczek R., Trainor G. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 967-972.
- ¹²⁶ (a) Daub H., Specht K., Ullrich A. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2004**, *3*, 1001-1010. (b) O' Hare T., Pollock R., Stoffregen E. P., Keats J. A., Abdullah O. M., Moseson E. M., Rivera V. M., Tang H., Metcalf C. A. III, Bohacek R. S., Wang Y., Sundaramoorthi R., Shakespeare W. C., Dalgarno D., Clackson T., Sawyer T. K., Deininger M. W., Druker B. J. *Blood* **2004**, *104*, 2532-2539.
- ¹²⁷ Wang Z., Canagarajah B. J., Boehm J. C., Kassisa S., Cobb M. H., Young P. R., Abdel-Meguid, S., Adams J. L., Goldsmith E. J. *Structure* **1998**, *6*, 1117-1128.
- ¹²⁸ Pelaia G., Cuda G., Vatrella A., Gallelli L., Caraglia M., Marra M., Abbruzzese A., Caputi M., Maselli R., Costanzo F. S., Marsico S. A. *J. Cell. Physiol.* **2005**, *202*, 642-653.
- ¹²⁹ (a) Knockaert M., Greengard P., Meijer L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417-425. (b) Furet P. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agent* **2003**, *3*, 15-23.
- ¹³⁰ (a) McClue S. J., Blake D., Clarke R., Cowan A., Cummings L., Fischer P. M., Mackenzy M., Melville J., Stewart, K., Wang S., Zhelev N., Zheleva D. I., Lane D. P. *Int. J. Cancer* **2002**, *102*, 463-468. (b) Fabbro D., Ruetz S., Buchdunger E., Cowan-Jacob S. W., Fendrich G., Liebetanz J., Mestan J., O' Reilly T., Traxler P., Chaudhuri B., Fretz H., Zimmermann J., Meyer T., Caravatti G., Furet P., Manley P. W. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *93*, 79-98. (c) Fischer P. M., Gianella-Borradori A. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 955-970. (d) Yu C., Rahmani M., Dai Y., Conrad D., Krystal G., Dent P., Grant S. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 1822-1833.
- ¹³¹ De Azevedo W. F., Leclerc S., Meijer L., Havlicek L., Strnad M., Kim S. H. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243*, 518-526.
- ¹³² Chiosis G., Rosen N. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 200236075.
- ¹³³ Dymock B., Barril X., Beswick M., Collier A., Davies N., Drysdale M., Fink A., Fromont C., Hubbard R. E., Massey A., Surgenor A., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 325-328.
- ¹³⁴ Kasibhatla S. R., Boehm M. F., Fan J., Hong K., Shi J., Biamonte M. A. *PCT Int. Appl.* **2003**, WO 2003037860.
- ¹³⁵ Chiosis G., Lucas B., Huezo H., Solit D., Basso A., Rosen N. *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 363-368.
- ¹³⁶ Kasibhatla S. R., Hong K. D., Boehm M. F., Biamonte M. A., Zhang L. *US Appl.* **2005**, US 2005/0113340.
- ¹³⁷ (a) Llauger L., He H., Kim J., Aguirre J., Rosen N., Peters U., Davies P., Chiosis G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2892-2905. (b) Chiosis G., He H., Llauger-Bufi L., Kim J., Larson S. M., Smith-Jones P. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006084030.
- ¹³⁸ Biamonte M. A., Shi J., Hong K., Hurst D. C., Zhang L., Fan J., Busch D. J., Karjian P. L., Maldonado A. A., Sensintaffar J. L., Yang Y.-C., Kamal A., Lough R. E., Lundgren K., Burrows F. J., Timony G. A., Boehm M. F., Kasibhatla S. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 817-828.
- ¹³⁹ (a) He H., Zatorska D., Kim J., Aguirre J., Llauger L., She Y., Wu N., Immormino R. M., Gewirth D. T., Chiosis G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 381-390. (b) Immormino R. M., Kang Y., Chiosis G., Gewirth D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4953-4960.
- ¹⁴⁰ Zhang L., Fan J., Vu K., Hong K., Le Brazidec J.-Y., Shi J., Biamonte M., Busch D. J., Lough R. E., Grecko R., Ran Y., Sensintaffar J. L., Kamal A., Lundgren K., Burrows F. J., Mansfield R., Timony G. A., Ulm E. H., Kasibhatla S. R., Boehm M. F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5352-5362.
- ¹⁴¹ Le Brazidec J. Y., Kasibhatla S. R., Hurst D., Boehm M. F. *PCT. Int. Appl.* **2007**, WO 2007092496.
- ¹⁴² Lucas B., Rosen N., Chiosis G. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 518-520.
- ¹⁴³ Olah A. G., Nojima M., Kerekes I. *Synthesis* **1973**, 487-488.
- ¹⁴⁴ Barhate N. B., Gajare A. S., Wakharkar R. D., Bedekar A. V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11127-11142.
- ¹⁴⁵ (a) Liu H.-C., Lyu P.-C., Leong M. K., Tsaid K.-C., Hsiue G.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 731-734. (b) réf. 21
- ¹⁴⁶ Dymock B., Barril X., Beswick M., Collier A., Davies N., Drysdale M., Fink A., Fromont C., Hubbard R. E., Massey A., Surgenor A., Wright L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 325-328.

- ¹⁴⁷ Tao H., Kang Y., Taldone T., Chiosis G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 415-417.
- ¹⁴⁸ Bates C. G., Gujadhur R. K., Venkataraman D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2803-2806.
- ¹⁴⁹ Kwong F. Y., Buchwald S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520.
- ¹⁵⁰ He H., Llauger L., Rosen N., Chiosis G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3230-3232.
- ¹⁵¹ Biamonte M. A., Shi J., Hurst D., Hong K., Boehm M. F., Kasibhatla S. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 717-720.
- ¹⁵² (a) Ma C., Liu X., Li X., Flippen-Anderson J., Yu S., Cook J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525-4542. (b) Flynn B. L., Verdier-Pinard P., Hamel E. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 651-654.
- ¹⁵³ (a) Ma C., Liu X., Li X., Flippen-Anderson J., Yu S., Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525-4542. (b) Flynn B. L., Verdier-Pinard P., Hamel E. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 651-654.
- ¹⁵⁴ (a) Taborsky R. G. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 596-597. (b) Yakovleva N. L., Balyakina M. V., Gunar V. I. *Khim.-Farm. Zh.* **1979**, 13, 81-85.
- ¹⁵⁵ Reitz A. B., Goodman M. G., Pope B. L., Argentieri D. C., Bell S. C., Burr L. E., Chourmouzis E., Come J., Goodman J. H., Klaubert D. H., Maryanoff B. E., McDonnell M. E., Rampulla M. S., Schott M. R., Chen R. J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3561-3578.
- ¹⁵⁶ Atwal K. S., Grover G. J., Ahmed S. Z., Sleph P. G., Dzwonczyk S., Baird A. J., Normandin D. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3236-3245.
- ¹⁵⁷ Janeba Z., Holy A., Masojdkova M. *Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 1126-1144.
- ¹⁵⁸ Maruyama T., Kozai S., Sasaki F. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, 19, 1193-1203.
- ¹⁵⁹ Fujii T., Saito T., Mori S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2146-2150.
- ¹⁶⁰ Crank G., Mursyidi A. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 775-784.
- ¹⁶¹ (a) Ames D. E., Bull D. *Tetrahedron* **1982**, 38, 383-387.



- (b) Nakamura N., Tajima Y., Sakai K. *Heterocycles* **1982**, 17, 235-245.



- ¹⁶² Près de 500 publications dans la décennie 2000-2010.

¹⁶³ **Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction**

Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.

¹⁶⁴ (a) **Catalytic Cross-coupling Reactions in Biaryl Synthesis**

Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263-303.

(b) Anastasia L., Negishi E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002** Negishi E. Ed., Wiley New York, 311-334. (c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **2004**, 2nd ed., de Meijere, A., Diederich, F. Eds., Wiley-VCH Weinheim, Vols. 1 and 2.

(c) La preuve formelle de l'impact considérable de ces couplages (pallado-catalysés en particulier, ici) fût la désignation conjointe du **Prix Nobel de Chimie 2010** aux Professeurs Heck, Negishi et Suzuki le 6 octobre dernier, voir : http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html.

¹⁶⁵ **The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis**

Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.

¹⁶⁶ **Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects**

Ritleng V., Sirlin C., Pfeffer M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731-1769.

- ¹⁶⁷ (a) Toyota M., Ilangovan A., Okamoto R., Masaki T., Arakawa M., Ihara M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4293-4296. (b) réf. 226a. (c) réf. 256. (d) Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J., Tymoschenko M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301-304. (e) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159-1162. (f) Lane B. S., Brown M. A., Sames D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050-8057.

¹⁶⁸ (a) Okazawa T., Satoh T., Miura M., Nomura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5286-5287. (b) Campo M. A., Huang Q., Yao T., Tian Q., Larock R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11506-11507. (c) Mota A. J., Dedieu A., Bour C., Suffert J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7171-7182. (d) Capito E., Brown J. M., Ricci A. *Chem. Commun.* **2005**, 1854-1856.

¹⁶⁹ (a) Catellani M., Chiusoli G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 151-154. (b) González J. J., García N., Gómez-Lor B., Echavarren A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1286-1291. (c) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467-473. (d) Martín-Matute B., Mateo C., Cárdenas D. J., Echavarren A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2341-2348.

¹⁷⁰ (a) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404-12405. (b) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1128-1129. (c) Do H.-Q., Kashif Khan R. M., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185-15192.

¹⁷¹ (a) Biswas B., Sugimoto M., Sakaki S. *Organometallics* **2000**, 19, 3895-3908. (b) Davies D. L., Donald S. M. A., Macgregor S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754-13755. (c) Lafrance M., Rowley C. N., Woo T. K., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754-8756. (d) Garcia-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066-1067. (e) Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590. (f) Lafrance M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496-16497. (g) Garcia-Cuadrado D., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880-6886. (h) Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848-10849.

(i) **Mechanisms of C-H Bond Activation : Rich Synergy Between Computation and Experiment**

Boutadla Y., Davies D. L., Macgregor S. A., Poblador-Bahamonde A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820-5831.

(j) **Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway**

Lapointe D., Fagnou K. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118-1126.

(k) **C-H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective**

Balcells D., Clot E., Eisenstein O. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749-823.

¹⁷² **Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation**

Alberico D., Scott M. E., Lautens M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174-238.

¹⁷³ Rousseaux S., Gorelsky S. I., Chung B. K. W., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10692-10705.

¹⁷⁴ **Arylations Générales (aromatiques et hétéroaromatiques)** : (a) réf. 172. (b) Campeau L.-C., Stuart D. R., Fagnou K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35-41. (c) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods* **2009**, Ed. Wiley-VCH, 311-400.

Substrats Hétéroaromatiques : (d) Seregin I. V., Gevorgyan V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173-1193. (e) Satoh T., Miura M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200-205. (f) Doucet H., Hierso J. C. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, 10, 672-690. (g) Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774-790. (h) Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269-10310. (i) Roger J., Gottumukkala A. L., Doucet H. *ChemCatChem* **2010**, 2, 20-40.

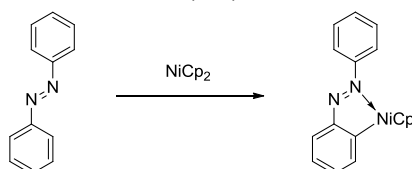
¹⁷⁵ **Vinylations** : Rossi R., Bellina F., Lessi M. *Synthesis* **2010**, doi : 10.1055/s-0030-1258262.

¹⁷⁶ **Alkylations** : (a) Ackermann L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866-4877. (b) Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516. (inclut également des exemples d'alcynylation)

¹⁷⁷ (a) Ames D. E., Opalko A. *Synthesis* **1983**, 234-235. (b) Ames D. E., Opalko A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919-1925.

¹⁷⁸ Campeau L.-C., Parisien M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186-9187.

¹⁷⁹ Kleinman J. P., Dubeck M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544-1545.



¹⁸⁰ Terao Y., Kametani Y., Wakui H., Satoh T., Miura M., Nomura M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5967-5974.

¹⁸¹ Shabashov D., Daugulis O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3657-3659.

¹⁸² **What are the pK_a values of C-H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO ?**

Shen K., Fu Y., Li J.-N., Liu L., Guo Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1568-1576.

Pour un exemple récent illustrant la métallation ($t\text{BuOLi}$, K_3PO_4) suivie du piégeage avec divers électrophiles de ces hétérocycles, voir : Popov I., Do H.-Q., Daugulis O. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8309-8313.

¹⁸³ Zhuravlev F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929-2932.

¹⁸⁴ (a) Campeau L.-C., Rousseaux S., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020-18021. (b) Leclerc J.-P., Fagnou K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7781-7786. (c) Campeau L.-C., Schipper D. J., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266-3267. (d) Schipper D. J., Campeau L.-C., Fagnou K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3155-3164. (e) Campeau L.-C., Stuart D. R., Leclerc J.-P., Bertrand-Laperle M., Villemure E., Sun H.-Y., Lasserre S., Guimond N., Lecavallier M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291-3306 : [...] *We imagined that the presence of the N-oxide could both prevent nonproductive binding of the palladium catalyst to the nitrogen lone pair and favor π -binding interactions leading to pyridine metalation. Furthermore, the N-oxide moiety increases the electron-density of the electron-deficient pyridine ring system and enhances the Brønsted acidity of the adjacent pyridyl C-H bonds.* [...].

¹⁸⁵ Ackermann L., Althammer A., Fenner S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 201-204.

¹⁸⁶ **Thiophenes as Phenyl Bio-isosteres : Application in Radiopharmaceutical Design-I. Dopamine Uptake Antagonists**

Kilbourn M. R. *Nucl. Med. Biol.* **1989**, 16, 681-686.

¹⁸⁷ Pettit G. R., Singh S. B., Boyd M. R., Hamel E., Pettit R. K., Schmidt J. M., Hogan F. J. *Med. Chem.* **1995**, 38, 1666-1672.

¹⁸⁸ (a) Alami M., Brion J.-D., Provot O., Peyrat J.-F., Messaoudi S., Hamze A., Giraud A., Bignon J., Bakala J., Liu J.-M. WO 122620 A1, **2008**. (b) Messaoudi S., Tréguier B., Hamze A., Provot O., Peyrat J.-F., De Losada Rodrigo J., Liu J.-M., Bignon J., Wdzieczak-Bakala J., Thoret S., Dubois J., Brion J.-D., Alami M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4538-4542. (c) Hamze A., Giraud A., Messaoudi S., Provot O., Peyrat J.-F., Bignon J., Liu J.-M., Wdzieczak-Bakala J., Thoret S., Dubois J., Brion J.-D., Alami M. *ChemMedChem* **2009**, 4, 1912-1924.

¹⁸⁹ Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M., *Org. Lett.* **2006**, 8, 5389-5392.

¹⁹⁰ (a) Chiong H. A., Daugulis O. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1449-1451. (b) Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404-12405.

¹⁹¹ Nandurkar N. S., Bhanushali M. J., Bhor M. D., Bhanage B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1045-1048.

¹⁹² Čerňa I., Pohl R., Hocek M., *Chem. Commun.* **2007**, 4729-4730.

¹⁹³ Storr, T. E., Firth, A. G., Wilson, K., Darley, K., Baumann, C. G., Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6125-6137.

¹⁹⁴ Revue non-exhaustive d'exemples de réactions sous irradiation micro-ondes :

Controlled microwave heating in modern organic synthesis : highlights from the 2004-2008 literature

Kappe C. O., Dallinger D. *Molecular Diversity* **2009**, 13, 71-193.

¹⁹⁵ **Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes**

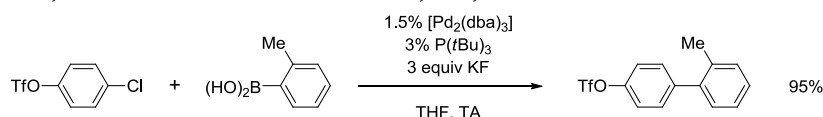
Grushin V. V., Alper H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047-1062.

¹⁹⁶ (a) Fitton P., Rick E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291. (b) Portnoy M., Milstein D. *Organometallics* **1993**, 12, 1665-1673. (c) Lewis A. K. de K., Caddick S., Cloke F. G. N., Billingham N. C., Hitchcock P. B., Leonard J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10066-10073. (d) Barrios-Landeros F., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944-6945. (e) Barrios-Landeros F., Carrow B. P., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8141-8154.

¹⁹⁷ **Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides**

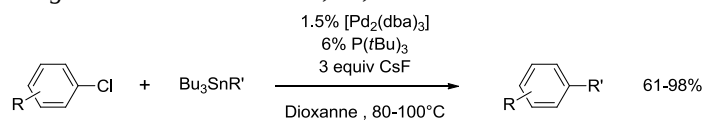
Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211.

¹⁹⁸ Littke A. F., Dai C., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

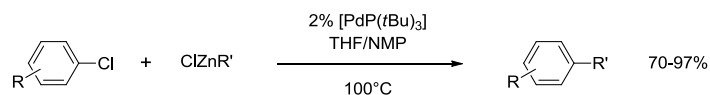


Bel exemple de couplage, chimiosélectivité totale Cl vs OTf.

¹⁹⁹ Littke A. F., Fu G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.



²⁰⁰ Dai C., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.



²⁰¹ Wolfe J. P., Wagaw S., Marcoux J.-F., Buchwald S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.

²⁰² a) Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860; b) Hartwig J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417-1423.

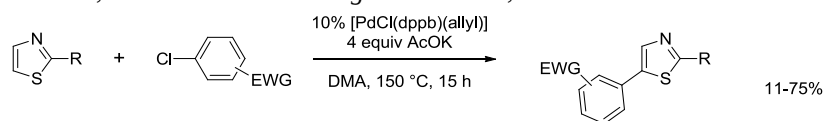
²⁰³ **Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination**

Surry D. S. Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.

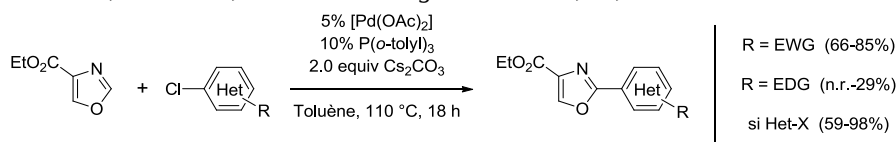
²⁰⁴ Campeau L.-C., Stuart D. R., Fagnou K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35-41. « While such reactivity is now common with other traditional cross-coupling reactions, achieving direct arylation with aryl chlorides and tosylates is exceedingly rare. »

²⁰⁵ (chlorures de pyrazinyles) Aoyagi Y., Inoue A., Koizumi I., Hashimoto R., Tokunaga K., Gohma K., Komatsu J., Sekine M., Miyafuji A., Kinoh J., Honma R., Akita Y., Ohta A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257-272.

²⁰⁶ (a) Gottumukkala A. L., Doucet H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629-3632.

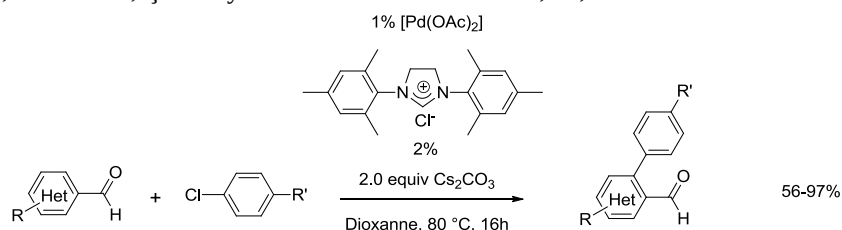


(b) Verrier C., Martin T., Hoarau C., Marsais F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383-7386.

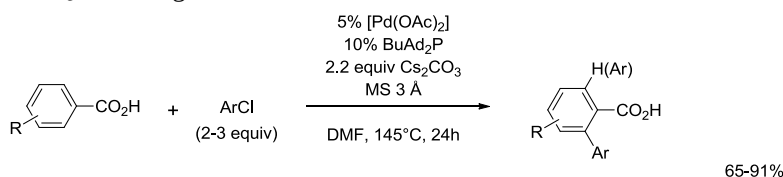


(c) (chlorures hétérocycliques) Martin T., Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909-2912.

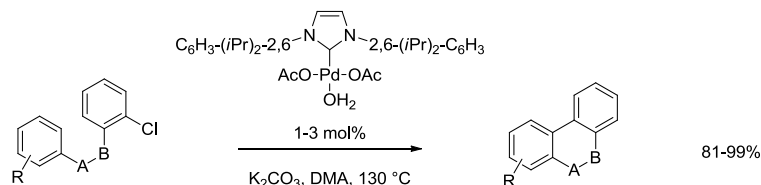
²⁰⁷ (a) Gürbüz N., Özdemir I., Çetinkaya B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273-2277.



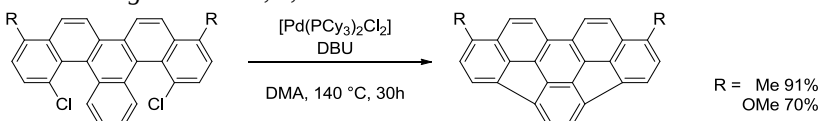
(b) Chiong H. A., Pham Q.-N., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879-9884.



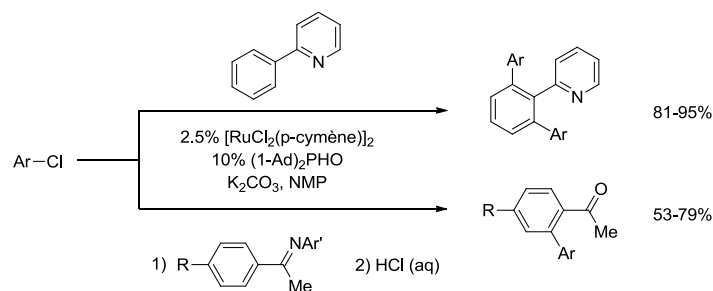
²⁰⁸ (a) Campeau L.-C., Thansandote P., Fagnou K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860. (b) Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590. (c) Leclerc J.-P., André M., Fagnou K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714.



(d) Wang L., Shevlin P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3703-3705.

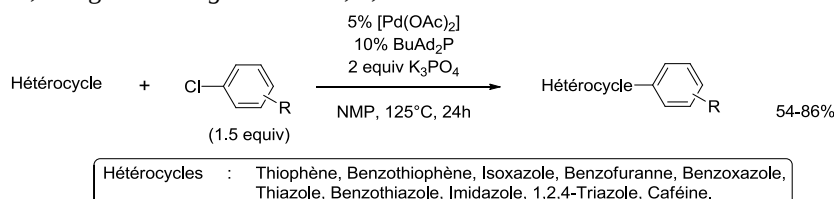


²⁰⁹ (a) Ackermann L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123-3125.

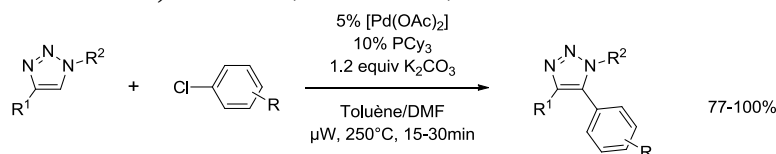


(b) (tosylates d'aryles) Ackermann L., Althammer A., Born R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 2619-2622. (c) Ackermann L., Born R., Álvarez-Bercedo P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6364-6367. (d) (triazoles) Ackermann L., Born R., Vicente R. *ChemSusChem* **2009**, 2, 546-549.

²¹⁰ (a) Chiong H. A., Daugulis O. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1449-1451.



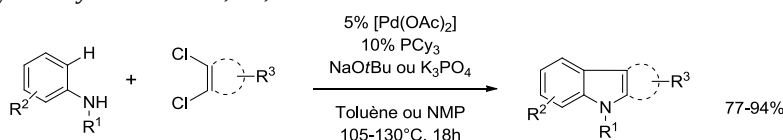
(b) (triazoles, énergie micro-ondes) Iwasaki M., Yorimitsu H., Oshima K. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430-1435.



(c) (triazoles, chauffage conventionnel) Ackermann L., Vicente R., Born R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 741-748. (d) (triazoles, tosylates et mésylates d'aryles) Ackermann L., Althammer A., Fenner S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 201-204.

²¹¹ En 2010, Doucet rapporte des travaux concernant cette chimiosélectivité : Derridj F., Roger J., Djebbar S., Doucet H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4320-4323.

²¹² (a) Ackermann L., Althammer A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 46, 1627-1629. (b) Ackermann L., Althammer A., Mayer P. *Synthesis* **2009**, 20, 3493-3503.



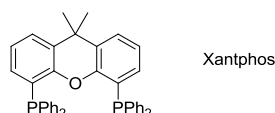
²¹³ **Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids**

Knölker H.-J., Reddy K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303-4427.

²¹⁴ Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., Behrouz S., Faghihi M. A., Zare A., Parhami A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1778-1785.

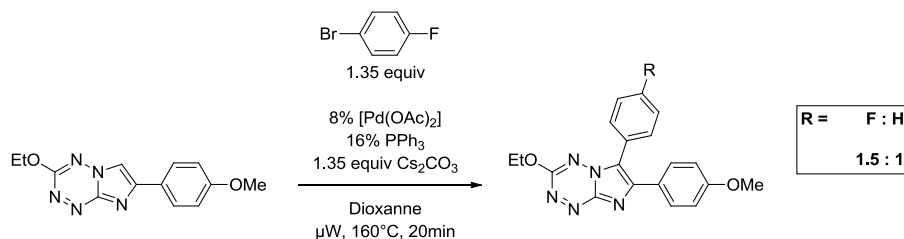
²¹⁵ Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., Behrouz S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3445-3449. Le TsIm est facilement obtenu par broyage dans un mortier de l'imidazole avec le chlorure de tosyl.

²¹⁶ Guari Y., van Es D. S., Reek J. N. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3789-3790.



Structure du ligand Xantphos.

²¹⁷ (a) Kong K.-C., Cheng C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6313-6315. (b) Exemple récent reflétant cet échange : Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J.-M., Jarry C., Routier S. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 604-608.



²¹⁸ <http://www.chem.yorku.ca/NAMED/PDF-FILES/Reactions-Q-T.pdf>

²¹⁹ Radziszewski B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 355-356.

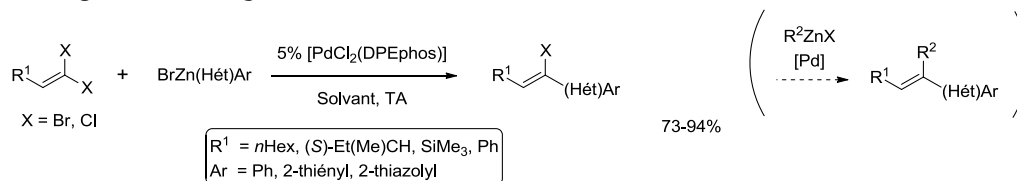
²²⁰ (a) Wiberg K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3961-3964. (b) Brauer H.-D., Eilers B., Lange A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1288-1295.

²²¹ (a) Beckwith A. L. *J. The Chemistry of Amides* (Ed. J. Zabicky), Wiley-Interscience, New York, **1970**. (b) Matsuda F. *Chemtech* **1977**, 7, 306. (c) Mabermann C. E. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 1 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 251-266. (d) Lipp D. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 1 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 266-287. (e) Opsahl R. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 2 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiley, New York, **1991**, 346-356. (f) Yamada H., Kobayashi M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, 60, 1391-1400. (g) *The Amide Linkage : Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science* (Eds. : A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley, New York, **2000**. (h) Mascharak P. K. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 225, 201-214. (i) Johansson I. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed., Vol. 2, Wiley, New York, **2004**, 442-463.

²²² (a) Young R. C., Jones M., Milliner K. J., Rana K. K., Ward J. G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2073-2080. (b) Sun Z., Hosmane R. S. *Synthetic Communications* **2001**, 31, 549-554. (c) Daly J. W., Christensen B. E. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 177-179.

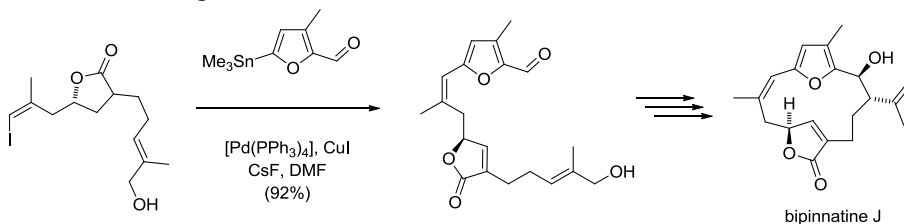
²²³ Van Baelen G., Maes B. U. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5604-5619.

²²⁴ Shi J.-c., Negishi E.-i. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 518-524.



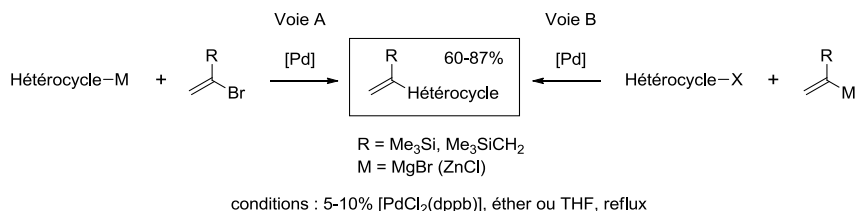
Bel exemple de couplages de Negishi séquentiels.

²²⁵ Roethle P. A., Trauner D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 345-347.

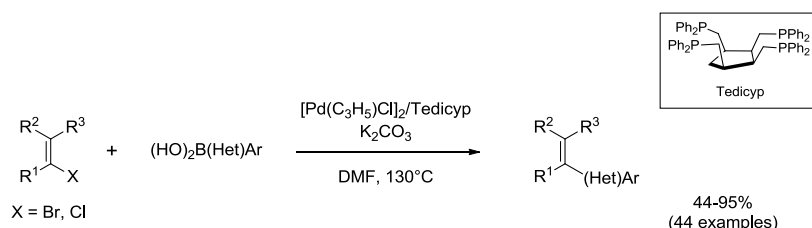


Couplage de Stille dans la synthèse totale de la bipinnatine J.

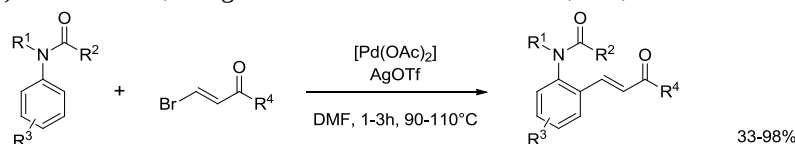
²²⁶ Minato A., Suzuki K., Tamao K., Kumada M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 83-86.



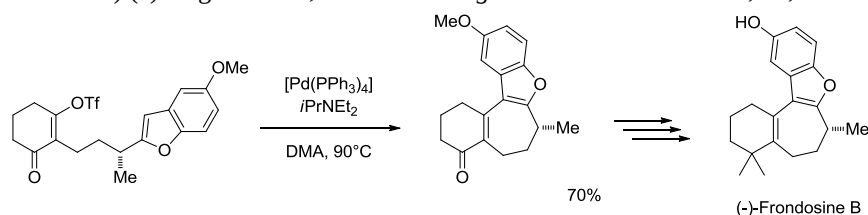
²²⁷ Berthiol F., Doucet H., Santelli M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091-1096.



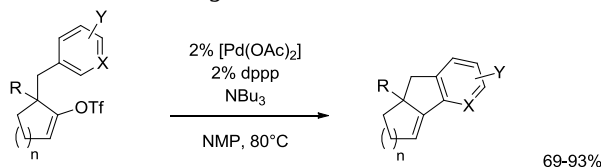
²²⁸ (bromoacrylates) Zaitsev V. G., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4156-4157.



(triflates, intramoléculaire) (a) Hughes C. C., Trauner D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569-1572.



(b) Cruz A. C. F., Miller N. D., Willis M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4391-4393.



²²⁹ (catalyse au ruthénium) : (a) Oi S., Fukita S., Hirata N., Watanuki N., Miyano S., Inoue Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579-2581 (1 exemple, 62%). (b) Oi S., Ogino Y., Fukita S., Inoue Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783-1785 (1 exemple, 73%). (c) Oi S., Aizawa E., Ogino Y., Inoue Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113-3119 (4 exemples, 52-93%).
(catalyse au cuivre) : Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128-1129 (1 exemple, 89%).

²³⁰ Gottumukkala A. L., Derridj F., Djebbar S., Doucet H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2926-2930.

²³¹ Koubachi J., El Kazzouli S., Berteina-Raboin S., Mouaddib A., Guillaumet G. *Synthesis* **2008**, *16*, 2537-2542.

²³² Besselièvre F., Piguel S., Mahuteau-Betzer F., Grierson D. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029-4032.

²³³ Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647-650.

²³⁴ Rodriguez A., Fennessy R. V., Moran W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3942-3944.

²³⁵ Revues sur les sydnones : (a) Stewart F. H. C. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 129-147. (b) Newton C. G., Ramsden C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965-3011.

²³⁶ Besselièvre F., Lebrequier S., Mahuteau-Betzer F., Piguel S. *Synthesis* **2009**, *20*, 3511-3518.

²³⁷ Mousseau J. J., Bull J. A., Charette A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115-1118.

²³⁸ Mousseau J. J., Fortier A., Charette A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516-519.

²³⁹ Ackermann L., Barfüsser S., Pospech J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 724-726.

²⁴⁰ Sahnoun S., Messaoudi S., Peyrat J.-F., Brion J.-D., Alami M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7279-7283.

²⁴¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Caféine> : « Chez l'homme, la caféine agit comme stimulant du système nerveux central et du système cardio-vasculaire, diminuant la somnolence et augmentant l'attention temporairement. [...] La Food and Drug Administration liste la caféine parmi les « substances alimentaires à buts multiples généralement reconnues comme sans danger ». » En effet, c'est « sa ressemblance avec l'adénosine qui lui permet », par exemple, « de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique » et ainsi d'induire son activité biologique.

²⁴² (a) Ahn H.-S., Bercovici A., Boykow G., Bronnenkant A., Chackalamannil S., Chow J., Cleven R., Cook J., Czarniecki M., Domalski C., Fawzi A., Green M., Gündes A., Ho G., Laudicina M., Lindo N., Ma K., Manna M., McKittrick B., Mirzai B., Nechuta T., Neustadt B., Puchalski C., Pula K., Silverman L., Smith E., Stamford A., Tedesco R. P., Tsai H., Zhang H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2196-2210. (b) Arnold R., Beer D., Bhalay G., Baettig U., Collingwood S. P., Craig S., Devereux N., Dunstan A., Glen A., Gomez S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*

2002, 12, 2587-2590. (c) Pissarnitski D. A., Asberom T., Boyle C. D., Chackalamannil S., Chintala M., Clader J. W., Greenlee W. J., Hu Y., Kurowski S., Myers J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1291-1294. (d) Boyle C. D., Xu R., Asberom T., Chackalamannil S., Clader J. W., Greenlee W. J., Guzik H., Hu Y., Hu Z., Lankin C. M., Pissarnitski D. A., Stamford A. W., Wang Y., Skell J., Kurowski S., Vemulapalli S., Palamanda J., Chintala M., Wu P., Myers J., Wang P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2365-2369.

²⁴³ (a) Ross G. W., Abbott R. D., Petrovitch H., Morens D. M., Grandinetti A., Tung K.-H., Tanner C. M., Masaki K. H., Blanchette P. L., Curb J. D., Popper J. S., White L. R. *JAMA* **2000**, 283, 2674-2679. (b) Fisone G., Borgkvist A., Usiello A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 857-872.

²⁴⁴ Jacobson K. A., van Galen P. J. M., Williams M. J. *Med. Chem.* **1992**, 35, 407-422.

²⁴⁵ (a) Kanda T., Jackson M. J., Smith L. A., Pearce R. K. B., Nakamura J., Kase H., Kuwana Y., Jenner P. *Exp. Neurol.* **2000**, 162, 321-327. (b) Xu K., Bastia E., Schwarzschild M. *Pharmacol. Ther.* **2005**, 105, 267-310.

²⁴⁶ (a) Shimada J., Koike N., Nonaka H., Shiozaki S., Yanagawa K., Kanda T., Kobayashi H., Ichimura M., Nakamura J., Kase H., Suzuki F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2349-2352. (b) Hockemeyer J., Burbiel J. C., Müller C. E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3308-3318.

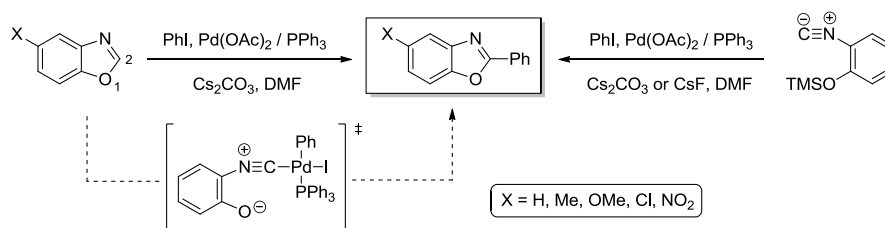
²⁴⁷ Shiozaki S., Ichikawa S., Nakamura J., Kitamura S., Yamada K., Kuwana Y. *Psychopharmacology* **1999**, 147, 90-95.

²⁴⁸ (a) Chen J.-F., Steyn S., Staal R., Petzer J. P., Xu K., Van der Schyf C. J., Castagnoli K., Sonsalla P. K., Castagnoli Jr. N., Schwarzschild M. A. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 36040-36044. (b) Vlok N., Malan S. F., Castagnoli Jr. N., Bergha J. J., Petzera J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3512-3521. (c) Prins L. H. A., Petzer J. P., Malan S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7523-7530.

²⁴⁹ CH arylations de caféines catalysées par : [Cu] (a) Zhao D., Wang W., Yang F., Lan J., Yang L., Gao G., You J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3296-3300. (Corrigendum) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4884. [Pd] (b) Zhao D., Wang W., Lian S., Yang F., Lan J., You J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1337-1340.

²⁵⁰ (a) Chen, I.-J. U.S. Patent 2010/0016329 A1, 2010. (b) Kim D., Jun H., Lee H., Hong S.-S., Hong S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1212-1215.

²⁵¹ (a) Sánchez R. S., Zhuravlev F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5824-5825.



(b) Boche G., Bosold F., Hermann H., Marsch M., Harms K., Lohrenz, J. C. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 814-817.

²⁵² Yoshizumi T., Tsurugi H., Satoh T., Miura M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1598-1600.

²⁵³ (a) Olah G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley-Interscience: New York, **1964**; Vol. II, Part 1. (b) Roberts R. M., Khalaf A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry. A Century of Discovery*; Marcel Dekker: New York, **1984**. (c) Bandini M., Melloni A., Umani-Ronchi A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 550-556. (d) Dugger R. W., Ragan J. A., Ripin B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253-258. (e) Carey J. S., Laffran D., Thomson C., Williams M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337-2347.

²⁵⁴ (a) Knight D. W., Nott A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 791-794. (b) Chinchilla R., Nájera C., Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2667-2722. (c) Slocum D. W., Shelton P., Moran K. M. *Synthesis* **2005**, 3477-3498.

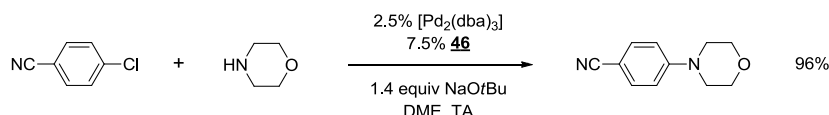
²⁵⁵ (a) Liégault B., Renaud J.-L., Bruneau C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 290-299. (b) Kuwano R. *Synthesis* **2009**, 7, 1049-1061.

²⁵⁶ (a) Ackermann L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866-4877. (b) Messaoudi S., Brion J.-D., Alami M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516.

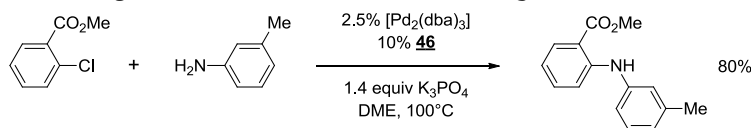
²⁵⁷ Une autre approche pour la construction de telles liaisons consiste en la réaction où les partenaires permutent leurs caractères nucléophile et électrophile, i.e. « **Csp³**-H vs **Csp²**-X » et non plus « **Csp²**-H vs **Csp³**-X ».

Revues intéressantes : (a) Culkin D. A., Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234-245. (b) Johansson C. C. C., Colacot T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 676-707. (c) Bellina F., Rossi R. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1082-1146. (Addition/Correction) *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3850. (d) Jazzar R., Hitce J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654-2672.

- ²⁵⁸ Hennessy E. J., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.
- ²⁵⁹ Hwang S. J., Cho S. H., Chang S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158-16159.
- ²⁶⁰ Daugulis a publié une méthodologie d'arylation cupro-catalysée de perfluoroarènes l'année précédente, un exemple avec BnBr comme électrophile : 31%. / Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128-1129.
- ²⁶¹ Zhang Y.-H., Shi B.-F., Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097-6100.
- ²⁶² Ackermann L., Novák P., Vicente R., Hofmann N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045-6048.
- ²⁶³ Lapointe D., Fagnou K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4160-4163.
- ²⁶⁴ Hwang S. J., Kim H. J., Chang S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4588-4591.
- ²⁶⁵ Ackermann L., Novák P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4966-4969.
- ²⁶⁶ Vechorkin O., Proust V., Hu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3061-3064.
- ²⁶⁷ Mukai T., Hirano K., Satoh T., Miura M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1360-1363.
- ²⁶⁸ Fan S., He C.-Y., Zhang X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4926-4928.
- ²⁶⁹ Pietranico S. L., Foley L. H., Huby N., Yun W., Dunten P., Vermeulen J., Wang P., Toth K., Ramsey G., Gubler M.-L., Wertheimer S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3835-3839.
- ²⁷⁰ Semeraro T., Mugnaini C., Corelli F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5965-5967.
- ²⁷¹ Comme indiqué en remarque du Tableau 16, aucune réaction ne se produit en l'absence du Pd et/ou du ligand : ce n'est donc pas une simple métallation en position 8 de la caféine, suivie d'une substitution nucléophile de type S_N2 sur le PMB-Cl.
- ²⁷² Miyamoto K.-i., Yamamoto Y., Kurita M., Sakai R., Konno K., Sanae F., Ohshima T., Takagi K., Hasegawa T., Iwasaki N., Kakiuchi M., Kato H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1380-1386.
- ²⁷³ Old D. W., Wolfe J. P., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.

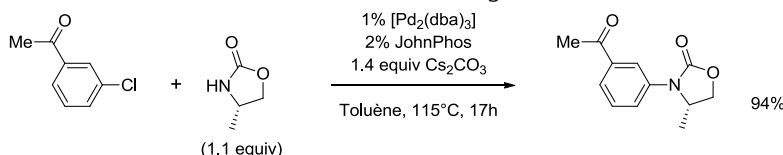


- ²⁷⁴ Wolfe J. P., Tomori H., Sadighi J. P., Yin J., Buchwald S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.

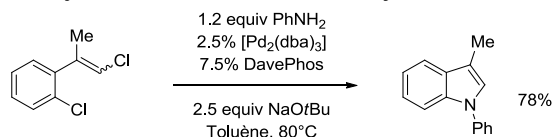


Remarquable stabilité de la fonction ester.

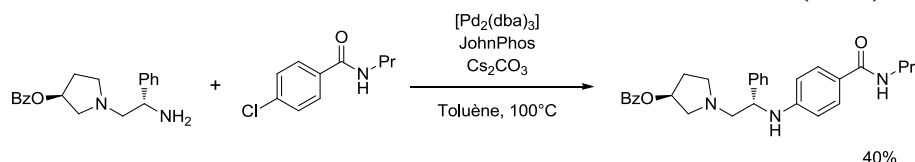
- ²⁷⁵ Ghosh A., Sieser J. E., Riou M., Cai W. L., Rivera-Ruiz L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2207-2210. (Pfizer)



- ²⁷⁶ Willis M. C., Brace G. N., Findlay T. J. K., Holmes I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 851-856.

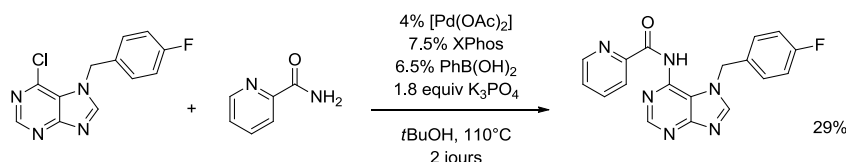


- ²⁷⁷ Ghosh A., Sieser J. E., Caron S., Watson T. J. N. *Chem. Commun.* **2002**, 1644-1645. (Pfizer)



Synthèse d'un agoniste du récepteur κ-opioïde, potentiel analgésique non-addictif.

- ²⁷⁸ Li X. N., Vince R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5742-5755.



Synthèse d'un inhibiteur de l'intégrase du VIH.

²⁷⁹ (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174-2185. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211-2212.

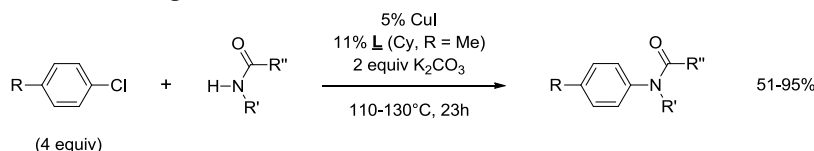
²⁸⁰ Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691-1692.

²⁸¹ (a) Evano G., Blanchard N., Toumi M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054-3131. (b) Ma D. W., Cai Q. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450-1460. (c) Monnier F., Taillefer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954-6971. (d) Thomas A. W., Ley S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449. (e) Surry D. S. Buchwald S. L. *Chem. Sci.* **2010**, 13-31.

²⁸² Kunz K., Scholz U., Ganzer D. *Synlett* **2003**, 2428-2439.

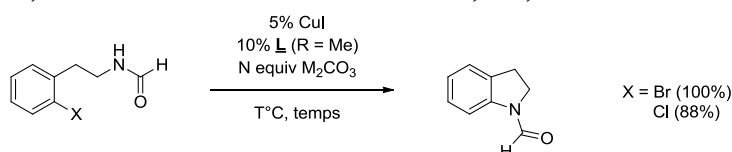
²⁸³ (a) Gujadhur R. K., Bates C. G., Venkataraman D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315-4317. (b) Kalinin A. V., Bower J. F., Riebel P., Snieckus V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986-2987.

²⁸⁴ Klapars A., Antilla J. C., Huang X., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729.

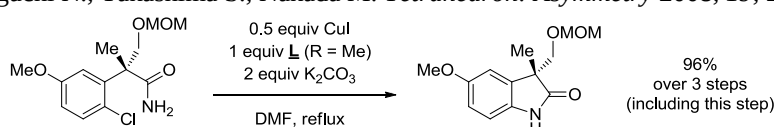


²⁸⁵ (a) (N-arylation d'hétérocycles azotés en catalyse hétérogène) Choudary B. M., Sridhar C., Kantam M. L., Venkanna G. T., Sreedhar B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9948-9949. (b) (Synthèse de diaryléthers) Xia N., Taillefer M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6037-6039.

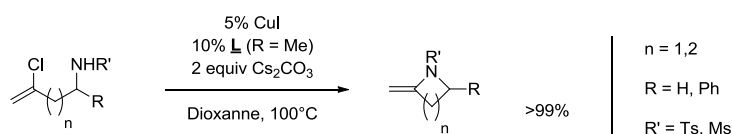
²⁸⁶ Klapars A., Huang X., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428.



²⁸⁷ Asakawa K., Noguchi N., Takashima S., Nakada M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2304-2309.



²⁸⁸ (a) Lu H., Li C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5365-5367. (b) Lu H., Yuan X., Zhu S., Sun C., Li C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8665-8668.



Couplage vinylogue de type Ullmann.

²⁸⁹ (a) Schaefer F. C. *The Chemistry of the Cyano Group : Nitrile Reactivity* (Ed. Z. Rappoport), Interscience, New York, **1970**, 239. (b) March J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, **1985**, 788.

²⁹⁰ (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, **1989**, 994. (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, 1988-1990.

²⁹¹ Wilgus C. P., Downing S., Molitor E., Bains S., Pagni R. M., Kabalka G. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3469-3472.

²⁹² Merchant K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3747-3749.

²⁹³ Bendale P. M., Khadilkar B. M. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1713-1718.

²⁹⁴ Basu M. K., Luo F.-T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3005-3006.

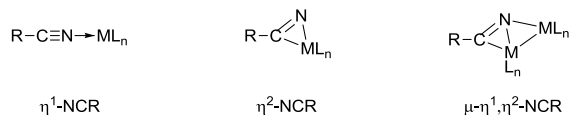
²⁹⁵ Sharghi H., Hosseini Sarvari M. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 207-212.

²⁹⁶ Moorthy J. N., Singhal N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1926-1929.

²⁹⁷ (a) Moorthy J. N., Natarajan R., Mal P., Venugoplalan P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6530-6531. (b) Moorthy, J. N., Natarajan R., Venugoplalan P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3417-3420.

²⁹⁸ Pour une discussion sur les considérations mécanistiques de l'activation des nitriles par les métaux de transition, voir : **Reactions of Transition Metal-Coordinated Nitriles**

Michelin R. A., Mozzon M., Bertani R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 147, 299-338.



Les trois états de coordination nitrile-métal possibles.

²⁹⁹ (a) **Additions to Metal-Activated Organonitriles**

Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771-1802.

(b) **Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Hydrolysis of Nitriles**

Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1-21.

(c) **Addition of HO-Nucleophiles to Free and Coordinated Nitriles**

Bokach N. A., Kukushkin V. Y. *Russian Chem. Rev.* **2005**, 74, 153-170.

³⁰⁰ (a) Pinnell D., Wright G. B., Jordan R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6104-6106. (b) Buckingham D. A., Keene F. R., Sargeson A. M., Zanella A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8246-8247. (c) Buckingham D. A., Keene F. R., Sargeson A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5649-5652. (d) Chin J., Banaszczyk M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2724-2726. (b) Chin J., Kim J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 523-525. (c) Chin J. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 145-152. (d) Kim J. H., Britten J., Chin J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3618-3622.

³⁰¹ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Takahashi T., Shibasaki K., Ogura K., Iida H. *Chem. Lett.* **1983**, 859-862.

³⁰² (a) Chin C. S., Kim S. Y., Joo K.-S., Won G., Chong D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 535-538. (b) Takaya H., Yoshida K., Isozaki K., Terai H., Murahashi S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3302-3304.

³⁰³ (a) Breno K. L., Pluth M. D., Tyler D. R. *Organometallics* **2003**, 22, 1203-1211. (b) Breno K. L., Pluth M. D., Landorf C. W., Tyler D. R. *Organometallics* **2004**, 23, 1738-1746. (c) Ahmed T. J., Zakharov L. N., Tyler D. R. *Organometallics* **2007**, 26, 5179-5187.

³⁰⁴ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Crestani M. G., Arévalo A., García J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 732-742. (d) Crisóstomo C., Crestani M. G., García J. J. *J. Mol. Catal. A* **2007**, 266, 139-148.

³⁰⁵ (a) Paraskewas S. *Synthesis* **1974**, 574-575. (b) Villain G., Constant G., Gaset A., Kalck P. *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 355-364. (c) Villain G., Kalck P., Gaset A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2901-2904. (d) Villain G., Gasket A., Kalck P. H. *J. Mol. Catal.* **1981**, 12, 103-111. (e) McKenzie C. J., Robson R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 112-114. (f) Kaminskaia N. V., Kostić N. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3677-3686. (g) Kaminskaia N. V., Guzei I. A., Kostić N. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3879-3885. (h) Maffioli S. I., Marzorati E., Marazzi A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5237-5239.

³⁰⁶ (a) Benett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3030-3031. (b) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1750-1759. (c) Yoshida T., Matsuda T., Okano T., Kitani T., Otsuka S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2027-2038. (d) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 199, C17-C20. (e) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 202, 107-114. (f) Arnold D. P., Bennett M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 199, 119-135. (g) Jensen C. M., Trogler W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 723-729. (h) Ghaffar T., Parkins A. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8657-8660. (i) Akisanya J., Parkins A. W., Steed J. W. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 274-276. (j) Cobley C. J., van den Heuvel M., Abbadi A., de Vries J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2467-2470. (k) Ghaffar T., Parkins A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 160, 249-261. (l) Jiang X.-b., Minnaard A. J., Feringa B. L., de Vries J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2327-2331. (m) North M., Parkins A. W., Shariff A. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7625-7627.

³⁰⁷ Eglin J. L. *Comments Inorg. Chem.* **2002**, 23, 23-43.

³⁰⁸ (a) Gregorio G., Pregaglia G., Ugo R. *Inorg. Chim. Acta* **1969**, 3, 89-93. (b) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3030-3031. (c) Zanella A. W., Ford P. C. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 42-47. (d) Bennett M. A., Yoshida T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1750-1759. (e) Dojoman M. C. K.-B., Ajjou A. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4845-4850. (f) Goto A., Endo K., Saito S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3607-3609.

- ³⁰⁹ (a) Diamond S. E., Grant B., Tom G. M., Taube H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 46, 4025-4028. (b) Murahashi S.-I., Naota T., Saito E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7846-7847. (c) Murahashi S.-I., Sasao S., Saito E., Naota T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2521-2523. (d) Murahashi S.-I., Sasao S., Saito E., Naota T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 8805-8826. (e) Murahashi S. I., Naota T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 1805-1824. (f) Fagalde F., De Katz N. D. L., Katz N. E. *J. Coord. Chem.* **2002**, 55, 587-593. (g) Fung W. K., Huang X., Man M. L., Ng S. M., Hung M. Y., Lin Z., Lau C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11539-11544. (h) Oshiki T., Yamashita H., Sawada K., Utsunomiya M., Takahashi K., Takai K. *Organometallics* **2005**, 24, 6287-6290. (i) Cadierno V., Francos J., Gimeno J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6601-6605. (j) Yi C. S., Zeczycki T. N., Lindeman S. V. *Organometallics* **2008**, 27, 2030-2035. (k) Leung C. W., Zheng W., Zhou Z., Lin Z., Lau C. P. *Organometallics* **2008**, 27, 4957-4969.
- ³¹⁰ (a) Breslow R., Fairweather R., Keana J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138. (b) Barnard P. F. B. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2140-2144. (c) Kopylovich M. N., Kukushkin V. Y., Haukka M., Fraústo da Silva J. J. R., Pombeiro A. J. L. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 4798-4804. (d) Manjula K., Pasha M. A. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1545-1550.
- ³¹¹ **New Trends in the Hydration of Nitriles**
Zil'berman E. N. *Russian Chem. Rev.* **1984**, 53, 900-912.
- ³¹² (a) Ravindranathan M., Kalyanam N., Sivaram S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4812-4813. (b) Miura H., Hattori T., Keitoku K., Sugiyama K., Matsuda T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1982**, 692-693. (c) Rao C. G. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 177-181. (d) Hirai H., Wakabayashi H., Komiyama M. *Chem. Lett.* **1983**, 1047-1050. (e) Nozaki F., Sodesawa T., Yamamoto T. *J. Catal.* **1983**, 84, 267-269. (f) Liu K.-T., Shih M.-H., Huang H.-W., Hu C.-J. *Synthesis* **1988**, 715-717. (g) Breuilles P., Leclerc R., Uguen D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1401-1404. (h) Sebt S., Rhihil A., Saber A., Hanafi N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6555-6556. (i) Basu M. K., Luo F.-T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3005-3006. (j) Milic D. R., Opsenica D. M., Adnadevic B., Solaja B. A. *Molecules* **2000**, 5, 118-126. (k) Mori K., Yamaguchi K., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K. *Chem. Commun.* **2001**, 461-462. (l) Barbosa L. A. M. M., van Santen R. A. *J. Mol. Catal. A* **2001**, 166, 101-121. (m) Khadilkar B. M., Madyar V. R. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1731-1734. (n) Sohly A., Smahi A., Badaoui H. E., Elaabar B., Amoukal A., Tikad A., Sebt S., Macquarrie D. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4031-4033. (o) Yamaguchi K., Matsushita M., Mizuno N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1576-1580. (p) Bazi F., El Badaoui H., Tamani S., Sokori S., Solhy A., Macquarrie D. J., Sebt S. *Applied Catalysis A: General* **2006**, 301, 211-214. (q) Jana S., Praharaj S., Panigrahi S., Basu S., Pande S., Chang C.-H., Pal T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2191-2193. (r) Ishizuka A., Nakazaki Y., Oshiki T. *Chemistry Letters* **2009**, 38, 360-361. (s) Mitsudome T., Mikami Y., Mori H., Arita S., Mizugaki T., Jitsukawa K., Kaneda K. *Chem. Commun.* **2009**, 3258-3260. (t) Polshettiwar V., Varma R. S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1582-1586.
- ³¹³ (a) Mauger J., Nagasawa T., Yamada H. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1347-1354. (b) Klempier N., de Raadt A., Faber K., Griengl H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 341-344. (c) Wang M.-X., Lin S.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6925-6927.
- ³¹⁴ (a) Meth-Cohn O., Wang M.-X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1099-1104. (b) Meth-Cohn O., Wang M.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3197-3204.
- ³¹⁵ (a) Loupy A., Regnier S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6221-6224. (b) Park S., Choi Y., Han H., Yang S. H., Chang S. *Chem. Commun.* **2003**, 1936-1937. (c) Shie J., Fang J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158-1160. (d) Zhang L., Wang S., Zhou S., Yang G., Sheng E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3149-3153. (e) Owston N. A., Parker A. J., Williams J. M. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 3599-3601. (f) Fujiwara H., Ogasawara Y., Yamaguchi K., Mizuno N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5202-5205. (g) Fujiwara H., Ogasawara Y., Kotani M., Yamaguchi K., Mizuno N. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1715-1721. (h) Gnanamgari D., Crabtree R. H. *Organometallics* **2009**, 28, 922-924. (i) Kim E. S., Lee H. S., Kim S. H., Kim J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1589-1591.
- ³¹⁶ Ashif Ali M., Punniyamurthy T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 288-292.
- ³¹⁷ Wu X.-F., Neumann H., Beller M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9750-9753.