THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Agathe Begouin

Réalisation de couplages pallado-catalysés en série thiophénique. Synthèse de composés biologiquement actifs.

Soutenue le 4 septembre 2007 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

G. BALME	Directeur de Recherche CNRS à Lyon
J. MARCHAND	Professeur à l'Université Catholique de Louvain

Membres du Jury :

O. BAUDOIN	Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon1
M.-J. R. P. QUEIROZ	Chercheur à l'Universidade do Minho
S. RAULT	Professeur au CERMN à Caen
S. HESSE	Maître de Conférences à l'Université Paul Verlaine-Metz (co-encadrant scientifique)
G. KIRSCH	Professeur à l'Université Paul Verlaine-Metz (directeur de thèse)

Ecole Doctorale Lorraine De Chimie et Physique Moléculaire

Remerciements

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique (LIMBP) de l'Université Paul Verlaine-Metz, sous la direction du professeur Gilbert Kirsch et de Stéphanie Hesse, maître de conférences à l'Université Paul Verlaine-Metz. Par ailleurs ce travail a fait l'objet d'une collaboration avec Dr. Maria-João R. P. Queiroz de l'Universidade do Minho-Portugal.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur Kirsch pour m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche et m'avoir permis de mener à bien ce travail. J'associe à ces remerciements Stéphanie Hesse, pour m'avoir suivie et encadrée durant ces trois ans, ainsi que Maria-João R. P. Queiroz pour sa précieuse collaboration et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie également les autres membres de ce jury pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, à savoir M. Olivier Baudoin, professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon, et M. Sylvain Rault, professeur au Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie à Caen. Je remercie également Madame Geneviève Balme, Directeur de Recherche CNRS à Lyon, et Madame Jacqueline Marchand, professeur à l'Université Catholique de Louvain-Belgique, qui ont accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je remercie enfin les techniciens et techniciennes d'analyse, sans lesquels ces travaux n'auraient pu voir le jour, et mes camarades chercheurs, tout particulièrement Thomas Kaminski et Fabien Dufour, ainsi que Elodie Chenot, Aïcha Ba et Eric Perspicace, qui ont partagé durant ces trois années mes joies et mes peines.

À ma famille

À mes amis

Abréviations

A	
abs.	Absolu
aq.	Aqueux
Ar	Cycle aromatique
Ar-H	Proton aromatique
B	
Bu	Butyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
C	
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
cf	Confère
conc.	Concentré
D	
DMF	N,N-diméthylformamide
DPMSPP	Diphényl(*m*-sulfophényl)phosphine
DPPB	Diphénylphosphinobutane
DPPE	Diphénylphosphinoéthane
DPPF	Diphénylphosphinoferrocène
DPPP	Diphénylphosphinopropane
E	
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
G	
GCMS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
H	
Het	Hétérocycle
HRMS	Spectroscopie de Masse Haute Résolution
Hz	Hertz
I	
IR	Infrarouge
M	
Me	Méthyle
MeO	Méthoxy
N	
NMP	N-méthylpyrrolidone
P	
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Parties par million
R	
Rdt	Rendements
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T	
T.A.	Température ambiante
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsylil
TMSPF	tri(*m*-sulfophényl)phosphine
X	
XANTPHOS	9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène

Sommaire

Remerciements

Abréviations

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Avant propos 2

1.2 Stratégies de synthèse 5

Chapitre 2 : Synthèse des thiophènes de départ

2.1 Synthèse des 2-aminothiophènes 9

2.1.1 Bibliographie 9

2.1.2 Résultats expérimentaux 12

2.2 Synthèse des 3-aminothiophènes 13

2.2.1 À partir des β-chloroacroléines 13

a) Bibliographie 13

b) Résultats expérimentaux 17

2.2.2 Synthèse des 3-aminothiophènes à partir des cétènes dithioacétals 18

a) Bibliographie 18

b) Résultats expérimentaux 21

2.3 Accès aux halogénothiophènes 22

2.3.1 Bibliographie 22

2.3.2 Synthèse des bromothiophènes 24

Chapitre 3 : Synthèse des thiophènes de départ : partie expérimentale

3.1 Généralités 27

3.1.1 Températures de fusion 27

3.1.2 Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) 27

3.1.3 Infrarouges 27

3.1.4 Spectres de masse 27

3.1.5 Analyses élémentaires 27

3.2 Synthèse des 2-aminothiophènes 28

3.2.1 Synthèse du thiophène 2-amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène **(1)** 28

3.2.2 À partir du 2,5-dihydroxy-4-dithiane 28

3.3 Synthèse des 3-aminothiophènes 29

3.3.1 Synthèse des thiophènes **8** et **9** 29

a) Synthèse des β-chloroacroléines 29

b) Synthèse des β-chloroacrylonitriles 31

c) Synthèse des 3-aminothiophènes **8** et **9** 32

3.3.2 Synthèse des 5-(méthylsulfanyl)thiophènes 33

a) Synthèse des cétènes-S,S'-diméthyldithioacétales 33

b) Synthèse des thiophènes **12** et **13** 34

3.4 Synthèse des bromothiophènes 35

Chapitre 4 : Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des alkyl- et arylamines

4.1 Généralités et étude bibliographique 39

4.1.1 Historique des couplages de Buchwald-Hartwig 40

4.1.2 Les ligands 43

a) Ligands monodentates 43

b) Ligands bidentates 45

c) Autres ligands phosphiniques 45

d) Ligands non phosphiniques 46

4.1.3 Les bases 46

4.1.4 Mécanisme général des couplages de Buchwald-Hartwig catalysés par le palladium 47

4.1.5 Couplages de Buchwald-Hartwig à partir de bromothiophènes 48

4.2 Couplages avec des arylamines activées 49

4.2.1 Détermination des conditions de couplage optimales 49

4.2.2 Couplages avec les 5-méthylsulfinyl et 5-méthylsulfonylbromothiophènes 53

4.2.3 Étude d'autres systèmes catalytiques 54

4.3 Couplages avec des arylamines peu ou pas activées 56

4.4 Couplages avec des arylamines désactivées 58

4.5 Couplages avec la (di)butylamine et l'acétamide 60

4.6 Couplages avec la diphénylamine 62

Chapitre 5 : Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des alkyl- et arylamines : partie expérimentale

5.1 Couplages avec les arylamines activées 65

5.2 Synthèse des 5-méthylsulfinyl et 5-méthylsulfonylbromothiophènes 70

5.3 Couplages avec des arylamines peu ou pas activées 71

5.4 Couplages avec des arylamines désactivées 73

5.5 Couplages avec la butylamine et l'acétamide 76

Chapitre 6 : Cyclisation des diarylamines obtenues

6.1 Utilisation du tribromoborane BBr_3 79

6.1.1 Généralités sur BBr_3 79

6.1.2 Résultats et discussion 81

6.2 Cyclisation par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire 82

6.2.1 Utilisation de l'acide polyphosphorique 82

a) Introduction et généralités 82

b) Résultats et discussion 83

6.2.2 Avec l'acide méthane sulfonique 84

6.2.3 Cyclisation en deux étapes 88

a) Hydrolyse de la fonction ester 89

b) Cyclisation intramoléculaire 90

c) Résultats et discussion 91

Chapitre 7 : Cyclisation des diarylamines obtenues : partie expérimentale

7.1 Cyclisation avec l'acide méthanesulfonique 94

7.2 Cyclisation en deux étapes 95

7.2.1 Hydrolyse de l'ester 95

7.2.2 Acylation intramoléculaire avec $AlCl_3$ 96

Chapitre 8 : Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des hétéroarylamines

8.1 Bibliographie 99

8.2 Couplages avec des dérivés de la 2-aminopyridine 101

8.2.1 Définition des conditions optimales de couplage 101

8.2.2 Résultats expérimentaux 103

8.3 Couplages avec d'autres hétéroarylamines 106

Chapitre 9 : Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des hétéroarylamines : partie expérimentale

9.1 Couplages avec des dérivés de la 2-aminopyridine 110

9.2 Couplages avec d'autres hétéroarylamines 115

Chapitre 10 : Aromatisation des composés polycycliques obtenus

10.1Bibliographie 120

10.2 Mise au point des conditions réactionnelles 123

10.2.1 Conditions classiques 123

10.2.2 Utilisation du micro-onde 125

10.3 Résultats expérimentaux 129

Chapitre 11 : Aromatisation des composés polycycliques obtenus : partie expérimentale

11.1 Synthèse des composés **51-56** 133

Chapitre 12 : Couplages impliquant des aminothiophènes

12.1 Couplages avec des halogénures aromatiques 138

12.1.1 Couplages catalysés par le palladium 138

a) Bibliographie 138

b) Résultats expérimentaux 138

12.1.2 Couplages catalysés par le cuivre 140

a) Bibliographie 140

b) Résultats expérimentaux 141

12.2 Couplages avec des halogénures hétéroaromatiques 143

12.2.1 Bibliographie 143

12.2.2 Couplages avec des monohalogénopyridines 146

12.2.3 Couplages avec des dihalogénopyridines 147

a) Avec des 2,6-dihalogénopyridines 147

b) Avec des 2,6-dihalogénopyridines substitués 151

12.2.4 Fonctionnalisation des composés monoaminés obtenus 153

Chapitre 13 : Couplages impliquant des aminothiophènes : partie expérimentale

13.1 Synthèse du composé **26** par catalyse au cuivre 156

13.2 Couplages avec des halogénopyridines 157

13.3 Fonctionnalisation par couplages de Suzuki-Miyaura 167

Chapitre 14 : Synthèse de thiénopyrimidines

14.1 Synthèse de thiénopyrimidinones 172

14.1.1 Bibliographie 172

14.1.2 Résultats expérimentaux 174

14.2 Synthèse de chlorothiénopyrimidines 175

14.3 Fonctionnalisation 175

14.3.1 Formation de liaisons C-N 175

a) Par réaction de substitution nucléophile 175

b) Par couplage de Buchwald-Hartwig 177

14.3.2 Formation de liaisons C-C 178

Chapitre 15 : Synthèse de thiénopyrimidines : partie expérimentale

15.1 Synthèse de la 4-oxo-thiénopyrimidine **74** 181

15.2 Synthèse de la 4-chlorothiénopyrimidine **75** 181

15.3 Fonctionnalisation par substitution nucléophile 182

15.4 Fonctionnalisation par couplage de Buchwald-Hartwig 183

15.5 Fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura 184

Chapitre 16 : Conclusion et perspectives

16.1Conclusion 188

16.2Tests biologiques 190

16.2.1 Le cycle cellulaire

16.2.2 Utilisation des Cdc25A comme cible dans le traitement du cancer 192

16.2.3 Mesure du pourcentage d'inhibition de Cdc25A 193

16.3 Perspectives 198

Références

Annexes : publications

Résumé

Chapitre 1

Introduction

1.1 Avant-propos

Depuis maintenant de nombreuses années notre Laboratoire s'intéresse aux hétérocycles en série azotée et soufrée, tant du point de vue de leur synthèse que du point de vue de leur réactivité. Plus particulièrement notre Laboratoire a développé plusieurs synthèses de thiophènes polysubstitués ainsi que l'accès à des systèmes condensés tels les thiénothiophènes, thiénopyrroles...[1,2]

Ce savoir faire en chimie hétérocyclique a également permis la synthèse d'analogues thiophéniques de composés à activité biologique comme des analogues des paullones,[3] des analogues bihétérocycliques de pyridocarbazoles...[4,5] En effet, de nombreuses molécules comportant un noyau thiophénique ou benzo[*b*]thiophénique possèdent des propriétés biologiques[6,7] (oxydoréduxtrices, anticancéreuses, antivirales, anti-inflammatoires…) et électroniques[8,9,3] (luminescentes, de transport des électrons...) reconnues. Ceci explique que le thiophène ait souvent été utilisé comme isostère du benzène dans des molécules potentiellement actives. En effet, une des méthodologies utilisées en chimie médicinale est le remplacement isostérique. Les isostères sont des substituants ou des groupements n'ayant pas nécessairement la même taille, ni le même volume, mais présentant des propriétés physiques ou chimiques similaires, ce qui peut se traduire par l'obtention de molécules ayant également des activités biologiques du même type mais pouvant présenter des changements significatifs de stabilité, de toxicité ou de sélectivité.

Les aminothiophènes sont des molécules particulièrement intéressantes car ils possèdent des propriétés biologiques et électroniques variées et qu'ils sont également utiles comme intermédiaires de synthèse en série hétérocyclique.

---

1 (a) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 735. (b) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.

2 (a) M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *82*, 91. (b) M. Soukri, G. Guillaumet, T. Besson, D. Aziane, M. Aadil, El M. Essassi, M. Akssira *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5857.

3 (a) E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096. (b) L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757. (cf publis 16)

4 (a) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7943. (b) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737.

5 (a) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *J. Chem. Research (S)* **1995**, 448. (b) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *Heterocycles* **1996**, *43(2)*, 367. (c) S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1762.

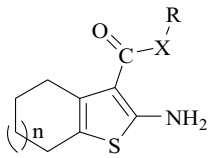
6 H. Kurata, M. Inase, M. Oda *Chem. Lett.* **1999**, 519.

7 M. -C. Fernandez, A. Castaño, E. Domingez, A. Escribano, D. Jiang, A. Jimenez, E. Hong, W. J. Hornback, E. S. Nisenbaum, N. Rankl, E. Tromiczac, G. Vaught, H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 5057.

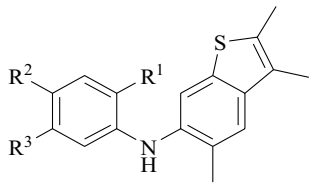
8 (a) T. Noda, H. Ogawa, N. Noma, Y. Shirota *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 699. (b) T. Noda, I. Imae, N. Noma, Y. Shirota *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 239. (c) E. C. Constable, C. E. Housecroft, E. R. Schofield, S. Encinas, N. Armaroli, F. Barigelletti, L. Flamigni, E. Figgemeier, J. G. Vos *Chem. Comm.* **1999**, 869.

9 Y. Cui, X. Zhang, S. A. Jenekhe *Macromolecules* **1997**, *32*, 3824.

Le Schéma 1 décrit les structures de quelques aminothiophènes présentant des activités biologiques intéressantes.[10]

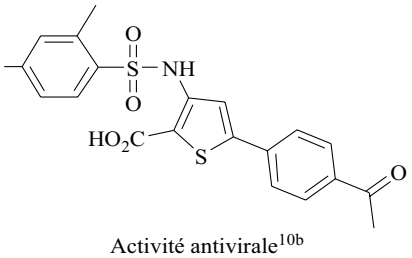


Activateurs de l'activité des récepteurs A_1 à l'adénosine[10c]

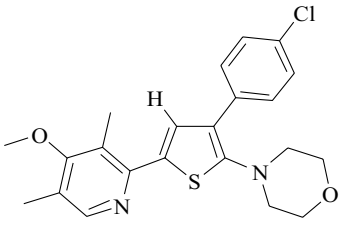


R^1 = H, F ; R^2 = H, F, OMe ; R^3 = H, OMe

Propriétés antioxydantes[10d] : pouvoir oxydoréducteur et neutralisation des radicaux libres



Activité antivirale[10b]



Activité anti-inflammatoire[10a]

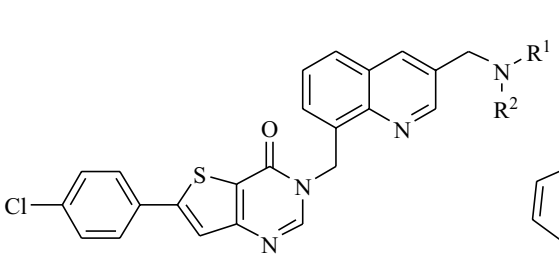
Schéma 1

Certains de ces aminothiophènes peuvent être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de composés telles que les thiénopyridines et les thiénopyrimidines. Ces composés sont de plus en plus étudiés actuellement car ils présentent de nombreuses propriétés biologiques. Quelques-uns de ces dérivés[11] et leurs activités sont présentés sur le Schéma 2.

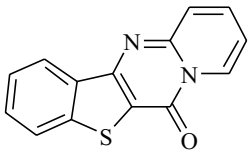
Ces quelques exemples montrent la variété des propriétés présentées par ces composés. Plusieurs d'entre eux peuvent notamment être utilisés dans la lutte contre le cancer. Ces propriétés peuvent en partie s'expliquer par le fait que l'atome de soufre de ces molécules est susceptible de leur permettre d'établir des liaisons hydrogènes longues distances avec la molécule d'ADN. Dans certains cas cet atome de soufre confère des propriétés photochimiques à ce type de composés, permettant ainsi leur utilisation comme biomarqueurs dans le cadre de photothérapies.

10(a) A. D. Pillai, P. D. Rathod, F. P. Xavier, K. K. Vasu, H. Padh, V. Sudarsanam *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12(17),* 4667. (b) L. Chan, S. K. Das, T. Jagadeeswar Reddy, C. Poisson, M. Proulx, O. Pereira, M. Courchesne, C. Roy, W. Wang, A. Siddiqui, C. G. Yannopoulos, N. Nguyen-Ba, D. Labrecque, R. Bethell, M. Hamel, P. Courtemanche-Asselin, L. L'Heureux, M. David, O. Nicolas, S. Brunette, D. Bilimoria, J. Bédard *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14(3)*, 793. (c) G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. J. Scammells *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14,* 2358. (d) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, M. Vilas-Boas, L. M. Estevinho, A. Begouin, G. Kirsch *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16(5)*, 1384.

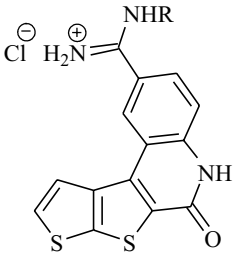
11(a) I. Jarak, M. Kralj, I. Piantanida, L. Suman, M. Zinic, K. Pavelic, G. Karminski-Zamolaa *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006***, 14,* 2859. (b) G. Viola, A. Salvador, D. Vedaldi, E. Fortunato, S. Disarò, G. Basso, M. -J. R. P. Queiroz *Journal of PhotoChemistry and Photobiology B : Biology,* **2006***, 82(2),* 105. (c) N. C. Warshakoon, J. Sheville, R. T. Bhatt, W. Ji, J. L. Mendez-Andino, K. M. Meyers, N. Kim, J. A. Wos, C. Mitchell, J. L. Paris, B. B. Pinney, O. Reizes, X. E. Hu *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *14,* 5207. (d) J. M. Picard, M. W. Wilson *USpatent N° 634225.* (e) H. Juraszyk, J. Gante, H. Wurziger, P. Raddatz, S. Bernotat-Danielowski, G. Melker *Merck Patent GMBH N° WO/1998/18764.*



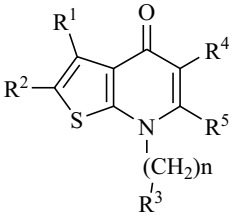
Agent de lutte contre l'obésité[11c]



Inducteur d'apoptose[11b]

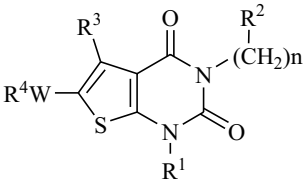


Activité antitumorale[11a]



n = 1, 2 ou 3
R : H, alkyl ou (hétéro)cycle

-Prévention et traitement[11d] de cancers dépendants des hormones sexuelles (du sein, de la prostate, du col de l'utérus, de l'hypophyse,...)
-Régulateur de la grossesse et du cycle menstruel
-Contraceptif.

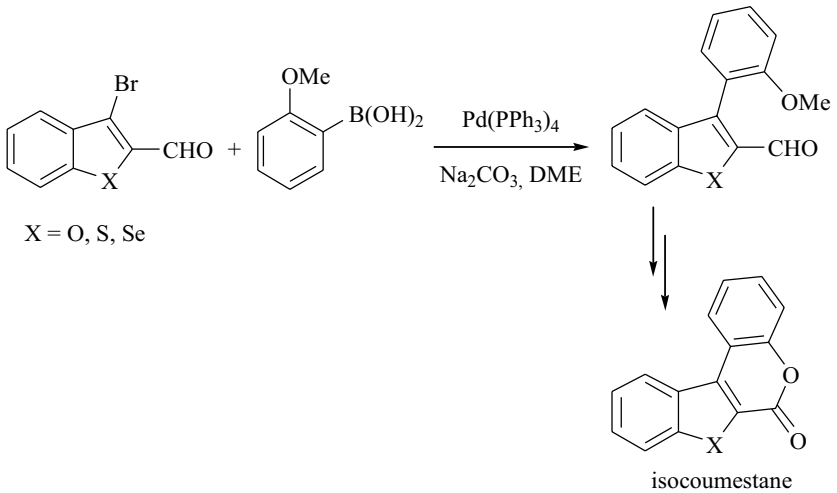


n = 1, 2 ou 3
R^1, R^2 : H ou alkyl
R^3 : alkyl ou -NH-SO_2-alkyl
R^4 : alkyl ou hétérocycle
W : O, N ou liaison chimique

Prévention et traitement[11e] de :
-l'insuffisance rénale
-l'infarctus du myocarde et cérébrale
-l'hypertension artérielle
-l'athérosclérose
Inhibiteur de la vasoconstriction du système vasculaire cérébral et pulmonaire.

Schéma 2

Par ailleurs, depuis quelques années, notre laboratoire a étudié les réactions de couplages palladocatalysés, notamment les couplages de Suzuki et Stille sur des bromobenzo[*b*]thiophènes, des sélénophènes et des furanes. L'accès à des systèmes polyhétérocycliques à partir de ces biaryls a ensuite été développé, comme par exemple la synthèse d'analogues hétérocycliques de l'isocoumestane[12] (Schéma 3).



X = O, S, Se

isocoumestane

Schéma 3

12 S. Deprets, G. Kirsch *Heterocycl. Commun.* **1999**, *5(3)*, 275.

Compte tenu du nombre important de dérivés thiophéniques possédant des activités biologiques, et suite à une collaboration avec l'Université du Minho (Portugal) portant sur l'amination palladocatalysée de benzo[*b*]thiophènes, nous avons décidé de nous intéresser à la synthèse de diarylamines en série thiophénique.

Il n'existe que peu de méthodes permettant efficacement l'amination de thiophènes. Dans certains cas, la substitution nucléophile d'halogénothiophènes est possible, lorsque ceux-ci sont suffisamment pauvres en électrons (Schéma 4).[13] Cependant, dans le cas de thiophènes plus encombrés ou plus riches en électrons, cette méthodologie n'est plus efficace. L'amination de ces thiophènes est également possible par couplage catalysé par le palladium. La technique d'amination palladocatalysée est largement connue comme étant une méthode permettant de synthétiser des arylamines à partir d'halogénures aromatiques et d'amines primaires ou secondaires (Schéma 4).

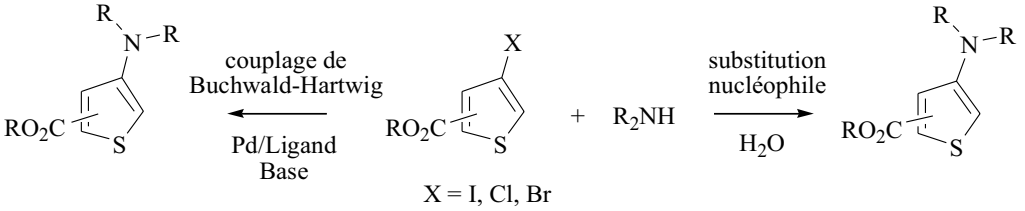


Schéma 4

Cette méthode a été intensément utilisée depuis que Buchwald et Hartwig ont décrit cette réaction.[14,15] Mais jusqu'à présent les halogénothiophènes n'avaient encore été que peu utilisés comme substrat. L'arylation d'aminothiophènes, quant à elle, a été encore moins étudiée. Nous avons donc choisi d'étudier la réactivité de thiophènes polysubstitués dans les réactions de couplage de Buchwald-Hartwig.

1.2 Stratégies de synthèse

Dans un premier temps, notre but était de « valoriser » des composés dont les voies de synthèse avaient été mises au point au laboratoire et de réaliser des couplages palladocatalysés sur des aminothiophènes polysubstitués. L'idée était d'ensuite modifier certains des groupements fonctionnels présents de manière à synthétiser des composés polycycliques susceptibles de posséder des activités biologiques.

---

13 (a) D. Prim, G. Kirsch *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6511. (b) E. Migianu, D. Prim, G. Kirsch *Synlett* **2000**, 459.

14 (a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348. (b) J. Louie, J. F. Hartwig *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 3609.

15 Reviews : (a) J. F. Hartwig *Synlett* **1997**, 329. (b) J. F. Hartwig *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (c) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.

Cependant, face aux difficultés rencontrées au cours des premiers essais de couplage à partir des aminothiophènes, nous avons envisagé de contourner le problème en passant par des thiophènes, obtenus par la bromodéamination substitutive des aminothiophènes correspondants. Des couplages ont ainsi été réalisés à partir de ces bromothiophènes avec des aryl- et alkylamines ou des hétéroarylamines. Par la suite, nous avons persévéré dans nos tentatives de couplage direct des aminothiophènes de départ, ce qui nous a permis d'obtenir des résultats intéressants lors de couplages avec des halogénopyridines.

Une étude préliminaire portant sur la synthèse de thiénopyrimidines substituées, à partir des aminothiophènes, a également été réalisée.

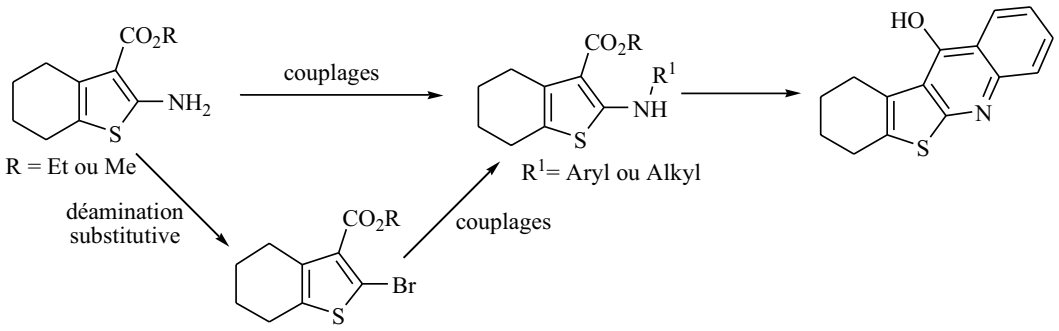
Les différents axes d'étude envisagés et réalisés au cours de ce travail sont résumés ci-après sur le Schéma 5.

Conclusion

Nous détaillerons au cours de ce mémoire :

- *la synthèse des amino- et bromothiophènes qui ont été utilisés dans les couplages (Chapitre 2)*
- *le couplage des bromothiophènes avec des alkylamines et des arylamines porteuses de groupements donneurs ou accepteurs d'électrons (Chapitre 4)*
- *l'accès à des systèmes polycycliques par cyclisation des diarylamines ainsi obtenues (Chapitre 6)*
- *le couplage des bromothiophènes avec des hétéroarylamines et l'aromatisation de certains des produits de couplages polycycliques ainsi obtenus (Chapitres 8 et 10)*
- *le couplage d'aminothiophènes avec des halogénures hétéroaromatiques (Chapitre 12)*
- *une étude préliminaire portant sur la synthèse de thiénopyrimidines à partir d'aminothiophènes (Chapitre 14).*

Axes d'étude envisagés



Axes d'étude réalisés

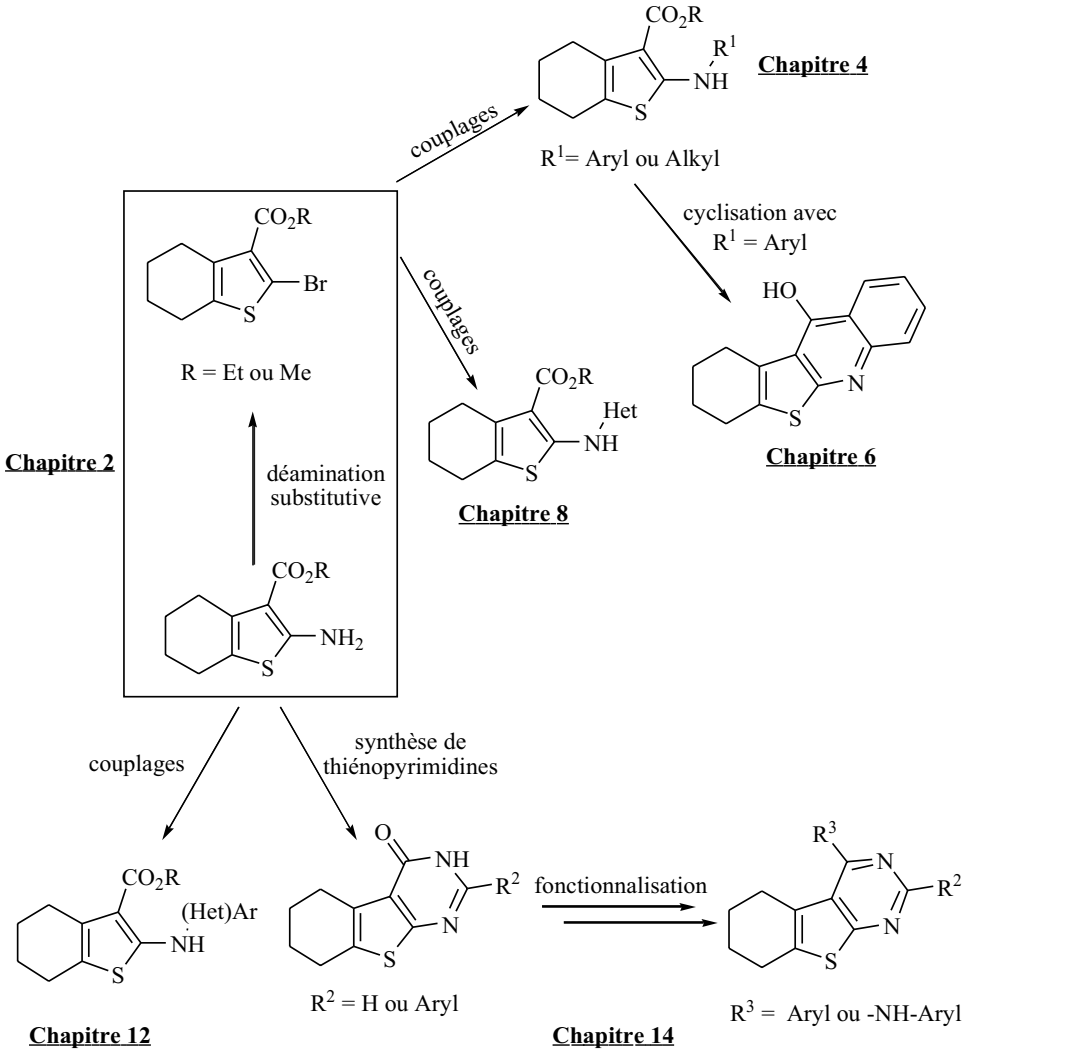


Schéma 5

Chapitre 2

Synthèse des thiophènes de départ

Comme nous l'avons évoqué précédemment, notre Laboratoire s'intéresse à la synthèse d'hétérocycles et tout particulièrement à celle des dérivés soufrés. De nombreuses voies de synthèse d'aminothiophènes ont ainsi été élaborées au sein de notre équipe de recherche.

Nous avons synthétisé un certain nombre d'aminothiophènes qui vont servir de composés de départ pour notre étude : en effet les bromothiophènes utilisés dans les couplages sont obtenus par réaction de déamination substitutive à partir de ces aminothiophènes. Par ailleurs, ces aminothiophènes ont eux-mêmes été utilisés par la suite dans des réactions de couplage avec des dérivés halogénés. Dans ce chapitre nous nous attacherons à décrire la synthèse des différents amino- et bromothiophènes utilisés.

2.1 Synthèse des 2-aminothiophènes

2.1.1 Bibliographie

De nombreuses méthodes ont été développées pour permettre la synthèse des 2-aminothiophènes,[16] du fait de l'intérêt que présente ces composés tant dans le domaine de la chimie pharmaceutique[10,17] que dans ceux de l'agrochimie, de la chimie des colorants,[18] et dans celle des pesticides.

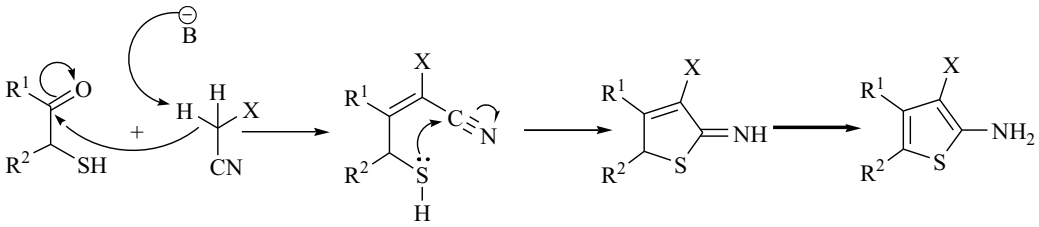
La méthode la plus connue et la plus utilisée est celle qui a été décrite par Gewald et al.[19,20] Cette réaction conduit à la formation de 2-aminothiophènes présentant un groupement électroattracteur en position 3 (comme les groupements cyano, ester, amide,...) et des groupements alkyl, aryl, cycloalkyl ou hétéroaryl en position 4 et 5. Les rendements sont généralement élevés, les temps de réaction plutôt courts et la procédure comprend une seule étape.

Dans la méthode initialement décrite par Gewald en 1965, un α-mercaptoaldéhyde (ou une α-mercaptocétone) réagit en présence d'une base, comme la triéthylamine, avec un nitrile activé par un groupement électroattracteur (Schéma 6). Le mécanisme fait intervenir une condensation type Knoevenagel-Cope du nitrile activé sur la fonction α-mercaptocarbonylée conduisant à la formation d'un γ-mercaptonitrile qui se cyclise pour former un 2-aminothiophène.

---

16 R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 333.
10 G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. Scammels *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 2358.
17 (a) M. Gütschow, U. Neumann *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1729. (b) M. Gütschow, L. Küschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437.
18 R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar *Dyes and Pigments* **1989**, *10*, 295.
19 K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571.
20 K. Gewald, E. Schinke, H. Bötcher *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94.

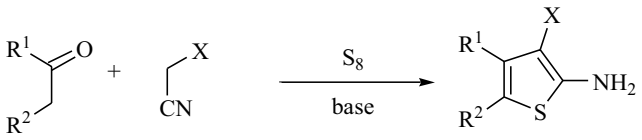
L'inconvénient majeur de cette première méthode réside dans l'instabilité des réactifs de départ qui sont par ailleurs peu aisés à synthétiser. De plus cette méthodologie est limitée à l'utilisation de dérivés α-mercapto aliphatiques.



R^1 = H, alkyl, cycloalkyl
R^2 = H, alkyl, aryl, cycloalkyl, hétéroaryl
X = CN, CO_2Me, CO_2Et, COPh, CO-hétéroaryl, $CONH_2$,...

Schéma 6

La version la plus élégante et la plus simple de la méthode de Gewald est représentée sur le Schéma 7. Elle consiste en une réaction en « one pot » et permet d'obtenir un très grand nombre de 2-aminothiophènes différents. Un avantage considérable de cette méthode réside dans le fait que les réactifs de départ sont bien plus facilement accessibles : il s'agit d'un dérivé carbonylé énolisable qui réagit avec un nitrile activé en présence de soufre à l'état élémentaire et d'une base. La base utilisée, généralement une amine comme la diéthylamine, la triéthylamine ou la morpholine, est utilisée en quantité stoechiométrique (0,5 à 1 équivalent).



R^1, R^2 = H, alkyl, aryl, cycloalkyl, hétéroaryl
X = CN, CO_2Me, CO_2Et, COPh, CO-hétéroaryl, $CONH_2$,...

Schéma 7

Le mécanisme de cette réaction est décrit sur le Schéma 8 et consiste en une première étape de condensation type Knoevenagel-Cope du nitrile activé sur la cétone, suivi de l'addition d'un atome de soufre sur le groupe méthylènique du composé ainsi formé; le mécanisme de cette addition demeure non élucidé à ce jour, mais on suppose qu'elle se réalise via la formation de l'intermédiaire **III**. Enfin une réaction de cyclisation intramoléculaire permet la fermeture du cycle et l'obtention du thiophène.

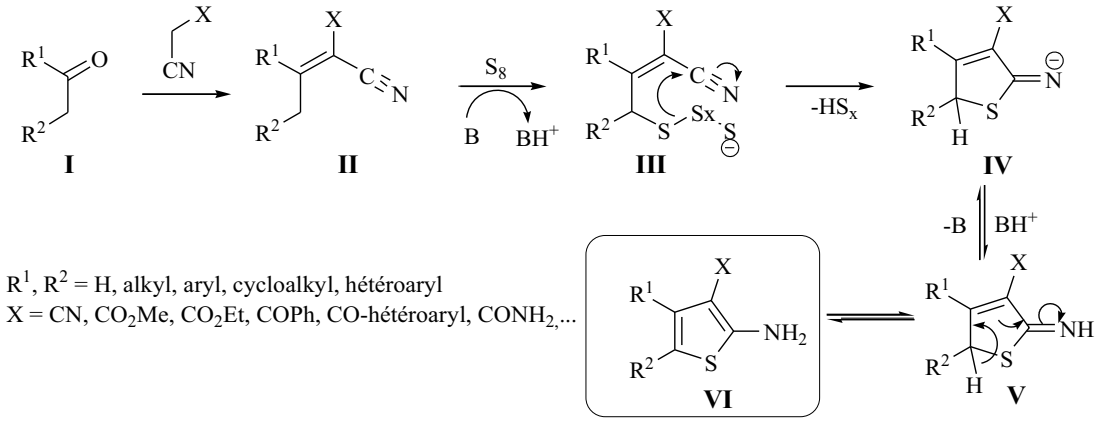
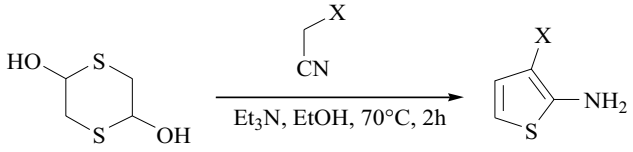


Schéma 8

Il existe une troisième version de cette méthode de Gewald utilisant une procédure en deux étapes : dans un premier temps le nitrile α,β-insaturé **II** est synthétisé par condensation de Knoevenagel-Cope et isolé, puis il est traité avec du soufre et une base aminée. Cette version en deux étapes permet d'obtenir des rendements plus élevés. De plus, dans ce cas il est possible d'obtenir des aminothiophènes à partir d'arylalkylcétones avec des rendements acceptables, ce qui n'était pas le cas dans la version « one-pot ».

D'autres versions particulières de la synthèse de Gewald permettent d'obtenir des 2-aminothiophènes non substitués sur les positions 4 et 5. Ainsi, une méthode décrite en 1996 utilisant le 2,5-dyhydroxy-1,4-dithiane (dimère de mercaptoacétaldéhyde) comme réactif de départ permet la synthèse de ce type de thiophènes[21] (Schéma 9). Cette technique a aussi été utilisée par Gütschow et al.[17] pour synthétiser des thiéno[1,3]oxazin-4-ones comme inhibiteurs de l'élastase des leucocytes humains.



X = CN, CO_2Me, CO_2Et, COPh, CO-hétéroaryl, $CONH_2$,...

Schéma 9

21 B. Dumaître, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1635.

17 (a) M. Gütschow, U. Neumann *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1729. (b) M. Gütschow, L. Küschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437.

Une autre méthode utilisée par Gütschow, impliquant le traitement d'un nitrile activé par un β-cétoester *tert*-butylique en présence de soufre et d'une amine, suivi d'une réaction d'hydrolyse en milieu acide, permet de synthétiser des thiophènes non substitués sur la position 5 (Schéma 10).

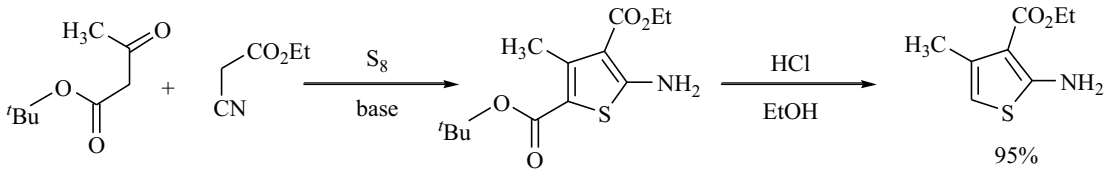


Schéma 10

2.1.2 Résultats expérimentaux

La méthode de Gewald nous a permis d'obtenir les thiophènes **1-3** avec d'excellents rendements. Le thiophène **1** a été obtenu par la méthode classique en « one pot » par traitement de la cyclohexanone avec du cyanoacétate de méthyle en présence de soufre et en utilisant la morpholine comme base (Schéma 11).

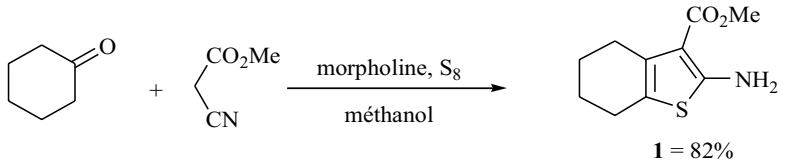


Schéma 11

Les thiophènes **2** et **3** ont été synthétisés à partir du dithiane suivant la méthode décrite précédemment[21] (Schéma 12). Notre équipe de recherche a encore amélioré cette méthode en réalisant ces synthèses sous irradiation micro-onde,[22] ce qui a permis d'obtenir les 2-aminothiophènes en un temps extrêmement réduit (seulement 2 minutes) et avec des rendements supérieurs à ceux décrits dans la littérature par chauffage thermique[23].

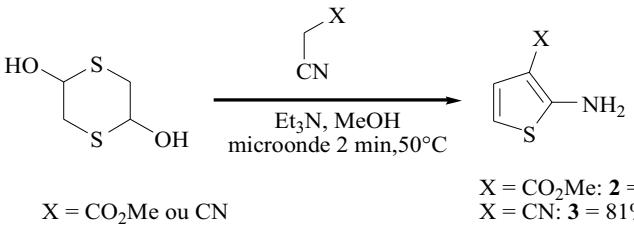


Schéma 12

21 B. Dumaître, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1635.

22 S. Hesse, E. Perspicace, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261.

23 M. Robba, J. M. Lecomte, M. C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim. France* **1974**, 2864.

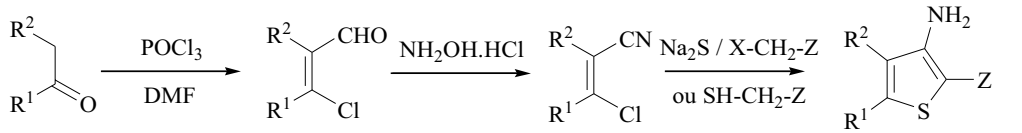
Les synthèses sont réalisées par irradiation pendant 2 minutes d'une solution de méthanol contenant le dithiane, le nitrile activé et la triéthylamine utilisée comme base. Cette irradiation est réalisée avec contrôle de la température, fixée à 50°C, par mesure infrarouge. Le thiophène **2** a ainsi été obtenu avec un rendement de 82% (contre seulement 46% dans la littérature[19]), et le **3** avec un rendement de 81% (contre 55% dans la littérature[19]).

2.2 Synthèse des 3-aminothiophènes

2.2.1 À partir des β-chloroacroléines

a) Bibliographie

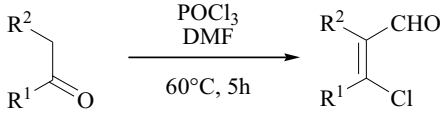
Un grand nombre de 3-aminothiophènes ont été synthétisés dans notre laboratoire. Une des voies de synthèse étudiées utilise les β-chloroacroléines[3,24] comme réactifs de départ (Schéma 13). Ces β-chloroacroléines peuvent subir une transformation de la fonction aldéhyde en nitrile. Les acrylonitriles ainsi obtenus sont susceptibles de réagir avec des vecteurs de soufre, comme le sulfure de sodium ou le thioglycolate d'éthyle, pour donner des thiophènes présentant une amine en position 3.



Z = groupement électroattracteur
X = halogène

Schéma 13

- Les β-chloroacroléines sont obtenues à partir de cétones α–méthylées par réaction avec le réactif de Vilsmeier-Haack selon les conditions de Vielsmeier-Haack-Arnold (Schéma 14). Les rendements obtenus pour ces synthèses sont bons, voir excellents.



R^1 = alkyl, aryl, H
R^2 = alkyl, aryl, H

Schéma 14

19 K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571.

3 (a) E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096. (b) L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 757.

24 D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck *Synthesis* **2007**, 1027.

Le mécanisme de formation du réactif de Vilsmeier-Haack ainsi que son mode d'action sur les cétones α–méthylèniques sont présentés sur le Schéma 15. L'hydrolyse du dernier composé formé permet l'obtention de la β-chloroacroléine attendue.

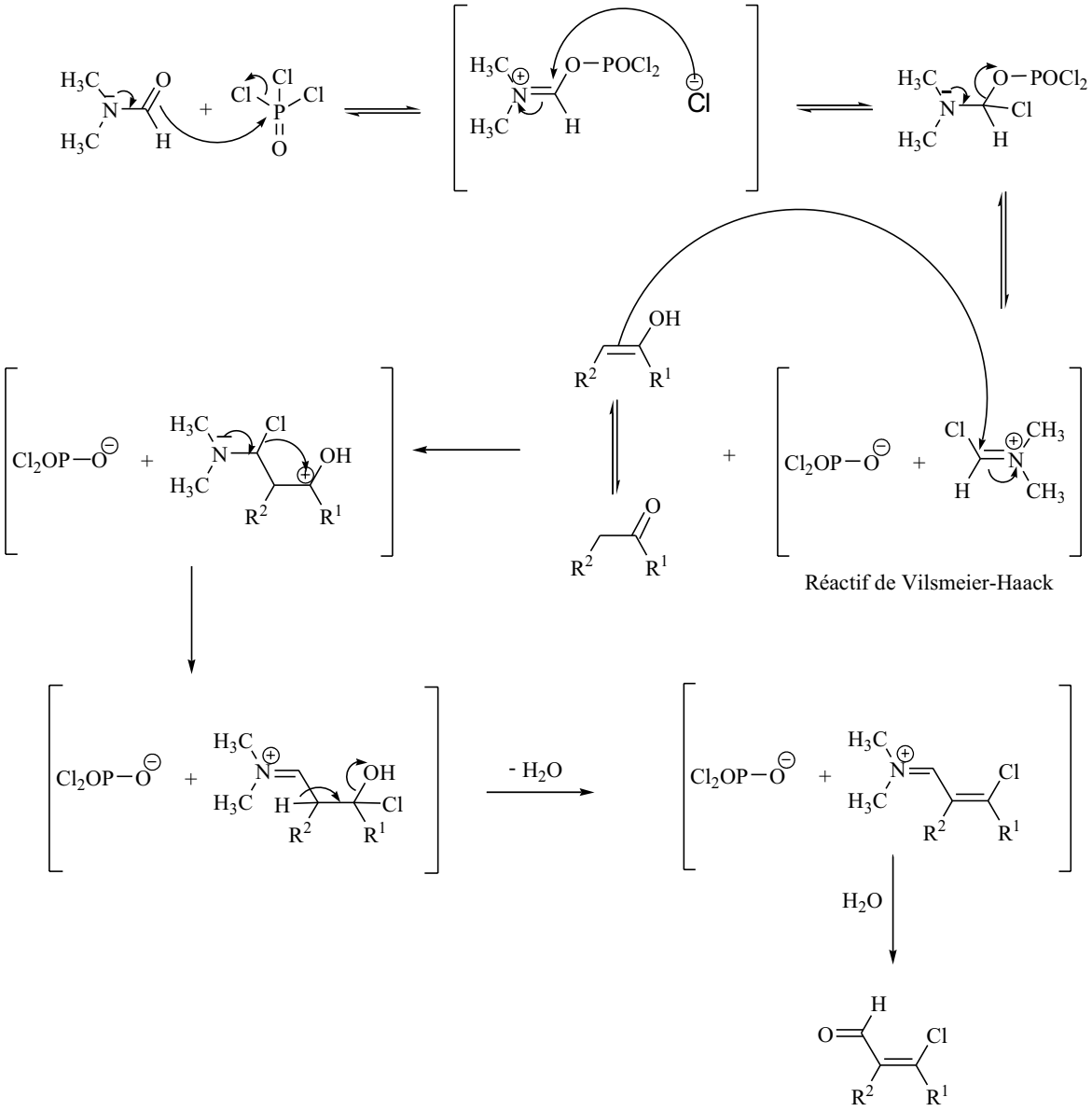


Schéma 15

- Les β-chloroacrylonitriles sont ensuite synthétisés à partir des β-chloroacroléines. La méthode de Saednya[25] appliquée aux β-chloroacroléines permet d'obtenir soit directement les acrylonitriles soit indirectement lorsque la réaction s'arrête au stade des oximes intermédiaires (Schéma 16). Dans cette réaction le chlorhydrate d'hydroxylamine, la pyridine (1 ou 2 équivalents) et la β-chloroacroléine sont chauffés à reflux du toluène pendant quelques heures.

25A. Saednya *Synthesis* **1982**, 190.

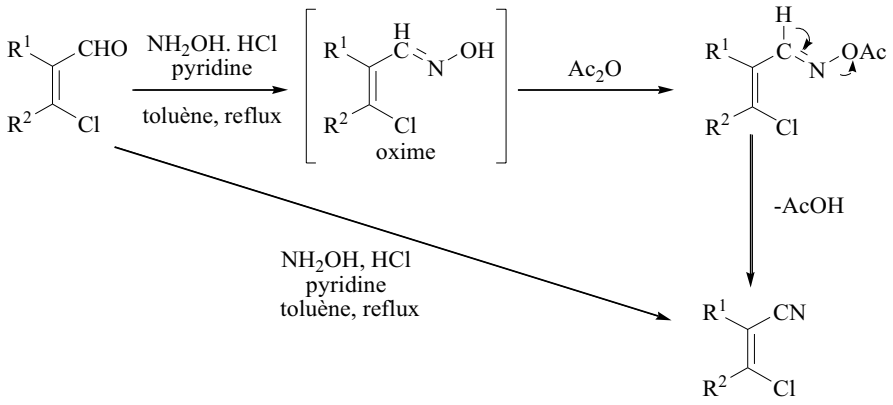


Schéma 16

- La méthode de Yadav et al.[26] a également été très utilisée au laboratoire pour synthétiser les acrylonitriles en faisant réagir les β-chloroacroléines avec 1,2 équivalents de chlorhydrate d'hydroxylamine dans le DMF ou la NMP à chaud (Schéma 17). Là encore cette synthèse peut se faire soit directement, soit indirectement avec obtention d'un oxime intermédiaire. Ces deux méthodes nécessitent des temps de réaction comparables. Les rendements obtenus sont variables d'une méthode à l'autre et une β-chloroacroléine pourra être transformée directement en acrylonitrile par une méthode, alors que l'utilisation de l'autre méthode donnera seulement l'oxime intermédiaire.

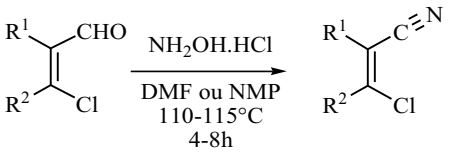
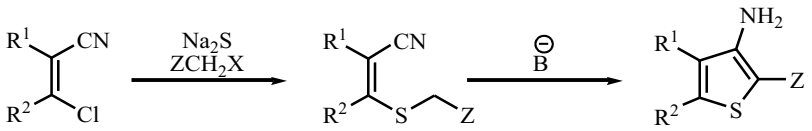


Schéma 17

- Différentes méthodes peuvent être utilisées pour la synthèse de 3-aminothiophènes à partir des acrylonitriles. Une première méthode[27] utilise le sulfure de sodium en présence d'un halogénure activé (porteur d'un groupement fonctionnel attracteur). Par réaction du sulfure de sodium sur les acrylonitriles, des β-cyanoènethiolates sont obtenus. Ceux-ci subissent une réaction d'addition-élimination lors d'une synthèse de Gompper afin de donner les intermédiaires S-alkylés indiqués sur le Schéma 18, qui conduisent aux 3-aminothiophènes par cyclisation de Thorpe-Ziegler. Ce type de synthèse a été paticulièrement utilisé au laboratoire pour la synthèse de thiophènes mais également pour la synthèse de thiéno[2,3-*b*]pyridines.[28]

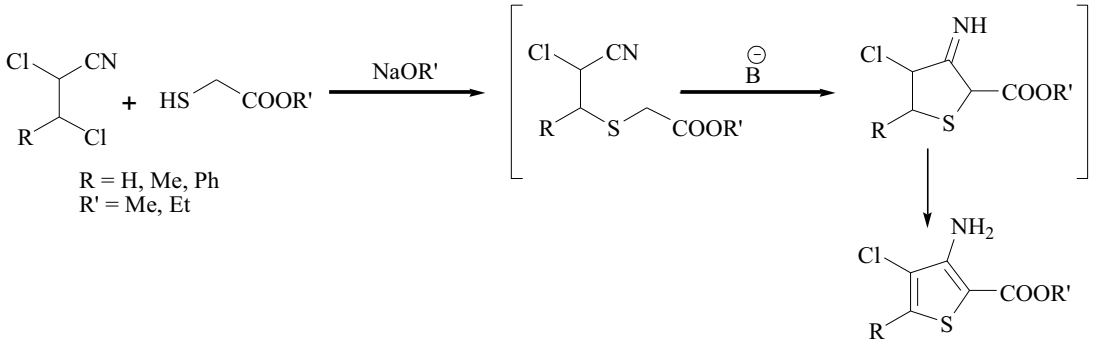
26 H. M. Sampath Kumar, B. V. Subba Reddy, P. Tirupathi Reddy, J. S. Yadav *Synthesis* **1999**, 586.
27 R. Gompper *Angew. Chem*. **1961**, *28*, 875.
28 M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, *82*, 91.



Z = groupement électroattracteur (CO_2R, CN, COR,...)
X = halogène

Schéma 18

D'autres méthodes peuvent être utilisées, comme celle développée initialement par Fiesselmann[29] entre un thioglycolate d'alkyle et un 2,3-dihalogénopropionitrile (Schéma 19).



R = H, Me, Ph
R' = Me, Et

Schéma 19

Cette méthode a ensuite été modifiée par Gewald[30] puis par Neidlein.[31] Tous deux utilisaient des chloroacrylonitriles plus accessibles et moins coûteux que les dérivés dihalogénés (Schéma 20).

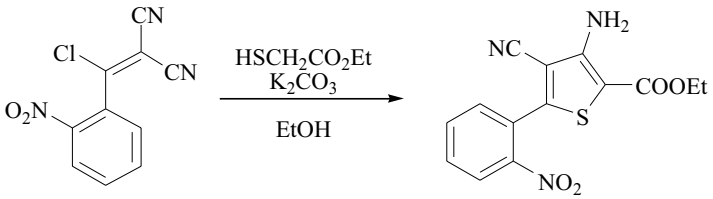


Schéma 20

29 H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 377.
30 K. Gewald, U. Hain *Organische Chemie Und Biochemie* **1992**, *123*, 455
31 Z. Wang, R. Neidlein, C. Krieger *Synthesis* **2000**, 255.

b) Résultats expérimentaux

La voie de synthèse utilisant les β-chloroacroléines a permis la synthèse des 3-aminothiophènes **8** et **9** (Schéma 21).

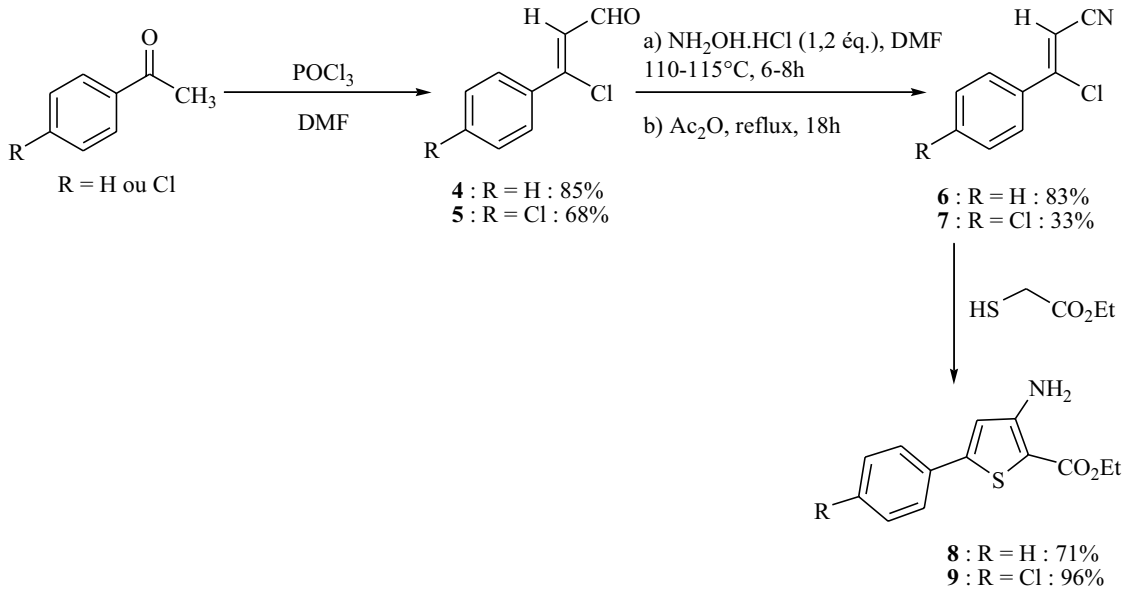


Schéma 21

Dans un premier temps les β-chloroacroléines **4** et **5** sont synthétisées à partir de dérivés de l'acétophénone α-méthylés traités par le réactif de Vilsmeyer-Haack.

Il faut remarquer que seuls les isomères Z ont été isolés. Une étude précédemment menée dans notre laboratoire sur différentes β-aryl-β-halogénoacroléines[32] a montré que la présence d'un substituant encombrant en α, comme un groupement méthyle, favorisait plutôt la formation de l'isomère E (Schéma 22). Au contraire, lorsque le substituant R est peu encombrant, c'est l'isomère Z qui aura plutôt tendance à se former majoritairement.

Ces acroléines permettent l'obtention des acrylonitriles **6** et **7** correspondants par réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le DMF, suivie d'un traitement dans l'anhydride acétique à reflux lorsque l'oxime intermédiaire est obtenu. Le traitement de ces acrylonitriles selon la méthode de Neidlein, en utilisant le thioglycolate d'éthyle en présence de carbonate de potassium dans un mélange éthanol / DMF à reflux, nous donne les 3-aminothiophènes **8** et **9** attendus avec de très bons rendements.

32 D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A. M. S. Silva *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1999**, 1175.

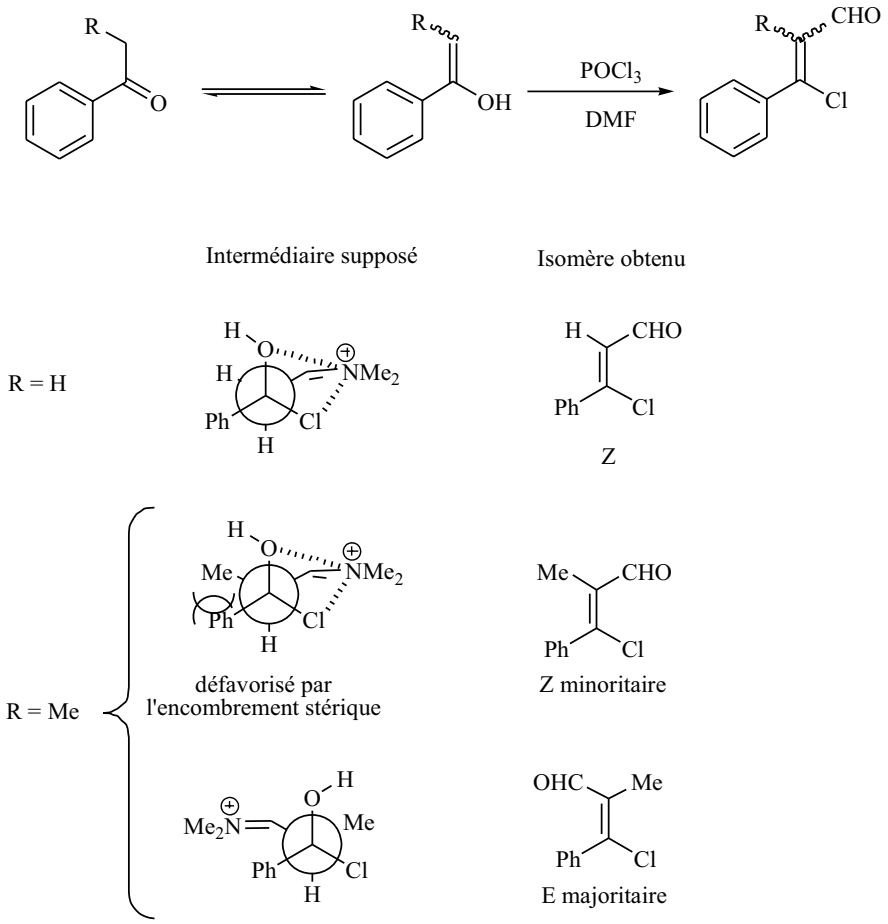


Schéma 22

2.2.2 Synthèse des 3-aminothiophènes à partir des cétènes dithioacétals

a) Bibliographie

La synthèse de thiophènes comportant un groupement méthylsulfanyle en position 5 a été tout particulièrement étudiée au laboratoire.[1] Généralement, la synthèse de ce type de thiophène était réalisée à partir de dicétones-1,3 (ou équivalents)[33] avec 1 équivalent d'halogénure activé et 1 équivalent d'iodure de méthyle pour bloquer l'autre atome de soufre (Schéma 23). Le mécanisme réactionnel fait intervenir dans un premier temps la formation in situ d'un cétène dithioacétal.

1 (a) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 735. (b) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.

33 M. Augustin, W. -D. Rudorf, U. Schmidt *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3055; R. Gompper, E. Kutter, W. Töpfl *Liebigs Ann. Chem*. **1962**, *659*, 90.

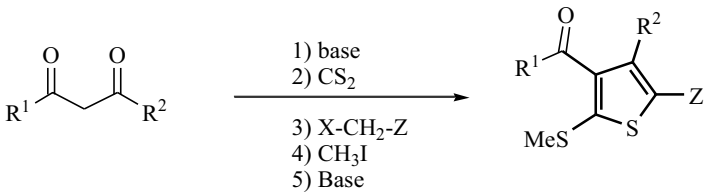


Schéma 23

Notre équipe de recherche a développé une stratégie de synthèse de 5-(méthylsulfanyl)thiophènes en deux étapes, en synthétisant et en isolant dans un premier temps divers cétènes-S,S'-diméthyldithioacétals, présentant deux atomes de soufre portant chacun un groupement méthyle, puis en les utilisant comme réactifs de départ pour synthétiser des 3-aminothiophènes.

Ces cétènes sont largement décrits dans la littérature et leur synthèse a été réalisée pour la première fois par Freund.[34] Il en existe de nombreuses variantes en fonction de la base, du solvant et de l'agent méthylant utilisé. Les conditions définies par notre laboratoire font intervenir le carbonate de potassium K_2CO_3 comme base, le DMF comme solvant et l'iodure de méthyle comme agent méthylant (Schéma 24).



$Z^1 = CO_2R$, COR, CN, $CONH_2$
$Z^2 = CO_2R$, COR, CN, $CONH_2$

Schéma 24

Auparavant une seule synthèse de 5-(méthylsulfanyl)thiophène de ce type, utilisant les cétènes comme réactifs de départ,[35] avait été décrite dans la littérature. Deux grands types de réactifs peuvent être utilisés comme vecteur de soufre avec les cétènes dithioacétals : le thioglycolate d'éthyle (ou de méthyle), commercial et possédant un méthylène activé, et le sulfure de sodium combiné à un halogénure activé (Schéma 25). Cette méthode permet un accès facile à des 3-amino-5-(méthylsulfanyl)thiophènes quand le cétène utilisé est porteur de groupements nitriles.

34 E. Freund *Ber.* **1919**, *52*, 542.

35 (a) Y. Tominaga, J.-K. Luo, R. N. Castle *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 771. (b) K. J. Wilson, C. R. Illig, N. Subasinghe, J. B. Hoffman, M. J. Rudolf, R. Soll, C. J. Molloy, R. Bone, D. Green, T. Randall, M. Zhang, F. A. Lewandowski, Z. Zhou, C. Sharp, D. Maguire, B. Grasberger, R. L. Desjarlais, J. Spurlino *Biorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 915.

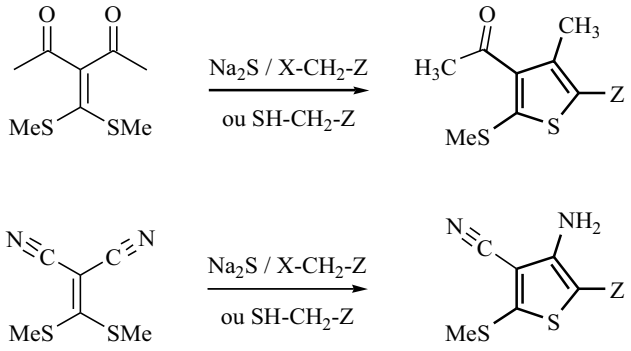


Schéma 25

- Le mécanisme proposé de la réaction avec le thioglycolate d'éthyle est décrit ci-dessous à partir d'un cétène dithioacétal portant deux groupements nitriles (Schéma 26).

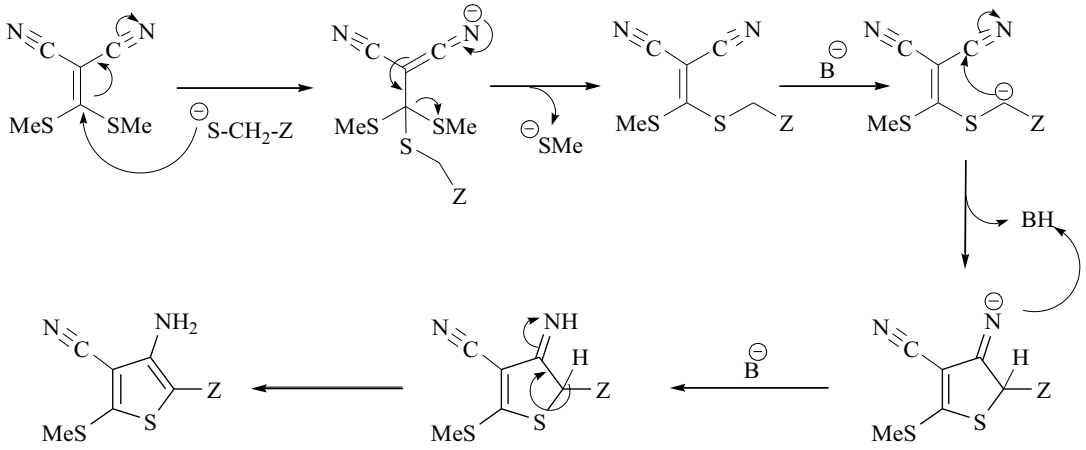


Schéma 26

La première étape consiste en une réaction d'addition-élimination qui aboutit à la substitution d'un groupement méthylsulfanyle par le thioglycolate. Il se produit tout d'abord une addition de type 1,4, selon Michaël, du thiolate sur le carbone du cétène dithioacétal qui porte les groupements méthylsulfanyles. Puis un réarrangement aboutit à la perte d'un de ces groupements méthylsulfanyles. L'intermédiaire obtenu subit ensuite une réaction de cyclisation par condensation selon Thorpe-Ziegler (ou Dieckmann avec des cétènes cétoniques) pour former le cycle thiophénique correspondant.

- L'utilisation du sulfure de sodium combiné à un halogénure activé permet de diversifier les substituants Z car il existe beaucoup plus d'halogénures commerciaux que de thiols avec des méthylènes activés.

Le mécanisme de la réaction (Schéma 27) est sensiblement le même qu'avec le thioglycolate car la combinaison du sulfure de sodium et d'un halogénure activé nous donne un thiolate in situ.

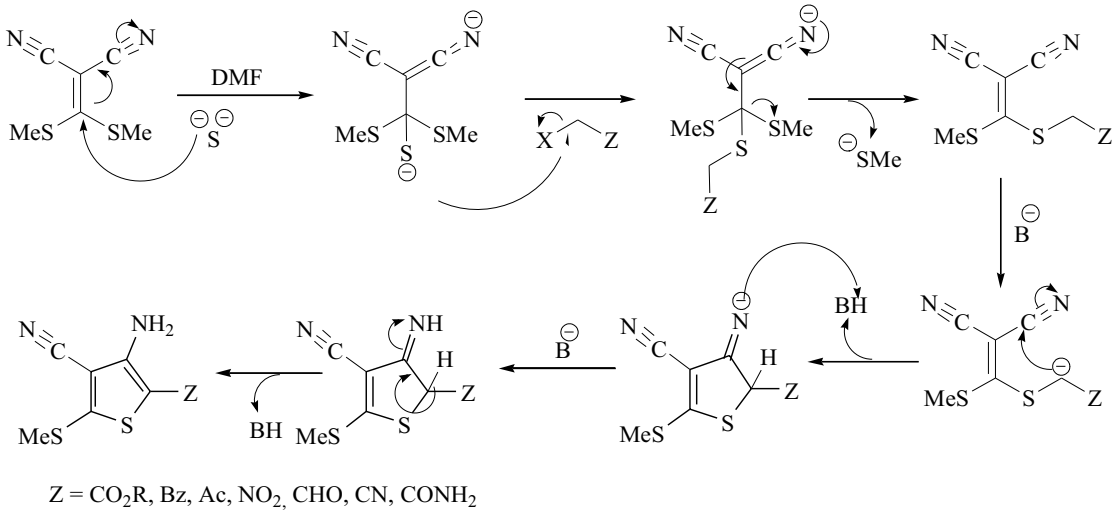
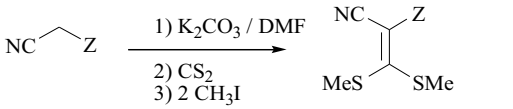


Schéma 27

b) Résultats expérimentaux

Les cétènes dithioacétals **10** et **11** ont été synthétisés respectivement à partir de malononitrile et de cyanoacétate d'éthyle, avec des rendements excellents, voir presque quantitatifs dans le cas du composé **11** (Schéma 28).



10 : Z = CN : 91%
11 : Z = CO_2Et : 99%

Schéma 28

La réaction du cétène **10** avec le thioglycolate d'éthyle comme vecteur de soufre permet la synthèse du thiophène **12** avec un excellent rendement. Par contre l'utilisation du cétène **11** disymétrique aboutit à la formation de deux thiophènes car la cyclisation intramoléculaire se fait soit sur le nitrile soit sur l'ester.

Nous obtenons ainsi un mélange constitué du 3-aminothiophène **13** attendu, résultant de la condensation intramoléculaire sur la fonction nitrile, et d'un 3-hydroxythiophène, résultant de la condensation sur l'ester (Schéma 29). Ces deux composés sont séparés par un traitement acidobasique (cf. Chapitre 3 : Partie expérimentale).

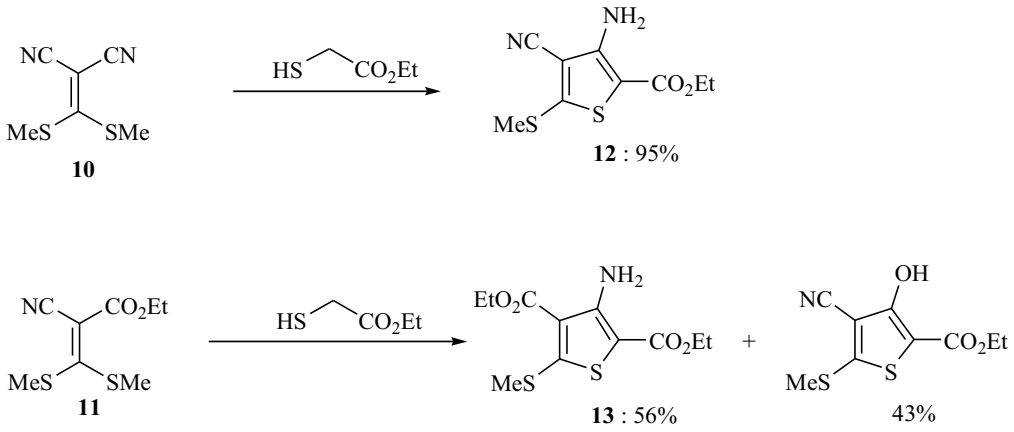


Schéma 29

2.3 Accès aux halogénothiophènes

Les couplages à partir des aminothiophènes nous ayant posé quelques difficultés au départ, nous avons choisi d'effectuer une déamination de ces derniers de façon à synthétiser les halogénothiophènes correspondants. L'utilisation d'autres groupements partants aurait pu être envisagée (obtention de triflates à partir d'hydroxythiophène par exemple) mais nous avons préféré nous concentrer sur la synthèse de dérivés halogénés, utilisant comme réactifs de départ les aminothiophènes précédemment synthétisés.

2.3.1 Bibliographie

- La méthode la plus utilisée pour transformer la fonction amine primaire d'un cycle aromatique en un halogénure est celle de Sandmeyer[36] (Schéma 30) qui permet l'obtention de chloro et bromoarènes en traitant un sel de diazonium de ces arènes, obtenu par réaction de l'acide nitreux avec les aminoarènes correspondants, par l'acide chlorhydrique ou bromhydrique en présence d'un catalyseur qui est généralement le chlorure ou le bromure de cuivre (I).

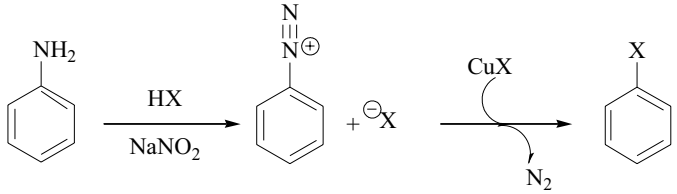


Schéma 30

36 (a) *Org. Synt. Coll.* Vol. 3, 136. (b) *Org. Synt. Coll.* Vol. 26, 16. (c) T. Sandmeyer *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1633. (d) T. Sandmeyer *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650.

Le mécanisme de cette réaction résumé sur le Schéma 31 n'est pas encore totalement élucidé. Il s'agit d'un mécanisme radicalaire au cours duquel le cuivre change de degré d'oxydation. Le diazonium est réduit par le cuivre, il se forme alors un radical aryle et le cuivre prend le degré d'oxydation (II). Puis l'halogénure vient s'additionner sur ce radicale aryle; il se forme un halogéno arène et le cuivre (I) est régénéré.

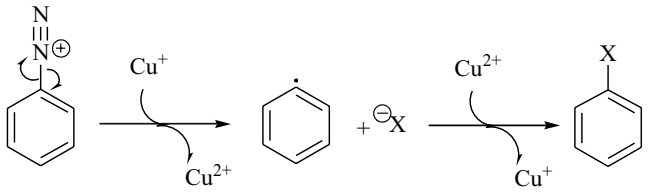


Schéma 31

Bien que permettant d'obtenir des dérivés halogénés avec des rendements généralement satisfaisants, cette réaction de Sandmeyer est rendue difficile par l'existence de nombreuses réactions compétitives (formation de biaryls, d'alcools aromatiques, de diaryldiazènes...). La proportion de sel de cuivre utilisée, le mode d'addition, la température de réaction et la nature du sel de diazonium sont déterminants sur la vitesse de cette réaction et sur le rendement de formation du dérivé halogéné. Des modifications de la méthode initialement décrite par Sandmeyer ont été effectuées dans le but d'augmenter les rendements en diminuant les réactions compétitives. Les sels de cuivre (I) ont notamment été remplacés par du cuivre métal finement divisé (c'est la méthode de Gatterman,[37] surtout employée avec des composés difficiles ou impossibles à synthétiser en utilisant les méthodes traditionnelles), des sels de cuivre (II)[38] ou des sels d'autres métaux[39] comme le fer (III), le cobalt (III) ou le zinc (III). Toutefois bien que chacune de ces méthodes présente des avantages spécifiques, aucune n'a été utilisée massivement, et on leur préfère généralement la méthode de Sandmeyer classique.

Une autre méthode décrite par Doyle et al.[40] en 1977, dérivant de cette réaction de Sandmeyer, utilise les alkyls nitrites comme agents de nitrosation à la place de l'acide nitreux et permet l'obtention de dérivés chlorés ou bromés en « one pot ». Les sels métalliques utilisés ici sont des sels de cuivre (II). Le traitement d'arylamines avec le *tert*-butylnitrite et le bromure de cuivre (II) dans l'acétonitrile résulte en la formation rapide de bromures aromatiques, d'oxyde de cuivre et d'alcool *tert*-butylique avec dégagement de diazote :

$$2\ ArNH_2 + 2\ C_4H_9ONO + CuBr_2 \longrightarrow 2\ ArBr + 2\ C_4H_9OH + CuO + H_2O + 2\ N_2$$

37 L. Gatterman *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1218.
38 H. H. Hodgson *J. Chem. Soc.* **1944**, 18.
39 H. H. Hodgson *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251.
40 M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1977.

Cette méthode permet la bromation des arylamines en « one-pot » et présente l'avantage de ne générer aucun produit secondaire. Dans cette réaction l'utilisation d'un sel de cuivre (II) est essentielle : $CuBr_2$ agit ici comme acide de Lewis[41] et favorise ainsi la nitrosation de l'amine en même temps qu'il sert de source d'halogènes. L'utilisation d'un sel de cuivre (I) dans cette même réaction se traduit par l'obtention d'un mélange complexe résultant de l'existence de réactions secondaires compétitives, qui demeurent minoritaires lorsqu'un sel de cuivre (II) est utilisé. Son utilisation permet ainsi à la réaction de déamination substitutive d'avoir lieu et les dérivés halogénés sont synthétisés avec des rendements comparables ou supérieurs à ceux obtenus par la méthode classique de Sandmeyer.

- L'obtention des dérivés iodés est également possible par la méthode de Sandmeyer en utilisant simplement l'acide iodhydrique ou l'iodure de potassium après nitrosation de l'amine par l'acide nitreux. Des méthodes permettant l'obtention de ces dérivés en une seule étape ont été élaborées. Ainsi l'obtention de dérivés iodés en « one pot » avec le *tert*-butylnitrite comme agent de nitrosation est possible, en utilisant cette fois non pas un sel de cuivre mais l'iodure de sodium en présence de diiode.[42] Une autre méthode utilisant l'iodure de potassium, le nitrite de sodium et l'acide para-toluènesulfonique dans l'acétonitrile à température ambiante[43] permet également l'obtention de ces dérivés en une seule étape.

2.3.2 Synthèse des bromothiophènes

Certains des aminothiophènes précédemment synthétisés nous ont ainsi permis d'obtenir les bromothiophènes correspondants. La méthode utilisée est celle de Doyle et al. décrite précédemment car elle permet l'obtention des dérivés halogénés en « one pot » avec d'excellents rendements. Nous avons choisi la synthèse de dérivés bromés du thiophène préférentiellement aux dérivés chlorés ou iodés. En effet, les dérivés bromés sont généralement plus actifs que les chlorés dans les couplages au palladium. De plus, la méthode de synthèse dont nous disposions semblait permettre l'obtention de ces dérivés bromés avec des rendements excellents, meilleurs que ceux observés pour la synthèse des dérivés iodés.

41 M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2570.
42 A. K. Flatt, Y. Yao, F. Maya, J. M. Tour *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1752.
43 E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel *Synthesis* **2007**, 81.

Les bromothiophènes **14**, **15** et **16** ont ainsi été synthétisés par déamination substitutive des aminothiophènes **1**, **12** et **13** correspondants en présence de *tert*-butylnitrite et de bromure de cuivre (II). Les rendements obtenus pour ces trois synthèses sont très satisfaisants (de 63% à 88%).

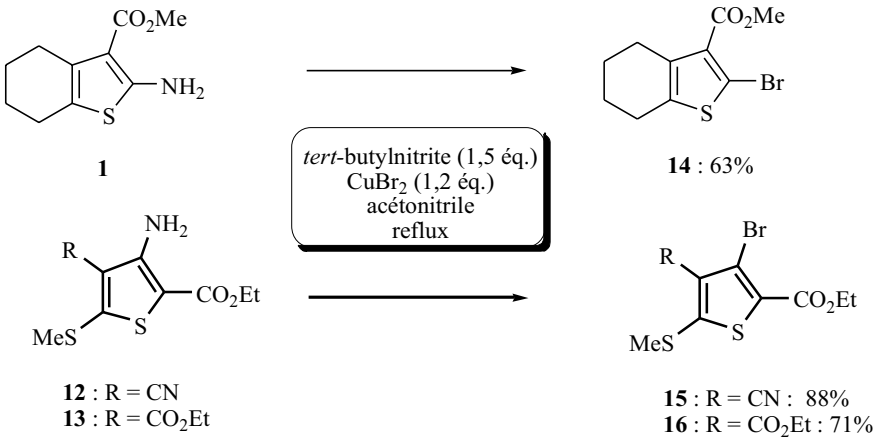


Schéma 32

Chapitre 3

Synthèse des thiophènes de départ : partie expérimentale

3.1 Généralités

3.1.1 Températures de fusion

Les points de fusion (pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

3.1.2 Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN du proton (RMN ^{1}H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250.

Les solvants utilisés ($CDCl_3$ ou DMSO-d_6) sont indiqués entre parenthèse.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm).

Les abréviations suivantes sont utilisées :

s : singulet; sl : singulet large; d : doublet; t : triplet; q : quadruplet; m : multiplet

3.1.3 Infrarouges

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur les spectromètres BX Perkin-Elmer et 1600-FTIR Perkin-Elmer à l'aide de cellules de NaCl, en diluant les solides dans un peu de nujol, ou à l'aide de pastilles de KBr.

3.1.4 Spectres de masse

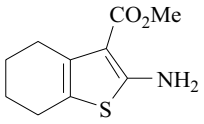
Les spectres de masse sont réalisés sur un appareil Hewlett-Packard 5971 A en impact électronique 70 eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire.

3.1.5 Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur les appareils Leco CHNS 932 et Thermofinnigan FlashEA 1112.

3.2 Synthèse des 2-aminothiophènes

3.2.1 Synthèse du thiophène 2-amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène **(1)**



Dans un tricol de 250 ml, sont ajoutés 0,05 mol (1 éq.) de cyclohexanone, 0,05 mol (1 éq.) de cyanoacétate de méthyle et 0,055 mol (1,1 éq.) de soufre dans 80 ml de méthanol. Puis la morpholine (5 ml, 1,1 éq.) est ajoutée sous agitation. Le mélange est ensuite chauffé à 50-60°C jusqu'à dissolution complète du soufre puis cette solution est décomposée sur un mélange d'eau et de glace. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration puis recristallisé dans le méthanol pour donner le composé **1** sous la forme d'un solide jaune (8,66 g, 82%), Pf 133-135°C.

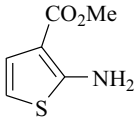
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,64-1,73 (m, 4H, 2*CH_2); 2,40-2,44 (m, 2H, CH_2); 2,59-2,64 (m, 2H, CH_2); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 5,86 (sl, 2H, NH_2).

3.2.2 À partir du 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane

Mode opératoire

Dans un monocol de 10 ml sont placés 4 ml de méthanol, le mercaptoacétaldehyde (5 mmol), le nitrile activé (10 mmol), la triéthylamine (0.5 mL) et 2 gouttes de DMF. La solution obtenue est soumise à des irradiations microondes pendant 2 minutes à 50°C. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et hydrolysé. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration.

- **2-Amino-3-carbométhoxythiophène (2)**

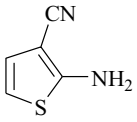


À partir du cyanoacétate de méthyle, l'aminothiophène **2** a été obtenu sous la forme d'un solide brun pâle (644 mg, 82%), pf 80-81°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,81 (s, 3H, CH_3); 5,92 (sl, 2H, NH_2); 6,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H, ArH); 6,96 (d, J = 5,8 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 50,9 (CH_3); 106,0 (C); 125,0 (CH); 125,5 (CH); 162,1 (C); 165,7 (C).

- **2-Amino-3-cyanothiophène (3)**



À partir du malononitrile, l'aminothiophène **3** a été obtenu sous la forme d'un solide brun (503 mg, 81%), pf 103-104°C (litt. 104-105°C).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 4,77 (s, 2H, NH_2); 6,36 (d, J = 5.8 Hz, 1H, ArH); 6.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 88,6 (C); 110,4 (CH); 115,4 (CN); 125,7 (CH); 162,3 (C).

3.3 Synthèse des 3-aminothiophènes

3.3.1 Synthèse des thiophènes **8** et **9**

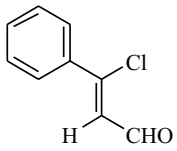
a) Synthèse des β-chloroacroléines

Mode opératoire

Dans un premier temps le réactif de Vielsmeyer-Haack est préparé par addition goutte à goutte de 23 ml de DMF (1,5 éq.) à 27,6 ml d'oxychlorure de phosphore (1,5 éq.) à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite laissé 30 minutes sous agitation à 0°C puis la cétone (1 éq.), dissoute dans environ 100 ml de DMF, est doucement additionnée au mélange. La solution obtenue est alors chauffée à 60°C pendant 5h.

Puis, après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est décomposé sur environ 200 ml d'un mélange d'eau et de glace. Le pH est ensuite ramené à 4 par ajout d'acétate de sodium. Dans le cas de la synthèse de la β-chloroacroléine **5**, solide, il se forme un précipité qui est récupéré par filtration. Dans le cas de la synthèse de la β-chloroacroléine **4**, obtenue sous la forme d'une huile, le mélange réactionnel est extrait à l'éther et les phases organiques sont ensuite lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1%, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide.

- **(Z)-3-Chloro-3-phénylacroléine (4)**

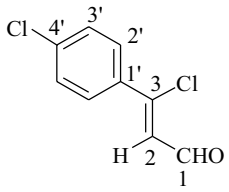


À partir de l'acétophénone, la β-chloroacroléine **4** a été obtenue sous la forme d'une huile rouge (85%).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H); 7,44-7,52 (m, 3H, 3*ArH); 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H, 2*H'); 10,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 128,6 (CH); 130,1 (CH); 133,2 (CH); 134,0 (CH); 136,5 (C); 138,2 (C); 194,9 (CHO).

- **(Z)-3-Chloro-3-(4'-chloro)phénylacroléine (5)**



À partir de la 4-chloroacétophénone, la β-chloroacroléine **5** a été obtenue après recristallisation dans le cyclohexane sous la forme d'un solide jaune (68%), pf 94-95°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H); 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2*ArH); 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2*ArH); 10,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 124,3 (C^2); 128,1 (2*CH); 128,8 (2*CH); 133,6 (C); 137,8 (C); 150,2 (C); 190,6 (CHO).

b) Synthèse des β-chloroacrylonitriles

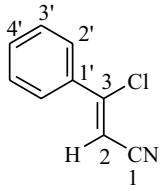
Mode opératoire

Le chlorhydrate d'hydroxylamine (1,2 éq. ; 0,2 mol) est ajouté à la β-chloroacroléine (1 éq. ; 0,17 mol) en solution dans 250 ml de DMF. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 110-115°C pendant 4 à 8 heures (le suivi de la réaction est effectué par CCM). Puis, après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est décomposé sur 300 ml d'un mélange d'eau et de glace et extrait à l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1% puis avec une solution de Na_2CO_3 1M, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide pour donner soir directement le β-chloroacrylonitrile, soit l'oxime intermédiaire qu'il faut alors déshydrater par traitement dans l'anhydride acétique.

Déshydratation des oximes par reflux dans l'anhydride acétique

L'oxime (0,1 mol; 1 éq.) ou le mélange oxime-nitrile obtenu est dissout dans 100 ml d'anhydride acétique. La solution est alors agitée à reflux pendant 18 heures puis décomposée sur un mélange d'eau et de glace après retour à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane et les phases organiques sont récupérées et lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH 1M, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide.

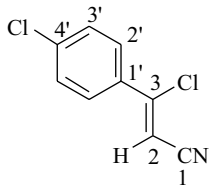
- **(Z)-3-Chloro-3-phénylacrylonitrile (6)**



À partir de la β-chloroacroléine **4**, et après traitement avec l'anhydride acétique, le β-chloroacrylonitrile **6** a été obtenu sous la forme d'une huile rouge (83%).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 5,96 (s, 1H, H^2); 7,37-7,44 (m, 3H, 3*ArH); 7,57-7,61 (m, 2H, 2*ArH).

- **(Z)-3-Chloro-3-(4'-chloro)phénylacrylonitrile (7)**



À partir de la β-chloroacroléine **5**, le β-chloroacrylonitrile **7** a été obtenu après recristallisation dans le cyclohexane sous la forme d'un solide jaune (13,20 g, 33%), pf 74-76°C.

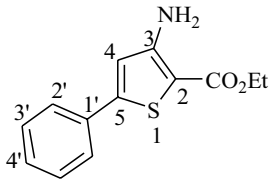
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,02 (s, 1H, H^2); 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 2H, 2*ArH); 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 2H, 2*ArH).

c) Synthèse des 3-aminothiophènes 8 et 9

Mode opératoire

Le β-chloroacrylonitrile (1éq. ; 0,109 mol) est dissout dans un mélange de 30 ml de THF et 170 ml d'éthanol. Le thioglycolate d'éthyle (1 éq. ; 0,109 mol) puis le carbonate de potassium (1 éq. ; 0,109 mol) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est ensuite placé une nuit sous agitation à reflux. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur célite et le filtrat obtenu est ensuite concentré sous vide.

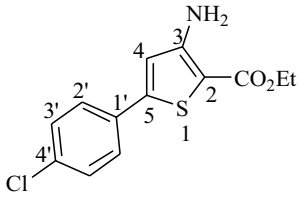
- **3-Amino-2-carbéthoxy-5-phénylthiophène (8)**



À partir du β-chloroacrylonitrile **6**, le thiophène **8** a été obtenu après recristallisation dans le cyclohexane sous la forme d'un solide orange (19,14 g, 71%), pf 101-102°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 5,47 (sl, 2H, NH_2); 6,85 (s, 1H, $H^{4'}$); 7,37-7,49 (m, 3H, 3*ArH); 7,64-7,66 (m, 2H, 2*ArH).

- **3-Amino-2-carbéthoxy-5-(4'-chloro)phénylthiophène (9)**



À partir du β-chloroacrylonitrile **7**, le thiophène **9** a été obtenu après recristallisation dans le cyclohexane sous la forme d'un solide orange (29,48 g, 96%), pf 99-101°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 5,47 (sl, 2H, NH_2); 6,74 (s, 1H, $H^{4'}$); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2*ArH); 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2*ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,4 (CH_3); 60,1 (OCH_2CH_3); 100,9 (C); 115,7 ($C^{4'}$); 126,9 (2*CH); 129,0 (2*CH); 131,8 (C); 134,6 (C); 147,2 (C); 154,0 (C); 164,4 (CO_2Et).

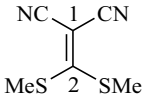
3.3.2 Synthèse des 5-(méthylsulfanyl)thiophènes

a) Synthèse des cétènes-S,S'-diméthyldithioacétales

Mode opératoire

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre sont ajoutés la dicétone 1,3 (ou équivalent) et le carbonate de potassium (1 éq.) dans le DMF. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation pendant 2h avant d'ajouter le dissulfure de carbone CS_2 (1 éq.). Puis l'agitation est encore maintenue 2h et la solution est ensuite refroidie à 0°C dans un bain de glace. L'iodure de méthyle (2 éq.) est ajouté goutte à goutte afin d'éviter l'évaporation du dissulfure de carbone dont le point d'ébullition est assez bas (40°C). Une fois l'ajout terminé et après retour à température ambiante la solution est encore laissée 3h sous agitation puis le mélange réactionnel est décomposé dans l'eau. Il se forme un précipité qui est filtré puis recristallisé dans l'isopropanol.

- **2-((bis-méthylsulfanyl)méthylène)malononitrile (10)**

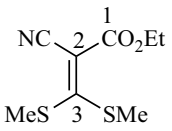


À partir du malononitrile, le cétène **10** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (91%), pf 82-84°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,75 (s, 6H, 2*SCH_3).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 19,3 (2*CH_3); 74,4 (C^1); 112,7 (2*CN); 185,8 (C^2).

- **2-cyano-3,3-bisméthylsulfanylacrylate d'éthyle (11)**



À partir du cyanoacétate d'éthyle, le cétène **11** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (99%), pf 54-56°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,58 (s, 3H, SCH_3); 2,73 (s, 3H, SCH_3); 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$).

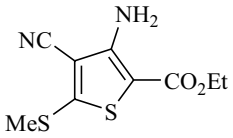
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,9 (CH_3); 18,7 (CH_3); 20,6 (CH_3); 61,5 (OCH_2CH_3); 98,6 (C^2); 115,7 (CN); 161,9 (CO_2Et); 180,5 (C^3).

b) Synthèse des thiophènes 12 et 13

Mode opératoire

À une solution de cétène dithioacétal dans le DMF sont ajoutés le thioglycolate d'éthyle (1 éq.) et le carbonate de potassium (1 éq) préalablement séché à l'étuve. La solution obtenue est chauffée à 60°C pendant environ 6h. Puis après retour à température ambiante le mélange est décomposé dans l'eau. Il se forme un précipité qui est filtré puis recristallisé dans l'isopropanol.

- **3-Amino-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (12)**

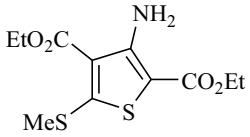


À partir du cétène **10**, le thiophène **12** a été obtenu sous la forme d'un solide incolore (95%), pf 146-148°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,64 (s, 3H, SCH_3); 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 5,76 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,4 (CH_3); 16,8 (CH_3); 60,2 (OCH_2CH_3); 112,7 (CN); 148,7 (C); 154,2 (C); 159,5 (C), 162,1 (C); 163,6 (C).

- **3-Amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (13)**



À partir du cétène **11**, le thiophène **13** a été obtenu sous la forme d'un solide incolore (56%), pf 102-104°C. Par acidification du filtrat le 3-hydroxy-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène est également obtenu (43%).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,55 (s, 3H, SCH_3); 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,84 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,5 (CH_3); 14,8 (CH_3); 17 (CH_3); 59,8 (OCH_2CH_3); 60,7 (OCH_2CH_3); 114,0 (C); 155,4 (C); 155,5 (C); 160,4 (C); 163,3 (C), 163,4 (C).

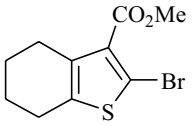
3.4 Synthèse des bromothiophènes

Mode opératoire

Le bromure de cuivre II anhydre (1,2 éq.), le *tert*-butylnitrite (1,5 éq.) et l'acétonitrile anhydre (4 ml par mmol d'amine) sont ajoutés dans un tricol équipé d'un réfrigérant. La solution obtenue est maintenue sous agitation et chauffée à reflux.

L'amine est alors ajoutée doucement, en 5 minutes, au mélange réactionnel (la réaction est légèrement exothermique). Pendant cette addition, la solution initialement vert foncé devient complètement noire. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsqu'il n'y a plus de produit de départ. On laisse la solution revenir à température ambiante puis on verse le milieu réactionnel sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20%. Dans le cas du composé **14**, la solution est extraite à l'éther et la phase organique est lavée une fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20%. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination de l'éther par évaporation sous pression réduite, le composé **14** est obtenu sous forme d'une huile qui est purifiée par colonne chromatographique. Dans le cas des composés **15** et **16**, la solution est filtrée et les solides sont lavés avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20%, séchés et recristallisés dans l'isopropanol.

- **2-Bromo-3- carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (14)**

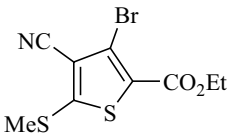


À partir de l'aminothiophène **1** (4,50 g, 21 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / CH_2Cl_2 à 100% CH_2Cl_2 le composé **14** a été obtenu sous la forme d'une huile jaune (3,63 g, 63%).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 1,78-1,79 (m, 4H, 2*CH_2), 2,65-2,75 (m, 4H, 2*CH_2), 3,87 (s, 3H, CO_2CH_3).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : 22,2 (CH_2); 22,5 (CH_2); 24,7 (CH_2); 25,9 (CH_2); 51,4 (OCH_3); 115,3 (C); 130,2 (C); 135,8 (C); 137,1 (C); 163,0 (CO_2Me).

- **3-Bromo-2-carbéthoxy-4-cyano-5-méthylsulfanylthiophène (15)**

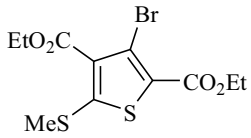


À partir de l'aminothiophène **12** (5,57 g, 23 mmol), le composé **15** est obtenu sous la forme d'un solide ocre qui après recristallisation dans l'isopropanol donne des cristaux incolores (6,17 g, 88%), pf 123-125°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,71 (s, 1H, SCH_3); 4,38 (q, J = 7,1Hz, 2H, OCH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : 14,2 (CH_3); 18,1 (SCH_3); 62,1 (OCH_2CH_3); 112,4 (C); 112,7 (C); 118,5 (C); 126,3 (C); 158,5 (C); 159,0 (C).

- **3-Bromo-2,4-dicarbéthoxy-5-méthylsulfanylthiophène (16)**



À partir de l'aminothiophène **13** (3 g, 10,4 mmol), le composé **16** est obtenu sous la forme d'un solide beige qui, après recristallisation dans l'isopropanol, donne des cristaux beiges clairs (2,62 g, 71%), pf 76-78°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : 1,35-1,46 (m, 6H, 2*$CO_2CH_2CH_3$); 2,61 (s, 1H, SCH_3); 4,33-4,35 (m, 4H, 2*$CO_2CH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : 14,2 (CH_3); 17,4 (CH_3); 17,8 (CH_3); 61,6 (OCH_2CH_3); 61,7 (OCH_2CH_3); 117,9 (C); 124,8 (C); 127,3 (C); 157,4 (C); 159,9 (C); 162,1 (C).

Chapitre 4

Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des alkyl- et arylamines

Nous avons dans un premier temps décidé d'étudier la réactivité des bromothiophènes **14-16**, synthétisés à partir des aminothiophènes correspondants dans les couplages C-N palladocatalysés de Buchwald-Hartwig. En effet, le couplage direct d'aminothiophènes s'avère difficile du fait de la faible réactivité de ces derniers vis à vis de ce type de couplage : tous ces thiophènes présentent au moins un groupement électroattracteur qui vient désactiver l'aminothiophène en rendant le doublet non-liant de l'azote moins disponible pour l'étape de coordination du cycle catalytique (cf. chapitre 4.1.4 : Mécanisme général des couplages de Buchwald-Hartwig catalysés par le palladium). Le faible nombre de publications traitant de couplages impliquant des aminothiophènes, conjugué aux difficultés que nous avons rencontrées lors des premiers essais de couplage, nous a conduit à nous intéresser d'abord aux couplages impliquant des halogénothiophènes.

4.1 Généralités[44] et étude bibliographique

Plusieurs caractéristiques font des réactions catalysées par le palladium des voies de synthèse particulièrement utiles en chimie organique. Tout d'abord, le palladium fait montre d'une grande tolérance vis à vis de nombreux groupements fonctionnels, comme les fonctions carbonyles et hydroxyles. Les réactions palladocatalysées peuvent ainsi être réalisées sans avoir à les protéger. De plus, même si ces réactions doivent toujours être mises en oeuvre avec précaution, les catalyseurs et les complexes de palladium sont généralement peu sensibles à l'oxygène et à l'humidité (contrairement aux complexes de Ni^0). Enfin, le palladium est un métal noble donc assez cher (son prix est très variable et vaut actuellement la moitié de celui de l'or) mais moins toutefois que le platine, le rhodium et l'osmium. Par ailleurs il n'a jusqu'alors posé aucun problème de toxicité ce qui permet son utilisation dans de nombreux processus industriels, ce d'autant que son recyclage est relativement aisé.

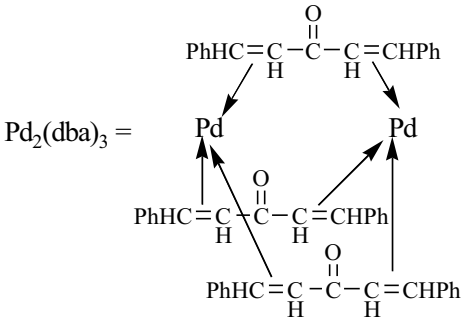
Il existe deux types de catalyseurs au palladium : les sels de Pd^{II} et les complexes de Pd^0.

- Les sels de Pd^{II} comme le chlorure de palladium $PdCl_2$, l'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ ou encore l'acétoacétate de palladium $Pd(acac)_2$ sont stables et disponibles commercialement. Ils peuvent être utilisés comme source de Pd^0. Par exemple, $Pd(OAc)_2$ est facilement réduit in situ pour former un complexe de Pd^0 en présence de ligands phosphiniques .

44 Jiro Tsuji. *Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis* (Wiley), pp. 1-5.

- Les complexes de Pd^0 ont une structure d^{10} et quatre sites de coordination. Les complexes commerciaux les plus utilisés sont : le complexe de tétrakis(triphénylphosphine)palladium $Pd(PPh_3)_4$ et $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ (dba = dibenzylidèneacétone). $Pd(PPh_3)_4$ est relativement instable car sensible à la lumière et à l'oxygène de l'air. De plus, il est parfois peu actif comme catalyseur car il possède trop de ligands pour permettre la coordination de certains réactifs.

  Le complexe $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ est obtenu par recristallisation dans le chloroforme du système $Pd(dba)_2$ initialement formé dans le processus de préparation. Ces deux complexes $Pd(dba)_2$ et $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ sont stables à l'air et ont une réactivité similaire. Dans les réactions palladocatalysées, $Pd_2(dba)_3$, dans lequel le palladium est coordiné à dba par des liaisons oléfiniques, est converti en complexe de type PdL_n (où L est un ligand phosphinique).



$$Pd_2(dba)_3 + n\ R_3P \longrightarrow 2\ Pd(PR_3)_n + 3\ dba$$

Il est à noter que dans tous les cas le ratio palladium/phosphine dans les catalyseurs actifs est crucial pour la détermination du chemin réactionnel.

4.1.1 Historique des couplages de Buchwald-Hartwig

La découverte de cette réaction fait suite aux synthèses d'arylamines par couplages palladocatalysés entre des aminostannanes et des halogénures aromatiques[45] (Schéma 33).

$$^{n}Bu_3SnNEt_2 + PhBr \xrightarrow[\text{tol, 100°C, 3h}]{PdCl_2(o\text{-}tolyl_3P)_2\ (1\ mol\%)} PhNEt_2 + {}^{n}Bu_3SnBr$$

Schéma 33

45 M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita *Chem. Lett.* **1983**, 927.

La non disponibilité commerciale des organostannanes et leur sensibilité à l'eau et à la chaleur ont constitué des limitations à cette réaction.

Ce problème a été partiellement résolu par Buchwald et Guram[46] qui ont mis à profit la capacité du N,N'-diéthylaminostannane à réaliser des réactions de transamination pour préparer in-situ d'autres aminostannanes et élargir ainsi le champ d'application de cette méthode (Schéma 34). Toutefois, la toxicité des aminostannanes et le problème posé par leur dégradation (notamment dans le cadre de réactions à grande échelle) ont conduit à l'abandon de cette méthode de synthèse d'arylamines.

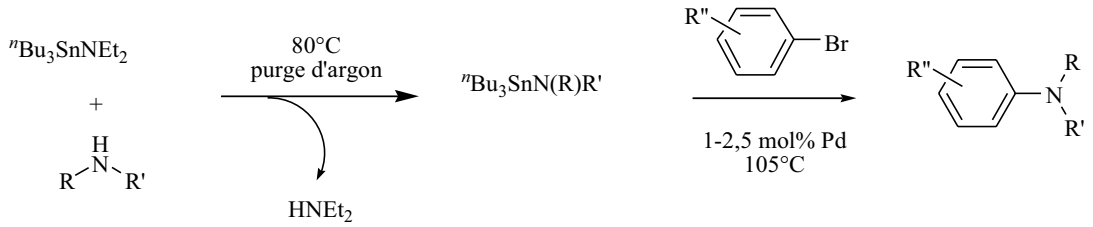


Schéma 34

- En 1995, l'équipe de Buchwald d'une part, et celle d'Hartwig d'autre part, ont mis au point des réactions de formation de liaisons C-N sans utiliser de dérivés de l'étain. Les premières réactions décrites par Buchwald et Hartwig font intervenir des bases de métaux alcalins (Na et Li) en présence de complexes de palladium constitués du ligand P(o-tolyl)$_3$ (Schéma 35). Le toluène est utilisé comme solvant et la réaction est effectuée sous argon.

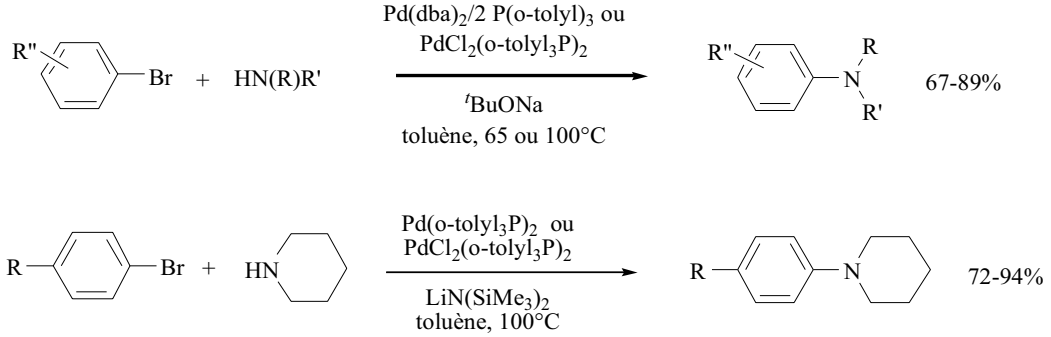


Schéma 35

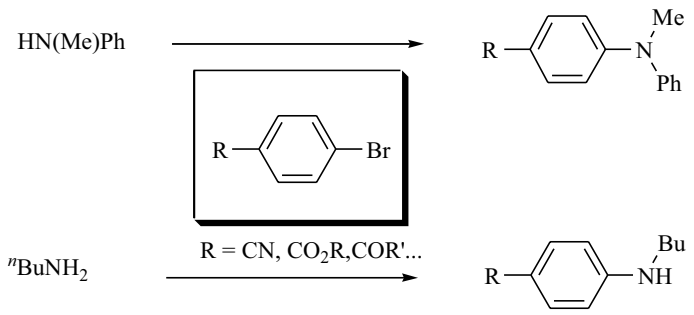
Ces conditions ont ensuite évoluées, notamment en ce qui concerne le système catalytique, afin de permettre le couplage de substrats variés.

46 A. S. Guram, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.

Il faut en effet remarquer que, dans les couplages au palladium, le système catalytique et la base à employer sont spécifiques des réactifs utilisés; la modification, même mineure, d'un seul réactif peut nécessiter l'utilisation de conditions nouvelles pour permettre au couplage d'avoir lieu. Ainsi ce premier système catalytique présente des limitations importantes puisque les halogénures aromatiques riches en électrons conduisent à des réactions de β-élimination, que les triflates ne peuvent pas être utilisés et que les amines acycliques donnent des rendements faibles.

- L'utilisation des ligands bidentates s'est développée, notamment dans les couplages faisant intervenir des amines aliphatiques; ainsi l'utilisation du BINAP dans ce type de couplage permettait une diminution de la quantité de produits secondaires formés (et plus particulièrement ici des arènes ou alkènes issus d'une réaction secondaire de β-élimination).[47] Les systèmes utilisant le BINAP se sont révélés efficaces dans de nombreux types de couplages; entre autre le BINAP est considéré comme le ligand le plus efficace pour le couplage d'amines primaires avec des dérivés halogénés porteurs soit de groupements électroattracteurs soit de groupements électrodonneurs.

- Hartwig a utilisé le système catalytique $(DPPF)PdCl_2$ pour coupler efficacement des dérivés du bromobenzène avec des amines secondaires et primaires aliphatiques[48] (Schéma 36).



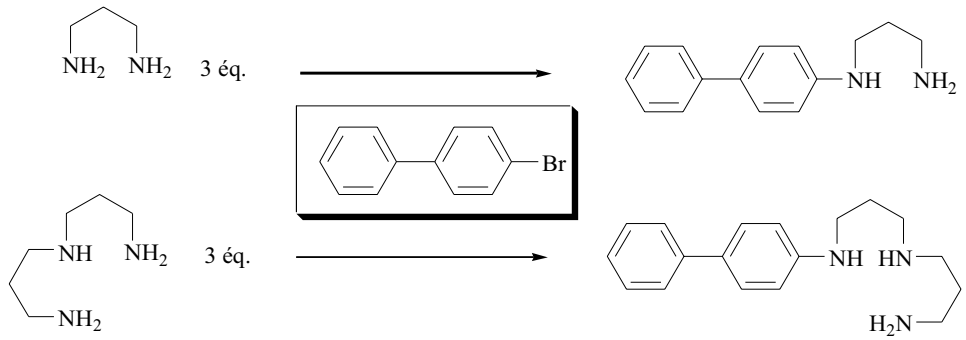
Conditions : $(DPPF)PdCl_2$ (5 mol% Pd), DPPF (15 mol%), ^{t}BuONa, THF, 100°C, 3h

Schéma 36

47 (a) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Org. Chem*., **1999**, 125. (b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.

48 M. S. Driver, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

De la même façon, Beletskaya a montré que la monoarylamination de di-, tri- et tétra-amines était possible en utilisant ce même système catalytique,[49] confirmant l'efficacité de ce système dans les couplages faisant intervenir des amines aliphatiques (Schéma 37). Les conditions de couplages se sont par la suite nettement diversifiées et nous disposons à présent d'une large gamme de ligands et d'un vaste choix entre différents types de bases.



Conditions : $(DPPF)PdCl_2$ (0,5 mol% Pd), DPPF (1 mol%), ^{t}BuONa , dioxane, reflux.

Schéma 37

4.1.2 Les ligands

Dans le domaine de la catalyse, l'habillage par des ligands du centre métallique qui favorise la transformation chimique désirée est d'une importance considérable. Des variations d'ordre stérique et d'ordre électronique peuvent engendrer des différences de vitesse très importantes.

Dans le cadre des couplages au palladium, différents ligands peuvent être utilisés. Généralement, il s'agit de ligands phosphiniques du fait de la grande nucléophilie de ces derniers. Leur utilisation dans les couplages oblige à prendre des dispositions pour éviter leur oxydation (ils présentent un très fort pouvoir réducteur et s'oxydent facilement avec l'oxygène de l'air); ceci explique pourquoi les réactions de couplages sont généralement réalisées sous argon (ou sous azote).

a) Ligands monodentates

De nombreuses phosphines sont utilisées comme ligands. Les premières à avoir été utilisées étaient monophosphiniques de type PR_3, la plus commune étant la triphénylphosphine PPh_3.

49 I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, R. Guilard *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2287.

Dans certains cas toutefois on lui préfère des phosphines à caractères électrodonneurs plus importants comme des alkylphosphines (P^nBu_3, P^tBu_3, tricyclohexylphosphine...) ou d'autres phosphines aromatiques porteuses de groupements électrodonneurs comme la tri(o-tolyl)phosphine $P(o\text{-tolyl})_3$ ou la tri(2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine (TTMPPP). Ces phosphines permettent en effet une accélération de l'étape d'addition oxydante du cycle catalytique.

L'encombrement stérique de ces phosphines joue également un rôle important et semblerait modifier leur activité dans les couplages. Ainsi la tri(*t*butyl)phosphine P^tBu_3, très volumineuse et riche en électrons, a été utilisée pour la première fois par Yamamoto et al. pour réaliser la synthèse de triarylamines à partir d'halogénures aromatiques et de diarylamines[50] (Schéma 38). L'utilisation d'un ligand encombré semblerait dans ce cas favoriser la coordination sur le centre palladié d'amines elles-mêmes encombrées.

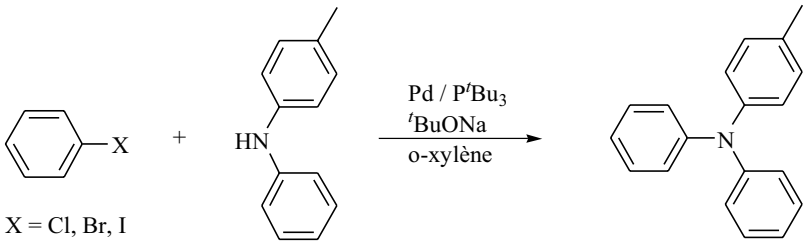


Schéma 38

Dans le même ordre d'idée, Stephen L. Buchwald a décrit l'utilisation de complexes de palladium formés par des ligands du type (o-biphényl)$P(^tBu)_2$ ou (o-biphényl)PCy_2[51] (Schéma 39). Ceux-ci ont été décrits comme étant très efficaces dans les réactions d'amination catalytique d'une large variété d'halogénures ou de triflates aromatiques.

Ces ligands monophosphiniques volumineux et riches en électrons restent dans certains cas les ligands les plus actifs et les plus efficaces.

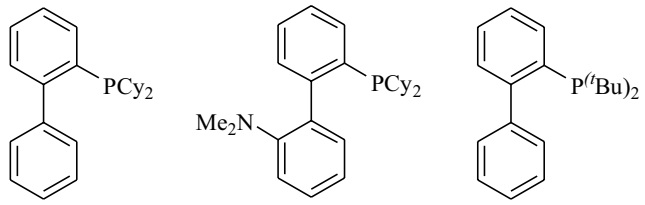
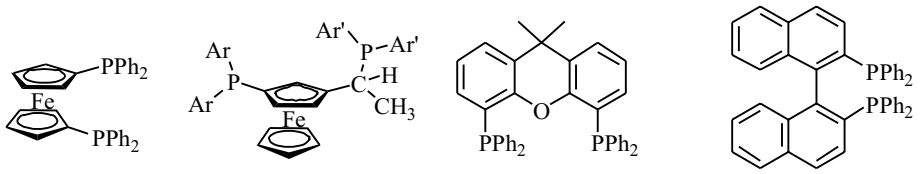


Schéma 39

50 (a) S. R. Dubbaka. *Synlett* **2005**, 709. (b) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367.
51 J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

b) Ligands bidentates

Les ligands bidentates les plus fréquemment utilisés sont le DPPF, ligand ferrocénique utilisé entre autre dans les couplages avec des (di)alkylamines, la famille des ligands JOSIPHOS, ligands ferrocéniques et biphosphiniques modulables, le XANTPHOS, ligand plutôt spécifique des couplages avec les amines hétéroaromatiques, et surtout le BINAP (Schéma 40).



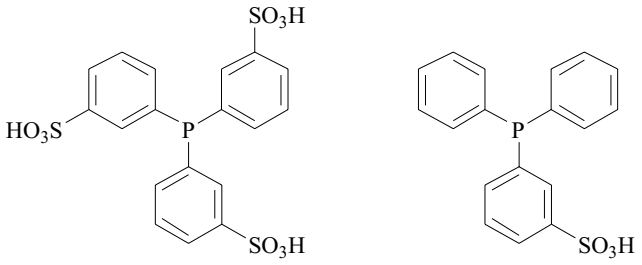
DPPF JOSIPHOS XANTPHOS BINAP

Schéma 40

Les systèmes catalytiques impliquant le BINAP restent les plus couramment utilisés dans les réactions d'amination catalytique. De plus, ces systèmes fonctionnent bien en présence de la base faible Cs_2CO_3 permettant un haut niveau de tolérance aux groupes fonctionnels. Même si d'autres systèmes catalytiques, tolérant bien la présence de groupes fonctionnels quand K_3PO_4 est utilisée comme base, ont été élaborés, le système au BINAP donne les meilleurs résultats dans les réactions de couplage entre des amines primaires et des substrats fonctionnalisés.

c) Autres ligands phosphiniques

Il existe également des phosphines solubles dans l'eau, comme les phosphines sulfonées (TMSPP, DPMSPP...) (Schéma 41), grâce auxquelles le palladium pénètre en phase aqueuse, permettant à la réaction de catalyse d'avoir lieu dans l'eau. Ceci permet une accélération de la réaction dans certains types de couplage.



TMSPP DPMSPP

Schéma 41

Le rôle exacte des phosphines dans les couplages n'est pas encore clairement défini à l'heure actuelle et reste difficilement prévisible. Elles présentent des effets stériques et électrodonneurs qui peuvent être très différents et il est nécessaire de tester l'activité de différents types de ligands phosphiniques dans le cadre d'une tentative d'optimisation des rendements.

d) Ligands non phosphiniques

D'autres types de ligand peuvent également être utilisés avec le palladium dans les couplages. Récemment, de nouvelles conditions de couplage faisant intervenir des complexes au palladium σ-donneurs de type (NHC)Pd(allyl)Cl (NHC = Carbène N-Hétérocyclique) ont été élaborées. Ces complexes stables à l'air et à l'humidité présentent un ratio métal/ligand de 1 : 1 et peuvent être facilement synthétisés au laboratoire.[52] Steven Nolan et al. en ont étudié la réactivité[53] et ont notamment démontré leur efficacité dans les couplages de Suzuki-Miyaura, les arylations de cétones et les aminations d'halogénures (hétéro)aromatiques. Ainsi des couplages ont pu être réalisés avec des quantités faibles de catalyseurs (de 1 à 2 mol% de complexe NHC-Pd^0) même à température ambiante.

4.1.3 Les bases

Le choix de la base est important dans les réactions d'amination palladocatalysées puisqu'en arrachant un proton de l'amine elle permet à l'étape d'élimination réductrice du cycle catalytique d'avoir lieu. C'est également le choix de la base qui va conditionner la vitesse de la réaction.

Les plus communément utilisées sont les bases de métaux alcalins ou d'alcalino-terreux. Ainsi la plus employée est le *tert*-butylate de sodium ^{t}BuONa, base forte incompatible avec de nombreux groupements fonctionnels. K_3PO_4 et K_2CO_3 sont également assez fréquemment utilisées.

Enfin le carbonate de césium Cs_2CO_3, base faible, est également très utilisé du fait de sa grande tolérance vis à vis de nombreux groupements fonctionnels.

52 M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, L. Cavallo, S. P. Nolan *Organometallics* **2004**, *23*, 1629.
53 M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, L. Cavallo, S. P. Nolan *Organometallics* **2002**, *21*, 1629.

4.1.4 Mécanisme général des couplages de Buchwald-Hartwig catalysés par le palladium

Le mécanisme des couplages C-N palladocatalysés a fait l'objet de nombreuses études.[54] Celles-ci ont montré que les espèces catalytiquement actives ainsi que la cinétique réactionnelle étaient différentes en fonction du système catalytique utilisé. Les principaux ligands utilisés au cours de nos travaux (à savoir BINAP et XANTPHOS) étant de type bidentate, nous allons nous attacher à décrire le mécanisme général des couplages de Buchwald-Hartwig faisant intervenir des ligands biphosphiniques type BINAP (Schéma 42).

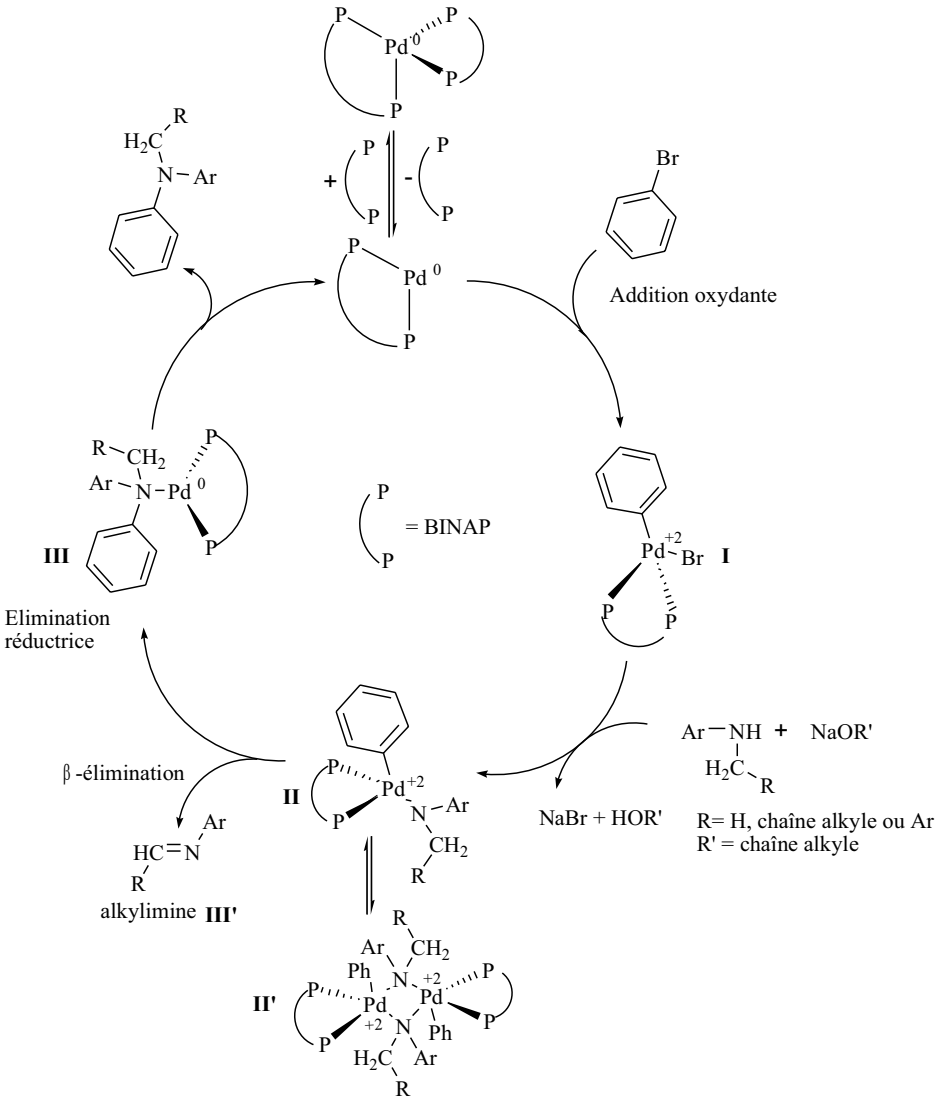


Schéma 42

54 (a) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. (b) U. Christmann, R. Vilar *Angew. Chem., Int. Ed.* , **2005**, 44, 366. (c) U. K. Singh, E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104. (d) M. K. Lakshman J. Organomet. Chem. 2002, 653, 234. (e) K. Ogawa, K. R. Radke,, S. D. Rothstein, S. C. Rasmussen *J. Org.Chem.* **2001**, *66*, 9067. (f) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei *J. Am. Chem. Soc.* **2000** *122*, 4618. (g) J. F. Hartwig *Synlett* **1997**, 329. (h) J. F. Hartwig, F. Paul *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373.

Le catalyseur actif est un complexe du Pd^0. Les différentes études ont montré que plusieurs complexes actifs étaient présents en solution (l'identité et la proportion respective de ces différentes espèces sont fonctions, entre autre, de la source de palladium utilisée ainsi que de l'amine impliquée dans le couplage). Toutefois il semblerait que l'espèce majoritaire soit le complexe $Pd(BINAP)_2$ qui n'est pas l'espèce directement réactive mais qui permet en revanche la formation du complexe monomérique Pd(BINAP) par dissociation d'une molécule de ligand biphosphinique.

La première étape du cycle catalytique implique l'addition oxydante de l'halogénure sur ce complexe monomérique de Pd^0 pour former le complexe de Pd^{II} **I**. Puis la coordination de l'amine sur le Pd, après sa déprotonation par la base, conduit à la formation d'un complexe de Pd^{II} arylamide **II** par déplacement de l'halogénure par l'amine. Ceci est suivi de l'élimination réductrice du produit N-arylé puis de la libération de l'amine aromatique et de la régénération du complexe de Pd^0 monomérique Pd(BINAP). L'utilisation de ligands dimériques chélatants de type BINAP permet de limiter la formation des complexes **II'**, très stables, qui provoquent un ralentissement de la cinétique réactionnelle. De la même façon, l'utilisation de ce type de ligand permet de limiter la formation, par réaction de β-élimination, des alkylimines **III'**quand les amines utilisées dans les couplages sont des alkylamines énolisables.

Ce mécanisme a été défini pour des conditions utilisant des bases du type ROM (où M est un métal alcalin ou alcalino-terreux comme le sodium et le potassium); cependant il reste en grande partie valable pour des conditions utilisant d'autres types de bases, comme Cs_2CO_3. Des différences dans la cinétique réactionnelle peuvent résulter d'une modification de la base utilisée : il semblerait en effet que le choix de la base n'influe pas tant sur l'équilibre de la réaction que sur la vitesse de réaction.

4.1.5 Couplages de Buchwald-Hartwig à partir de bromothiophènes

Concernant les halogénures hétéroaromatiques, on trouve dans la littérature de nombreux couplages faisant intervenir des bromopyridines ou d'autres dérivés halogénés d'hétérocycles azotés.[47,55] Le système catalytique généralement utilisé fait intervenir une source de palladium, comme $Pd(OAc)_2$ ou $Pd(dba)_2$, avec le BINAP (l'utilisation de ligands chélatants dans ce cas permettrait d'éviter la formation de complexes catalytiquement inactifs de bis-pyridyl Pd) .

47 (a) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Org. Chem*., **1999**, 125.
55 (a) S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1996**, 6*1*, 1133. (b) M. Nishiyama,T. Yamamoto, Y. Koie *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617. (c) A. Batch, R. H. Dodd *J. Org.Chem.* **1998**, *63*, 872.

Cependant, la synthèse d'arylamines à partir d'halogénothiophènes n'a été que peu décrite jusqu'à présent. La première amination palladocatalysée d'un halogénothiophène a été réalisée en 2000 par Watanabe[56] qui a montré que les mono- et dibromothiophènes pouvaient être efficacement couplés avec des diarylamines en utilisant le système catalytique $Pd(OAc)_2/P(^tBu)_3$ (Schéma 43).

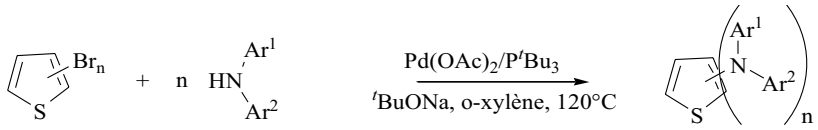


Schéma 43

À la suite de ce travail, Luker[57] a utilisé des conditions plus douces grâce à l'emploi de la base faible Cs_2CO_3 (Schéma 44). En effet, le protocole auparavant développé par Watanabe utilisait la base forte ^{t}BuONa incompatible avec un certain nombre de groupements fonctionnels comme les groupements esters, carbonyles, nitriles et nitro. L'utilisation de Cs_2CO_3 a permis une extension considérable du domaine d'utilisation de cette méthode.

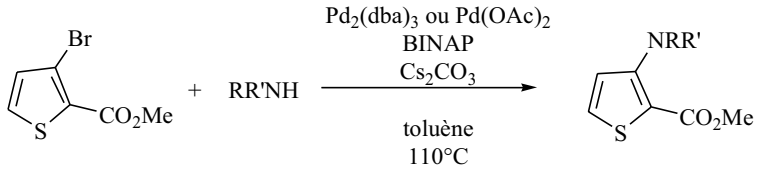


Schéma 44

Cependant, jusqu'à présent, toutes ces réactions se sont limitées à l'étude de thiophènes peu ou pas substitués (porteurs, au plus, d'un seul groupement fonctionnel, souvent électroattracteur). L'une des principales originalités de notre travail réside dans l'utilisation de bromothiophènes trisubstitués, permettant ainsi d'obtenir des diarylamines fonctionnalisées. Des modifications de ces fonctions pourraient ensuite permettre d'accéder à des composés variés.

Nous avons ainsi réalisé des couplages C-N entre nos bromothiophènes **14-16** et différentes alkyl- et arylamines.

4.2 Couplages avec des arylamines activées

4.2.1 Détermination des conditions de couplage optimales

Nous avons tout d'abord réalisé des couplages avec des amines primaires portées par un cycle aromatique présentant des groupements donneurs d'électrons par effet mésomère, ceci afin d'établir les conditions optimales de couplages. Deux anilines ont été utilisées: l'o-anisidine (ou 2-méthoxyaniline) et la 2,5-diméthoxyaniline.

56 M. Watanabe, T. Yamamoto, N. Nishiyama *Chem. Comm.* **2000**, 133.

57 T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés au couplage du composé **15** avec ces deux anilines (Schéma 45). Les résultats des couplages testés sont présentés dans le tableau 1.

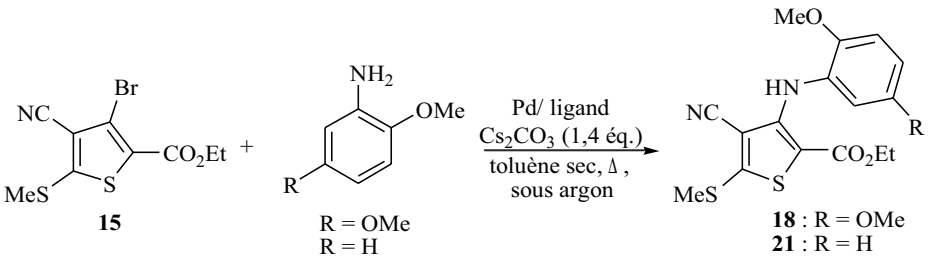
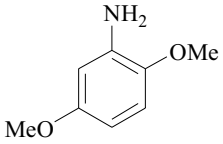
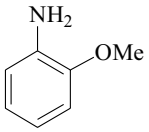


Schéma 45

Tableau 1

Entrée	Amine	Source de palladium	Ligand	Température	Rendement
1		$Pd(OAc)_2$ 3 mol%	BINAP 4 mol%	100°C	55%
2		$Pd(dba)_2$ 2 mol%	XANTPHOS 4 mol%	100°C	57%
3		$Pd(OAc)_2$ 7 mol%	BINAP 7 mol%	100°C	53%
4		$Pd(OAc)_2$ 3 mol%	BINAP 4 mol%	115°C	71%[a]
5		$Pd(OAc)_2$ 3 mol%	BINAP 4 mol%	100°C	47%
6		$Pd(OAc)_2$ 3 mol%	BINAP 4 mol%	115°C	51%
7		$Pd(OAc)_2$ 3 mol%	BINAP 4 mol%	115°C	69%[a]

Conditions de couplage : 1,0 éq. du dérivé **15** du bromothiophène, 1,2 éq. d'amine, le palladium, le ligand, 1,4 éq. de Cs_2CO_3, Δ, toluène sec, 21h, sous argon. [a] modification de l'ordre d'ajout des réactifs : addition de l'amine en dernier, après avoir permis au bromothiophène **15**, au catalyseur, au ligand et à la base de chauffer 5 min sous agitation à 110°C.

Cs_2CO_3 a été utilisé comme base préférentiellement à ^{t}BuONa du fait de la présence des groupements fonctionnels nitriles et esters. En effet, les esters méthyliques et éthyliques réagissent avec ^{t}BuONa pour former soit les esters *tert*-butyliques, soit les amides correspondants (selon la nature de l'amine utilisée dans les couplages).

Les couplages ont d'abord été testés avec le système catalytique $Pd(OAc)_2$/BINAP racémique que nous avions déjà utilisé pour la synthèse de diarylamines dans la série du benzo[*b*]thiophène.[58] Le système catalytique $Pd(dba)_2$/XANTPHOS a également été testé (entrée 2) sans qu'il y ait de modification significative du rendement. De même, l'utilisation de plus grandes quantités de ligand et de catalyseur (entrée 3) s'avère sans effet sur le rendement.

Nous nous sommes également intéressés au rôle particulier de la température (entrée 6) mais là encore l'effet sur la formation du produit de couplage est faible : en augmentant la température de 15°C (passage de 100°C à 115°C) on améliore le rendement de 4% seulement, ce qui reste très modéré. Toutefois, pour être sûr de se trouver dans les conditions optimales de couplages, nous avons conservé cette température de 115°C par la suite.

Si la modification du système catalytique ou de la température semble n'avoir qu'une faible influence sur le rendement de nos réactions de couplage, de façon surprenante l'ordre d'addition des réactifs de départ semble jouer un rôle particulièrement important sur la formation du produit de couplage. En particulier, l'ajout de l'amine après avoir laissé le bromothiophène, le ligand, le catalyseur et la base sous agitation à 115°C pendant 5 minutes environ permet d'augmenter significativement le rendement (entrées 4 et 7).

En effet, dans certains cas les amines, et notamment les amines primaires aromatiques, peuvent jouer le rôle de poison pour le catalyseur en se coordinant sur le centre palladié, empêchant la coordination du ligand phosphinique et bloquant ainsi le cycle catalytique. Rasmussen a observé notamment que l'ajout de trop grandes quantités d'amines se traduisait par une diminution importante du rendement.[54] Une observation de ce type avait déjà été effectuée par Wolfe et Buchwald qui avaient remarqué que l'addition d'un excès d'amine pouvait, dans certains cas, conduire à une inhibition complète du cycle catalytique.[59] L'ajout de l'amine après l'addition oxydante du bromothiophène sur le Pd^0 permettrait de limiter cet empoisonnement. Ceci se traduit, pour les couplages faisant intervenir le dérivé **16** (Tableau 2, entrées 3 et 6), par l'apparition d'une coloration jaune soutenue au bout de 5 minutes de chauffage sous agitation. Pour la suite de notre travail, nous avons conservé les conditions définies pour les entrées 4 et 7, permettant d'obtenir les rendements maximaux : 1 éq. de bromothiophène, 3 mol% de $Pd(OAc)_2$, 4 mol% de BINAP, 1,4 éq. de Cs_2CO_3 et 1,2 éq. d'amine à 115°C dans le toluène sec, sous argon, en prenant toujours soin d'ajouter l'amine en dernier. Nous avons ainsi synthétisé les diarylamines **17**-**22** (Tableau 2) avec de bons rendements.

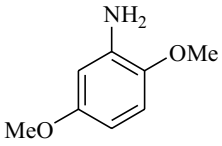
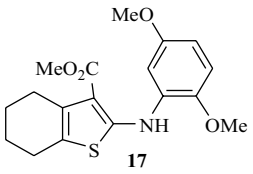
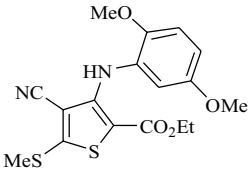
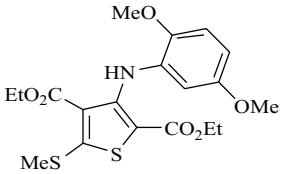
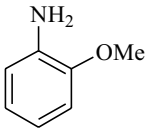
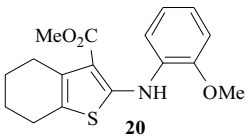
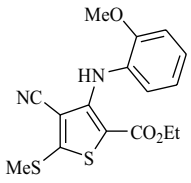
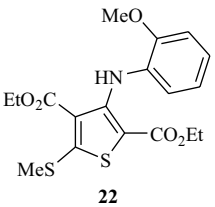
---

58 M. -J. R. P. Queiroz, A. Begouin, I. C. F. R. Ferreira, G. Kirsch, R. C. Cacelha, S. Barbosa, L. M. Estevinho *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3679.

54 (e) K. Ogawa, K. R. Radke, S. D. Rothstein, S. C. Rasmussen *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9067.

59 J. P. Wolfe, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

Tableau 2

Entrée	Thiophène	Amine	Produit de couplage	Rendement
1	**14**		 **17**	73%
2	**15**		 **18**	67%
3	**16**		 **19**	71%
4	**14**		 **20**	65%
5	**15**		 **21**	69%
6	**16**		 **22**	65%

Les résultats obtenus sont très satisfaisants mais nous avons tout de même cherché à les améliorer encore en augmentant la réactivité des bromothiophènes **15** et **16.** Ceci a été réalisé en oxydant le groupement méthylsulfanyle électrodonneur situé en position 5.

Nous avons également testé l'utilisation d'autres ligands que le BINAP et le XANTPHOS comme nous le détaillerons plus tard (cf. chapitre 4.2.3 : étude d'autres systèmes catalytiques).

4.2.2 Couplages avec les 5-méthylsulfinyl- et 5-méthylsulfonyl-3-bromothiophènes

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour oxyder les sulfures organiques en sulfoxydes[60] ou sulfones[61] (oxone, acide méta-chloroperoxybenzoïque,...). Les groupements attracteurs méthylsulfinyle et méthylsulfonyle ont ainsi été obtenus par oxydation à l'oxone du groupement méthylsulfanyle.

Le mode opératoire utilisé permet normalement l'oxydation sélective de phénylsulfures en sulfones. Toutefois, au bout d'une nuit de chauffage à reflux, la CCM a montré qu'il restait toujours en solution une majorité de sulfoxyde. Par contre, presque tout le réactif de départ avait été consommé. Les polarités du sulfoxyde et de la sulfone étant très différentes, nous avons aisément pu séparer ces deux composés par chromatographie sur colonne. Ils ont été obtenus avec des rendements de 43% pour le sulfoxyde et de 33% pour la sulfone (Schéma 46).

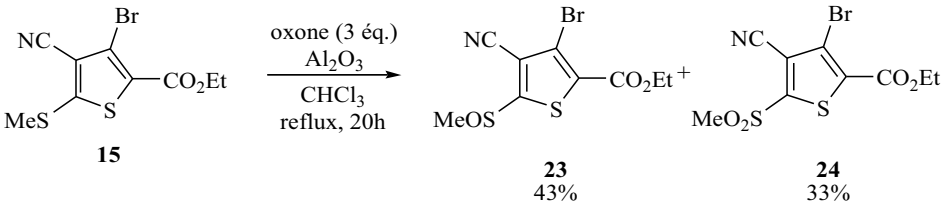


Schéma 46

Nous avons ensuite tenté de réaliser le couplage de ces deux composés avec la 2,5-diméthoxyaniline, dans les conditions utilisées précédemment (Schéma 47). Malheureusement, ces deux essais ont échoué : dans les deux cas, nous n'avons obtenu que des traces des produits de couplage attendus et les réactifs de départ ont été majoritairement retrouvés en fin de réaction.

60 K. Chowdhury, K. K. Banerji *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5391.
61 (a)R. P. Greenhalgh *Synlett* **1992**, 235. (b) J. -M. Rultz, B. M. Carden, L. J. Lena, E. -J. Vincent *Anal. Chem.* **1982**, 688.

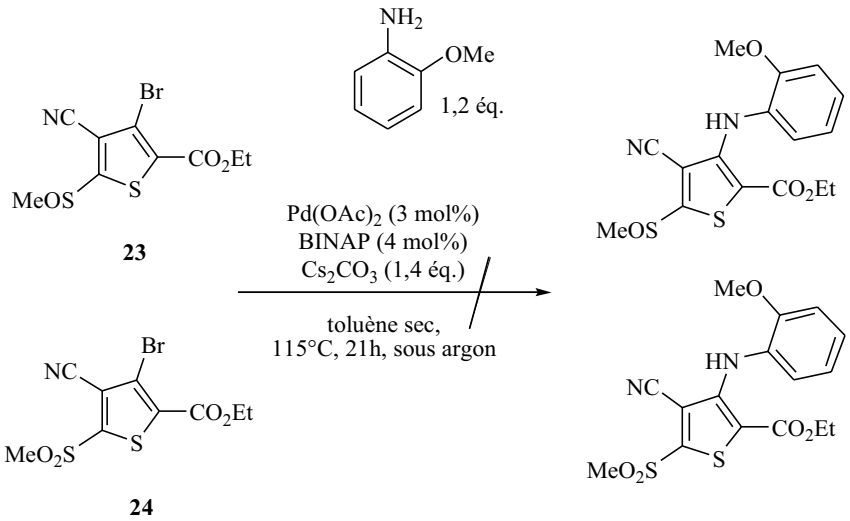


Schéma 47

Il semblerait donc que la présence d'un groupement électroattracteur en position 5, au lieu d'activer le dérivé bromé, le désactiverait encore plus. Des résultats comparables avaient été obtenus par Luker dans des couplages mettant en jeu des amines et des dérivés bromés du thiophène portant un seul groupement électroattracteur[57] : la présence d'un groupement électroattracteur en « méta » du brome se traduisait par l'échec du couplage.

4.2.3 Étude d'autres systèmes catalytiques

Nous avons étudié le couplage entre le thiophène **15** et la 2,5-diméthoxyaniline en modifiant les conditions réactionnelles et notamment en modifiant le système catalytique. Les différentes conditions testées et les résultats obtenus pour ces couplages sont récapitulés dans le Tableau 3.

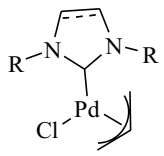
- Nous avons tout d'abord testé l'utilisation du ligand monophosphinique P^tBu_3 (entrée 1). En effet P^tBu_3 est un ligand riche en électrons reconnu pour faciliter l'amination d'halogénures aromatiques très riches en électrons comme c'est le cas pour les halogénothiophènes.[56] Toutefois dans notre cas nous n'avons pas obtenu de produit de couplage. La présence de substituants sur le bromothiophène semblerait modifier la réactivité de ce dernier vis à vis de ce ligand, empêchant ainsi le couplage de se produire.

57 T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731.
56 M. Watanabe, T. Yamamoto, N. Nishiyama *Chem. Comm.* **2000**, 133.

Tableau 3

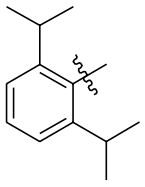
Entrée	Système catalytique	Base	Solvant	Température	Rendement
1	P^tBu_3 (6 mol%) $Pd(OAc)_2$ (3 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq)	toluène	115°C	0
2	(SiPr)Pd(allyl)Cl (1 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq) ^{t}BuONa (2 mol%)	dioxane	T.A.→70°C	0
3	(SiPr)Pd(allyl)Cl (1 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq) ^{t}BuONa (2 mol%)	dioxane	115°C	0
4	(SiPr)Pd(allyl)Cl (3 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq) ^{t}BuONa (6 mol%)	dioxane	115°C	0
5	BINAP (4 mol%) $Pd(OAc)_2$ (3 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq)	toluène H_2O (1 éq.)	115°C	42%

- Suite a une discussion avec Steven Nolan au cours du congrès Eurochem 2005, nous avons également testé l'utilisation d'un complexe de type (NHC)Pd(allyl)Cl[53] : le complexe (SiPr)Pd(allyl)Cl avec SiPr = *N,N'*-bis (2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene (entrées 2-4).*



(NHC)Pd(allyl)Cl

R =



SiPr

L'utilisation de ce type de complexe a permis à Steven Nolan et son équipe de réaliser avec succès des couplages de type Buchwald-Hartwig. Les couplages testés jusqu'alors n'avaient pas fait intervenir d'halogénothiophènes mais uniquement des halogénobenzènes et des halogénopyridines. Face à l'efficacité de ces complexes, nous avons tenté de réaliser le couplage du composé **15** avec la diméthoxyaniline. L'utilisation de Cs_2CO_3 comme seule base ne permettant pas l'activation du catalyseur, nous avons utilisé un système à deux bases: ^{t}BuONa en quantité catalytique (2 éq. par rapport au catalyseur NHC-Pd^0) pour initier la formation du complexe de Pd^{II} et Cs_2CO_3 comme base active dans la réaction de couplage. Nous avons choisi le dioxane comme solvant à la place du toluène car les couplages testés par Steven Nolan et son équipe avaient été effectués dans des solvants plus polaires que le toluène comme le dioxane, le DME, le THF...

53 M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, L. Cavallo, S. P. Nolan *Organometallics* **2002**, *21*, 1629.

*Nous remercions Steven P. Nolan et N. Marion pour nous avoir généreusement fait don des ligands (SiPr)Pd(allyl)Cl et (iPr)Pd(allyl)Cl qui nous ont permis d'effectuer nos essais.

Cependant, l'utilisation de ce type de catalyseur n'a jamais permis d'obtenir le produit de couplage : quelles que soient les conditions choisies, seuls les réactifs de départ sont récupérés en fin de réaction, même à chaud (entrée 3) et en utilisant de plus grandes quantités de catalyseur (entrée 4).

- Enfin, nous avons également étudié l'effet de l'addition d'H_2O sur le rendement. En effet, une étude a montré que dans certaines conditions, l'ajout de 50 à 150 mol% d'eau dans le milieu réactionnel permettait d'augmenter considérablement la proportion de diarylamine formée au cours du couplage.[62] Cette même étude a également montré que Cs_2CO_3 était la base générant la dépendance à l'eau la plus importante dans ce type de couplage. Nous avons ainsi réalisé un couplage dans les conditions suivantes : 1 éq. de bromothiophène, 3 mol% de $Pd(OAc)_2$, 4 mol% de BINAP, 1,4 éq. de Cs_2CO_3, 1,2 éq. d'amine et 100 mol% d'H_2O distillée à 115°C dans le toluène, sous argon, avec ajout de l'amine en dernier (entrée 5). La diarylamine **18** a bien été obtenue mais le rendement observé est plus faible que celui obtenu dans les mêmes conditions sans ajout d'eau dans le milieu.

D'autres modifications du système catalytique auraient pu être étudiées : en particulier il a été montré que l'addition d'une plus grande quantité de base (2 à 4 éq. de Cs_2CO_3) permettait d'améliorer considérablement le rendement des réactions d'amination palladocatalysée d'iodures aromatiques.[63] Nous n'avons toutefois pas testé cette possibilité, ceci essentiellement pour une question de coût : Cs_2CO_3 reste une base relativement onéreuse et les quantités employées dans nos couplages sont déjà relativement importantes. Par ailleurs les rendements obtenus dans ces conditions sont très corrects et ne justifient pas l'utilisation d'une quantité de base plus grande encore.

4.3 Couplages avec des arylamines peu ou pas activées

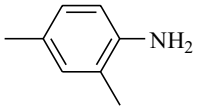
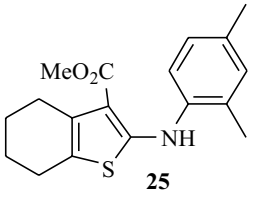
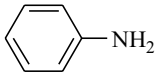
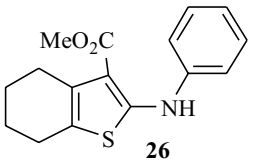
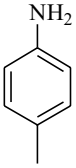
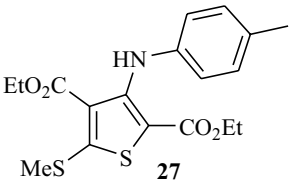
Des couplages ont été testés entre les thiophènes **14** et **16** et des anilines uniquement porteuses de groupements méthyles, donneurs d'électrons par effet inductif +I : la p-toluidine et la 2,4-diméthylaniline. Un couplage entre le dérivé **14** et l'aniline a également été testé. Les conditions définies pour les couplages sont inspirées de celles déjà établies. La différence majeure réside dans les quantités de catalyseurs utilisées : du fait de la faible activation de l'amine, ce type de couplage nécessite l'utilisation de conditions plus dures que celles définies précédemment.

62 A. S. Dallas, K. V. Gothelf *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3321.
63 C. Meyers, B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, G. Bal, G. L. F. Lemière, R. A. Dommisse *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6010.

En particulier, ces couplages nécessitent l'utilisation de 10 mol% de BINAP, toujours employé comme ligand, et de catalyseur au palladium.

Le catalyseur $Pd(dba)_2$ est utilisé comme source de palladium à la place de $Pd(OAc)_2$, qui dans certains cas ne permettrait pas l'obtention du produit de couplage.[57] Dans tous les cas, l'amine est ajoutée en dernier et la température de chauffage est de 115°C. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4

Entrée	Thiophène	Amine	Produit de couplage	Rendement
1	**14**		 **25**	31%
2	**14**		 **26**	33%
3	**16**		 **27**	64%

Conditions de couplage: 1,0 éq. de bromothiophène, 1,2 éq. d'amine (ajoutée en dernier), 10 mol% de $Pd(dba)_2$, 10 mol% de BINAP, 1,4 éq. de Cs_2CO_3, 115°C, toluène sec, 21h, sous argon.

Alors que le composé **27** (entrée 3) a été synthétisé avec un rendement comparable à ceux obtenus dans le cas des couplages avec des arylamines activées par la présence de groupements donneurs d'électrons par effet mésomère +M, les produits de couplages **25** et **26** ont tous deux été synthétisés avec des rendements assez moyens (entrées 1 et 2).

57 T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731.

Ceci peut être en partie dû à l'instabilité de ces composés : les CCM réalisées au cours du suivi de la réaction ont montré qu'il restait des réactifs de départ en solution mais qu'il y avait aussi apparition de produits secondaires. De plus, nous avons observé une rapide dégradation des diarylamines **25** et **26** qui, au bout de quelques jours de conservation à température ambiante, virent du jaune, leur couleur initiale, au noir ; le spectre RMN n'est alors plus interprétable et indique la présence de nombreuses impuretés.

Dans les deux cas, les rendements obtenus sont de l'ordre de 30%, sans qu'il semble y avoir une influence ni de l'état d'encombrement de l'amine (la 2,4-diméthylaniline est porteuse d'un groupement méthyle en ortho de l'amine), ni de l'état d'activation de l'amine. La présence ou l'absence de groupements méthyles, donneurs d'électrons par effet inductif, ne semble pas avoir une réelle influence sur le couplage.

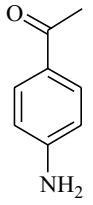
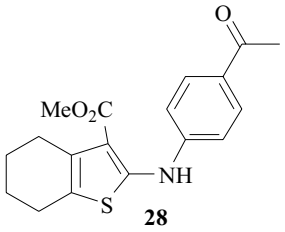
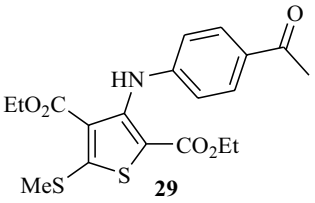
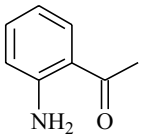
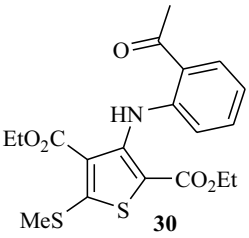
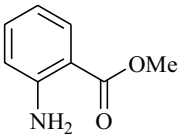
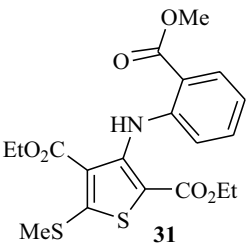
4.4 Couplages avec des arylamines désactivées

Dans les mêmes conditions, des couplages ont été réalisés entre les bromothiophènes et des anilines porteuses de groupements ester ou cétone, électroattracteurs par effet -M. Le Tableau 5 présente les différents résultats obtenus.

Dans le cas du couplage avec le thiophène **14** les rendements obtenus dans les couplages avec des anilines faiblement activées (tableau 4, entrées 1-2) sont du même ordre de grandeur que celui obtenu avec une aniline désactivée (entrée 1). Toutefois le composé **28** est visiblement plus stable que les composés **25** et **26** ce qui peut expliquer cette observation. Dans les autres couplages réalisés avec des anilines désactivées, les rendements observés sont plus faibles que ceux obtenus avec des anilines neutres ou activées.

L'encombrement stérique ne semble pas avoir d'influence puisque les couplages du composé **16** avec les 4- et 2-aminoacétophénones (entrées 2 et 3) donnent des rendements comparables.

Tableau 5

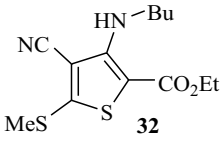
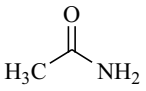
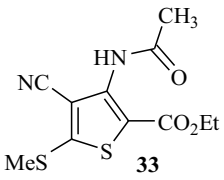
Entrée	Thiophène	Amine	Produit de couplage	Rendement
1	**14**		 **28**	30%
2	**16**		 **29**	47%
3	**16**		 **30**	45%
4	**16**		 **31**	36%

Conditions de couplage: 1,0 éq. de bromothiophène, 1,2 éq. d'amine (ajoutée en dernier), 10 mol% de $Pd(dba)_2$, 10 mol% de BINAP, 1,4 éq. de Cs_2CO_3, 115°C, toluène sec, 21h, sous argon.

4.5 Couplages avec la (di)butylamine et l'acétamide

Des couplages ont aussi été réalisés avec deux amines aliphatiques : la butylamine et la dibutylamine. Un essai de couplage avec un amide aliphatique a également été tenté. Les conditions utilisées ici sont les mêmes que celles définies précédemment pour les couplages impliquant des amines aromatiques non activées, à savoir 10 mol% $Pd(dba)_2$ / 10 mol% BINAP. Le Tableau 6 présente les différents résultats obtenus.

Tableau 6

Entrée	Thiophène	Amine	Produit de couplage	Rendement
1	**16**	$Bu\text{-}NH_2$	 **32**	37% (46%)[a]
2	**16**	$(Bu)_2NH$	/	/
3	**14**		/	/
4	**16**		 **33**	28%

Conditions de couplage: 1,0 éq. de bromothiophène, 1,2 éq. d'amine (ajoutée en dernier), 10 mol% de $Pd(dba)_2$, 10 mol% de BINAP, 1,4 éq. de Cs_2CO_3, 115°C, toluène sec, 21h, sous argon.[a] réaction réalisée en tube scellé.

En ce qui concerne les couplages avec les alkylamines, seul celui réalisé entre le composé **16** et la butylamine a permis d'obtenir l'arylamine **32** attendue, avec un rendement assez moyen (entrée 1). L'utilisation de quantités plus faibles de catalyseur (3 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 4 mol% de BINAP) a été tentée mais ne permet pas d'obtenir le produit de couplage. Par ailleurs, la réalisation de ce couplage en système fermé (tube scellé, entrée 1[a]) permet d'augmenter le rendement de presque 10%. Ceci est dû à la volatilité de la butylamine dont le point d'ébullition (78°C) est inférieur à la température de couplage.

Par contre, toutes les tentatives de couplages avec la dibutylamine ont échoué, quel que soit le système catalytique utilisé (10 mol% de $Pd(OAc)_2$ / BINAP ou $Pd(dba)_2$ / BINAP).

Ces résultats ne sont pas étonnants : de façon générale, les couplages avec les dialkylamines sont toujours difficiles (le couplage tenté par Luker[57] avec la diéthylamine sur le 3-bromo-2-carbométhoxythiophène n'avait donné le produit de couplage qu'avec 19% de rendement seulement).

Nous avons constaté que les rendements obtenus lors de couplages d'alkylamines sont plus faibles que ceux obtenus à partir d'arylamines. Ce résultat est au moins partiellement dû à une réaction de β-élimination qui entre en compétition avec l'étape d'élimination réductrice du cycle catalytique (Schéma 48).

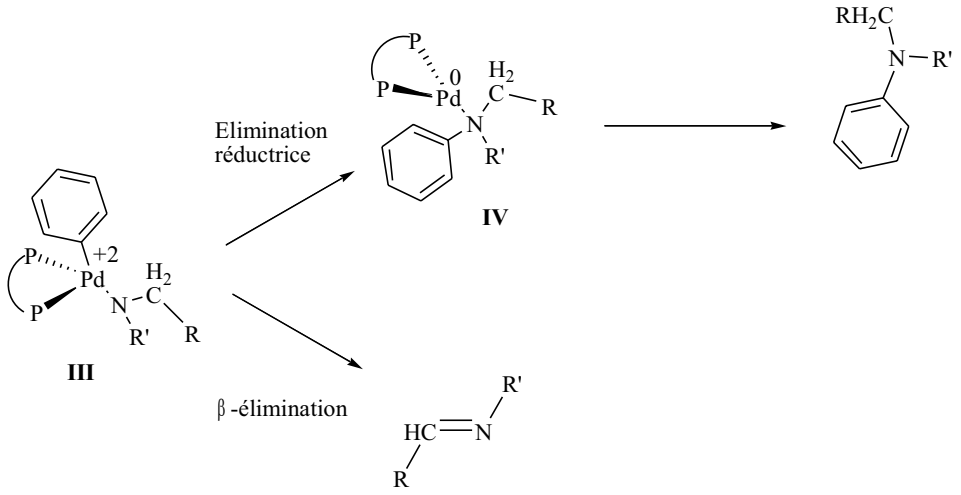


Schéma 48

L'existence de cette réaction a été mise en évidence par l'isolement de traces d'alkylimines dans ces réactions.[57] Nous n'avons pas cherché à isoler ces produits secondaires, toutefois le suivi de la réaction par CCM a montré qu'au bout de 21h de chauffage restaient en solution une partie des réactifs de départ, le produit de couplage, et qu'un produit secondaire s'était formé, qui pourrait être une alkylimine. Dans le cas des tentatives de couplages avec les dialkylamines le potentiel de β-élimination est encore plus important, ce qui se traduit ici par l'absence total de couplage.

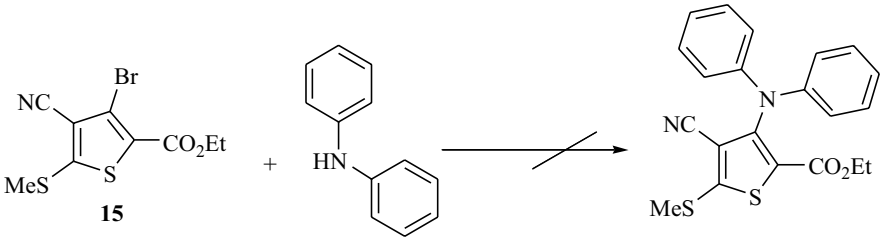
Dans le cas du couplage avec l'acétamide (entrée 4), le composé **33** est obtenu avec un rendement assez faible dû à la désactivation de l'amine par le groupement carbonyle électroattracteur. Dans ce cas, la présence de ce groupement en α de la fonction amine empêche la réaction de β-élimination d'avoir lieu.

57 T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731.

L'utilisation du ligand ferrocénique DPPF pourrait améliorer les rendements obtenus dans ces couplages avec des amides et surtout des amines aliphatiques, l'efficacité de ce ligand dans ce type de couplage ayant été démontrée à plusieurs reprise.[47,48]

4.6 Couplages avec la diphénylamine

Enfin, des tentatives de couplage ont été réalisées entre le composé **15** et la diphénylamine (Schéma 49). La diphénylamine présente deux caractéristiques importantes qui font d'elle une amine peu réactive dans les couplages : c'est une arylamine secondaire et non activée, ce qui diminue considérablement sa nucléophilie par rapport aux autres arylamines précédemment utilisées dans les couplages (amines primaires) et rend plus difficile sa coordination avec le palladium. Un problème supplémentaire est posé par son fort encombrement stérique, responsable d'une diminution encore plus importante de sa réactivité. Nous avons donc tenté un couplage de Buchwald-Hartwig utilisant les conditions permettant le couplage d'anilines désactivées.



Conditions : bromothiophène **15** (1 éq.), diarylamine (1,2 éq.), $Pd(dba)_2$ (10 mol%), BINAP (10 mol%), Cs_2CO_3 (1,4 éq.), 115°C, toluène sec, sous argon.

Schéma 49

Malheureusement nous n'avons pas réussi à obtenir le produit de couplage. De fait, le problème majeur ici résulte certainement de l'encombrement stérique des réactifs de départ, le bromothiophène et l'amine étant tous les deux fortement encombrés.

Le système catalytique P^tBu_3 / $Pd(OAc)_2$ avait été utilisé avec succès par Watanabe et al. pour coupler des mono et dibromothiophènes avec différentes diarylamines,[56] démontrant que P^tBu_3, ligand phosphinique assez encombré et riche en électrons, permettait de réaliser des couplages impliquant des halogénothiophènes riches en électrons et des diarylamines volumineuses comme la diphénylamine.

47 (a) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 125.
48 M. S. Driver, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.
56 M. Watanabe, T. Yamamoto, N. Nishiyama *Chem. Comm.*, **2000**, 133.

Nous avons donc réalisé différents essais en utilisant P^tBu_3 comme ligand, mais ceci sans résultats quelles que soient les conditions (même avec des bases plus fortes telles que K_3PO_4 ou ^{t}BuONa) (Tableau 7).

Les thiophènes utilisés par Watanabe n'étaient toutefois que peu (ou pas) encombrés à la différence du thiophène **15** et il est probable que l'encombrement stérique de ce bromothiophène constitue une limitation à l'étape d'addition oxydante sur le complexe phosphine-palladium. Par ailleurs la présence de groupements électroattracteurs ester et nitrile sur ce bromothiophène diminue sa richesse en électrons, ce qui pourrait également être responsable d'une modification de réactivité vis à vis de ce complexe.

Tableau 7

Entrée	Système catalytique	Base	Observations
1	P^tBu_3 (6 mol%) $Pd(OAc)_2$ (3 mol%)	Cs_2CO_3	Réactifs de départ récupérés en fin de réaction
2	P^tBu_3 (10 mol%) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	Cs_2CO_3	
3	P^tBu_3 (6 mol%) $Pd(OAc)_2$ (3 mol%)	K_3PO_4	
4	P^tBu_3 (6 mol%) $Pd(OAc)_2$ (3 mol%)	^{t}BuONa	Saponification rapide de l'ester en acide, totalement insoluble

Conditions de couplage: 1,0 éq. de bromothiophène, 1,2 éq. d'amine (ajoutée en dernier), 1,4 éq. de base, 130°C, toluène sec, 21h, sous argon.

En conclusion, nous avons démontré que les thiophènes **14-16** réagissent dans des réactions d'amination palladocatalysées effectuées dans des conditions classiques, en utilisant le système catalytique $Pd(OAc)_2$ / BINAP et le Cs_2CO_3 comme base. Le couplage de ces thiophènes avec des arylamines moins activées voir désactivées est également possible à la condition d'utiliser des quantités de catalyseur plus importantes. Dans tous les cas, l'ajout de l'amine en dernier permet une nette augmentation du rendement (d'environ 20%). Par contre, les couplages avec des alkylamines ou des dialkylamines restent difficiles voir impossibles.

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication.[64]

64 A. Begouin, S. Hesse, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Synthesis* **2005**, 2373.

Chapitre 5

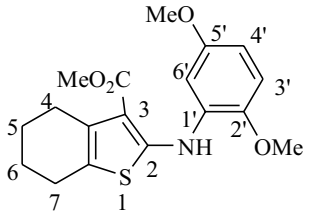
Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des alkyl- et arylamines : partie expérimentale

5.1 Couplages avec les arylamines activées

Mode opératoire

Dans un bicol de 25 ml séché à l'étuve sont placés, sous argon, le bromothiophène dans du toluène distillé (2 à 4 ml par mmol de bromothiophène), l'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), le BINAP racémique comme ligand (4 mol%), puis la base faible Cs_2CO_3 (1,4 éq.). La solution obtenue est ensuite chauffée à 115°C, sous agitation, pendant environ 5 minutes, de façon à permettre la formation du complexe de palladium. Puis l'amine (1,2 éq.) est ajoutée sous argon et la solution est ensuite chauffée à 115°C pendant 21h. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante le mélange réactionnel est dilué dans le THF puis filtré sur büchner. Le filtrat est concentré sous vide et après élimination des traces de toluène par ajout de méthanol, on obtient une huile qui est purifiée par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **2-(2',5'-Diméthoxyphényl)amino-3- carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (17)**



À partir du bromothiophène **14** (300 mg, 1,09 mmol), de la 2,5-diméthoxyaniline (200 mg, 1,31 mmol) et en utilisant le mélange 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **17** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (276 mg, 73%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes, pf 140-142°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,58-2,60 (m, 2H, CH_2); 2,76-2,79 (m, 2H, CH_2); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,91 (s, 3H, OCH_3); 6,45 (dd, J = 2,8 et 8,8 Hz, 1H, H4'); 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H, $H^{3'}$); 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H, $H^{6'}$); 10,55 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,7 (CH_2); 23,0 (CH_2); 24,3 (CH_2); 26,6 (CH_2); 50,7 (OCH_3); 55,5 (OCH_3); 56,4 (OCH_3); 102,4 (CH); 104,4 (CH); 107,0 (C); 110,9 (CH); 118,3 (C); 131,4 (C); 132,0 (C); 142,7 (C); 153,8 (C); 155,3

(C); 166,6 (CO_2Me).

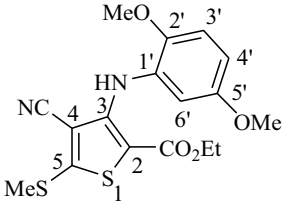
IR (nujol) : 3191 (NH), 1656 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{22}NO_4S$: M = 347,43 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 62,23; %H 6,09; %N 4,03; %S 9,23.

trouvée : %C 62,04; %H 6,20; %N 4,11; %S 9,34.

- **3-(2',5'-Diméthoxyphényl)amino-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (18)**



À partir du bromothiophène **15** (300 mg, 0,98 mmol), de la 2,5-diméthoxyaniline (180 mg, 1,18 mmol) et en utilisant le dichlorométhane CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **18** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (264 mg, 71%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 156-158°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,65 (s, 3H, SCH_3); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,70-6,85 (m, 3H, 3*ArH); 8,55 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,3 (CH_3); 17,2 (CH_3); 55,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 60,8 (OCH_2CH_3); 99,6 (C); 102,2 (C); 110,1 (CH); 110,3 (CH); 111,7 (CH); 112,3 (C); 128,4 (C); 146,8 (C); 150,8 (C); 153,2 (C); 159,9 (C); 162,8 (C).

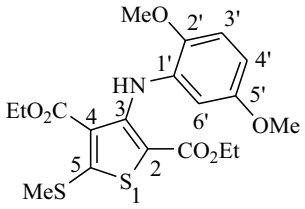
IR (nujol) : 3291 (NH), 2213 (CN), 1658 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$: M = 378,47 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 53,95; %H 4,79; %N 7,40; %S 16,95.

trouvée : %C 53,97; %H 5,10; %N 7,41; %S 16,60.

- **3-(2',5'-Diméthoxyphényl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (19)**



À partir du bromothiophène **16** (150 mg, 0,43 mmol), de la 2,5-diméthoxyaniline (78 mg, 0,41 mmol) et en utilisant le dichlorométhane CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **19** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (121 mg, 67%). La recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 116-118°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,60 (s, 3H, SCH_3); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,42 (dd, J = 2,8 et 8,8 Hz, 1H, $H^{4'}$); 6,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H, $H^{6'}$); 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H, $H^{3'}$); 8,66 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,6 (CH_3); 14,2 (CH_3); 18,0 (CH_3); 55,7 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 60,7 (OCH_2CH_3); 61,0 (OCH_2CH_3); 102,6 (CH); 106,2 (CH); 107,2 (C); 111,6 (CH); 119,4 (C); 133,4 (C); 143,6 (C); 147,4 (C); 153,8 (C); 158,1 (C); 162,2 (CO_2Et); 163,0 (CO_2Et).

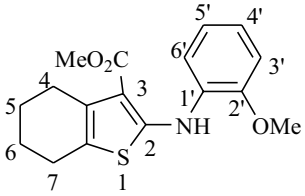
IR (nujol) : 3328 (NH), 1699 (C=O), 1673 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{23}NO_6S_2$: M = 425,52 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 53,63; %H 5,45; %N 3,29; %S 15,07.

trouvée : %C 53,90; %H 5,53; %N 3,10; %S 15,30.

- **2-(2'-Méthoxyphényl)amino-3- carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (20)**



À partir du bromothiophène **14** (300 mg, 1,09 mmol), de l'o-anisidine (161 mg, 1,31 mmol) et en utilisant le mélange 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **20** a été obtenu sous la

forme d'un solide jaune (225 mg, 65%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 113-115°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,79- 1,81 (m, 4H, 2*CH_2); 2,59-2,61 (m, 2H, CH_2); 2,76-2,78 (m, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 6,92-6,99 (m, 3H, 3*Ar-H); 7,55-7,56 (m, 1H, Ar-H); 10,48 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : 22,8 (CH_2); 23,2 (CH_2); 24,5 (CH_2); 26,7 (CH_2); 50,8 (OCH_3); 55,9 (OCH_3); 106,8 (C); 110,4 (CH); 115,2 (CH); 118,0 (C); 120,7 (CH); 122,3 (CH); 130,8 (C); 132,1 (C); 148,6 (C); 156,2 (C); 166,9 (CO_2Me).

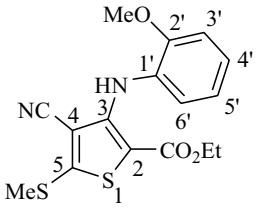
IR (nujol) : 3197 (NH), 1663 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{19}NO_3S$: M = 317,40 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 64,33; %H 6,03; %N 4,41; %S 10,10.

trouvée : %C 64,01; %H 5,94; %N 4,45; %S 10,23.

- **3-(2'-Méthoxyphényl)amino-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (21)**



À partir du bromothiophène **15** (300 mg, 0,98 mmol), de l'o-anisidine (145 mg, 1,18 mmol) et en utilisant le dichlorométhane CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **21** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (236 mg, 69%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 128-130°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,65 (s, 3H, SCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,92-6,98 (m, 2H, 2*ArH); 7,17-7,20 (m, 2H, 2*Ar-H); 8,55 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,44 (CH_3); 17,31 (CH_3); 55,54 (OCH_3); 60,75 (OCH_2CH_3); 99,52 (C); 101,49 (C); 111,07 (CH); 112,25 (C); 120,29 (CH); 124,41 (CH); 126,64 (CH); 127,73 (C); 151,52 (C); 153,18 (C); 159,82 (C); 162,94 (C).

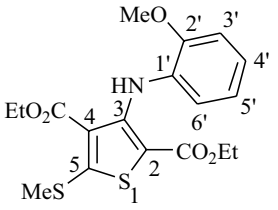
IR (nujol) : 3293 (NH), 2211 (CN), 1650 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{16}N_2O_3S_2$: M = 348,44 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 55,15; %H 4,63; %N 8,04; %S 18,41.

trouvée : %C 54,75; %H 4,81; %N 7,92; %S 18,91.

- **3-(2'-Méthoxyphényl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (22)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), de l'o-anisidine (125 mg, 1,02 mmol) et en utilisant le dichlorométhane CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **22** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (193 mg, 65%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes, pf 105-106°C.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,59 (s, 3H, SCH_3); 3,90 (s, 3H, OCH_3); 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,73-6,80 (m, 1H, ArH); 6,86-6,91 (m, 3H, 3*ArH); 8,67 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,55 (CH_3); 14,23 (CH_3); 17,12 (CH_3); 55,68 (OCH_3); 60,66 (OCH_2CH_3); 60,96 (OCH_2CH_3); 106,78 (C); 110,63 (CH); 116,00 (CH); 119,39 (C); 120,34 (CH); 121,97 (CH); 132,69 (C); 148,01 (C); 149,57 (C); 158,30 (C); 162,37 (CO_2Et); 163,13 (CO_2Et).

IR (nujol) : 3324 (NH), 1686 (C=O), 1671 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{21}NO_5S_2$: M = 348,44 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 54,66; %H 5,35; %N 3,54; %S 16,22.

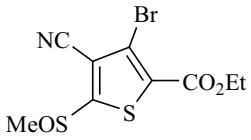
trouvée : %C 54,59; %H 5,57; %N 3,50; %S 16,42.

5.2 Synthèse des 5-méthylsulfinyl et 5-méthylsulfonylbromothiophènes

Mode opératoire

Le bromothiophène **15** (712 mg, 2 mmol) est ajouté à une suspension de 2g d'alumine humide* et d'oxone (3 éq., 3,70g, 6 mmol) maintenue sous une vigoureuse agitation dans le chloroforme (environ 10 ml). La solution est chauffée à reflux et suivie par CCM jusqu'à ce que l'on n'observe plus de produit de départ. Au bout de 20h, la solution est ramenée à température ambiante, filtrée et les solides sont lavés avec du chloroforme. Après évaporation du solvant, on récupère un solide blanc qui est purifié par chromatographie sur colonne, en utilisant CH_2Cl_2 comme éluant.

- **3-Bromo-2-carbéthoxy-4-cyano-5-méthylsulfinylthiophène (23)**



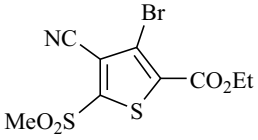
Le sulfoxyde **23** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (280 mg, 43%). La recristallisation dans l'isopropanol donne des cristaux jaunes, pf 140-142°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 3,09 (s, 3H, $SOCH_3$); 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,1 (OCH_2CH_3); 44,2 ($SOCH_3$); 62,8 (OCH_2CH_3); 110,8 (C); 112,6 (C); 118,8 (C); 134,1 (C); 158,60 (C); 165,8 (C).

GCMS pour $C_9H_8BrNO_3S_2$: M calculée = 322,20 g.mol^{-1}; trouvée = 321(52%); 323(54%).

- **3-Bromo-2-carbéthoxy-4-cyano-5-méthylsulfonylthiophène (24)**



La sulfone **24** est obtenue sous la forme d'un solide jaune (225 mg, 33%). La recristallisation dans l'isopropanol donne des cristaux incolores, pf 160-162°C.

---

*L'alumine humide est préparée par addition d'eau à l'alumine (1 ml d'eau pour 5g d'alumine); l'ensemble est maintenu sous agitation jusqu'à ce qu'une poudre homogène soit obtenue.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 3,38 (s, 3H, SO_2CH_3); 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,9 (OCH_2CH_3); 44,4 (SO_2CH_3); 63,1 (OCH_2CH_3); 110,2 (C); 117,7 (C); 119,5 (C); 134,1 (C); 152,8 (C); 158,2 (C).

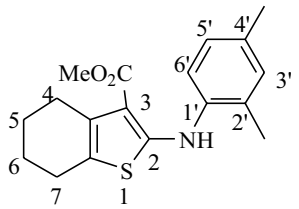
GCMS pour $C_9H_8BrNO_4S_2$: M calculée = 338,20 g.mol^{-1}; trouvée = 337 (21%); 339 (23%).

5.3 Couplages avec des arylamines peu ou pas activées

Mode opératoire

Identique au protocole utilisé pour le couplage des anilines activées mais on utilise des quantités plus importantes de catalyseurs : $Pd(dba)_2$ (10 mol%) et BINAP rac.(10 mol%).

- **2-(2',4'-Diméylphényl)amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (25)**



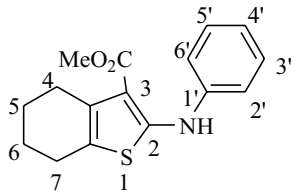
À partir du bromothiophène **14** (300 mg, 1,09 mmol), de la 2,4-diméthylaniline (159 mg, 1,31 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **25** a été obtenu sous la forme d'un solide ocre (112 mg, 31%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 95-97°C.

Ce composé se dégrade rapidement lorsqu'il est placé à température ambiante.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,77-1,79 (m, 4H, 2*CH_2); 2,32 (s, 6H, 2*CH_3); 2,53-2,54 (m, 2H, CH_2); 2,74-2,76 (m, 2H, CH_2); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 7,02-7,06 (m, 2H, 2*ArH); 7,42-7,43 (m, 1H, ArH); 9,79 (s, 1H, NH).

À partir du bromothiophène **14** (300 mg, 1,09 mmol), de l'aniline (122 mg, 1,31 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **26** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (103 mg, 33%).

- **2-(Phényl)amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (26)**

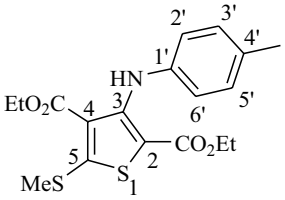


La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 122-124°C.

Ce composé se dégrade rapidement lorsqu'il est placé à température ambiante.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,55-2,59 (m, 2H, CH_2); 2,73-2,77 (m, 2H, CH_2); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 7,01-7,04 (m, 1H, ArH); 7,29-7,38 (m, 2H, 2*ArH); 7,46-7,49 (m, 1H, ArH); 7,63-7,71 (m, 1H, ArH); 10,16 (s, 1H, NH).

- **3-(*p*-Tolyl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (27)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), de la p-toluidine (109 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **27** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (206 mg, 64%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 136-138°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ δ 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,27 (s, 3H, $ArCH_3$); 2,60 (s, 3H, SCH_3); 3,92 (q, J = 7,3 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2*ArH); 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2*ArH); 8,73 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,0 (CH_3); 14,5 (CH_3); 17,1 (CH_3); 20,9 (CH_3); 60,6 (OCH_2CH_3); 60,9

(OCH_2CH_3); 105,2 (C); 118,7 (2*CH); 119,1 (C); 129,9 (2*CH); 132,0 (C); 141,0 (C); 149,5 (C); 158,0 (C); 162,7 (CO_2Et); 163,2 (CO_2Et).

IR (nujol) : 3297 (NH), 1687 (C=O), 1659 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{21}NO_4S_2$: M = 379,49 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 56,97; %H 5,58; %N 3,69; %S 16,90.

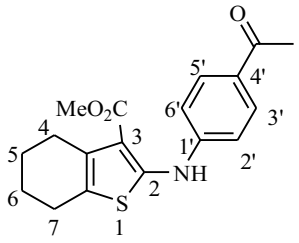
trouvée : %C 57,20; %H 5,70; %N 3,68; %S 16,50.

5.4 Couplages avec des arylamines désactivées

Mode opératoire

Identique au protocole utilisé pour les arylamines peu ou pas activées.

- **2-(*p*-Acétylphényl)amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (28)**

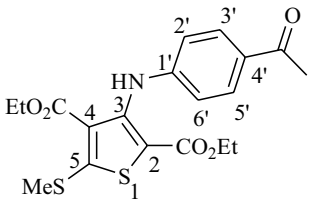


À partir du bromothiophène **14** (300 mg, 1,09 mmol), de la p-aminoacétophénone (177 mg, 1,31 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 100% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **28** a été obtenu sous la forme d'un solide orange (99 mg, 30%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux oranges, pf 163-165°C.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,59 (s, 3H, $COCH_3$); 1,80- 1,82 (m, 4H, 2*CH_2); 2,61-2,63 (m, 2H, CH_2); 2,75-2,77 (m, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 2*Ar-H); 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 2*Ar-H); 10,63 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,7 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,5 (CH_2); 26,2 (CH_3); 26,7 (CH_2); 51,1 (OCH_3); 108,6 (C); 116,1 (2*CH); 120,0 (C); 130,3 (2*CH); 130,5 (C); 132,2 (C); 144,9 (C); 154,3 (C); 167,2 (CO_2Me); 196,3 (*C*OMe).

- **3-(*p*-Acétylphényl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (29)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), de la p-aminoacétophénone (138 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **29** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (163 mg, 47%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 136-138°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,51 (s, 3H, CH_3); 2,60 (s, 3H, CH_3); 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,93 (dd, J = 1,7 et 7,8 Hz, 2H, 2*ArH); 7,83 (dd, J = 1,7 et 7,8 Hz, 2H, 2*ArH); 8,87 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,7 (CH_3); 14,1 (CH_3); 17,1 (CH_3); 26,2 (CH_3); 60,9 (OCH_2CH_3); 61,1 (OCH_2CH_3); 108,8 (C); 116,5 (2*CH); 119,0 (C); 129,7 (2*CH); 130,6 (C); 146,6 (C); 147,7 (C); 159,0 (C); 161,8 (CO_2Et); 162,9 (CO_2Et); 196,4 (*C*OMe).

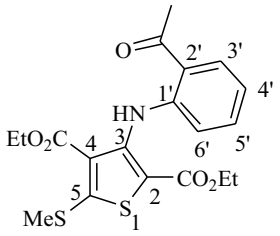
IR (nujol) : 3364 (NH), 1707 (C=O), 1689 (C=O), 1657 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{21}NO_5S_2$: M = 407,50 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 56,00; %H 5,19; %N 3,44; %S 15,74.

trouvée : %C 55,70; %H 5,37; %N 3,34; %S 15,74.

- **3-(*o*-Acétylphényl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (30)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), de l'o-aminoacétophénone (138 mg, 1,02 mmol) et en utilisant

un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **30** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (156 mg, 45%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 138-140°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,62 (s, 3H, CH_3); 2,65 (s, 3H, CH_3); 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,80-6,86 (m, 1H, ArH); 6,94 (dd, J = 1,3 et 7,3 Hz, 1H, ArH); 7,22-7,29 (m, 1H, ArH); 7,80 (dd, J = 1,3 et 7,3 Hz, 1H, ArH); 11,25 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,7 (CH_3); 14,1 (CH_3); 17,1 (CH_3); 28,2 (CH_3); 60,9 (OCH_2CH_3); 61,0 (OCH_2CH_3); 112,7 (C); 115,6 (CH); 118,5 (CH); 120,9 (C); 121,2 (C); 131,5 (CH); 133,5 (CH); 144,4 (C); 145,7 (C); 158,2 (C); 161,2 (CO_2Et); 162,8 (CO_2Et); 200,5 (COMe).

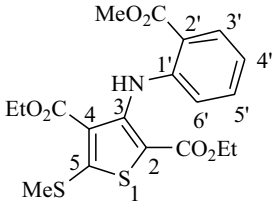
IR (nujol) : 3257 (NH), 1698 (C=O), 1687 (C=O), 1648 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{21}NO_5S_2$: M = 407,50 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 56,00; %H 5,19; %N 3,44; %S 15,74.

trouvée : %C 56,06; %H 5,40; %N 3,57; %S 15,56.

- **3-(*o*-Carbométhoxyphényl)amino-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (31)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), du 2-aminobenzoate de méthyle (154 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **31** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (130 mg, 36%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 114-116°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,61 (s, 3H, CH_3); 3,93 (s, 3H, CH_3); 3,93-4,12 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,80-6,86 (m,

1H, ArH); 6,94-6,97 (m, 1H, ArH); 7,25-7,29 (m, 1H, ArH); 7,91-7,94 (m, 1H, ArH); 10,61 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,7 (CH_3); 14,20 (CH_3); 17,2 (CH_3); 52,0 (OCH_3); 60,9 (OCH_2CH_3); 61,0 (OCH_2CH_3); 111,2 (C); 114,8 (C); 115,6 (CH); 119,3 (CH); 120,5 (C); 131,2 (CH); 133,1 (CH); 145,2 (C); 146,0 (C); 158,3 (C); 161,6 (C); 162,9 (C); 167,9 (C).

IR (nujol) : 3304 (NH), 1702 (C=O), 1682 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{21}NO_6S_2$: M = 423,50 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 53,88; %H 5,00; %N 3,31; %S 15,14.

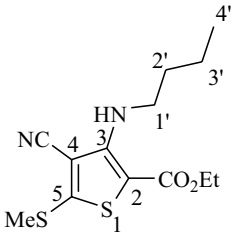
trouvée : %C 53,94; %H 5,24; %N 3,42; %S 14,60.

5.5 Couplages avec la butylamine et l'acétamide

Mode opératoire

Identique au protocole utilisé pour les arylamines peu ou pas activées.

- **3-(Butyl)amino-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (32)**



À partir du bromothiophène **15** (300 mg, 0,98 mmol), de la butylamine (86 mg, 1,18 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **32** a été obtenu sous la forme d'un solide beige (135 mg, 46%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux beiges, pf 84-86°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3); 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,40-1,49 (m, 2H, CH_2); 1,59-1,70 (m, 2H, CH_2); 2,64 (s, 3H, SCH_3); 3,65 (dt, J = 7,2 et 7,2 Hz, 2H, $NHCH_2C_3H_7$); 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 7,18 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 13,7 (CH_3); 14,5 (CH_3); 17,2 (CH_3); 19,7 (CH_2); 32,6 (CH_2); 44,1 (CH_2); 60,3 (OCH_2CH_3);96,4 (C); 96,8 (C); 114,45 (C); 155,2 (C); 161,0 (C); 163,3 (C).

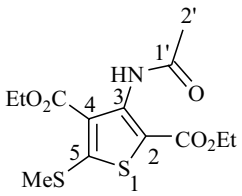
IR (nujol) : 3331 (NH), 2207 (CN), 1651 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{18}N_2O_2S_2$: M = 298,42 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 52,32; %H 6,08; %N 9,39; %S 21,49.

trouvée : %C 52,05; %H 5,84; %N 9,35; %S 21,91.

- **3-Acétamido-2,4-dicarbéthoxy-5-(méthylsulfanyl)thiophène (33)**



À partir du bromothiophène **16** (300 mg, 0,85 mmol), de l'acétamide (60 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 70% cyclohexane / 30% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **33** a été obtenu sous la forme d'un solide beige (79 mg, 28%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux beiges, pf 142-144°C.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 6H, 2*$CO_2CH_2CH_3$); 2,19 (s, 3H, $COCH_3$); 2,58 (s, 3H, SCH_3); 4,33 (2q, J = 7,1 Hz, 4H, 2*$CO_2CH_2CH_3$); 9,37 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,2 (CH_3); 14,3 (CH_3); 17,5 (CH_3); 24,0 (CH_3); 61,2 (OCH_2CH_3); 61,2 (OCH_2CH_3); 113,0 (C); 122,4 (C); 141,3 (C); 154,8 (C); 162,0 (C); 163,0 (C); 167,9 (C).

IR (nujol) : 3288 (NH), 1715 (C=O), 1695 (C=O), 1681 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{17}NO_5S_2$: M = 331,41 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 47,11; %H 5,17; %N 4,23; %S 19,35.

trouvée : %C 47,10; %H 5,38; %N 4,32; %S 18,75.

Chapitre 6

Cyclisation des diarylamines obtenues

Nous avons ensuite voulu étudier les possibilités de cyclisation des diarylamines précédemment obtenues afin d'obtenir des composés polycycliques en utilisant le groupement ester disponible en position 2 ou 3 des thiophènes. Diverses méthodes ont été envisagées afin d'obtenir soit des composés de type lactone, en utilisant le tribromoborane comme réactif, soit des composés de type thiénopyridine par réaction d'acylation intramoléculaire suivant Friedel-Crafts.

6.1 Utilisation du tribromoborane BBr_3

6.1.1 Généralités sur BBr_3

BBr_3 est un acide de Lewis très puissant utilisé pour la déprotection des groupes OH et NH. Il est capable de se coordiner sur l'oxygène des fonctions éther ou ester et favorise ainsi le clivage des liaisons C-O de ces fonctions pour former des bromures d'alkyle et des alkoxyboranes ou alcoxycarbonylboranes. Ces derniers sont hydrolysés au cours du traitement de la réaction pour former les alcools ou les acides correspondants.[65]

Le clivage de dialkyléthers mixtes se fait sur la liaison C-O la plus encombrée. Ainsi les éthers méthyliques d'alcools secondaires ou tertiaires donnent du méthanol et des bromures d'alkyle secondaires ou tertiaires.

BBr_3 est très utilisé avec les alkyl(aryl)éthers car la liaison C-O de ces derniers est clivée de façon à ne donner que ArOH et des bromures d'alkyle. Ainsi BBr_3 a souvent été utilisé pour déméthyler les groupements méthoxy portés par des cycles aromatiques[66] comme par exemple dans l'étape finale de la synthèse d'une mycotoxine, la zéaralénone (Schéma 50).[67]

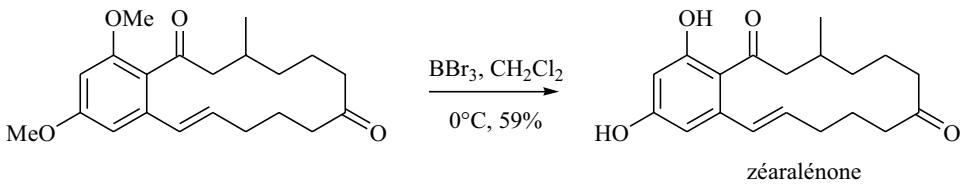


Schéma 50

65 J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.
66 (a) F. L. Benton, L. E. Dillon *J. Am. Chem. Soc*. **1942**, 64, 1128. (b) D. L. Manson, O. C. Musgrave *J. Chem. Soc.* **1963**, 1011. (c) J. M. Blatchly, D. V. Gardner, J. F. W. McOmie and M. L. Watts *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1545.
67 (a) I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökés, J. H. Fried, A. T. Cross *J. Org. Chem* **1968**, *33*, 4176. (b) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler Tetrahedron **1968**, *24*, 2443.

Dans le cas de composés polyalcoxylés, la déprotection sélective d'un seul groupement alcoxy peut parfois être favorisée (Schéma 51),[68] mais dans ce cas l'utilisation de BBr_3 conduit très souvent à des clivages C-O non désirés.

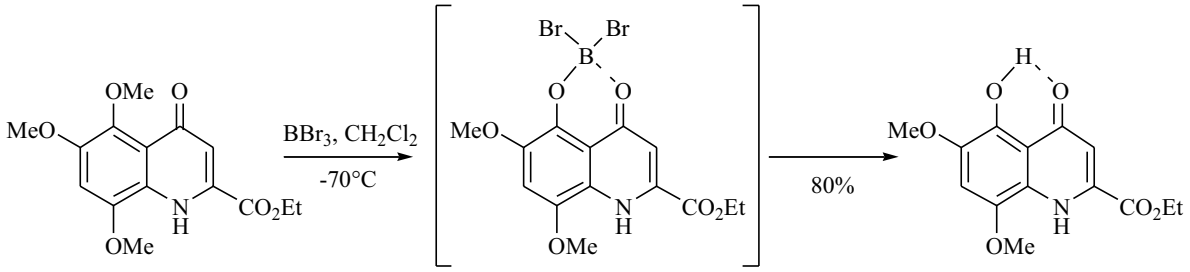


Schéma 51

Pour un clivage complet, il est nécessaire d'utiliser 1 équivalent de BBr_3 pour chaque fonction éther et chaque groupement fonctionnel susceptible de se comporter comme une base de Lewis.

La déprotection d'un groupement méthoxy sur des molécules comportant des fonctions esters peut parfois être suivie d'une réaction de lactonisation spontanée. Ce phénomène a été observé par exemple dans la synthèse de composés comme la vernolépine et la vernoménine[69] (Schéma 52), ou dans celles de dérivés de type coumarine.[70]

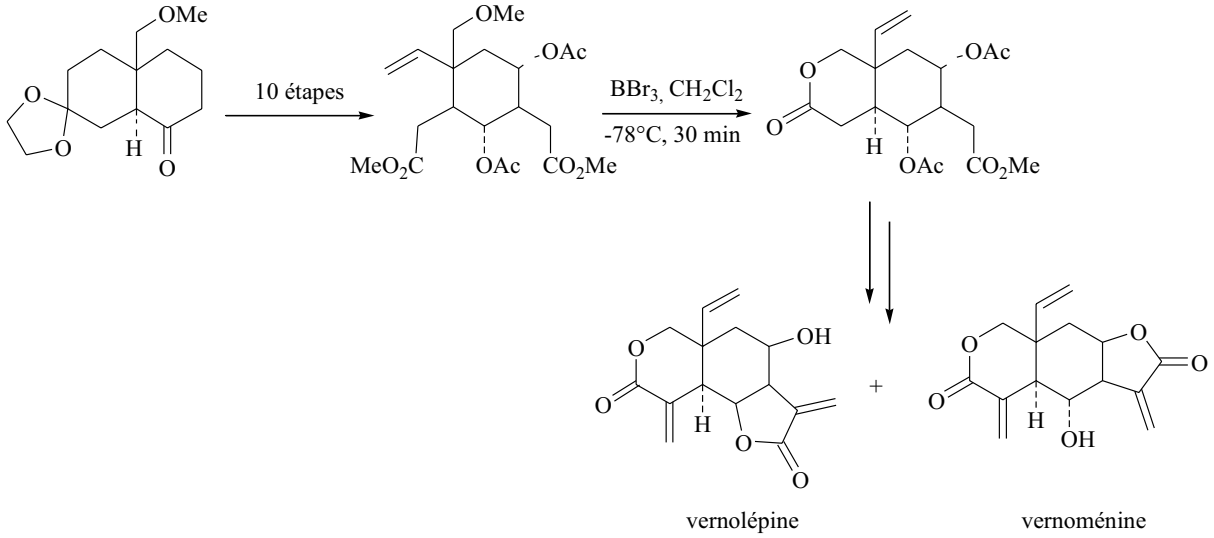


Schéma 52

68 W. Schäffer, B. Franck Chem. Ber. **1966**, *99*, 160.

69 P. A. Grieco, M. Nishizawa, S. D. Burke, N. Marinovic *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 1612.

70 H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3849.

6.1.2 Résultats et discussion

Tous les thiophènes que nous avons utilisés dans les couplages sont porteurs d'au moins une fonction ester. De plus, certaines des diarylamines obtenues par amination palladocatalysée de ces thiophènes présentent des groupements méthoxy sur le cycle benzénique (diarylamines **17**-**22**).

Nous avons donc voulu savoir si, dans ce cas, une lactonisation intramoléculaire pouvait avoir lieu en présence de BBr_3, tout en ayant conscience que la formation d'un cycle à 7 chaînons est parfois assez difficile (Schéma 53).

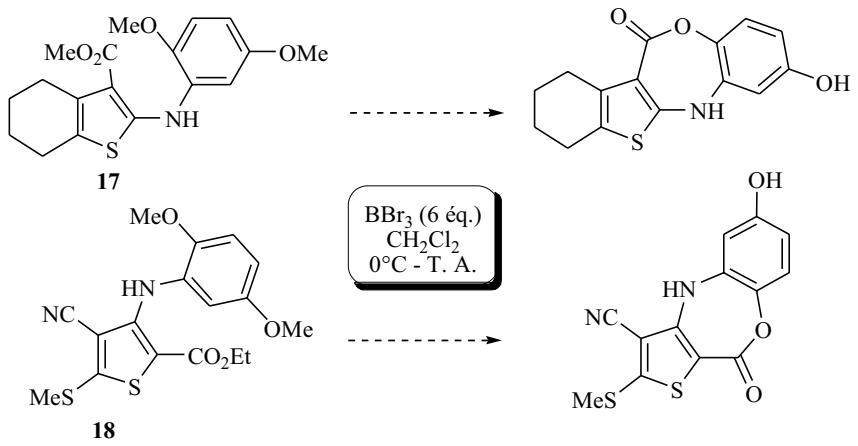


Schéma 53

Comme nous l'avons dit plus haut, il est nécessaire d'utiliser 1 équivalent de BBr_3 pour chaque fonction susceptible de se comporter comme une base de Lewis. Ces réactions ont tout d'abord été réalisées avec 6 équivalents de BBr_3 (nous avons pris comme référence le composé **18** et nous avons utilisé 1 équivalent pour chacune des deux fonctions méthoxy, 1 équivalent par atome de soufre, 1 pour l'amine et 1 pour la fonction ester) dans le dichlorométhane à 0°C, puis à température ambiante. Par la suite, des conditions plus dures que celles généralement décrites dans la littérature ont également été testées en utilisant un très large excès de BBr_3 à reflux du dichlorométhane pendant 24h.

Dans le cas du traitement de la diarylamine **17** par BBr_3, nous avons obtenu en fin de réaction un mélange constitué de produits de dégradation et d'une partie du réactif de départ. Lors du traitement de la diarylamine **18** par BBr_3 nous obtenons un mélange de composés : le réactif de départ en quantité minoritaire, et un mélange de composés non cyclisés (le spectre RMN ^1H montre la présence des groupements esters éthyliques). Mais nous n'avons pas réussi à isoler ces derniers car leur rapport frontal est trop proche pour qu'ils soient purifiés par colonne chromatographique.

L'échec de ces essais est certainement dû au trop grand nombre de sites réactifs, ce qui conduit à la formation de plusieurs produits difficilement isolables.

6.2 Cyclisation par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire

Les réactions de Friedel-Crafts sont des réactions chimiques de type substitution électrophile aromatique au cours desquelles un cycle benzènique est alkylé ou acylé. Celles-ci ont été developpées en 1877 par le chimiste français Charles Friedel et son partenaire américain James Crafts.

Nous avons tenté de réaliser des Friedel-Crafts intramoléculaires sur certaines de nos diarylamines obtenues. Tous les essais que nous avons réalisés l'ont été sur des diarylamines présentant un groupement aryle suffisamment activé par la présence de groupements électrodonneurs (arylamines **17**-**22**) ce qui les rend susceptibles de se cycliser facilement. Nous avons dans un premier temps tenter de réaliser la cyclisation direct des diarylamines en utilisant des réactifs acides : nous avons ainsi testé le PPA et l'acide méthanesulfonique.

6.2.1 Utilisation de l'acide polyphosphorique

a) Introduction et généralités

L'acide polyphosphorique (PPA) est un acide minéral modérément fort surtout caractérisé par un puissant caractère déshydratant. Il peut être très facilement synthétisé en laboratoire à partir d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique à 200°C.[71] Il est souvent utilisé pour effectuer des acylations inter et intramoléculaires ou des réarrangements acidocatalysés comme les réarrangements de Wagner-Meerwein des alcools secondaires et tertiaires.

Ainsi entre 1950, date a laquelle a été publiée la première utilisation du PPA dans une réaction d'acylation,[72] et 1957, date à laquelle est parue la publication de Popp et McEwen,[73] environ 200 réactions d'acylation intermoléculaire ont été décrites. Depuis, ce réactif est classiquement utilisé dans les synthèses de dérivés de type indanones[74], tétralones[75] et benzosubérones[76] à partir d'acides carboxyliques[77] ou d'esters[78] (Schéma 54).

---

71 R. C. Gilmore, Jr., W. J. Horton *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, 73, 1411.
72 (a) H. R. Snyder, F. X. Werber *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, 72, 2962. (b) H. R. Snyder, F. X. Werber *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, 72, 2965.
73 F. D. Popp, W. E. McEwen *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321.
74 R. C. Gilmore, Jr. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, 73, 5879.
75 J. Koo *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, 75, 1891.
76 W. J. Horton, F. E. Walker *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, 74, 758.
77 Z. Horii, K. Ninomiya, Y. Tamura *Yakugaku Zasshi* **1956**, *76*, 163.
78 J. Zhang, R. L. Hertzler, E. M. Holt, T. Vickstrom, E. J. Eisenbraum *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 4176.

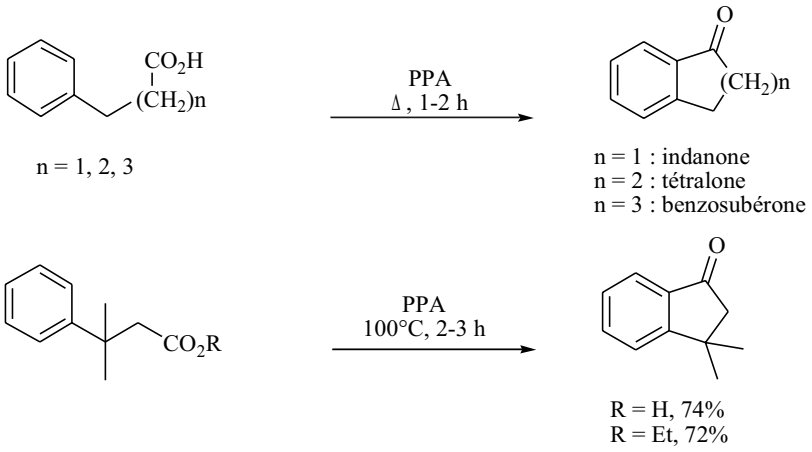


Schéma 54

b) Résultats et discussion

La cyclisation directe des composés **17** et **18** a été tentée en présence de PPA en très large excès (environ 30 équivalents par rapport au composé à cycliser) à reflux du toluène (Schéma 55).

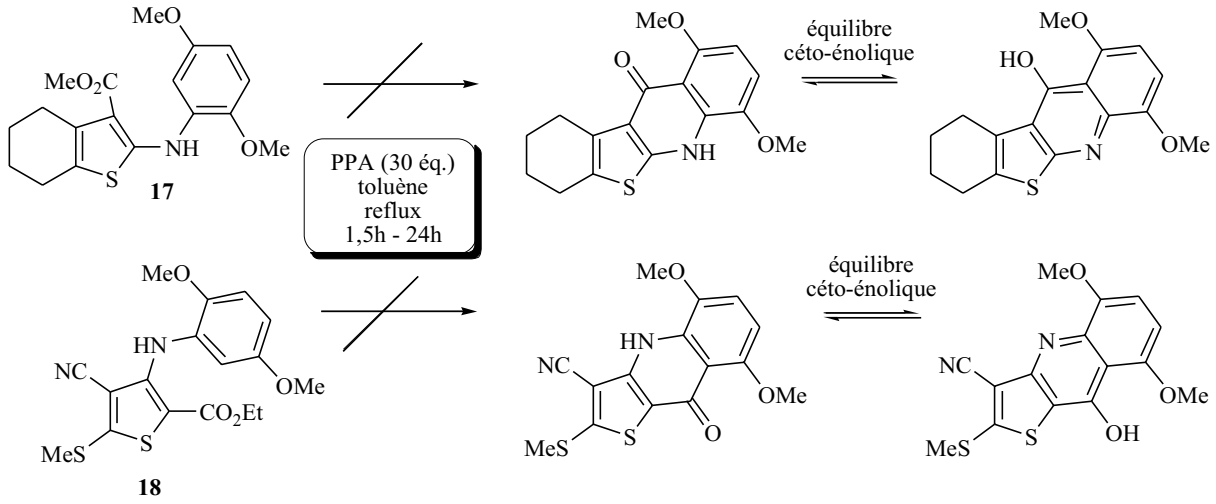


Schéma 55

Toutefois dans les deux cas cette cyclisation a échoué. Le traitement du composé **18** par le PPA n'a permis d'obtenir que l'acide correspondant et des produits de dégradation. En ce qui concerne le composé **17**, nous l'avons récupéré presque intégralement même après 24h de traitement, ce qui semblerait témoigner d'une grande stabilité de ce composé.

Nous avons donc décidé de tester l'efficacité d'un acide un peu plus fort que le PPA : l'acide méthanesulfonique.

6.2.2 Avec l'acide méthanesulfonique

Les acides méthanesulfonique et trifluorométhanesulfonique peuvent être utilisés comme agent de cyclocondensation. Des réactions de cyclisation ont ainsi été décrites avec $MeSO_3H$, par exemple dans le cadre de la synthèse des 1-indanone et 1-tétralone par cyclisation des acides 3-arylpropanoïque et 4-arylbutanoïque[79] (Schéma 56).

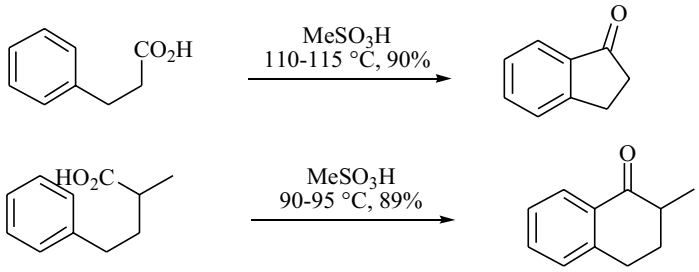


Schéma 56

Par ailleurs, la synthèse de composés polycycliques par double cyclisation intramoléculaire de diesters présentant une fonction amine sur une position voisine de chaque ester a également été réalisée (Schéma 57) et fait par ailleurs l'objet d'un brevet.[80]

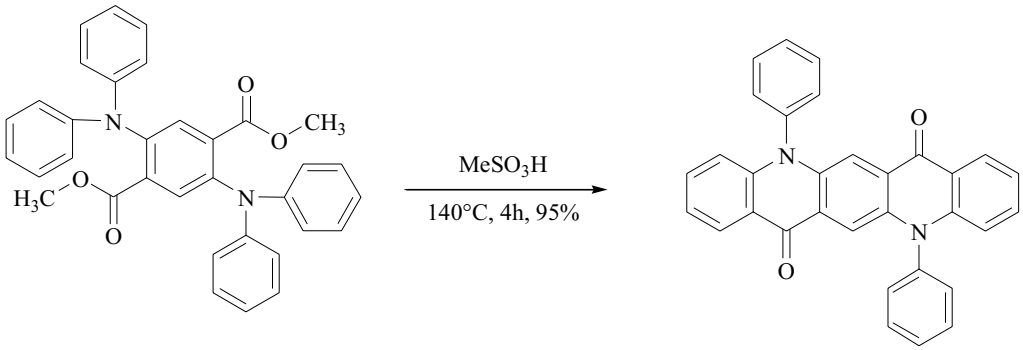


Schéma 57

Ces systèmes sont similaires aux diarylamines que nous avons synthétisées dans les réactions de couplage et nous avons donc décidé d'utiliser cette méthode pour réaliser la cyclisation de certaines de ces diarylamines.

Différents essais de cyclisation ont été menés sur les diarylamines **17**, **20** et **22** avec l'acide méthane sulfonique (Schéma 58).

79 V. Premasagar, V. A. Palaniswamy, E. J. Eisenbraum *J. Org. Chem* **1981**, *46*, 2974.
80 L. Cosimbesco, J. Shi, *USPatent N° 20040002605 A1*.

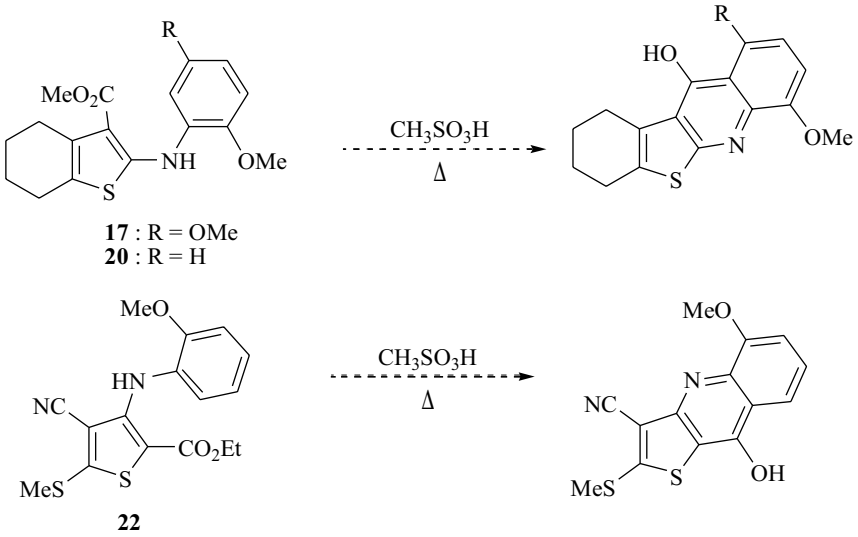
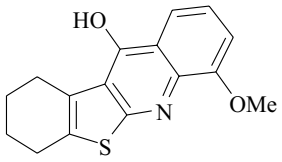
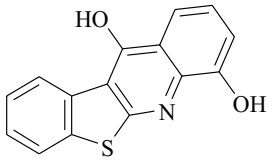


Schéma 58

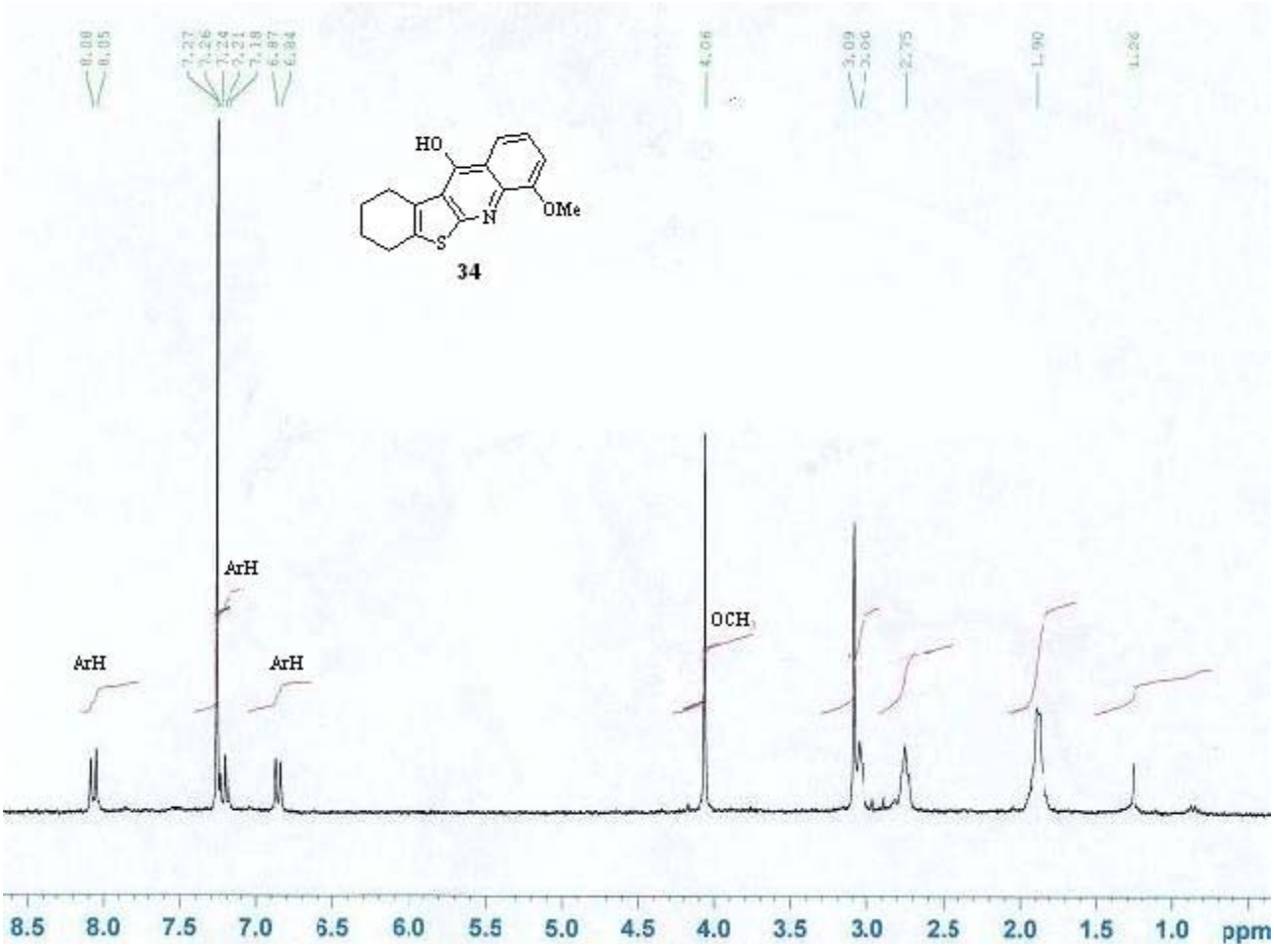
Tableau 8

Entrée	Arylamine	Température	Temps de réaction	Composés obtenus
1	**17**	140°C	4h	Réactif de départ
2		180°C	5h	
3		220°C	4h à 17h	
4	**20**	140°C	17h	Récupération de l'arylamine **17**
5		180°C	45 min	 **34**
6		220°C	2,5h	Mélange de composés
7		220°C	4h	 **35**
8		220°C	nuit	Abondant précipité brun-noir insoluble (pas de caractérisation possible)
9	**22**	220°C	7h	Mélange de composés
10		140°C	4h	

Les diarylamines ont été chauffées dans l'acide méthanesulfonique, utilisé comme solvant, et les composés formés sont récupérés par filtration après hydrolyse de l'acide méthanesulfonique en excès. Les différentes réactions testées sont décrites dans le Tableau 8.

Seules les réactions avec la diarylamine **20** nous ont permis d'obtenir des composés issus d'une réaction de cyclisation intramoléculaire (entrées 4-8). Cette réaction s'avère être très dépendante de la température d'une part, et de la durée de chauffage d'autre part. En effet, lorsque la solution est chauffée à 140°C (entrée 4) aucun composé n'est obtenu, même après 17h de chauffage, et le réactif de départ est récupéré en fin de réaction. Il faut chauffer à 180°C au moins pour observer la formation du produit **34** en 45 minutes de chauffage (entrée 5).

La RMN du proton de ce composé a été réalisée dans $CDCl_3$. L'étude de ce spectre permet de confirmer qu'une réaction de cyclisation a bien eu lieu : en effet on observe trois signaux entre 6,5 et 8,5 ppm, intégrant chacun pour 1 hydrogène, qui peuvent être attribués aux 3 protons aromatiques attendus après cyclisation, par contre aucun signal attribuable aux protons de l'ester méthylique n'est observé (le signal observé à 4,06 ppm est celui du méthoxy porté sur le cycle aromatique). L'absence de l'ester et la présence de seulement 3 protons aromatiques (contre 4 pour le réactif de départ) démontre que le composé obtenu est bien cyclisé.



Deux possibilités peuvent être envisagées quant à la structure du produit cyclisé obtenu : en effet, ce composé peut se présenter sous une forme énolique ou cétonique (Schéma 59).

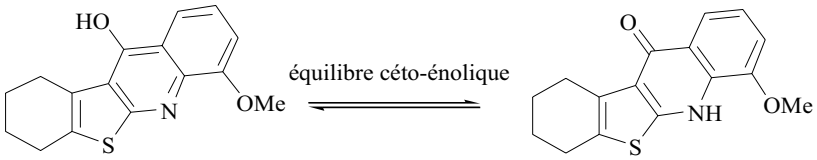


Schéma 59

L'analyse des spectres RMN ^{1}H et IR nous permet de savoir dans quel sens est déplacé cet équilibre. En effet, sur le spectre RMN ^{1}H aucun signal susceptible d'être attribué à l'hydrogène d'une amine primaire n'est observé (ce signal est habituellement observable sous forme d'un singulet large, déblindé entre 10 et 11 ppm pour nos composés). Par contre, le spectre infra-rouge présente à 3403 cm^{-1} une bande très large et très intense qui correspond à une liaison O-H. Ces observations montrent que le composé **34** est présent sous la forme énolique A.

En augmentant encore la température de chauffage nous avons obtenu un autre composé, cette fois totalement aromatisé, le composé tétracyclique **35.** Par ailleurs, le spectre RMN ^{1}H de ce composé ne présente plus aucun signal attribuable aux protons du méthoxy. L'augmentation de la température permettrait de réaliser une déhydrogénation et une O-déméthylation en même temps que la réaction de cyclisation intramoléculaire. L'acide méthanesulfonique est en effet susceptible d'effectuer ce type de réaction. Il a ainsi déjà été utilisé à la place du tribromoborane pour effectuer une O-déméthylation de dérivés de l'opium, en présence de méthionine.[81]

Le temps de réaction utilisé influe de façon importante sur les produits de réaction obtenus : ainsi, si le composé **35** est obtenu après environ 4h de chauffage (entrée 7), l'utilisation d'un temps de chauffage plus faible, de 2,5h, aboutit à la formation d'un mélange de composés assez complexe, constitué en partie des produits **34** et **35** (entrée 6). La complexité de ce mélange est certainement dû au fait que les trois réactions de déméthylation, de déhydrogénation et de cyclisation ont lieu simultanément. Par contre, un chauffage prolongé ne permet d'isoler ni l'un ni l'autre produit : au bout d'une nuit de chauffage nous avons obtenu un abondant précipité noir que nous n'avons pas réussi à caractériser du fait d'un problème de solubilité (entrée 8). Il semblerait donc que dans les conditions utilisées (milieu fortement acide et température de chauffage élevée) nos composés finissent par subir une décomposition totale lorsque le temps de chauffage est trop long.

81 J. -D. Andre, J. -R. Dormoy, A. Heymes *Synthetic Comm.* **1992**, *22*, 2313.

En fait, même lorsque les composés **34** et **35** sont obtenus, nous obtenons toujours également un solide noir insoluble en proportion plus ou moins grande en fonction de la durée du chauffage (il semblerait que plus cette durée est grande, plus ce solide noir est abondant). Différentes tentatives de purification de ces composés ont été effectuées mais sans succès : nous n'avons pas réussi à séparer les composés cyclisés obtenus de ce précipité noir. Ceci explique que nous n'ayons pas indiqué de rendements pour l'obtention des produits de cyclisation **34** et **35**.

Des tentatives de cyclisation ont également été menées sur la diarylamine **17** (entrées 1 et 2) mais n'ont rien donné, et le réactif de départ a été récupéré en fin de réaction. Il est possible que la présence du groupement méthyle en position 5 sur le cycle benzénique, soit en α du carbone sur lequel doit se faire la cyclisation, empêche la réaction de cyclisation intramoléculaire d'avoir lieu. L'encombrement stérique pourrait donc constituer une limitation pour ce type de réaction.

Le composé **22** n'a pas non plus été cyclisé (entrées 9 et 10) : à l'issu de ces réactions, nous obtenons un mélange de plusieurs composés que nous n'avons pas réussi à caractériser. Ce résultat est moins surprenant que le précédent car dans les conditions utilisées une réaction d'hydrolyse acide de la fonction nitrile peut également se produire. La réaction de cyclisation intramoléculaire pourrait ainsi se faire soit au dépend de l'acide formé par hydrolyse de l'ester situé en position 2 sur le thiophène, soit au dépend de celui situé en position 4 et provenant de l'hydrolyse du nitrile. Ces différentes réactions, ajoutées à de probables réactions de dégradation, pourraient expliquer la formation de ces nombreux composés.

Ces résultats n'étant pas satisfaisants, puisque seul le composé **20** a pu être cyclisé sans que les produits **34** et **35** formés aient pu être isolés, nous avons testé l'efficacité d'autres méthodes pour réaliser cette cyclisation.

6.2.3 Cyclisation en deux étapes

Devant l'échec des tentatives de cyclisation précédentes nous avons voulu réaliser une Friedel-Crafts en partant de l'acide et non pas de l'ester. Ces tentatives se sont déroulées en deux étapes cette fois : une première étape d'hydrolyse de l'ester en acide et une seconde étape de cyclodéshydratation.

a) Hydrolyse de la fonction ester

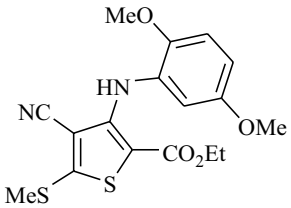
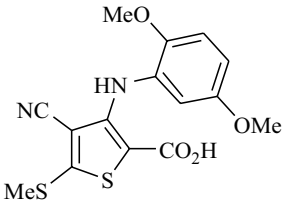
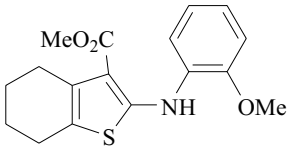
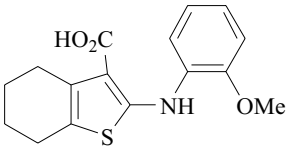
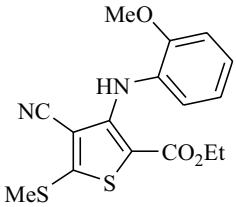
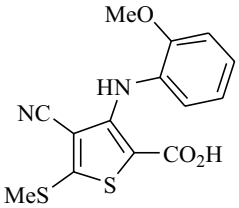
L'hydrolyse de la fonction ester des diarylamine **18**, **20** et **21** a été réalisée en milieu basique avec NaOH ou KOH comme réactifs de saponification. Deux méthodes ont été utilisées en fonction du mode d'addition de la base dans la réaction : dans une première méthode (méthode A), conformément à ce qui est décrit dans la littérature, nous avons utilisé NaOH sous forme d'une solution aqueuse 5N et dans une deuxième méthode (méthode B), nous avons directement ajouté des pastilles de NaOH (5 éq.) dans le solvant (éthanol à 95% ou méthanol non distillé car les traces d'eau facilitent la solubilisation de la soude) avec les esters.

Pour définir ce dernier protocole nous nous sommes directement inspirés de conditions déjà testées par Maria-Joao R. P. Queiroz et nous-mêmes pour réaliser l'hydrolyse d'un composé du même type que ceux que nous avons synthétisé puisqu'il s'agissait d'un ester situé en position 2 sur un 3-arylaminobenzo[*b*]thiophène (composé synthétisé au cours du stage de maîtrise réalisé au Portugal dans le cadre d'un séjour ERASMUS). Les résultats de ces réactions sont présentés dans le Tableau 9.

Dans tous les cas, la méthode A qui utilise NaOH sous forme d'une solution aqueuse permet d'obtenir les acides correspondants, avec un rendement excellent pour l'acide **37** (95%) mais cependant beaucoup plus moyen pour les acides **36** et **38** (55% pour le premier et 51% pour le second).

L'utilisation de NaOH sous forme solide sans ajout d'eau dans la solution (la méthode B) a permis d'obtenir des rendements très satisfaisants pour les acides **36** et **38** (93% et 86%). Par contre cette méthode est totalement inefficace pour réaliser l'hydrolyse de l'ester **20** qui est récupéré intégralement en fin de réaction.

Tableau 9

Arylamine	Solvant	Méthode utilisée et rendements		Acide obtenu
		Méthode A	Méthode B	
 **18**	EtOH 95%	55%	93%	 **36**
 **20**	MeOH	95%	0%	 **37**
 **21**	EtOH 95%	51%	86%	 **38**

Conditions :

- méthode A : une solution aqueuse de NaOH 5N (10 ml) est ajoutée à l'ester (½ mmol) en solution dans l'alcool (20 ml), chauffage à reflux, 6h.
- Méthode B : NaOH (5 éq.) est ajoutée sous forme solide à l'ester (½ mmol) en solution dans l'alcool (20 ml), chauffage à reflux, 1h.

b) Cyclisation intramoléculaire

Des tentatives de cyclisation ont ensuit été réalisées à partir des acides **36** et **37** par formation préalable du chlorure d'acyle puis acylation intramoléculaire selon Friedel-Crafts (Schéma 60).

Cette étape de cyclisation a été réalisée par dissolution dans le dichlorométhane des chlorures d'acyles synthétisés avec ajout de 7 équivalents d'$AlCl_3$. Il faut toutefois noter que la présence de groupements électroattracteurs constitue un frein pour la réaction de formation du chlorure d'acyle en diminuant considérablement la cinétique réactionnelle.

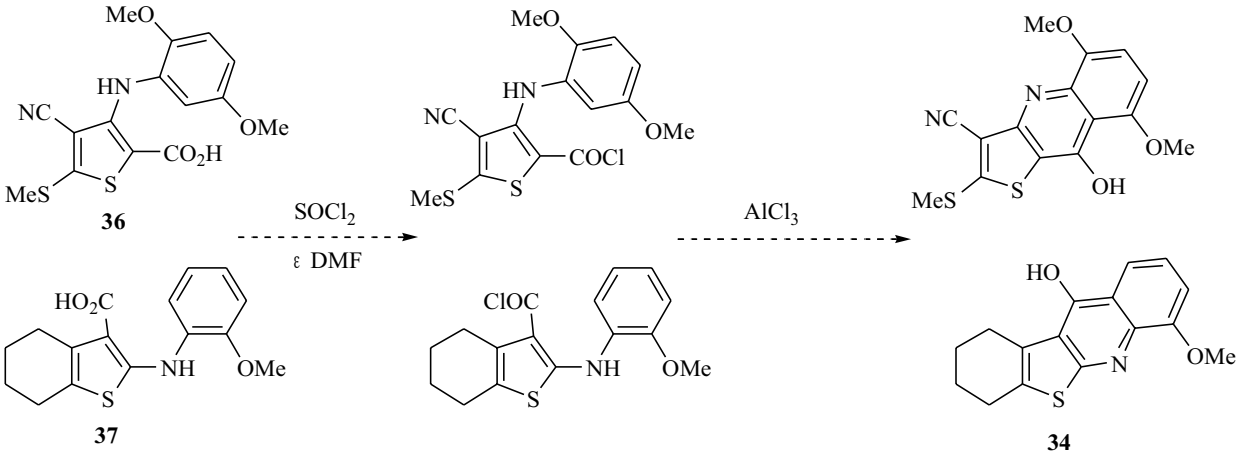


Schéma 60

c) Résultats et discussion

La tentative de cyclisation de l'acide **36** a aboutit à la formation d'un composé que nous n'avons à l'heure actuelle toujours pas identifié. Les RMN ^{1}H et ^{13}C indiquent qu'il ne s'agit pas de l'acide de départ mais pas non plus du produit de cyclisation attendu. Par ailleurs, le spectre de masse de ce composé donne une masse atomique de 432, ce qui est bien supérieur à la masse de l'acide de départ et à celle du dérivé cyclisé attendu.

Par contre, la cyclisation de l'acide **37** a bien permis d'obtenir un composé cyclisé. Il ne s'agit pas du composé **34** attendu mais du composé **39**, cyclisé et totalement aromatique (Schéma 61).

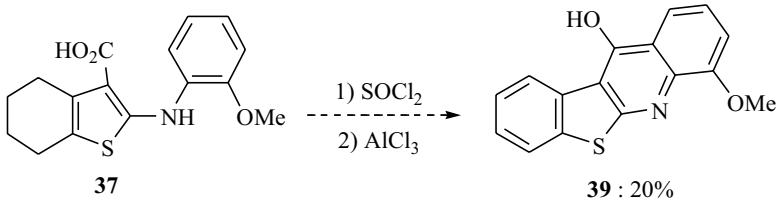


Schéma 61

Cependant, le rendement obtenu est très faible (20% seulement). Le problème ici pourrait venir de la réaction de chloration intermédiaire qui ne se fait pas ou très peu. Notamment,dans le cas du composé **36**, la présence d'un groupement nitrile électroattracteur constitue, comme nous l'avons dit précédemment, une limitation pour les réactions de chloration avec $SOCl_2$. Ceci pourrait expliquer que nous observions la formation du composé cyclisé attendu dans le cas de la réaction avec l'acide **37** alors que dans le cas de l'acide **36**, présentant cette fois un groupement électroattracteur, nous n'obtenons pas le composé cyclisé correspondant.

Nous avons décidé de faire un essai supplémentaire de cyclisation de l'acide **37** en utilisant comme agent de chloration le pentachlorure de phosphore Pcl_5[82] (Schéma 62).

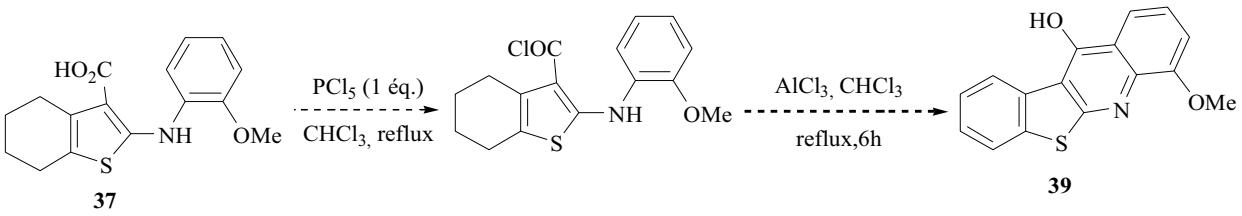


Schéma 62

Ce premier essai réalisé avec PCl_5 à reflux du chloroforme n'a toutefois rien donné : aucun composé cyclisé n'a été obtenu. D'autres essais sont envisagés, dans des conditions différentes (notamment en augmentant la température de chauffage et les quantités de PCl_5 utilisées) afin de poursuivre cette étude.

82 (a) C. Cativiela, A. Avenoza, M. Paris, J. M. Peregrina *J. Org.Chem.* **1994**, *59*, 7774. (b) C. Zhang, N. Luo, D. E. Hirt *Polymer* **2005**, *46*, 9257. (c) J. Domarkas, F. Dudouit, C. Williams, Q. Qiyu, R. Banerjee, F. Brahimi, B. J. Jean-Claude *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 3545.

Chapitre 7

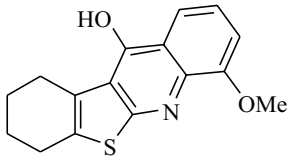
Cyclisation des diarylamines obtenues : partie expérimentale

7.1 Cyclisation avec l'acide méthanesulfonique

Mode opératoire

Un échantillon de 100 mg de diarylamine est mis en solution dans environ 3 ml d'acide méthanesulfonique et placé sous agitation pendant 0,75-3h dans un bain de graphite préchauffé à la température de réaction (180°C ou 220°C). Après refroidissement à température ambiante, la solution noire obtenue est additionnée doucement à un mélange d'eau et de glace, le tout sous agitation vigoureuse et Na_2CO_3 est ajouté jusqu'à obtention d'un pH basique. Le précipité brun-noir est récupéré par filtration.

- **9-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-11-thia-10-aza-benzo[*b*]fluorèn-5-ol (34)**

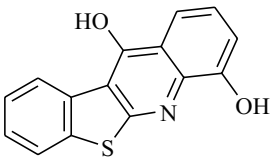


Par chauffage du composé **20** à 180°C pendant 45 minutes, le composé **34** a été obtenu sous la forme d'un solide brun-noir impur.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,90 (sl, 4H, 2*CH_2); 2,75 (sl, 2H, CH_2); 3,06 (m, 2H, CH_2); 4,06 (s, 3H, OCH_3); 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH); 7,21 (dd, J = 8,0 et 8,0 Hz, 1H, ArH); 8, 07 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH).

IR (KBr) : 3403 (OH) cm^{-1}.

- **9-Méthoxy-11-thia-10-aza-benzo[*b*]fluorèn-5-ol (35)**



Par chauffage du composé **20** à 220°C pendant 3 heures le composé **35** a été obtenu sous la forme d'un solide brun-noir impur.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 6,83 (dd, J = 7,3 et 7,3 Hz,1H, ArH); 6,91 (dd, J = 7,8 et 7,8 Hz, 1H, ArH); 7,16 (dd, J = 7,3 et 7,3 Hz, 1H, ArH); 7,28 (dd, J = 7,8 et 7,8 Hz, 1H, ArH); 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H, 2*ArH); 8, 75 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH).

IR (KBr) : 3365 (OH) cm^{-1}.

7.2 Cyclisation en deux étapes

7.2.1 Hydrolyse de l'ester

Mode opératoire

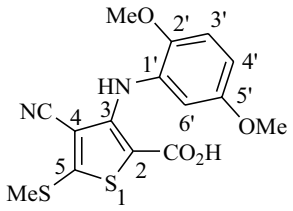
- **méthode A : avec une solution aqueuse de NaOH**

L'ester est dissout dans l'éthanol à 95% ou le méthanol (environ 20 ml par mmol d'ester) porté à reflux, puis une solution aqueuse de NaOH 5N est ajoutée (environ 10 ml par mmol d'ester). Le mélange réactionnel est ensuite laissé 6h sous agitation à reflux. Puis un maximum de solvant, éthanol ou méthanol, est évaporé sous vide et la phase aqueuse restante est acidifiée avec HCl jusque pH = 1. Le précipité formé est récupéré par filtration.

- **méthode B : avec utilisation de NaOH sous forme solide**

L'ester est dissout dans l'éthanol à 95% ou le méthanol (environ 20 ml par mmol d'ester) porté à reflux, puis NaOH (5 éq.) est ajoutée sous forme de pastilles et le mélange réactionnel est ensuite laissé 1h sous agitation à reflux. Puis le solvant est évaporé sous vide et la pâte obtenue est dissoute dans quelques ml d'eau puis acidifiée avec HCl jusque pH = 1. Le précipité formé est récupéré par filtration.

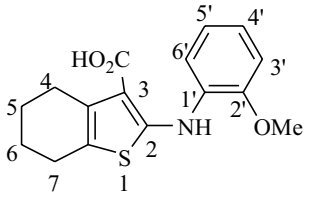
- **Acide 3-(2',5'-diméthoxyphényl)amino-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène-2-carboxylique (36)**



À partir du composé **18** (145 mg, 0,38 mmol), le composé **36** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 74 mg, 55%; Méthode B : 125 mg, 93%), pf 160-163°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,73 (s, 3H, SCH_3); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 6,70 (dd, J = 2,9 Hz et J = 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH); 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH); 8,54 (s, 1H, NH).

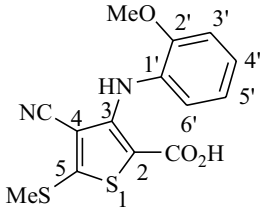
- **Acide 2-(2'-méthoxyphényl)amino-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène-3-carboxylique (37)**



À partir du composé **20** (155 mg, 0,49 mmol), le composé **37** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 132 mg, 92%; Méthode B : 0%), pf 157-159°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6) : δ δ 1,63-1,65 (m, 4H, 2*CH_2); 2,43-2,45 (m, 2H, CH_2); 2,66-2,69 (m, 2H, CH_2); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 6,73-6,84 (m, 3H, 3*ArH); 7,38-7,42 (m, 1H, ArH).

- **Acide 3-(2'-méthoxyphényl)amino-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène-2-carboxylique (38)**



À partir du composé **21** (150 mg, 0,43 mmol), le composé **38** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 70 mg, 51%; Méthode B : 118 mg, 86%), pf 133-135°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,77 (s, 3H, SCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 6,89 (dd, J = 7,5 et 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,01-7,04 (m, 1H, ArH); 7,13 (dd, J = 7,5 et 7,5 Hz, 2H, 2*ArH); 8,49 (s, 1H, NH).

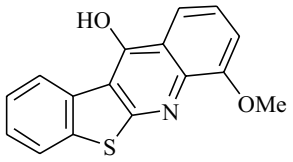
7.2.2 Acylation intramoléculaire avec $AlCl_3$

Mode opératoire

L'acide **37** et quelques gouttes de DMF sont mis en solution dans quelques ml de $SOCl_2$ et le mélange ainsi obtenu est porté à reflux pendant une nuit. Puis CH_2Cl_2 est ajouté au mélange réactionnel et la solution est concentrée sous vide. Cette opération est répétée plusieurs fois pour éliminer les traces de $SOCl_2$.

La pâte brune obtenue est dissoute dans $CHCl_3$, puis $AlCl_3$ (5 éq.) est ajouté et la solution obtenue est portée au reflux et laissée pendant 6h sous agitation. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur un mélange d'eau et de glace et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec $CHCl_3$ à chaud. Les phases organiques sont ensuite séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. On obtient un solide visqueux noir qui est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le composé cyclisé **39**.

- **9-Méthoxy-11-thia-10-aza-benzo[*b*]fluorèn-5-ol (39)**



À partir du composé **37** (80 mg, 0,26 mmol), et en utilisant un gradient de solvant de 60% cyclohexane/40% CH_2Cl_2 à 80% cyclohexane/20% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **39** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (15 mg, 20%). La recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 202-205°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 4,13 (s, 3H, SCH_3); 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H, ArH); 7,25-7,26 (m, 1H, ArH); 7,55-7,65 (m, 3H, 3*ArH); 7,88 (dd, J = 2,0 et 8,6 Hz, 1H, ArH); 9,11 (dd, J = 2,0 et 8,6 Hz, 1H, ArH).

Chapitre 8

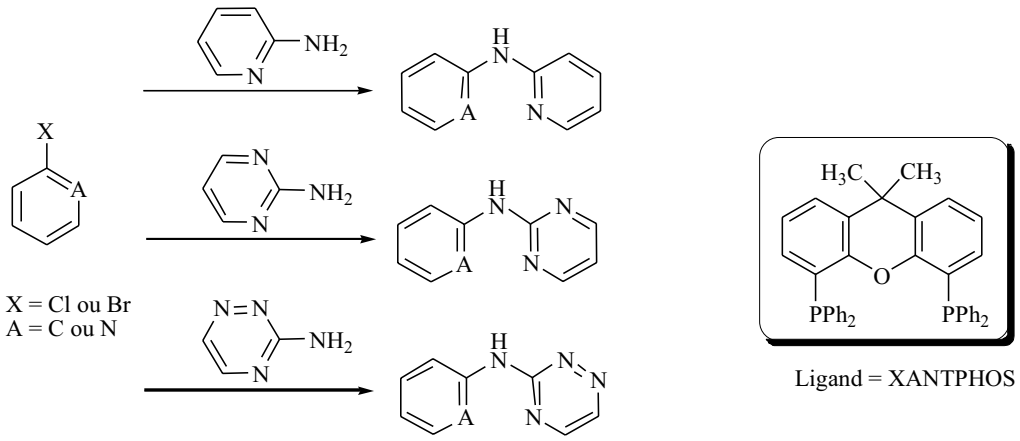
Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des hétéroarylamines

Pour compléter notre travail précédent portant sur la réactivité des bromothiophènes dans les couplages C-N palladocatalysés, nous avons décidé d'étudier la réactivité de ces mêmes bromothiophènes avec différentes hétéroarylamines, comme les aminopyridines et les aminoquinoléines.

8.1 Bibliographie

Jusqu'à présent les réactions de N-arylations palladocatalysées d'hétéroarylamines n'ont été que peu décrites dans la littérature. La plupart du temps ces réactions mettent en jeu des dérivés halogénés activés, comme des halogénopyridines.[83]

En 2002 Yin et al.[84] ont décrit des couplages mettant en jeu des halogénures (hétéro)aromatiques et diverses hétéroarylamines (Schéma 63) comme notamment des aminopyridines, des aminopyrimidines et des aminotriazines. Une des caractéristiques essentielles des conditions de couplage utilisées par Yin réside dans l'utilisation du XANTPHOS comme ligand : en effet, les rendements obtenus avec ce dernier sont supérieurs à ceux observés lorsque le BINAP ou le DPPF sont utilisés.



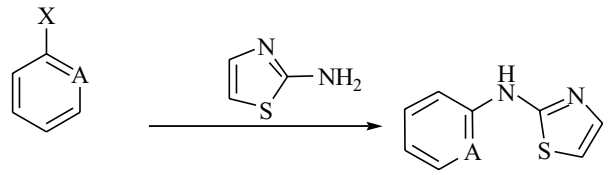
Conditions : amine (1,05-1,4 éq.), Cs_2CO_3 (1,4 éq.), Pd_2dba_3 (0,5-2 mol% soit 1 à 4 mol% de Pd), XANTPHOS (1,1-4,4 mol%), dioxane, 100°C, 15-23h.

Schéma 63

83 (a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027. (b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommisse, G. L. F. Lemière *Chem. Comm.* **2004**, 2466.

84 J. Yin, M. M. Zhao, M. Huffman, J. M. McNamara *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481.

Des couplages avec des aminothiazoles ont également été décrits par cette même équipe de recherche (Schéma 64). Les conditions utilisées sont similaires aux précédentes bien qu'un peu plus dures (jusque 2,4 éq. de base et 12 mol% de XANTPHOS).



X = Cl ou Br
A = C ou N

Conditions : amine (1,05-1,4 éq.), Cs_2CO_3 (1,1-2,4 éq.), Pd_2db_3 (1-4 mol% soit 2 à 8 mol% de Pd), XANTPHOS (3-12 mol%), dioxane, 100°C, 15-16h.

Schéma 64

Une autre publication[85] parue en 2004 présentait des couplages entre des aminotriazines et des halogénures hétéroaromatiques (Schéma 65). Là encore le XANTPHOS est utilisé comme ligand préférentiellement au BINAP, qui ne permet pas l'obtention des produits de couplage. Par ailleurs, de très grandes quantités du système catalytique sont utilisées (10 mol% de palladium et 20 mol% de ligand).

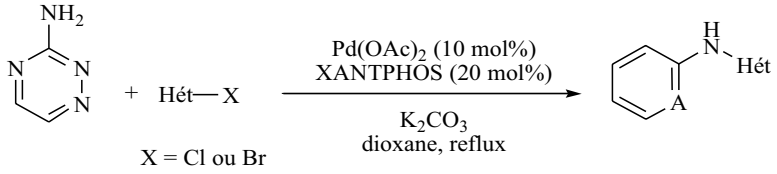
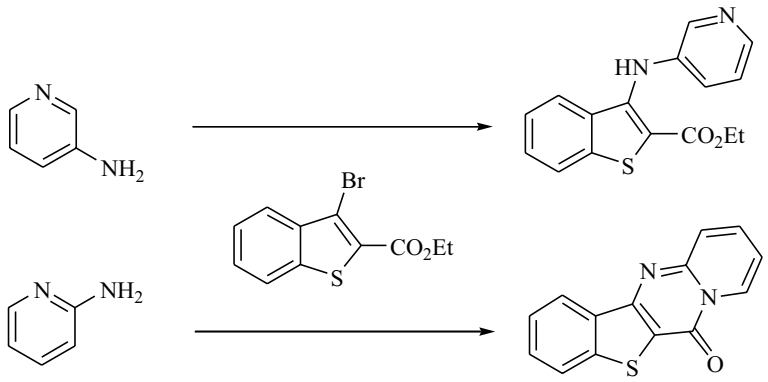


Schéma 65

En se basant essentiellement sur les travaux publiés par Yin et al., Maria-João R. P. Queiroz et son équipe de recherche avaient étudié un exemple de couplage entre un dérivé du 3-bromobenzo[*b*]thiophène et les 2 et 3-aminopyridines.[58] Le couplage avec la 2-aminopyridine avait notamment permis d'obtenir un composé polycyclique intéressant issu d'une réaction de couplage/cyclisation en « one pot » (Schéma 66).

En nous basant sur l'ensemble de ces données, nous avons décidé d'étudier la réactivité des bromothiophènes dont nous disposions dans ce type de couplage.

85 E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebret, G. Guillaumet *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.
58 M. -J. R. P. Queiroz, A. Begouin, I. C. F. R. Ferreira, G. Kirsch, R. C. Cacelha, S. Barbosa, L. M. Estevinho *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3679.



Conditions : Pd (3-6 mol%), XANTPHOS (4 mol%), Cs_2CO_3 (1,4 éq.), dioxane, 100°C.

Schéma 66

8.2 Couplages avec des dérivés de la 2-aminopyridine

8.2.1 Définition des conditions optimales de couplage

Nous avons étudié la réactivité des bromothiophènes **14** et **15** dans les couplages palladocatalysés impliquant des hétéroarylamines. Dans un premier temps nous avons étudié le couplage du 3-bromothiophène **15** avec la 2-aminopyridine (Schéma 67), ceci afin de déterminer les conditions de couplage optimales. La mise au point de ces conditions a été réalisée en étroite collaboration avec Maria-João R. P. Queiroz et son équipe. Le Tableau 10 résume les différentes conditions testées et les rendements obtenus.

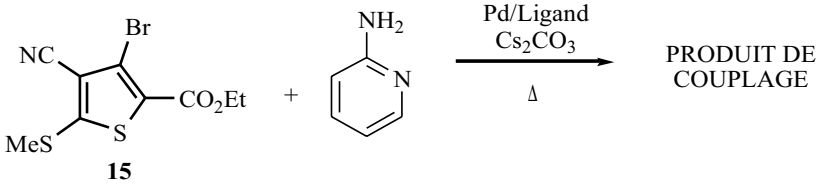


Schéma 67

Tableau 10

Entrée	Source de palladium	Ligand	Solvant	Temps de réaction	Rendement
1[a]	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	XANTPHOS (10 mol%)	dioxane	21h	/
2	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	XANTPHOS (10 mol%)	dioxane	1,5h	59%
3	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	dioxane	1,5h	60%
4	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	dioxane	6h	60%
5	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	BINAP (5 mol%)	dioxane	21h	/
6	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	toluène	1,5h	53%

Conditions de couplage : 1 éq. du dérivé **15** du bromothiophène, 1,4 éq. de 2-aminopyridine (ajoutée en dernier), palladium, ligand, 2,3 éq. de Cs_2CO_3, 110°C, toluène ou dioxane sec, sous pression d'argon. [a] Réaction réalisée avec une simple purge à l'argon.

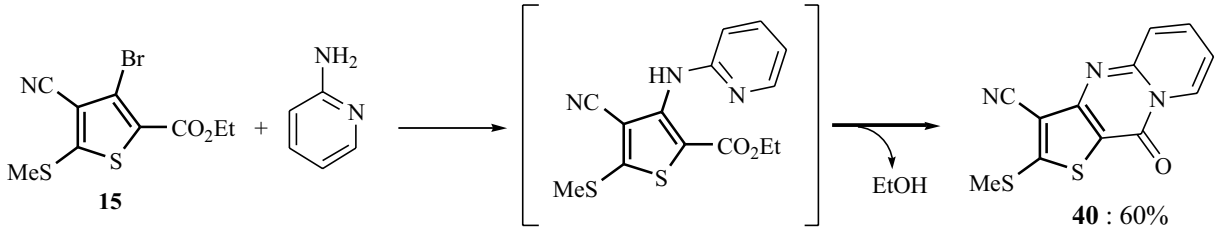
Une des caractéristiques essentielles de ce type de couplage réside dans sa grande sensibilité aux conditions réactionnelles. Notamment, la vaisselle utilisée doit être séchée à l'étuve, à une température supérieure à 100°C, puis sous vide avec chauffage au pistolet thermique pour permettre l'obtention du produit de couplage avec le rendement maximum. D'autre part, contrairement à ce qui avait été observé pour les couplages impliquant des bromothiophènes et des alkyl- ou arylamines, une simple purge à l'argon ne suffit pas pour obtenir le produit de couplage (entrée 1) : il est impératif de travailler sous pression d'argon. Enfin, en accord avec les données de la littérature et contrairement à ce qui avait été observé pour les couplages précédents, le choix du ligand, BINAP ou XANTPHOS, a un impact considérable sur le rendement de la réaction : alors que l'utilisation du XANTPHOS (entrées 2-4 et 6) permet d'obtenir avec succès le produit issu de la réaction de couplage, l'utilisation du BINAP (entrée 5) s'avère totalement inefficace et ne permet l'obtention d'aucun produit.

L'utilisation de 7,7 mol% de palladium et 5 mol% de XANTPHOS permet d'obtenir le produit de couplage avec un rendement de 60% en seulement 1,5h (entrée 3). Il faut remarquer que ce temps de réaction est très court par rapport aux temps de réaction habituellement nécessaires pour la réalisation des réactions de couplage. Ainsi, les couplages mettant en jeu ce même bromothiophène **15** avec des alkyl- ou arylamines nécessitaient des temps de réaction nettement plus longs d'environ 21h. L'allongement de la durée du chauffage (entrée 4) ne permet pas d'augmenter le rendement. De même, l'utilisation de plus grandes quantités de système catalytique (entrée 2) ne nous a pas non plus permis d'améliorer le rendement obtenu. Par contre, si le dioxane et le toluène peuvent tous deux être utilisés comme solvant, l'utilisation du toluène (entrée 6) ne permet l'obtention du produit de couplage qu'avec un rendement de 53%. Enfin il faut remarquer que de grandes quantités de base (2,3 éq.) sont nécessaires pour obtenir les rendements optimaux, alors que dans les couplages avec les alkyl- et arylamines seuls 1,4 éq. de Cs_2CO_3 suffisaient.

Finalement, les conditions optimales retenues pour ce couplage font intervenir 1,4 éq. d'hétéroarylamine (toujours ajoutée en dernier), 7,7 mol% de $Pd(OAc)_2$, 5 mol% de XANTPHOS, 2,3 éq. de Cs_2CO_3, et le dioxane sec comme solvant à une température de 110°C (Tableau 10, entrée 3). Les couplages seront toujours réalisés en se plaçant sous pression d'argon.

8.2.2 Résultats expérimentaux

La réalisation du couplage entre le 3-bromothiophène **15** et la 2-aminopyridine dans les conditions définies précédemment ne nous a pas permis d'obtenir simplement la diarylamine attendue mais un intéressant composé polyhétérocyclique **40** (Schéma 68). Ce composé résulte d'une réaction de couplage C-N, aboutissant à la formation de la diarylamine intermédiaire, suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire sur l'ester, mettant en jeu l'atome d'azote du cycle pyridinique, avec départ d'éthanol.



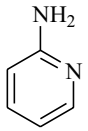
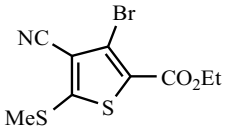
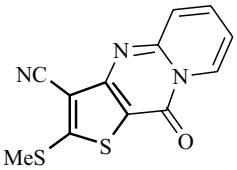
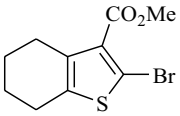
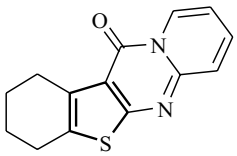
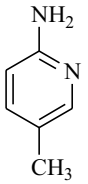
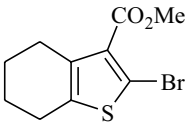
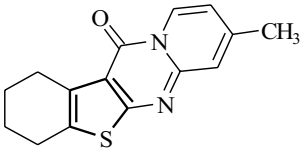
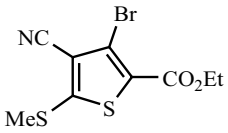
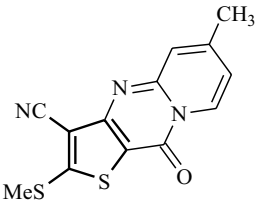
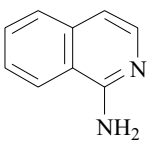
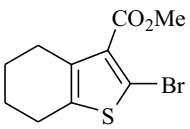
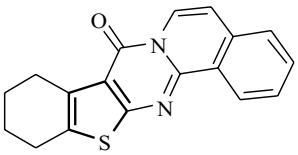
Conditions: bromothiophène**15** (1 éq.), 2- aminopyridine (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%), XANTPHOS (5 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), 110°C, dioxane sec, sous pression d'argon.

Schéma 68

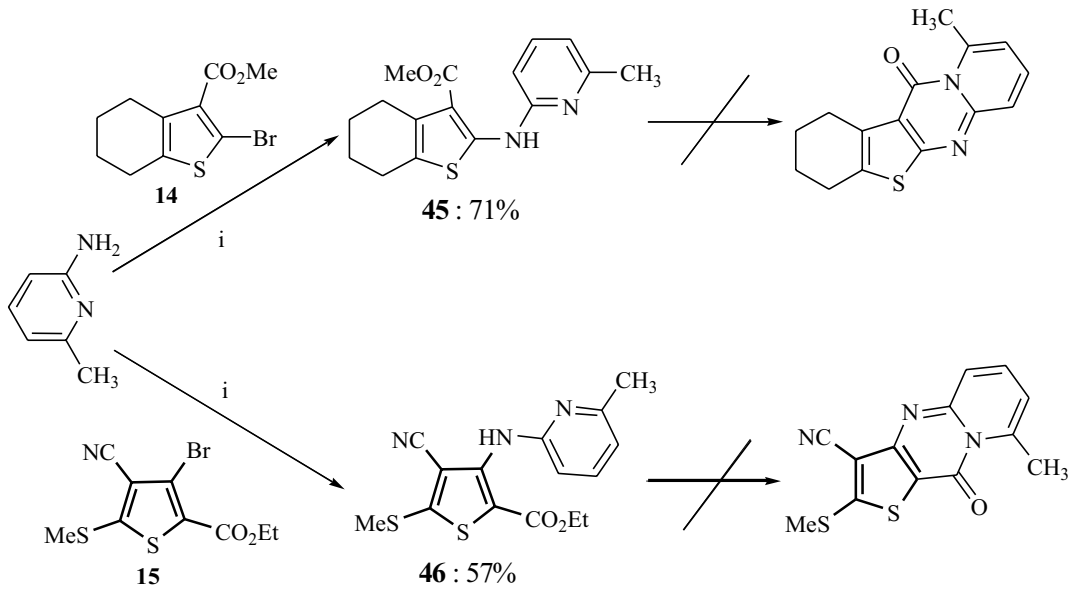
De la même façon, nous avons pu reproduire ce type de réaction avec l'halogénothiophène **14**, qui est cette fois un 2-bromothiophène. Par ailleurs, cette réaction a également pu être observée dans les couplages impliquant d'autres hétéroarylamines présentant une fonction amine primaire en α de l'azote d'un cycle pyridinique : à savoir la 2-amino-4-picoline et la 1-aminoisoquinoléine. L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans le Tableau 11.

Le couplage des 2- et 3-bromothiophènes **14** et **15** nous a ainsi permis d'obtenir les composés polyhétérocycliques attendus avec des rendements très satisfaisants de 60% à 84%. Dans le cas du couplage avec la 1-aminoisoquinoléine (entrée 5) nous avons obtenu un composé pentacyclique issu du même type de processus que celui observé avec les 2-aminopyridines.

Tableau 11

Entrée	Amine	Bromothiophène	Produit et rendement
1		 **15**	 **40** : 60%
2		 **14**	 **41** : 70%
3		 **14**	 **42** : 84%
4		 **15**	 **43** : 65%
5		 **14**	 **44** : 79%

Nous avons encore tenté d'étendre ce type de réaction en couplant les bromothiophènes **14** et **15** à un autre dérivé de la 2-aminopyridine, la 2-amino-6-picoline, présentant un groupement méthyle sur l'autre position voisine de l'azote. Mais cette fois seules les diarylamines **45** et **46** ont été obtenues (Schéma 69) avec néanmoins des rendements tout à fait corrects (de 57 à 71%).



i: bromothiophène (1 éq.),amine (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%), XANTPHOS (5 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), 110°C, dioxane sec, sous pression d'argon.

Schéma 69

Il semblerait donc que l'encombrement stérique constitue une limitation pour la réaction de cyclisation intramoléculaire. La présence du groupement méthyle en α de l'azote du cycle pyridinique empêcherait la libre rotation autour de la liaison simple C-N, empêchant ainsi l'azote d'être correctement positionné pour pouvoir attaquer l'ester.

Par ailleurs, il faut remarquer que les temps de réaction sont beaucoup plus importants que ceux utilisés précédemment avec les autres dérivés de la 2-aminopyridine : dans les mêmes conditions que celles définies précédemment, il faut 21h de réaction pour obtenir la diarylamine **45** avec le rendement optimal et 7h de réaction pour la diarylamine **46**. Il faut remarquer que cette dernière est sensible à la chaleur et qu'un chauffage prolongé au delà de 7h provoque une diminution du rendement. Par ailleurs l'utilisation dans le couplage d'une température supérieure à 110°C semble provoquer une dégradation rapide de cette diarylamine : dans les mêmes conditions et à une température de 120°C le couplage du thiophène **15** avec la 2-amino-6-picoline ne permet d'obtenir aucun produit de couplage. De façon générale, nous avons remarqué que tous les couplages impliquant le bromothiophène **15** avec des hétéroarylamines sont sensibles à la chaleur.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité des bromothiophènes **14** et **15** dans des couplages impliquant un autre type d'arylamine, présentant cette fois le groupement NH_2 sur une position autre que celles voisines de l'azote.

8.3 Couplages avec d'autres hétéroarylamines

Nous avons tenté un couplage avec la 5-aminoquinoléine (Schéma 70). Celle ci présente une fonction amine sur le cycle benzénique et possède donc une réactivité différente des précédentes.

Différents couplages ont été réalisés de façon à déterminer les conditions optimales pour ce type de couplage (Tableau 12).

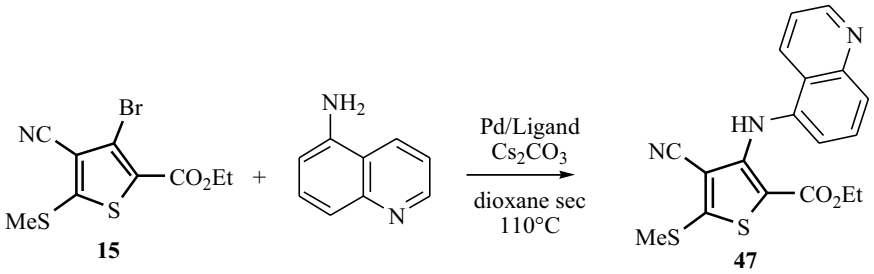


Schéma 70

Tableau 12

Entrée	Source de palladium	Ligand	Temps de réaction	Rendement
1	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	7h	48%
2	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	21h	21%
3	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	XANTPHOS (10 mol%)	7h	79%
4	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	BINAP (10mol%)	7h	63%

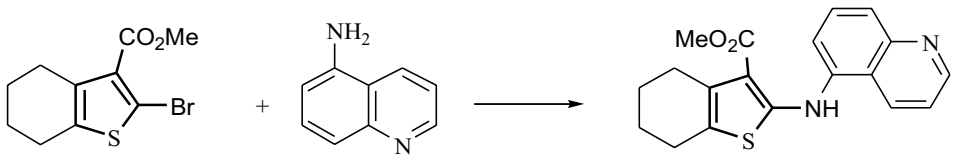
Conditions de couplage: 1,0 éq. du bromothiophène **15**, 1,4 éq. d'amine, le palladium, le ligand, 2,3 éq. de Cs_2CO_3, 110°C, dioxane sec, sous pression d'argon.

L'utilisation des conditions définies précédemment pour les couplages impliquant des dérivés de la 2-aminopyridine a permis l'obtention de la diarylamine attendue (entrées 1 et 2). Le temps de réaction nécessaire à l'obtention du rendement optimal est de 7h (entrée 1), soit du même ordre que celui utilisé dans le couplage impliquant la 2-amino-6-picoline. Là encore, comme nous l'avons déjà remarqué plus haut, ce couplage impliquant le dérivé **15** du bromothiophène est sensible à la température et l'utilisation d'un temps de réaction supérieur à 7h provoque une diminution importante du rendement (entrée 2).

Le rendement maximal obtenu dans ces conditions étant assez moyen (48% en 7h de réaction) nous avons décidé d'augmenter les quantités de palladium et de ligand utilisées : ainsi l'utilisation de 10 mol% du système catalytique (entrée 3) permet d'obtenir la diarylamine **47** avec un rendement de 79% en 7h de réaction.

L'utilisation d'un autre système catalytique a également été testée (entrée 4) : l'utilisation de 10 mol% du système catalytique $Pd(OAc)_2$ / BINAP permet également l'obtention du composé **47** mais avec un rendement plus faible. Le BINAP peut donc aussi être utilisé comme ligand dans ce type de couplage, contrairement à ce qui avait été observé dans les couplages impliquant des dérivés de la 2-aminopyridine. Cette observation pourrait être due à la position de la fonction amine de la 5-aminoquinoléine : cette fonction est portée non pas sur le cycle pyridinique mais sur le cycle benzénique de la quinoléine, ce qui pourrait être responsable d'une diminution du caractère électro-déficitaire de sa position par rapport à celle de la 4-aminopyridine (ceci en ferait ainsi une hétéroarylamine particulière présentant des propriétés à mi-chemin entre celles des anilines et celles des hétéroarylamines « vraies » comme les aminopyridines).

Finalement, les conditions retenues pour ce couplage font intervenir 1,4 éq. d'hétéroarylamine, 10 mol% du système catalytique $Pd(OAc)_2$ / XANTPHOS et 2,3 éq. de Cs_2CO_3. Le dioxane sec est toujours utilisé comme solvant et la température utilisée est de 110°C. Dans ces conditions, nous avons réalisé le couplage du bromothiophène **14** avec la 5-aminoquinoléine (Schéma 71). La diarylamine **48** a ainsi été obtenue avec un excellent rendement de 81% en 21h de réaction.



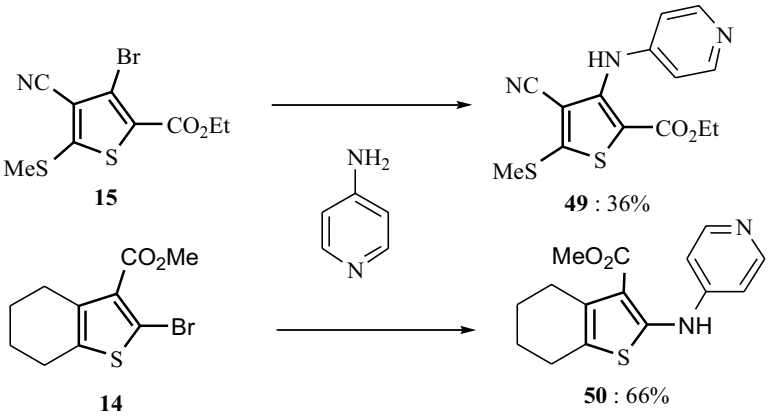
14 **48** : 81%

Conditions : bromothiophène**14** (1 éq.), amine (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), 110°C, dioxane sec, 21h, sous pression d'argon.

Schéma 71

Nous avons ensuite étudié le couplage de la 4-aminopyridine avec le bromothiophène **15** (Schéma 72). L'utilisation de 10 mol% du système catalytique nous a permis d'obtenir la diarylamine **49** en 7h de réaction avec un rendement de 36%, alors qu'en utilisant 7,7 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 5 mol% de XANTPHOS nous n'obtenons aucun produit de couplage.

Dans les mêmes conditions le couplage du bromothiophène **14** avec la 4-aminopyridine permet l'obtention de la diarylamine **50** avec un rendement de 66% obtenu en 23h de réaction.



i: bromothiophène(1 éq.), amine (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), 110°C, dioxane sec, 7-23h, sous pression d'argon.

Schéma 72

En conlusion nous avons démontré qu'il était possible de coupler des 2- et 3-bromothiophènes avec des hétéroarylamines comme les aminopyridines et les aminoquinoléines. D'autres essais de couplage ont été tentés avec d'autres hétéroarylamines, comme des aminothiazoles et des aminopyrimidines, mais nous n'avons jamais pu obtenir de produits de couplage. Les conditions de couplage nécessaires sont plus dures que celles utilisées pour coupler ces mêmes bromothiophènes avec des arylamines : il est ainsi indispensable de travailler en l'absence totale d'air et d'humidité ce qui implique notamment la réalisation de ces couplages sous pression d'argon. Par ailleurs, le XANTPHOS se révèle être le ligand le plus approprié, le BINAP étant souvent totalement inefficace dans ce type de couplage. L'ensemble des résultats obtenus dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication.[86]

Lorsque l'amine est située sur une position voisine de l'azote de l'hétérocycle, nous observons la formation de composés polycycliques. Cependant la présence d'un groupement volumineux sur l'autre position voisine de l'azote semblerait constituer une limitation pour l'obtention de ce type de composés. Ceux-ci pourraient avoir des propriétés biologiques intéressantes car ils présentent un motif thiénopyrimidinique, observé dans de nombreuses molécules à activités antimicrobiennes, antifongiques, antiseptiques,...

86 A. Begouin, S. Hesse, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Synthesis* **2006**, 2794.

Chapitre 9

Couplages de Buchwald-Hartwig entre des bromothiophènes et des hétéroarylamines : partie expérimentale

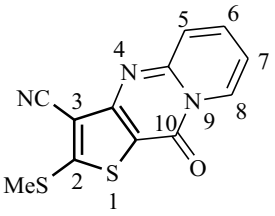
Les spectres RMN ^1H ainsi que les spectres IR des composés **45-49** présentent des particularités. Ainsi les spectres IR des diarylamines **45, 47 et 49** ne présentent pas de bande N-H. Ceci pourrait être dû à l'existence d'une liaison hydrogène entre la fonction NH_2 et l'ester. Par ailleurs on observe également sur les spectres RMN de ces composés que les signaux attribuables aux N-H se présentent sous la forme de singulets très déblindés (entre 10,57 à 11,02 ppm), ce qui serait dû là encore à l'influence de l'ester. Les diarylamines ne présentent pas les mêmes caractéristiques : une bande N-H est observable sur les spectres IR et les signaux attribuables aux N-H sur les spectres RMN sont nettement moins déblindés (entre 8,48 et 9,17 ppm).

9.1 Couplages avec des dérivés de la 2-aminopyridine

Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk préalablement séché sous vide avec le pistolet thermique le bromothiophène (1 éq.) est dissout, sous argon, dans quelques ml de dioxane distillé (2 à 4 ml par mmol de bromothiophène). L'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%), le XANTPHOS comme ligand (5 mol%), puis la base faible Cs_2CO_3 (2,3 éq.) sont ajoutés et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 70°C pendant 5 min avant l'ajout de l'amine (1,4 éq.). La solution est alors chauffée à 110°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dissout dans un peu d'éther et filtré. Le solide huileux récupéré est redissout dans une grande quantité de $CHCl_3$ à chaud (environ 300ml par mmol de bromothiophène de départ) et la phase organique est ensuite lavée plusieurs fois avec H_2O avant d'être séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. On obtient un solide qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **3-Cyano-2-(méthylsulfanyl)-10-oxo-10*H*-pyrido[1,2-*a*]thiéno[3,2-*d*]pyrimidine (40)**



À partir du bromothiophène **15** (200 mg, 0,65 mmol), de la 2-aminopyridine (86 mg, 0,91 mmol) et en utilisant $CHCl_3$ comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **40** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (106 mg, 60%).

La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 292-294°C.

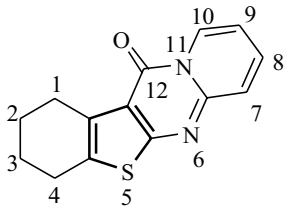
RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,83 (s, 3H, SCH_3); 7,12-7,18 (m, 1H, ArH); 7,75-7,78 (m, 2H, 2*ArH); 9,02-9,05 (m, 1H, ArH).

IR (nujol) : 2222 (CN), 1693 (C=O) cm^{-1}.

HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{12}H_7N_3OS_2$: 273,0031; trouvée : 273,0028.

Du fait de l'insolubilité de ce composé, ni la caractérisation par RMN ^{13}C ni l'analyse élémentaire n'ont pu être effectuées.

- **1,2,3,4-Tétrahydro-12*H*-[1]benzothiéno[2,3-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-12-one (41)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 2-aminopyridine (96 mg, 1,02 mmol) et en utilisant $CHCl_3$ comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **41** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (131 mg, 70%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 200-202°C.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,90-1,93 (m, 4H, 2*CH_2); 2,81-2,84 (m, 2H, CH_2); 3,12-3,14 (m, 2H, CH_2); 6,98-7,02 (m, 1H, ArH); 7,53-7,60 (m, 2H, 2*ArH); 9,04 (dd, J = 1,2 et 7,3 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,3 (CH_2); 22,9 (CH_2); 25,4 (CH_2); 25,8 (CH_2); 113,5 (CH); 125,4 (2 × CH); 126,8 (C); 131,1 (C); 132,2 (C); 134,0 (CH); 147,2 (C); 154,2 (C); 164,8 (*C*O_2Me).

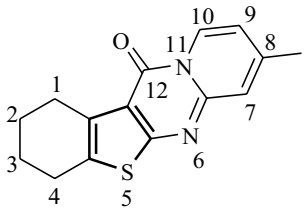
IR (nujol) : 1683 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{12}N_2OS$: M = 256,32 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 65,60; %H 4,72; %N 10,93; %S 12,51.

trouvée : %C 65,37; %H 4,93; %N 10,61; %S 12,31.

- **8-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-12*H*-[1]benzothiéno[2,3-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-12-one (42)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 2-amino-4-picoline (110 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% $CHCl_3$ à 100% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **42** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (184 mg, 84%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 179-181°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,63-1,65 (m, 4H, 2*CH_2); 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,79-2,81 (m, 2H, CH_2); 3,10-3,11 (m, 2H, CH_2); 6,83 (dd, J = 1,8 et 7,3 Hz, 1H, ArH); 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH); 8,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 21,3 (CH_3); 22,2 (CH_2); 22,9 (CH_2); 25,3 (CH_2); 25,7 (CH_2); 114,9 (C); 116,2 (CH); 123,2 (CH); 126,0 (CH); 130,9 (C); 131,2 (C); 145,8 (C); 147,2 (C); 154,1 (C); 165,2 (*C*O_2Me).

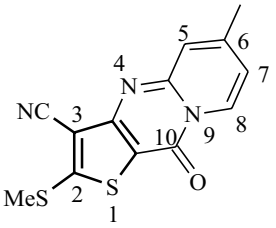
IR (nujol) : 1674 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{14}N_2OS$: M = 270,35 g.mol^{-1}

calculée : %C 66,64; %H 5,22; %N 10,36; %S 11,86.

trouvée : %C 66,23; %H 5,35; %N 10,11; %S 11,68.

- **3-Cyano-6-méthyl-2-(méthylsulfanyl)-10-oxo-10*H*-pyrido[1,2-*a*]thiéno[3,2-*d*]pyrimidine (43)**



À partir du bromothiophène **15** (200 mg, 0,65 mmol), de la 2-amino-4-picoline (99 mg, 0,91 mmol) et en utilisant $CHCl_3$ comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **43** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (142 mg, 65%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 273-275°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6, 80°C) : δ 2,51 (s, 3H, SCH_3); 3,02 (s, 3H, CH_3); 7,20-7,22 (m, 1H, ArH); 7,55-7,57 (m, 1H, ArH); 8,84-8,86 (m, 1H, ArH).

IR (nujol) : 2217 (CN), 1709 (C=O) cm^{-1}.

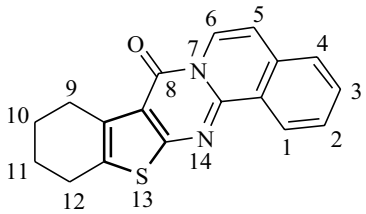
Analyse élémentaire pour $C_{13}H_9N_3OS_2$: M = 287,36 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 54,34; %H 3,16; %N 14,62; %S 22,32.

trouvée : %C 54,58; %H 3,11; %N 14,33; %S 21,90.

Du fait de l'insolubilité de ce composé la caractérisation par RMN ^{13}C n'a pas pu être effectuée.

- **9,10,11,12-Tétrahydro-8*H*-[1]benzothiéno[2',3': 4,5]pyrimido[2,1-*a*]isoquinoléin-8-one (44)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 1-aminoisoquinoléine (147 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% $CHCl_3$ à 100% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **44** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (175 mg, 79%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 196-198°C.

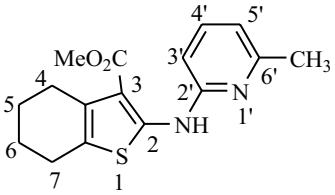
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,91-1,93 (m, 4H, 2*CH_2); 2,84-2,86 (m, 2H, CH_2); 3,14-3,16 (m, 2H, CH_2); 7,17 (d, 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,64-7,75 (m, 3H, 3*ArH); 8,79 (dd, J = 1,2 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 9,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,2 (CH_2); 22,9 (CH_2); 25,3 (CH_2); 25,6 (CH_2); 113,5 (CH); 117,1 (C); 121,6 (C); 126,1 (CH); 126,7 (CH); 126,8 (C); 128,3 (CH); 131,4 (C); 131,7 (CH); 132,6 (CH); 132,8 (C); 145,4 (C); 154,9 (C); 163,2 (CO_2Me).

IR (nujol) : 1684 (C=O) cm^{-1}.

HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{18}H_{14}N_2OS$: 306,0827; trouvée : 306,0886.

- **3-Carbométhoxy-2-(6-picolin-2-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (45)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 2-amino-6-picoline (110 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 60% cyclohexane / 40% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **45** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (155 mg, 71%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 140-143°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78-1,81 (m, 4H, 2*CH_2); 2,54 (s, 3H, CH_3); 2,63-2,66 (m, 2H, CH_2); 2,75-2,79 (m, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,60-6,68 (m, 2H, 2*ArH); 7,42-7,48 (m, 1H, ArH); 11,02 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 23,0 (2*CH_2); 23,7 (CH_3); 24,3 (CH_2); 26,5 (CH_2); 50,8 (CH_3); 107,0 (C); 107,8 (CH); 114,8 (CH); 123,2 (C); 130,1 (C); 137,6 (CH); 151,0 (C); 152,5 (C); 156,2 (C); 167,7 (*C*O_2Me).

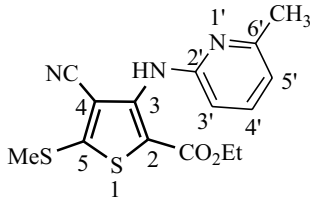
IR (nujol) : 1650 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{18}N_2O_2S$: M = 270,35 g.mol^{-1}

calculée : %C 63,55; %H 6,00; %N 9,26; %S 10,60.

trouvée : %C 63,71; %H 6,12; %N 9,23; %S 10,71.

- **2-Carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)-3-(6-picolin-2-ylamino)thiophène (46)**



À partir du bromothiophène **15** (200 mg, 0,65 mmol), de la 2-amino-6-picoline (99 mg, 0,91 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 50% cyclohexane / 50% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **46** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (124 mg, 57%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 155-157°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,52 (s, 3H, SCH_3); 2,68 (s, 3H, CH_3); 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH); 7,48-7,54 (m, 1H, ArH); 9,17 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,3 (CH_3); 17,5 (CH_3); 23,8 (CH_3); 61,0 (OCH_2CH_3); 103,5 (C); 106,2 (C); 109,4 (CH); 113,0 (C); 117,8 (CH); 138,2 (CH); 147,7 (C); 151,4 (C); 157,1 (C); 158,8 (C); 162,8 (CO_2Et).

IR (nujol) : 3328 (NH), 2221 (CN), 1659 (C=O) cm^{-1}.

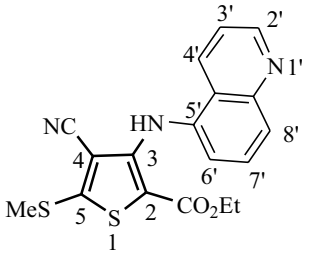
HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{15}H_{15}N_3O_2S_2$: 333,0606; trouvée : 333,0614.

9.2 Couplages avec d'autres hétéroarylamines

Mode opératoire

Identique au protocole utilisé pour les couplages avec des dérivés de la 2-aminopyridine mais 10 mol% de XANTPHOS et 10 mol% de $Pd(OAc)_2$ sont utilisés.

- **2-Carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)-3-(quinoléin-5-ylamino)thiophène (47)**



À partir du bromothiophène **15** (200 mg, 0,65 mmol), de la 5-aminoquinoléine (132 mg, 0,91 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% $CHCl_3$ à 100% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **47** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (195 mg, 79%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 186-188°C.

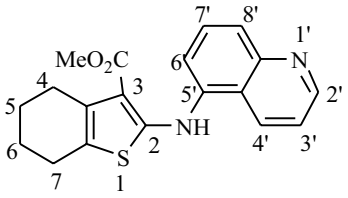
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,65 (s, 3H, SCH_3); 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 7,44-7,49 (m, 2H, 2*ArH); 7,69-7,76 (m, 1H, ArH); 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH); 8,42-8,45 (m, 1H, ArH); 8,96-9,00 (m, 2H, 2*ArH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,4 (CH_3); 17,3 (CH_3); 61,1 (OCH_2CH_3); 99,0 (C); 102,0 (C); 111,7 (C); 121,4 (CH); 122,5 (CH); 125,2 (C); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 130,9 (CH); 135,3 (C); 148,8 (C); 150,7 (CH); 152,6 (C); 160,8 (C); 163,3 (C).

IR (nujol) : 3307 (NH), 2218 (CN), 1660 (C=O) cm^{-1}.

HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{18}H_{15}N_3O_2S_2$: 369,0606; trouvée : 369,0655.

- **3-Carbométhoxy-2-(quinoléin-5-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (48)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 5-aminoquinoléine (147 mg, 1,02 mmol) et en utilisant le mélange 25% cyclohexane / 75% $CHCl_3$ en chromatographie sur colonne, le composé **48** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (201 mg, 81%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 145-147°C.

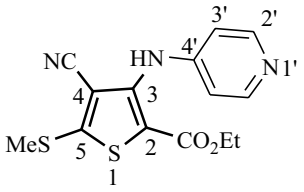
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,79-1,82 (m, 4H, 2*CH_2); 2,56-2,58 (m, 2H, CH_2); 2,77-2,78 (m, 2H, CH_2); 3,90 (s, 3H, CO_2CH_3); 7,44-7,50 (m, 1H, ArH); 7,66-7,73 (m, 2H, 2*ArH); 7,84-7,88 (m, 1H, ArH); 8,49-8,53 (m, 1H, ArH); 8,94-8,96 (m, 1H, ArH); 10,81 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,7 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 26,7 (CH_2); 51,0 (CH_3); 107,1 (C); 114,4 (CH); 118,6 (C); 120,9 (CH); 121,4 (C); 124,5 (CH); 129,4 (CH); 130,1 (CH); 132,2 (C); 137,0 (C); 148,9 (C); 150,5 (CH); 158,2 (C); 167,7 (C).

IR (nujol) : 1649 (C=O) cm^{-1}.

HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{19}H_{18}N_2O_2S$: 338,1089; trouvée : 338,1098.

- **2-Carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)-3-(pyridin-4-ylamino)thiophène (49)**



À partir du bromothiophène **15** (200 mg, 0,65 mmol), de la 4-aminopyridine (86 mg, 0,91 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% $CHCl_3$ à 60% $CHCl_3$ / 40% acétate d'éthyle en chromatographie sur colonne, le composé **49** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (75 mg, 36%).

La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 160-162°C.

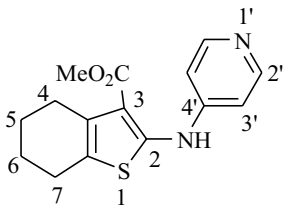
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,71 (s, 3H, SCH_3); 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,92-6,94 (m, 2H, 2*ArH); 8,46-8,48 (m, 3H, 2*ArH et NH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,2 (CH_3); 17,4 (CH_3); 61,4 (OCH_2CH_3); 101,5 (C); 109,1 (C); 112,0 (C); 113,4 (2*CH); 147,1 (C); 147,3 (C); 150,4 (2*CH); 160,1 (C); 162,0 (C).

IR (nujol) : 3310 (NH), 2215 (CN), 1658 (C=O) cm^{-1}.

HRMS : *m/z* [M+] calculée pour $C_{14}H_{13}N_3O_2S_2$: 319,0449; trouvée : 319,0418.

- **3-Carbométhoxy-2-(pyridin-4-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (50)**



À partir du bromothiophène **14** (200 mg, 0,73 mmol), de la 4-aminopyridine (96 mg, 1,02 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 100% $CHCl_3$ à 80% $CHCl_3$ / 20% acétate d'éthyl en chromatographie sur colonne, le composé **50** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (123 mg, 66%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 139-141°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,79-1,83 (m, 4H, 2*CH_2); 2,61-2,65 (m, 2H, CH_2); 2,73-2,77 (m, 2H, CH_2); 3,92 (s, 3H, CO_2CH_3); 7,10-7,11 (m, 2H, 2*ArH); 8,40-8,42 (m, 2H, 2*ArH); 10,57 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,5 (CH_2); 22,8 (CH_2); 24,3 (CH_2); 26,7 (CH_2); 51,0 (CH_3); 109,3 (C); 110,7 (2*CH); 121,2 (C); 132,0 (C); 146,8 (C); 150,3 (2*CH); 152,8 (C); 166,9 (*C*O_2Me).

IR (nujol) : 1663 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{16}N_2O_2S$: M = 288,36 $g.mol^{-1}$

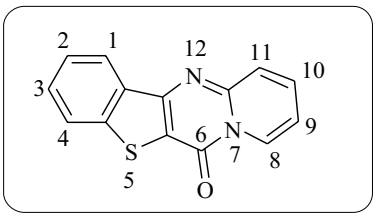
calculée : %C 62,48; %H 5,59; %N 9,71; %S 11,12.

trouvée : %C 62,56; %H 5,81; %N 9,37; %S 10,63.

Chapitre 10

Aromatisation des composés polycycliques obtenus

L'aromatisation des composés polycycliques **41**, **42** et **44**, obtenus par réaction de couplage entre le bromothiophène **14** et les dérivés de la 2-aminopyridines (cf. Chapitre 8) a été envisagée dans le but d'accéder à des systèmes polycycliques totalement aromatiques, présentant ainsi une structure totalement plane. Par ailleurs, un composé synthétisé par Maria-João Queiroz et son équipe, la 6H-benzo[*b*]thiéno[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-one, présentant une structure tout à fait comparable à celle du composé **41** (Schéma 73) (on y retrouve notamment le motif thiénopyrimidinone, différant de celui du composé **41** simplement par son orientation), posséderait un certain nombre de propriétés biologiques intéressantes.[11,58]



6H-benzo[*b*]thiéno[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-one

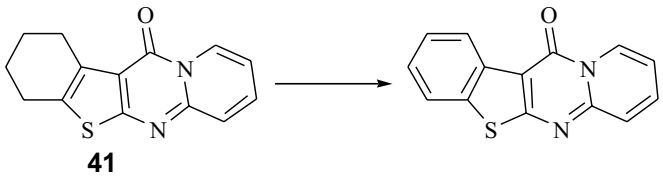


Schéma 73

Il serait intéressant de comparer l'activité de ce composé à celle de la thiénopyrimidinone obtenue par aromatisation du composé **41**.

10.1 Bibliographie

Un grand nombre de réactifs peut être utilisé pour effectuer des réactions de déhydrogénation. Parmi ceux-ci on peut citer les quinones (DDQ, chloranil,...), le charbon palladié, le soufre, le sélénium, l'oxyde de manganèse...

- L'oxyde de manganèse MnO_2 a été beaucoup utilisé dans les réactions de déhydrogénation et d'aromatisation[87] (Schéma 74).

11 (b) G. Viola, A. Salvador, D. Vedaldi, E. Fortunato, S. Disarò, G. Basso, M. -J. R. P. Queiroz *Journal of PhotoChem.istry and Photobiology B : Biology,* **2006***, 82(2),* 105.

58 M. -J. R. P. Queiroz, A. Begouin, I. C. F. R. Ferreira, G. Kirsch, R. C. Cacelha, S. Barbosa, L. M. Estevinho *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3679.

87 (a) S. Mashraqui, P. Keehn *Synthetic Comm.* **1982**, *12*, 637. (b) Y. Hamada, M. Shibada, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252. (c) I. Bhatnagar, M. V. George *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1293.

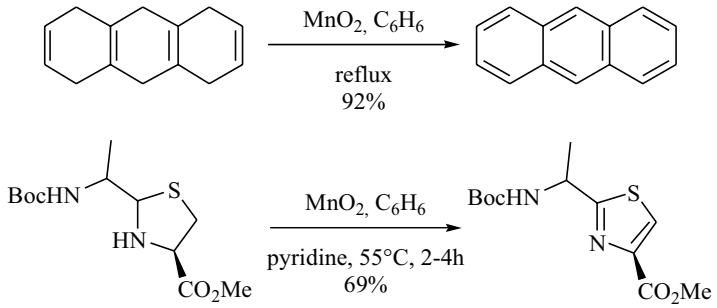


Schéma 74

Dans certains cas, l'aromatisation est une réaction secondaire qui peut se produire au cours d'une autre réaction nécessitant l'utilisation de MnO_2, comme par exemple au cours de la transformation d'un groupement nitrile en amide[88] (Schéma 75) ou de l'oxydation d'alcools allyliques.[89]

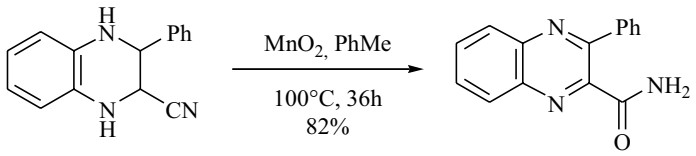
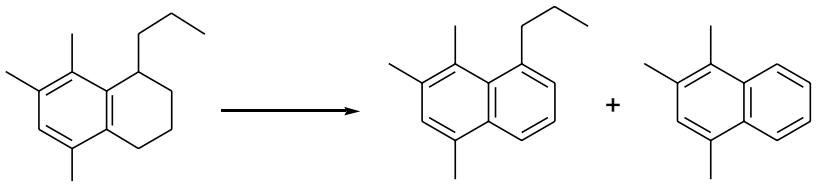


Schéma 75

- Le soufre et le sélénium peuvent également être utilisés comme réactifs dans les réactions de déhydrogénation. En général, le soufre est utilisé préférentiellement au sélénium car il est plus simple d'utilisation et nécessite des températures de réaction moins élevées , ce qui limite les risques de dégradation thermique. Une étude comparative de ces deux méthodes a été décrite en 1953[90] (Schéma 76).



S	230-240°C	+	-
Se	330-350°C	-	+

Schéma 76

88 E. C. Taylor, C. A. Marvanoff, J. S. Skotnicki *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2512.

89 F. Sondheimer, C. Amendolla, G. Rozenkranz *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5930 et 5932.

90 W. Cocker, B. E. Cross, J. T. Edward, D. S. Jenkinson, J. McCormick *J. Chem. Soc.* **1953**, 2355.

De nombreux hétérocycles peuvent être déhydrogénés par le soufre.[91] La déhydrogénation sélective de structures complexes est également possible dans certains cas.

- L'aromatisation de composés (hétéro)cycliques peut être réalisée grâce à l'utilisation du charbon palladié Pd/C en quantité catalytique[92] (Schéma 77).

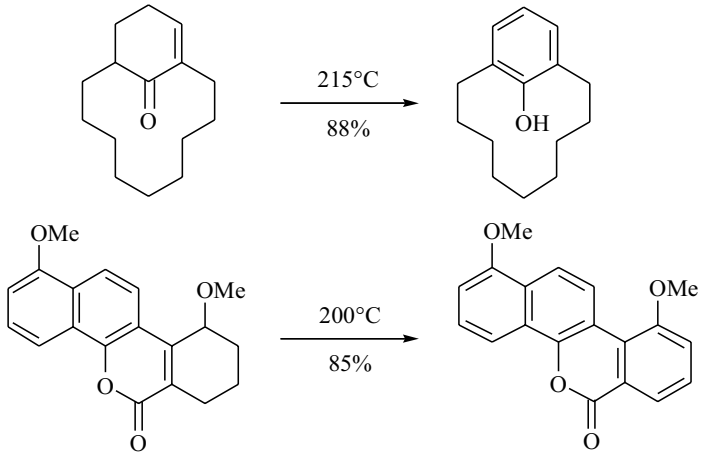


Schéma 77

Le seul inconvénient de cette méthode réside dans le fait qu'elle nécessite généralement l'utilisation de températures élevées. Cependant elle permet un accès facile aux composés aromatisés et a ainsi déjà été plusieurs fois utilisée dans notre laboratoire[93] pour accéder à de tels composés.

- Tous les réactifs précédemment cités peuvent être utilisés dans les réactions de déhydrogénation et d'aromatisation. Cependant les réactif de choix les plus largement utilisés pour effectuer de telles réactions sont les quinones, et plus particulièrement la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ou DDQ, réactif de déhydrogénation particulièrement efficace qui permet la déhydrogénation facile d'un grand nombre de composés carbocycliques[94] ou hétérocycliques.[95]

---

91 (a) D. E. Piper, G. F. Wright *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1669. (b) G. H. Hitchings, P. B. Russell, N. Whittaker *J. Chem. Soc.* **1956**, 1019. (c) H. Wynberg *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 364.

92 (a) J.-E. Backvall, N.A. Plobeck *J. Org. Chem.* **1990**, 5*5*, 4528. (b) B. Peleman, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381. (c) R. G. Harvey, J. Pataki, C. Cortez, P. Diraddo, C. X. Yang *J. Org. Chem.* **1991**, 5*6*, 1210. (d) P. H. Nelson, J. T. Nelson *Synthesis* **1991**, 192. (e) D. H. Hua, S. Saha, J. C. Maeng, D. Bensoussan *Synth. Lett.* **1990**, *4*, 233.

93 D. Prim, D. Joseph, G. Kirsch Liebigs Ann. 1996, 239.

94 (a) J. F. Muller, D. Cagniant, P. Cagniant *Bull. Soc. Chim.* **1972**, 4364. (b) P. Di Raddo, R. G. Harvey *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3885.

95 (a) A. Padwa, G. Haffmanns, M. Thomas *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3314. (b) A. I. Meyers, D. G. Wettlaufer *J. Am. Chem. Soc.*

Le mécanisme supposé de cette réaction est bimoléculaire.[96] Il fait intervenir une première étape de transfert d'un ion hydrure, provenant de la molécule hydrocarbonée, vers la quinone, conduisant à la formation d'un carbocation intermédiaire. Cette première étape est déterminante pour la vitesse de la réaction : la réaction de déhydrogénation est fortement dépendante du degré de stabilisation du carbocation ainsi formé. Ainsi la présence de fonctions susceptibles de stabiliser cet état de transition permet d'augmenter considérablement la vitesse de réaction : la simple présence d'insaturations dans la molécule est suffisante pour initier ce transfert d'hydrure. Par ailleurs, la vitesse de réaction est aussi accélérée lorsque des solvants polaires non affectés par la présence de réactifs capables d'induire la production de radicaux sont utilisés. La deuxième étape de ce mécanisme consiste en un rapide transfert de proton conduisant à la formation d'une double liaison et d'une hydroquinone. Ceci implique qu'il est nécessaire d'utiliser un équivalent de DDQ par double liaison supplémentaire.

Ainsi, la formation de stilbènes à partir de dérivés substitués du 1,2-diaryléthane[97] ou la synthèse de chromènes par déhydrogénation des chromanes correspondants[98] sont des transformations particulièrement faciles. Par ailleurs, une caractéristique des réactions de déhydrogénation par la DDQ est la capacité de contrôler le degré d'insaturation du produit obtenu. De plus, cette méthode est généralement douce puisqu'elle requiert, le plus souvent, l'utilisation de températures peu élevées et qu'elle tolère la présence d'un grand nombre de groupements fonctionnels.

10.2 Mise au point des conditions réactionnelles

10.2.1 Conditions classiques

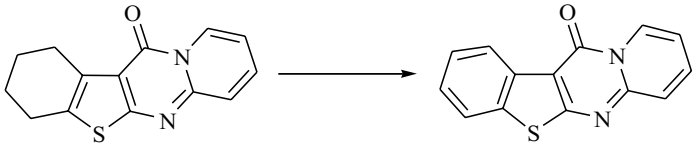
Nous avons dans un premier temps étudié la réaction d'aromatisation du composé **41** (Schéma 78). Différentes conditions, présentées dans le Tableau 13, ont été testées.

1984, *106*, 1135. (c) J. Moursounidis, D. Wege *Tetrahedron Lett.* ***1986***, *27*, 3045. (d) L. Strekowski, M. T. Cegla, S. -B. Kong, D. B. Harden *J. Het. Chem.* **1989**, *26*, 923. (e) L. Strekowski, M. T. Cegla, D. B. Harden, S. -B. Kong *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2464.

96*Handbook of Reagents for Organic Synthesis_Oxidizing and Reducing Reagents (Wiley)*, pp. 137-141.

97J. W. A. Findlay, A. B. Turner *Org. Synth.* **1969**, *49*, 53.

98(a) V. K. Ahluwalia, F. A. Ghazanfari, K. K. Arora *Synthesis* **1981**, 526. (b) V. K. Ahluwalia, R. S. Jolly *Synthesis* **1982**, 74.



41 **51**

Schéma 78

Tableau 13

Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps de réaction	Rendement
1	Pd/C (20 mol%)	1,2-dichlorobenzène	160°C	24h	/
2	Pd/C (40 mol%)	1,2-dichlorobenzène	reflux	24h	/
3	DDQ (2-3 éq.)	toluène	reflux	24h	/
4	DDQ (3 éq.)	1,2-dichlorobenzène	160°C	24h	/
5	DDQ (3 éq.)	1,2-dichlorobenzène	reflux	24h	36%
6	DDQ (2,5 éq.)	1,2-dichlorobenzène	reflux	4h	59%
7	DDQ (2,5 éq.)	2-(2-butoxyéthoxy)éthanol	230°C	0,5h	/

Comme Pd/C avait déjà été utilisé avec succès dans notre laboratoire, nous avons testé son utilisation dans une réaction de déhydrogénation catalytique (entrées 1 et 2). Cependant, malgré l'utilisation de grandes quantités de Pd/C (jusque 40 mol%) nous n'avons pas réussi à effectuer la déhydrogénation du composé **41** : en fin de réaction, nous avons récupéré une partie du réactif de départ et des produits de dégradation.

Nous avons donc décidé d'utiliser un autre réactif de déhydrogénation. Nous avons ainsi testé l'efficacité de la DDQ, qui avait aussi été utilisée avec succès au laboratoire[99] à raison de 1 équivalent par insaturation à reflux du benzène, et nous avons ainsi pu synthétiser avec succès le composé **51.** Il faut remarquer que la réalisation de cette réaction à reflux du toluène (entrée 3) ne permet pas d'obtenir ce composé **51** (on ne récupère que le produit de départ et des composés de dégradation).

Nous avons choisi d'utiliser le 1,2-dichlorobenzène à la place du toluène. Ce solvant présente le double avantage d'avoir un point d'ébullition élevé (180-183°C), ce qui permet d'utiliser des températures plus importantes, et de présenter une polarité plus élevée,[*] ce qui favoriserait, d'après les études mécanistiques, l'augmentation de la vitesse de réaction.

99(a) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *J. Chem. Research. (S)* **1995**, 448. (b) L. Martarello, D. Joseph, G. Kirsch *Heterocycles* **1996**, *43 (2)*, 367.

*Le moment dipolaire μ du 1,2-dichlorobenzène est de 2,50 debye contre 0,43 pour le toluène, ce qui en fait un solvant aprotique polaire.

Alors que l'utilisation d'une température inférieure ou égale à 160°C (entrée 4) ne permet pas à la réaction de déhydrogénation d'avoir lieu, le chauffage à reflux du 1,2-dichlorobenzène (entrées 5-6) permet la formation du composé **51**. Le suivi par CCM étant très difficile nous avons tout d'abord utilisé un temps de réaction de 24h, ce qui nous a permis de mettre en évidence la formation du composé **51** avec un rendement assez moyen de 36%. Nous avons ensuite tenté de réduire le temps de réaction et nous avons remarqué que l'utilisation d'un temps plus court nous permettait de limiter le phénomène de dégradation thermique et d'augmenter les rendements : ainsi, en seulement 4h de réaction, le composé **51** est obtenu avec 59% de rendement (entrée 6).

Une tentative pour réduire encore le temps de réaction a été réalisée en utilisant comme solvant l'éther butylique de l'éthylène glycol, ce qui nous a permis de travailler avec une température de chauffage plus importante (entrée 7). Cependant, seuls des produits de dégradation ont été obtenus au bout de 30 minutes de réaction.

Traditionnellement, il faut utiliser 1 équivalent de DDQ pour ajouter une insaturation. Nous devrions donc utiliser 2 équivalents pour réaliser l'aromatisation totale du composé **41**. Toutefois, l'utilisation de 2 équivalents de DDQ ne nous permet pas d'obtenir le rendement optimal (la réaction n'est pas complète et nous obtenons un mélange de composés totalement ou partiellement déhydrogénés que nous ne pouvons pas isoler car ils ont tous le même rapport frontal). Nous avons dû utiliser un excès de DDQ : 2,5 équivalents de DDQ sont suffisants pour obtenir le composé **51** avec le meilleur rendement.

Les conditions finalement retenues pour réaliser l'aromatisation de nos composés font intervenir 2,5 éq. de DDQ à reflux du 1,2-dichlorobenzène en 4h de réaction.

10.2.2 Utilisation du micro-onde

A la suite de ces résultats, nous avons tenté d'améliorer cette réaction de déhydrogénation en diminuant encore le temps de réaction par réalisation de cette réaction sous irradiation micro-onde. En effet, le chauffage au micro-onde est de plus en plus étudié car son utilisation permet souvent de diminuer grandement le temps de réaction tout en augmentant les rendements.

Seuls quelques exemples de déhydrogénation par irradiation micro-onde ont été publiés[100] dont notamment un exemple, décrit en 2005, dans le cadre de la synthèse totale de la lamellarine D.[101]

100(a) R. Romagnoli, P. G. Baraldi, A. R. Moorman, M. A. Iaconinoto, M. D. Carrion, C. L. Cara, M. A. Tabrizi, D. Preti, F. Fruttarolo, S. Baker, K. Varani, P. A. Borea *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 5530. (b) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, M. C. Mateo, M. Moral, A. Moreno, J. Elguero, C. Foces-Foces, M. L. Rodrigues, A. Sanchez-Migallon *Tetrahedron* **2006**, 5868.
101D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, F. Albericio, M. Álvarez *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8231.

Nous nous sommes là encore intéressés à l'aromatisation du composé **41** et nous avons testé différentes conditions résumées dans le Tableau 14. Les quantités de réactifs utilisées sont les mêmes que celles définies dans la méthode thermique « classique », à savoir 1 équivalent de composé **41** et 2,5 équivalents de DDQ en solution dans le 1,2-dichlorobenzène.

Tableau 14

Entrée	Puissance	Température	Temps d'irradiation	Rendement
1	/	180°C	10 min	57%
2	/	110°C	10 min	/
3	150W	/	5 min	Reste des réactifs de départ
4	150W	/	10 min	62%
5	300W	/	5 min	65%

Deux types de contrôles au micro-onde peuvent être utilisés. Le premier consiste en une simple transposition de la méthode thermique « classique » avec un contrôle de la température en fonction du temps : le micro-onde contrôle la puissance d'irradiation pour maintenir une température fixée au départ. C'est ce type de contrôle que nous avons testé tout d'abord (entrée 1) avec une température fixée à 180°C et un temps de réaction fixé à 10 minutes.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles sous irradiation micro-onde, nous avons relevé soigneusement chaque paramètre. Dans un premier temps, le micro-onde a irradié la solution pendant environ 4,5 minutes avec une puissance comprise entre 110 et 300W pour atteindre la température fixée. Puis la puissance d'irradiation a été ajustée par le micro-onde de façon à maintenir la solution à la température de 180°C pendant le temps de réaction : initialement de 300W, la puissance délivrée a chuté à 35W au bout des 10 minutes fixées (Diagramme 1). Finalement, le composé **51** a été obtenu avec un rendement de 57% pour un temps d'irradiation totale de 14,5 (10 minutes de réaction + 4,5 minutes nécessaire pour atteindre la température fixée de 110°C) minutes.

La même réaction a été réalisée dans le toluène avec une température de 110°C (entrée 2). La température fixée a été atteinte au bout d'une minute d'irradiation avec une puissance d'irradiation maximale de 160W. L'évolution de la puissance et de la température est présentée sur le Diagramme 2.

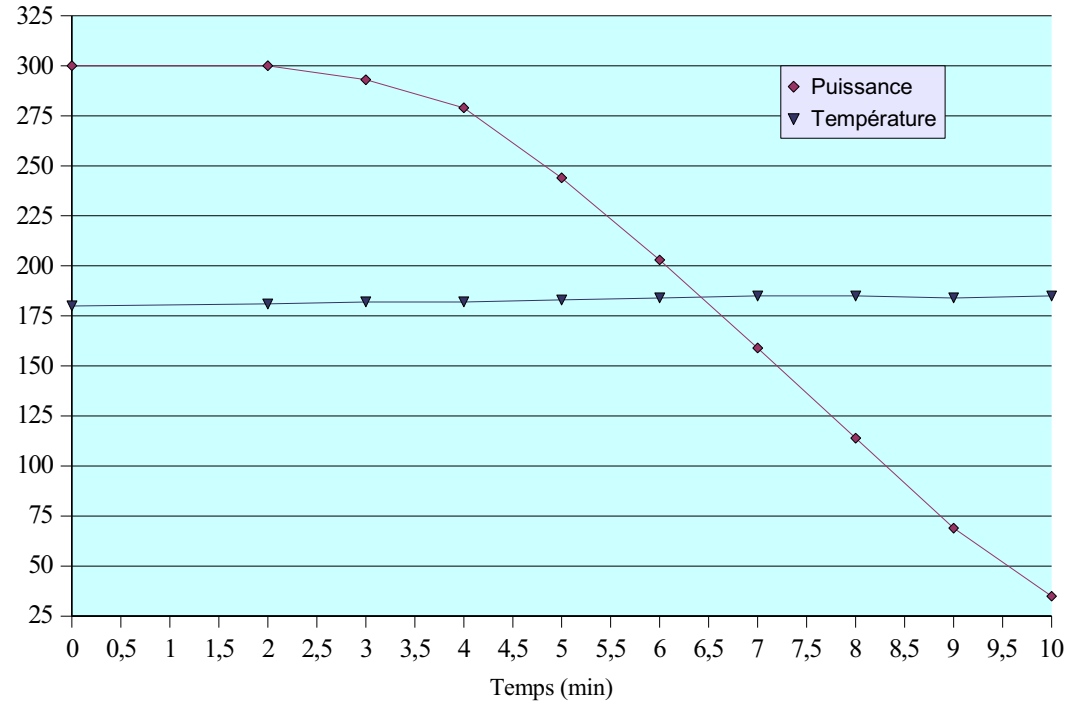


Diagramme 1

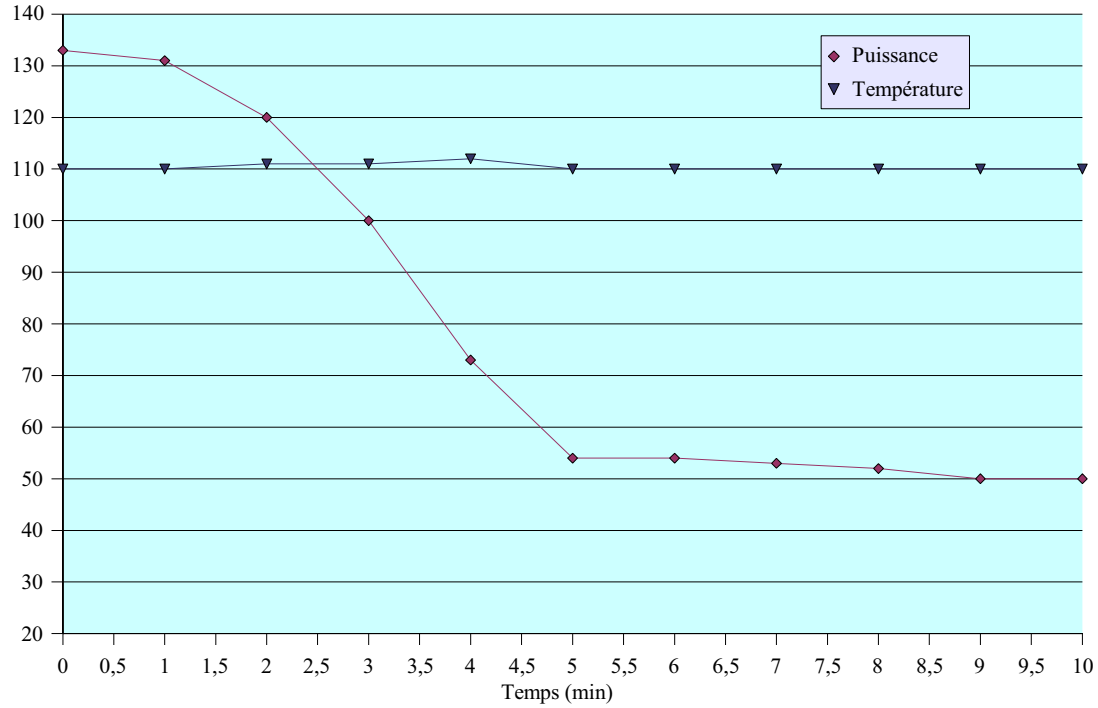


Diagramme 2

Toutefois, en fin de réaction, seul le réactif de départ et des produits secondaires ont été obtenus. Dans le but d'étudier plus précisément l'impact de la puissance d'irradiation sur le rendement final de la réaction, nous sommes tourné vers le deuxième type de contrôle au micro-onde qui permet cette fois d'irradier la solution avec une puissance fixe pendant un temps donné tout en contrôlant la température par mesures infrarouges. Ainsi, une irradiation de 150W pendant 10 minutes (entrée 4) avec une température limite fixée à 200°C (si cette température est atteinte pendant l'irradiation, la réaction est automatiquement coupée : le micro-onde ne délivre plus aucune énergie à la solution) permet d'obtenir le composé **51** avec un rendement équivalent à celui obtenu précédemment par la méthode « classique ». Nous avons essayé de réduire le temps de réaction de 10 à 5 minutes. Si une irradiation de 150W pendant 5 minutes (entrée 3) n'est pas suffisante pour que la réaction soit complète, l'augmentation de la puissance à 300W permet d'obtenir le composé **51** avec un rendement de 65% (entrée 5). Dans les deux cas (irradiation à 150W pendant 10 minutes et irradiation à 300W pendant 5 minutes), l'évolution de la température atteinte dans le milieu réactionnel est presque identique (Diagramme 3), mais l'utilisation d'une puissance plus importante permet l'utilisation d'un temps de chauffage plus court.

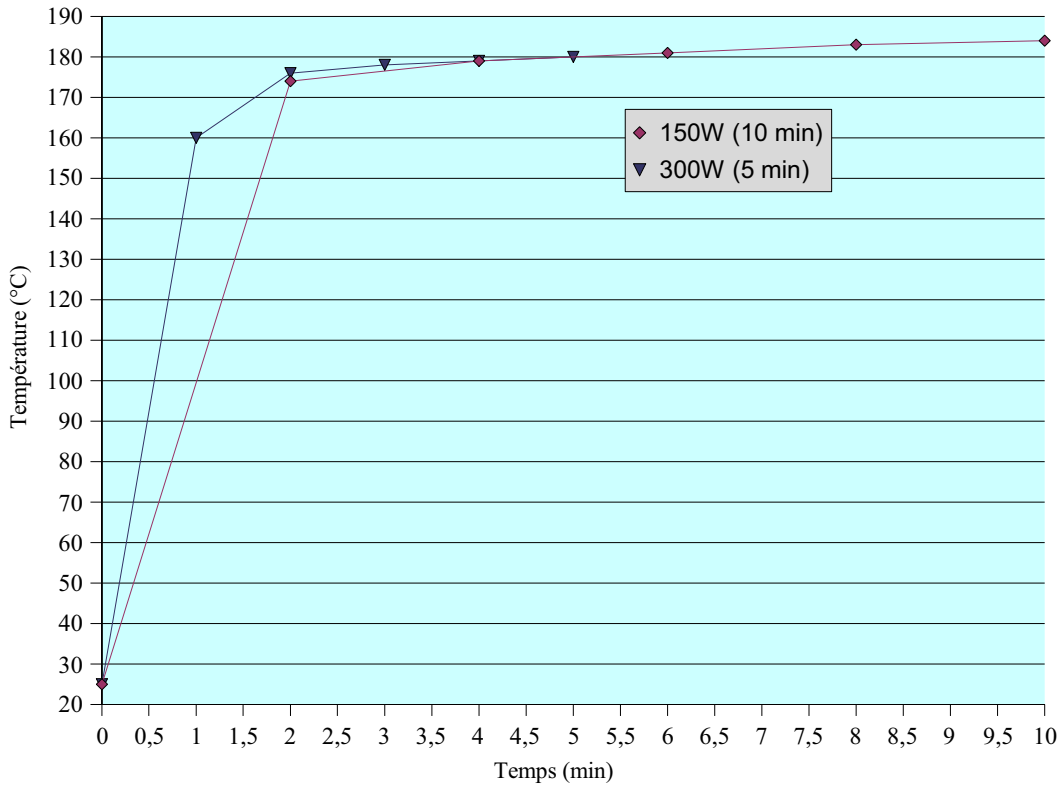


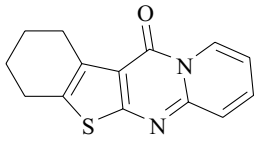
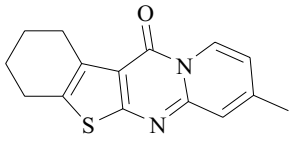
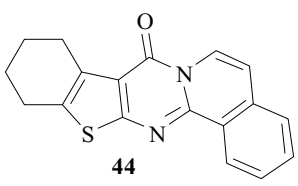
Diagramme 3

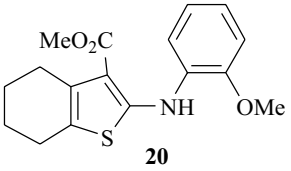
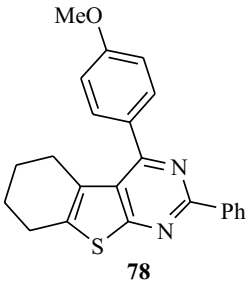
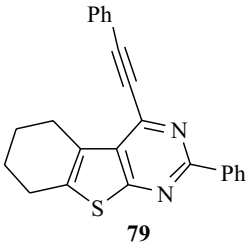
En résumé, nous avons défini deux types de conditions permettant de réaliser la déhydrogénation de nos composés : une première méthode est réalisée dans les conditions thermiques « classiques » en chauffant le mélange réactionnel au reflux pendant 4h, la deuxième est réalisée sous irradiation micro-onde en utilisant une puissance de 300W pendant 5 minutes. Dans tous les cas, il est nécessaire d'utiliser un excès de DDQ (2,5 éq.) pour obtenir les rendements optimaux. Nous avons ensuite réalisé l'aromatisation d'un certain nombre de composés dans les conditions classiques et sous irradiation micro-onde afin de comparer l'efficacité de ces deux méthodes.

10.3 Résultats expérimentaux

Nous avons réalisé l'aromatisation complète des composés cyclisés **41**, **42**, **44**, de la diarylamine **20** et des thiénopyrimidines **78** et **79** (dont la synthèse sera décrite dans le Chapitre 14). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15

Entrée	Réactif de départ	Produit final	Rendement	
			Méthode clasique[a]	Micro-onde[b]
1	 **41**	**51**	59%	65%
2	 **42**	**52**	43%	59%
3	 **44**	**53**	76%	90%

Entrée	Réactif de départ	Produit final	Rendement	
			Méthode clasique[a]	Micro-onde[b]
4	 **20**	**54**	43%	43%
5	 **78**	**55**	64%	67%
6	 **79**	**56**	50%	54%

Conditions : 1,0 éq. du composé à aromatiser, 2,5 éq. De DDQ, 1,2-dichlorobenzène. [a] méthode thermique : le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4h. [b] méthode micro-onde : le mélange réactionnel subit une irradiation de 300W pendant 5 min.

Les deux méthodes ont permis avec succès l'aromatisation de ces composés. Dans tous les cas, on remarque que l'utilisation du micro-onde permet d'obtenir des rendements du même ordre que ceux obtenus par la méthode « classique », voir même nettement supérieurs comme dans le cas des composés **52** et **53** (entrées 2 et 3) où les différences de rendements entre les deux méthodes atteignent 16% et 24%.[102] Par ailleurs, l'utilisation du micro-onde permet en général d'obtenir des produits plus propres : du fait du très faible temps de chauffage utilisé le phénomène de dégradation thermique est très limité. Ceci facilite la purification des produits car certains des composés secondaires qui se forment au cours de la réaction par chauffage thermique présentent des rapports frontaux très proches de ceux des produits aromatisés, ce qui peut rendre la purification sur colonne chromatographique assez délicate.

102 A. Begouin, S. Hesse, G. Kirsch *Arkivoc* **2008**, *84*.

Les composés aromatisés **51**-**53** obtenus présentent une structure plane ce qui leur permettrait d'avoir une action sur la molécule d'ADN en s'intercalant entre les bases puriques et pyrimidiques qui la composent,[103] ce qui pourrait leur conférer une activité antitumorale ou antiapoptotique. Ainsi, Viola et al. ont mis à jour des propriétés d'induction de l'apoptose[11] de la benzo[*b*]thiénopyridopyrimidinone synthétisée par Maria-João R. P. Queiroz et al. (Schéma 73). Une étude préliminaire de l'activité antimicrobienne de ce même composé a également été réalisée par cette dernière.[58]

Par ailleurs, ces molécules pourraient également avoir d'autres activités biologiques, comme des activités antibactériennes, antifongiques...

Il serait donc intéressant de comparer l'activité de ce composé à celle des composés **51**-**53**. La comparaison de l'activité des composés **51**-**56** totalement aromatisés avec celle des composés hydrogénés de départ serait également intéressante.

103 H. Ihmels, K. Faulhaber, G. Viola. Evaluation of the DNA binding properties of cationic dyes by absorption and emission spectroscopy, dans : C. Schmuck, H. Wennemers (Eds.), Highlights in Biorganic Chemistry : Methods and Applications, Wiley VCH, **2004**, 172-187.

11 (b) G. Viola, A. Salvador, D. Vedaldi, E. Fortunato, S. Disarò, G. Basso, M. -J. R. P. Queiroz *Journal of PhotoChem.istry and Photobiology B : Biology,* **2006***, 82(2),* 105.

58 M. -J. R. P. Queiroz, A. Begouin, I. C. F. R. Ferreira, G. Kirsch, R. C. Cacelha, S. Barbosa, L. M. Estevinho *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 3679.

Chapitre 11

Aromatisation des composés polycycliques obtenus : partie expérimentale

11.1 Synthèse des composés 51-56

Modes opératoires

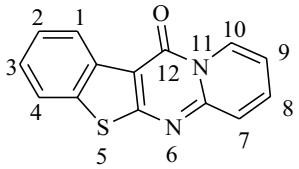
Méthode A : chauffage classique

La DDQ (2,5 éq.) est ajoutée à une solution du composé à aromatiser (1 éq.) dans le 1,2-dichlorobenzène (5 à 8 ml). Le mélange réactionnel est alors chauffé pendant 4h à reflux. Après retour à température ambiante, le solvant est éliminé par évaporation sous vide et le résidu obtenu est dissout dans un peu de dichlorométhane puis filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide brun obtenu est ensuite purifié sur colonne chromatographique en utilisant $CHCl_3$ comme éluant.

Méthode B : irradiations microondes

La DDQ (2,5 éq.) est ajoutée à une solution du composé à aromatiser (1 éq.) dans le 1,2-dichlorobenzène (5 à 8 ml). Le mélange réactionnel est ensuite soumis à une irradiation micro-onde de 300W pendant 5 min . Le traitement est identique à celui utilisé dans la méthode A.

- **12*H*-[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-12-one (51)**



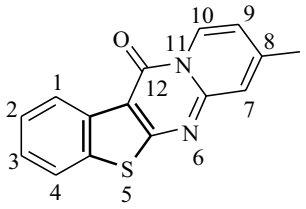
À partir du composé **41** (100 mg, 0,39 mmol) le composé **51** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 58 mg, 59%; Méthode B : 64 mg, 65%), pf 237-239°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,19 (dd, J = 6,8 et 6,8 Hz, 1H, ArH); 7,45-7,60 (m, 2H, 2*ArH); 7,68-7,87 (m, 3H, 3*ArH); 8,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH); 9,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 110,5 (C); 114,6 (CH); 122,2 (CH); 124,5 (CH); 125,6 (CH); 125,9 (CH); 126,2 (CH); 127,4 (CH); 134,3 (C); 135,1 (C); 135,8 (CH); 148,9 (C); 153,7 (C); 167,7 (C=O).

IR (KBr) : 1690 (C=O) cm^{-1}.

- **8-Méthyl-12*H*-[1]benzothiéno[2,3-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-12-one (52)**



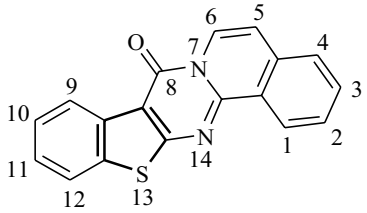
À partir du composé **42** (60 mg, 0,22 mmol) le composé **52** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 25 mg, 43%; Méthode B : 35 mg, 59%), pf 266-268°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ δ 2,53 (s, 3H, CH_3); 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH); 7,43-7,58 (m, 3H, 3*ArH); 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH); 8,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH); 9,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 21,5 (CH_3); 109,7 (C); 117,3 (CH); 122,1 (CH); 123,5 (CH); 124,2 (CH); 125,7 (CH); 125,8 (CH); 126,6 (CH); 134,4 (C); 134,8 (C); 148,1 (C); 148,9 (C); 153,6 (C); 167,6 (C=O).

IR (KBr) : 1698 (C=O) cm^{-1}.

- **8*H*-[1]Benzothiéno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-*a*]isoquinolin-8-one (53)**



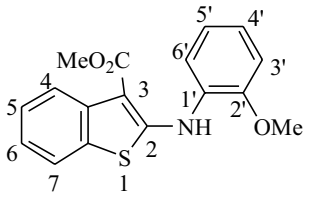
À partir du composé **44** (80 mg, 0,26 mmol) le composé **53** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 60 mg, 76%; Méthode B : 71 mg, 90%), pf 253-254°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,50-7,64 (m, 3H, 3*ArH); 7,79-8,02 (m, 3H, 3*ArH); 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH); 8,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH); 8,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 112,1 (C); 114,4 (CH); 121,7 (CH); 122,1 (CH); 124,5 (CH); 125,7 (CH); 126,0 (CH); 126,4 (CH); 127,3 (CH); 128,7 (CH); 131,4 (C); 132,5 (CH); 133,4 (C); 134,2 (C); 135,4 (C); 147,6 (C); 154,4 (C); 166,3 (C).

IR (KBr) : 1685 (C=O) cm^{-1}.

- **2-(2`-Méthoxyphényl)amino-3-carbométhoxybenzo[*b*]thiophène (54)**



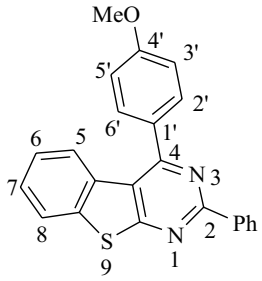
À partir du composé **20** (80 mg, 0,25 mmol) le composé **54** a été obtenu sous la forme d'un solide beige (Méthode A ou Méthode B : 34 mg, 43%), pf 84-86°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,97 (s, 3H, OCH_3); 4,03 (s, 3H, OCH_3); 6,96-7,20 (m, 4H, 4*ArH); 7,36 (dd, J = 7,7 Hz et 1,2 Hz, 1H, ArH); 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,70 (dd, J = 7,7 Hz et 1,7 Hz, 1H, ArH); 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH); 10,86 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 51,3 (CH_3); 56,0 (CH_3); 100,8 (C); 110,9 (CH); 117,6 (CH); 120,7 (CH); 121,3 (CH); 122,4 (2*CH); 124,0 (CH); 125,7 (CH); 128,8 (C); 129,9 (C); 136,5 (C); 149,8 (C); 160,6 (C); 167,2 (C).

IR (KBr) : 3181 (NH), 1654 (C=O) cm^{-1}.

- **4-(4`-Méthoxyphényl)-2-phénylbenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (55)**

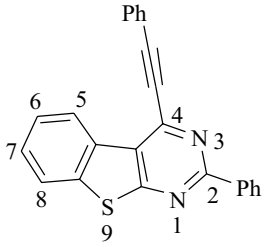


À partir du composé **78** (60 mg, 0,16 mmol) le composé **55** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 38 mg, 64%; Méthode B : 40 mg, 67%), pf 203-204°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,86 (s, 3H, OCH_3); 7,04 (dd, J = 6,7 Hz et 2,1 Hz, 2H, 2*ArH); 7,15-7,22 (m, 1H, ArH); 7,34-7,45 (m, 4H, 4*ArH); 7,66-7,83 (m, 4H, 4*ArH); 8,52-8,58 (m, 2H, 2*ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 55,5 (CH_3); 114,2 (2*CH); 122,5 (C); 123,0 (CH); 124,8 (CH); 124,9 (CH); 127,6 (CH); 128,5 (2*CH); 128,6 (2*CH); 130,6 (CH); 130,7 (2*CH); 131,0 (C); 131,8 (C); 137,1 (C); 137,4 (C); 160,7 (C); 161,2 (C); 161,6 (C); 171,7 (C).

- **4-(Acétylphényl)-2-phénylbenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (56)**



À partir du composé **79** (80 mg, 0,22 mmol) le composé **56** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (Méthode A : 40 mg, 50%; Méthode B : 43 mg, 54%), pf 209-211°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,45-7,54 (m, 8H, 8*ArH); 7,92-7,95 (m, 3H, 3*ArH); 8,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H, ArH); 8,63-8,66 (m, 2H, 2*ArH).

Chapitre 12

Couplages impliquant des aminothiophènes

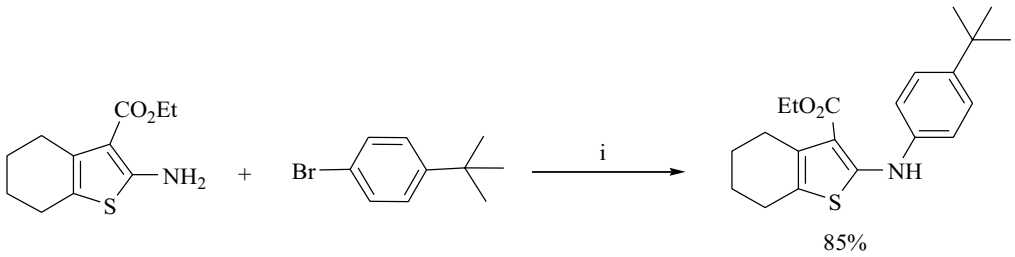
Jusqu'à présent les couplages que nous avons réalisés impliquaient des amines aliphatiques, aromatiques ou hétéroaromatiques, et des bromothiophènes. L'obtention de ces bromothiophènes est réalisée à partir des aminothiophènes synthétisés au laboratoire par une réaction de déamination substitutive, comme nous l'avons déjà décrit dans le chapitre 4. Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier la réactivité de ces aminothiophènes dans les couplages de Buchwald-Hartwig en réalisant le couplage direct de ces composés avec des halogénures aromatiques.

12.1 Couplages avec des halogénures aromatiques

12.1.1 Couplages catalysés par le palladium

a) Bibliographie

Jusqu'à présent, les couplages palladocatalysés impliquant des aminothiophènes n'ont été que très peu décrits. Ainsi, le seul exemple de couplage de ce type que nous ayons trouvé dans la littérature a été décrit par Yin et al.[104] en 2002 : le 2-amino-3-carbéthoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène, qui correspond à l'ester éthylique de l'aminothiophène **1**, a été couplé avec le p-*tert*-butylbenzène en utilisant le XANTPHOS comme ligand (Schéma 79). Ce sont les conditions utilisées ici qui nous ont servi de base pour déterminer les condtions optimales des couplages que nous avons réalisé avec les aminothiophènes.



i : dérivé bromé (1,0 mmol), aminothiophène (1,05-1,4 éq.), Cs_2CO_3 (1,4 éq.), Pd_2dba_3 (0,5 mol% soit 1 mol% de Pd), XANTPHOS (1,1-4,4 mol%), dioxane (4 ml), 100°C, 23h.

Schéma 79

b) Résultats expérimentaux

Le problème majeur ici provient de l'inactivation des aminothiophènes de départ : tous les thiophènes dont nous disposons sont porteurs d'au moins un groupement électroattracteur.

104 J. Yin, M. M. Zhao, M. Huffman, J. M. McNamara *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481.

Nous nous sommes donc d'abord intéressés à la réactivité du thiophène **1**, qui ne présente qu'un seul groupement ester méthylique électroattracteur, les positions restantes étant occupées par des groupements donneurs d'électrons par effet inductif. De plus, l'ester éthylique de ce thiophène avait déjà été utilisé dans un couplage par Yin et al. Nous avons dans un premier temps essayé de reproduire ce couplage à partir de l'aminothiophène **1** et du *p*-(*tert*-butyl)bromobenzène (Schéma 80). Les différentes conditions utilisées sont présentées dans le Tableau 16.

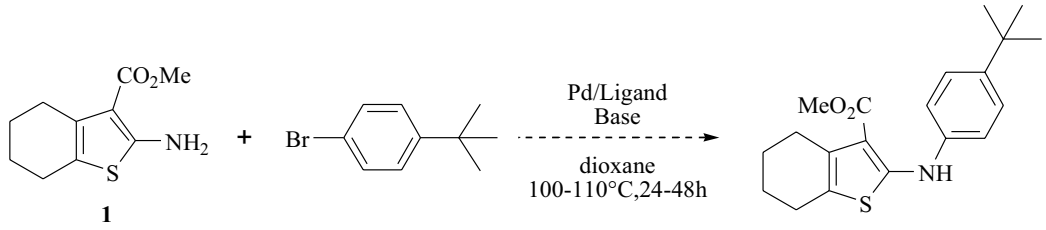


Schéma 80

Tableau 16

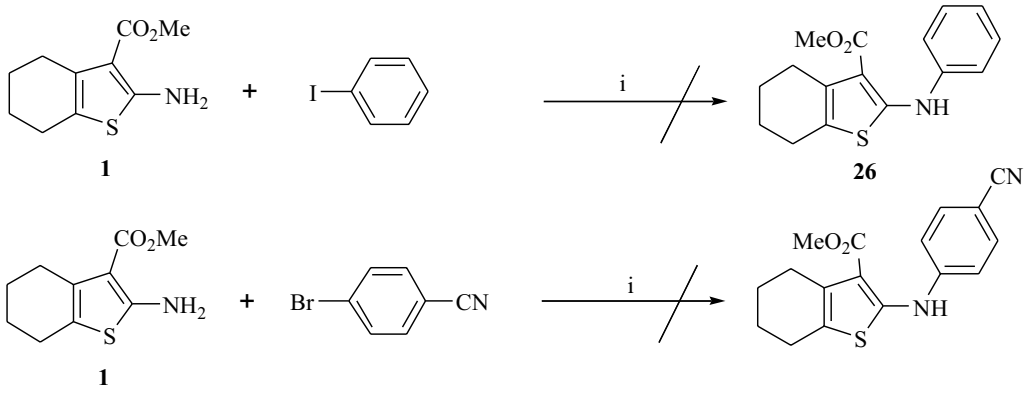
Entrée	Aminothiophène	Palladium	Ligand	Base
1	1,2 éq.	$Pd(dba)_2$ (1mol%) ou $Pd_2(dba)_3$ (0,5mol%)	XANTPHOS (1,1 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq.)
2	1,1-1,4éq.	$Pd(dba)_2$ (1mol%) ou $Pd_2(dba)_3$ (0,5mol%)	XANTPHOS (4,4 mol%)	Cs_2CO_3 (1,4 éq.)
3	1,4 éq.	$Pd(OAc)_2$ (7,7 mol%)	XANTPHOS (5 mol%)	Cs_2CO_3 (2,3 éq.)
4	1,4 éq.	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%) ou $Pd_2(dba)_3$ (10 mol%)	XANTPHOS (10 mol%) ou BINAP (10 mol%)	Cs_2CO_3 (2,3 éq.) ou K_3PO_4 (2,3 éq.)

Nous avons tout d'abord testé les conditions telles qu'elles étaient décrites dans la littérature par Yin et al. (entrées 1 et 2). Ces derniers utilisaient les conditions suivantes : pour 1,0 mmol de dérivé bromé, 1,05 à 1,4 équivalents d'aminothiophène, 1,4 équivalents de Cs_2CO_3 comme base, 1,1 à 4,4 mol% de XANTPHOS utilisé comme ligand, 1 mol% de palladium sous forme de $Pd_2(dba)_3$, dans 4 ml de dioxane sec, sous argon, à 110°C, pendant 23h. Différents essais ont été réalisés à partir de ces données : nous avons fait varier les quantités d'amine de départ, les quantités de XANTPHOS et les quantités de palladium. Différentes sources de palladium ont également été utilisées.

Nous disposions au départ seulement de $Pd(dba)_2$ que nous avons recristallisé dans le chloroforme pour obtenir le $Pd_2(dba)_3$ utilisé comme source de palladium dans la publication. Ces deux sources ont été utilisées sans plus de succès. Ce dernier résultat n'est toutefois pas étonnant car les données de la littérature indiquent que ces deux complexes de palladium possèdent une activité similaire (cf. Chapitre 4).

Dans un deuxième temps, nous avons utilisé les conditions définies précédemment pour les couplages entre des hétéroarylamines et des bromothiophènes (entrées 3 et 4). Là encore le produit de couplage attendu n'a pas été obtenu malgré différentes modifications effectuées à partir de la méthode initiale : modification de la source de palladium, du ligand (l'utilisation du BINAP a été tentée) ou de la base (K_3PO_4, base plus forte que Cs_2CO_3, a également été utilisée). Mais ces différents essais ne nous ont pas permis de reproduire le couplage décrit dans la littérature.

Devant ces échecs répétés, nous avons envisagé le couplage d'halogénures aromatiques un peu plus activés. Des essais avec l'iodobenzène, plus réactif que le bromobenzène du fait de la plus grande fragilité de la liaison C-I, puis avec le 4-bromobenzonitrile, activé par la présence du groupement nitrile électroattracteur, ont été menés mais sans succès (Schéma 81).



i: aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C,24h.

Schéma 81

Nous avons toutefois persévéré dans notre tentative de couplage avec des halogénures aromatiques mais en modifiant cette fois totalement la nature du système catalytique, et notamment en utilisant le cuivre comme catalyseur à la place du palladium.

12.1.2 Couplages catalysés par le cuivre

a) Bibliographie

Dans certains cas, les couplages catalysés par le cuivre permettent de contourner les limitations rencontrées pour les couplages au palladium.

Des couplages entre des arylamines présentant un groupement ester en ortho et des dérivés iodés du benzène ont ainsi été réalisés avec de bons rendements et à des températures modérées (Schéma 82).[105]

105 R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh *Tetrahedron Lett.* **2000**, *42*, 4791.

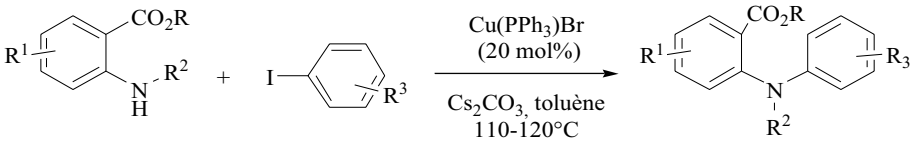


Schéma 82

De nombreux exemples de ce type ont été décrits avec utilisation de ligands variés comme notamment des diamines[106] ou des acides aminés.[107] Ainsi un couplage entre la 2-aminopyridine et un dérivé iodé hétérocyclique a été réalisé avec la L-proline comme ligand (Schéma 83).

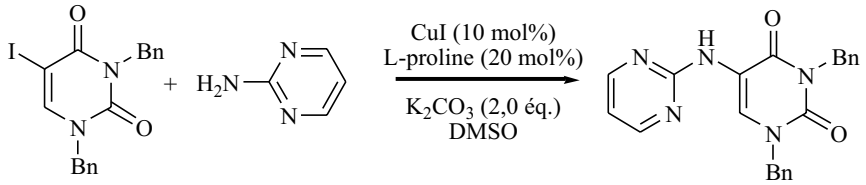


Schéma 83

Une catalyse mixte, au cuivre et au palladium, a également permis la réalisation de réactions de couplage/cyclisation entre une dibromopyridine et des hétéroarylamines pour former des composés polycycliques (Schéma 84).[108]

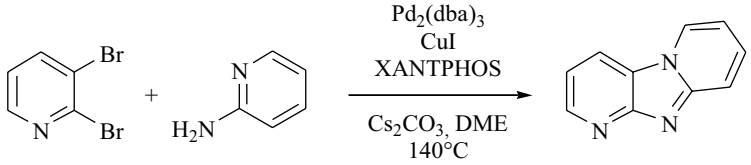


Schéma 84

b) Résultats expérimentaux

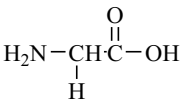
Le couplage catalysé par le cuivre de l'aminothiophène **1** avec l'iodobenzène a été tenté dans différentes conditions. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17.

106 (a) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (b) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421 et 11684. (c) C. S. Li, D. D. Dixon *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4257.

107 H. Zhang, Q. Cai, D. Ma *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.

108 K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, C. Meyers, J. Deruytter *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260.

Tableau 17

Catalyseur	Ligand	Base	Température	Rendement
CuI	 N,N'-diméthyléthane-1,2-diamine	Cs_2CO_3	120°C	/
	 glycine	K_3PO_4	120°C	/
		K_3PO_4	130°C	/
$Cu(PPh_3)_3Br$ (20 mol%)		Cs_2CO_3 (1,4 éq.)	100°C	/
			110°C	/
			130°C	10% 14%[a]

Conditions : aminothiophène (1,4 éq.), iodobenzène (1 éq.), catalyseur (10 mol%), ligand (20 mol%), base (2,3 éq.), toluène, Δ, sous argon. [a] rendement obtenu par réalisation du couplage en tube scellé.

Seule l'utilisation de $Cu(PPh_3)_3Br$ (20 mol%) comme catalyseur, de Cs_2CO_3 (1,4 éq.) comme base et du toluène comme solvant a permis la formation du produit de couplage **26**. Les autres conditions testées utilisant l'iodure de cuivre (II) comme catalyseur se sont révélées inefficaces. L'avantage du complexe $Cu(PPh_3)_3Br$ est qu'il est soluble dans de nombreux solvants organiques (dans le toluène notamment), qu'il est peu sensible à l'air et à l'humidité et qu'il est, de plus, facile à synthétiser à partir de $CuBr_2$ et de PPh_3.

Cependant, même dans ce cas, le rendement obtenu reste faible (une tentative de couplage réalisée en système fermé (tube scellé) dans ces conditions nous a donné un rendement de 14%). De plus, la formation du produit de couplage n'a été observée que pour des températures supérieures ou égales à 130°C. Cet effet de température semble être particulièrement important pour la formation du complexe entre l'amine et le catalyseur. En effet, ce type de couplage est particulièrement dépendant de l'ordre d'addition des réactifs[105] : l'amine primaire, le catalyseur et la base doivent être maintenus environ 5 minutes à 130°C *avant* l'ajout du dérivé halogéné, et une température inférieure à 130°C pendant cette période critique ne permet pas l'obtention du produit de couplage.

105 R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh *Tetrahedron Lett.* **2000**, *42*, 4791.

Finalement, le couplage effectué directement entre l'aminothiophène **1** et l'iodobenzène nous donne le composé **26** avec un rendement de 14% alors que le rendement global, obtenu par « couplage indirect » avec l'aniline après déamination substitutive de l'aminothiophène **1**, est de 21% (Schéma 85).

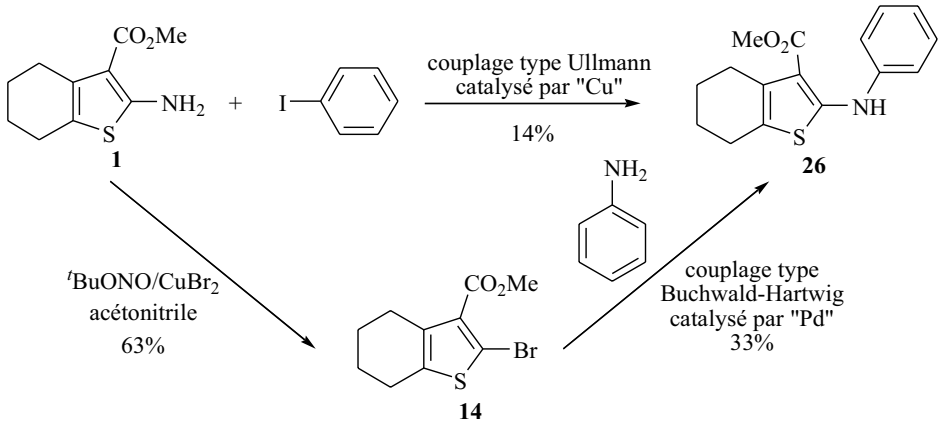


Schéma 85

Ainsi, même dans ce cas où le couplage à partir de l'aminothiophène **1** nous permet d'obtenir le produit attendu, la réalisation des « couplages indirects » à partir du bromothiophène **14** correspondant semble plus efficace, ce malgré l'existence d'une étape supplémentaire. Nous aurions pu tenter d'autres couplages à partir de cet aminothiophène, réalisés dans d'autres conditions, comme par exemple avec une co-catalyse cuivre / palladium ou en augmentant encore la température. Cependant, au vu des faibles rendements obtenus précédemment, nous avons préféré nous tourner vers des couplages impliquant des halogénures plus activés.

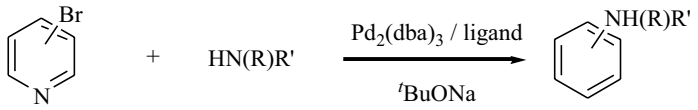
12.2 Couplages avec des halogénures hétéroaromatiques

Du fait de leur caractère π-déficitaire, les halogénures portés par des hétérocycles azotés sont plus réactifs que les halogénures aromatiques dans les couplages. Nous avons ainsi décidé d'utiliser ce type d'halogénure et nous nous sommes notamment intéressés aux couplages avec des halogénopyridines.

12.2.1 Bibliographie

En 1996, Buchwald et al. ont décrit le premier exemple d'amination palladocatalysée d'halogénures hétéroaromatiques.[109] Ainsi, des couplages entre des 2-, 3- et 4-bromopyridines et des amines primaires aliphatiques ou des anilines ont été réalisés avec succès en utilisant le DPPP ou le BINAP comme ligand (Schéma 86).

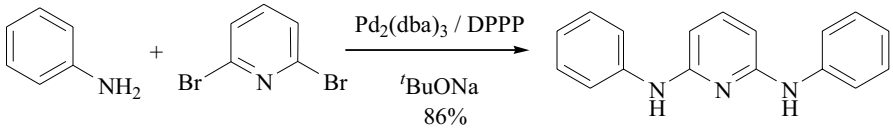
109 S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240.



Conditions générales : bromopyridine (1 éq.), amine (1,2 éq.), $Pd_2(dba)_3$ (2 mol% soit 4 mol% de Pd), DPPPou BINAP (10 mol%), ^{t}BuONa (1,4 éq.), toluène, 70°C, 2-22h.

Schéma 86

Dans la même publication a également été décrit un couplage entre une 2,6-dibromopyridine et l'aniline qui a permis d'obtenir le dérivé diaminé correspondant avec un rendement excellent (Schéma 87).

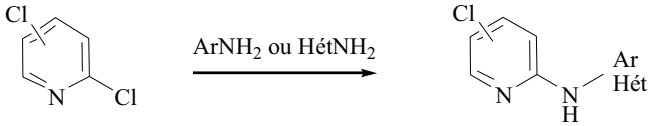


Conditions générales : dibromopyridine (1 éq.), amine (2 éq.), $Pd_2(dba)_3$ (2 mol% soit 4 mol% de Pd), DPPP (4 mol%), ^{t}BuONa (1,4 éq.), toluène, 70°C, 2-22h.

Schéma 87

Quelques années plus tard, en 2000, des couplages impliquant des chloropyridines ont également été décrits par la même équipe de recherche.[110] Par la suite, en 2001, Maes et al. ont réalisé plusieurs études portant sur des couplages entre des dichloropyridines et des aminopyridines, des aminopyrimidines ou des aminopyrazines.[111]

Ces études ont notamment permis de montrer que la position 2 était la plus réactive et qu'ainsi les couplages réalisés avec des 2,3-, 2,4- ou 2,5-dichloropyridines et des (hétéro)arylamines se font exclusivement sur le chlore situé en position 2 (Schéma 88).



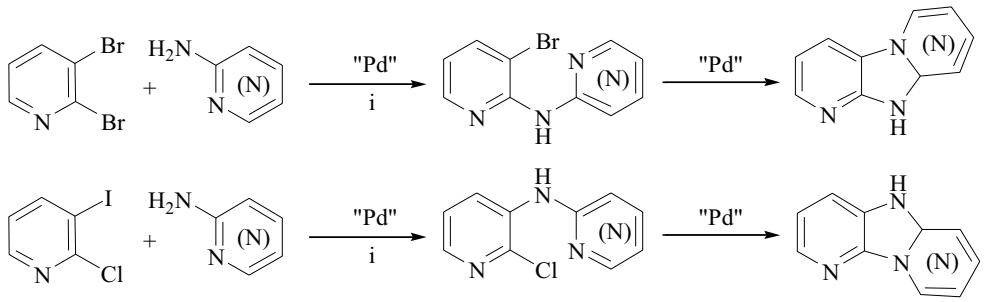
Conditions générales : dichloropyridine (1 éq.), amine (1,2 éq.), $PdOAc_2$ (2 mol%), BINAP (2 mol%), K_2CO_3 (2 éq.), toluène, reflux, 18-40h, sous N_2.

Schéma 88

110 J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

111 (a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027. (b) B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, S. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11559.

En 2007, la même équipe a réalisé des couplages entre des dihalogénopyridines et des hétéroarylamines présentant la fonction amine sur une position voisine de l'atome d'azote du cycle hétéroaromatique pour obtenir des composés polycycliques (Schéma 89).[112] Le ligand utilisé ici est le BINAP, ou le XANTPHOS, lorsque le BINAP n'est plus efficace.



i : dichloropyridine (1 éq.), amine (1,2 éq.), $PdOAc_2$ (4 mol%), BINAP ou XANTPHOS (4 mol%), Cs_2CO_3 (4 éq.), toluène, reflux, sous N_2.

Schéma 89

Pour compléter cette étude bibliographique, il faut également citer la publication de Yin et al.[84] dont nous avons déjà parlé, dans laquelle des couplages ont été réalisés entre diverses hétéroarylamines et des halogénures hétéroaromatiques comme des halogénopyridines, des halogénopyrimidines et des halogénoquinoléines avec le XANTPHOS comme ligand (Schéma 90).

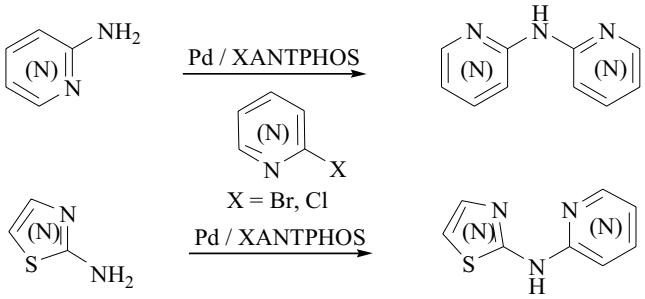


Schéma 90

112 K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, W. A. Herrabout, R. Dommisse, G. L. F. Lemière, B. J. Van der Veken *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3818.

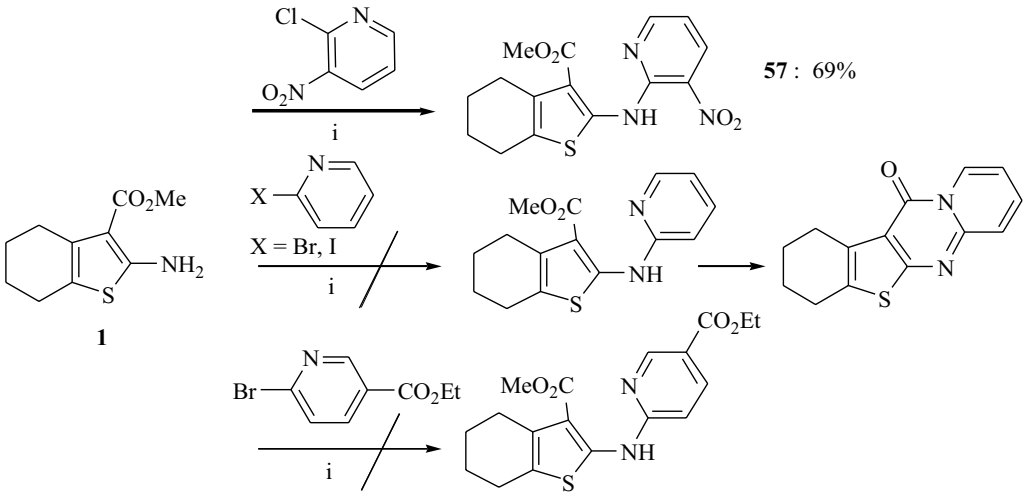
84 J. Yin, M. M. Zhao, M. Huffman, J. M. McNamara *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481.

12.2.2 Couplages avec des monohalogénopyridines

Nous avons tout d'abord décidé de réaliser des couplages avec des monohalogénopyridines et dans un premier temps nous avons concentré nos efforts sur les couplages impliquant des 2-halogénopyridines, ceci pour deux raisons :

- la principale raison est que la position 2 est la position la plus activée, car elle est la plus déficiente en électrons du fait de la présence de l'atome d'azote en α; par ailleurs, un certain nombre de publications a montré que, dans les couplages, les halogénures situés en position 2 réagissaient plus rapidement que ceux situés sur une autre position comme notamment les positions 3 et 5
- l'autre raison est que nous espérions pouvoir obtenir de cette façon le même type de composés polycycliques que ceux issus des couplages entre les dérivés de la 2-aminopyridine et des bromothiophènes.

Pour réaliser ces couplages, nous avons utilisé les conditions mises au point précédemment lors de l'étude impliquant les bromothiophènes et les hétéroarylamines, à savoir : 10 mol% de système catalytique XANTPHOS / $Pd(OAc)_2$, 2,3 équivalents de Cs_2CO_3, 1,4 équivalents d'amine dans le dioxane à 110°C, sous pression d'argon (Schéma 91).



i : aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C,24-40h.

Schéma 91

Seul le couplage impliquant la 2-chloro-3-nitropyridine nous a permis d'obtenir un produit de couplage avec un rendement très satisfaisant, nécessitant tout de même 40h de chauffage. Dans ce cas, la présence du groupement nitro très fortement électroattracteur permet d'activer suffisamment l'halogénopyridine.

Par contre, les couplages avec les 2-iodo ou 2-bromopyridines n'ont rien donné. De même, le couplage avec la 2-bromo-5-carbéthoxypyridine n'a pas permis d'obtenir de produit de couplage, malgré la présence du groupement ester. Il semblerait donc qu'un groupement très fortement électroattracteur, comme le groupement nitro, soit nécessaire pour activer suffisament l'halogénopyridine afin que ce type de couplage ait lieu.

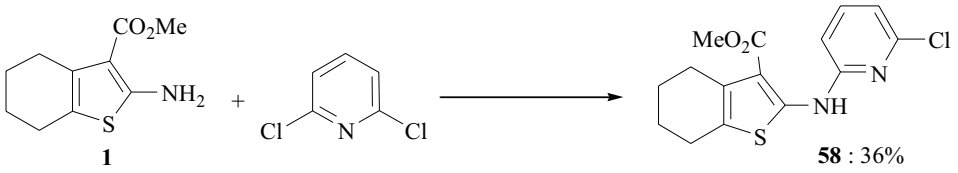
Cependant, nous n'avons pas obtenu de composé cyclisé, alors même que la structure du produit de couplage **57** pourrait permettre la réalisation d'une réaction de cyclisation intramoléculaire : l'azote est situé en position α de l'amine et aucun substituant n'encombre l'autre position voisine de l'azote. Il semblerait ainsi que le groupement nitro, tout en permettant la réalisation de la réaction de couplage, empêche la cyclisation intramoléculaire de se produire en rendant le doublet de l'azote moins disponible.

Nous avons ensuite poursuivi notre étude en couplant cette fois les aminothiophènes dont nous disposions avec différentes dihalogénopyridines.

12.2.3 Couplages avec des dihalogénopyridines

a) Avec des 2,6-dihalogénopyridines

Les halogénopyridines utilisées dans ces couplages possèdent deux fonctions halogènes de réactivités identiques car situées toutes deux en α de l'atome d'azote. Ceci implique la possibilité d'obtenir des composés mono et diaminés. Par contre, nous n'espérons pas obtenir la formation de composés polycycliques du fait de l'encombrement stérique de l'atome d'azote du cycle pyridinique (cf. chapitre 10). De plus, les halogènes étant électroattracteurs par effet -M, le doublet de l'azote est moins disponible. Dans un premier temps, nous avons étudié le couplage de l'aminothiophène **1** avec la 2,6-dichloropyridine (Schéma 92).



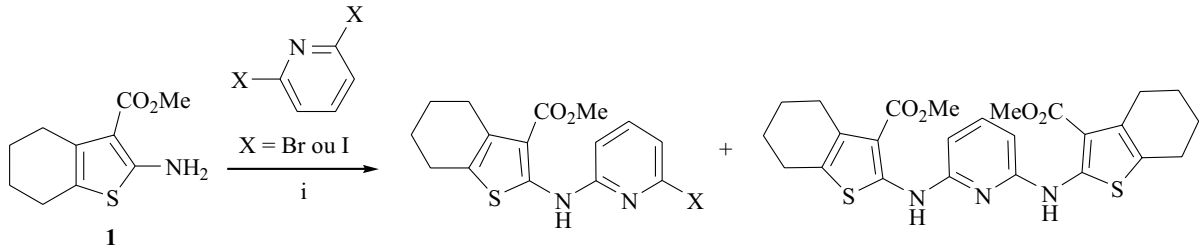
Conditions : aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 2h.

Schéma 92

Ici, seul le produit de monoamination a été obtenu en seulement 2h de réaction avec un rendement assez moyen de 36%. Ce résultat est dû probablement à la réactivité plus faible des chloropyridines par rapport aux bromo et iodopyridines. Par ailleurs, l'allongement du temps de réaction à 6h ne permet pas d'augmenter le rendement et son prolongement à 21h est même responsable d'une légère diminution, certainement du fait de la dégradation thermique.

La formation du seul composé monoaminé pourrait être due à l'augmentation du caractère électroexcédentaire du composé **58** formé : la présence de la fonction amine introduite par la réaction de couplage pourrait empêcher une seconde réaction d'addition oxydante d'avoir lieu, empêchant ainsi la réalisation d'un second couplage et la formation du composé diaminé. Ce comportement avait déjà été observé par Maes et al. dans une publication portant sur les couplages avec des 2,3- ,2,5- et 2,6-dichloropyridines.[110]

Le couplage de **1** avec les 2,6-dibromo et 2,6-diiodopyridines a également été réalisé (Schéma 93). Les résultats obtenus cette fois sont différents de ceux précédemment observés avec la 2,6-dichloropyridine.



1

X = Br : **59** : 54% **61** : 19%

X = I : **60** : 48% **61** : 28%

i: aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 1-2h.

Schéma 93

Dans ces deux cas, les temps de réaction nécessaires aux couplages sont assez faibles : 2h avec la 2,6-dibromopyridine et seulement 1h avec la 2,6-diiodopyridine, sans qu'un chauffage prolongé ne permette l'obtention de meilleurs rendements.

Le couplage avec la 2,6-dibromopyridine donne le produit **59**, issu d'une réaction de monoamination, avec un rendement de 54% et le produit **61**, issu d'une réaction de diamination, avec un rendement de 19%. De la même façon, le couplage avec la 2,6-diiodopyridine permet l'obtention du produit monoaminé **60** avec 48% de rendement et le composé diaminé **61** avec 28% de rendement. Dans les deux cas, le composé monoaminé est obtenu de façon majoritaire et le diaminé de façon minoritaire avec des rendements assez faibles.

110 (a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027.

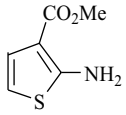
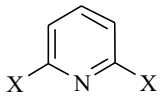
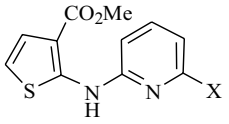
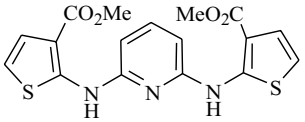
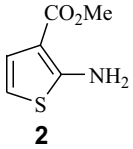
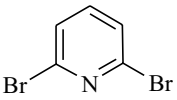
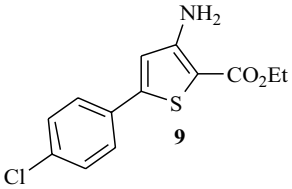
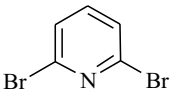
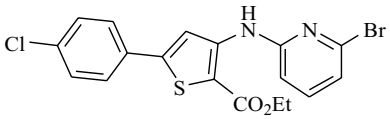
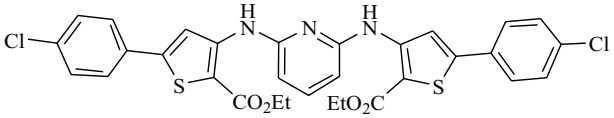
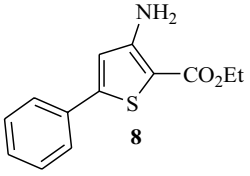
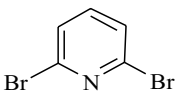
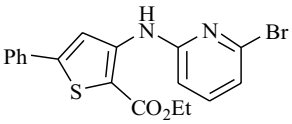
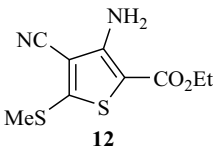
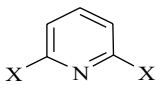
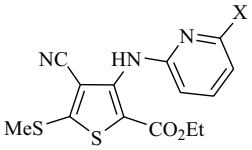
Cependant la proportion de ces deux composés varie suivant le degré d'activation de l'amine : ainsi le rendement du composé diaminé formé est plus important dans le cas du couplage avec la 2,6-diiodopyridine. Nous avons tenté de modifier la proportion de ces deux composés, et notamment d'augmenter la proportion de composé diaminé formé, en jouant sur la quantité d'aminothiophène de départ. En effet, Buchwald avait décrit la réalisation d'un couplage entre la 2,6-dibromopyridine et l'aniline permettant d'obtenir le composé diaminé correspondant avec un bon rendement.[109] Le couplage de la 2,6-dibromopyridine a ainsi été réalisé avec 2,4 équivalents d'aminothiophène. Mais contrairement à ce que nous espérions, le composé diaminé **61** n'a pas été obtenu dans ces conditions et seul le composé **59** a pu être synthétisé mais avec un rendement nettement plus faible que celui obtenu dans les conditions précédentes (19% contre 54%). Cette observation est probablement due au rôle de poison du catalyseur joué par l'aminothiophène en excès.

Nous avons réalisé d'autres couplages avec ces dihalogénopyridines et différents aminothiophènes (Tableau 18). Le couplage de l'aminothiophène **2** avec la 2,6-dibromopyridine nous donne des résultats similaires à ceux observés dans le cas du couplage avec le thiophène **1** : les composés mono et diaminés **62** et **64** sont tous deux obtenus, le monoaminé étant toujours formé majoritairement, avec des rendements de 73% et 22% respectivement. Dans le cas du couplage avec la 2,6-diiodopyridine, nous obtenons un résultat un peu différent car le composé diaminé **64** est obtenu de façon majoritaire avec un rendement de 51% alors que le monoaminé **63** n'est obtenu qu'avec un rendement de 28%. Un couplage avec l'aminothiophène **3** a également été réalisé dans les mêmes conditions mais sans succès. Cet échec pourrait être attribué à l'instabilité de cet aminothiophène, qui semble être sensible à la lumière et à la chaleur.

Des couplages avec des 3-aminothiophènes ont aussi été effectués. Ainsi le couplage du thiophène **9** avec la dibromopyridine nous permet d'obtenir les composés mono et diaminés correspondants (**65** et **66**) avec des rendements de 46% et 32%. Par contre, de façon surprenante, le même couplage réalisé avec l'aminothiophène **8**, de structure comparable, ne nous permet d'obtenir que le composé monoaminé **67**. Les couplages impliquant l'aminothiophène **12**, peu activé car porteur de deux groupements électroattracteurs, ne permettent également d'obtenir que les composés monoaminés correspondants, quelle que soit la dihalogénopyridine de départ. Le couplage avec la dichloropyridine nous donne le composé **68** avec un rendement très faible de 13% tandis que celui avec la dibromopyridine permet l'obtention du composé **69** avec cette fois un rendement de 74%.

109 S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240.

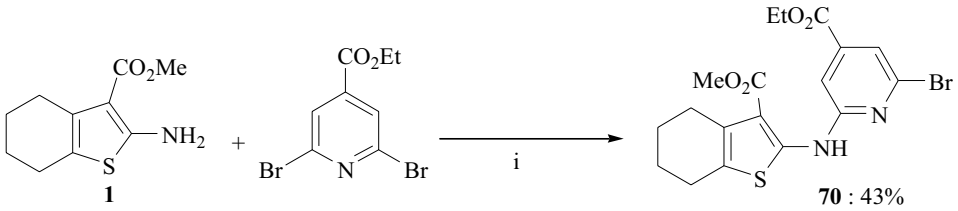
Tableau 18

Aminothiophène	Halogénopyridine	Poduits obtenus et rendements
 **2**	 X = Br ou I	 X = Br **62** : 73% X = I **63** : 28%  X = Br **64** : 22% X = I **64** : 51%
 **2**		Réactif de départ
 **9**		 **65** : 46%  **66** : 32%
 **8**		 **67** : 60%
 **12**	 X = Cl ou Br	 X = Cl **68** : 13% X = Br **69** : 74%

Conditions de couplage : aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 2h.

b) Avec des 2,6-dihalogénopyridines substitués

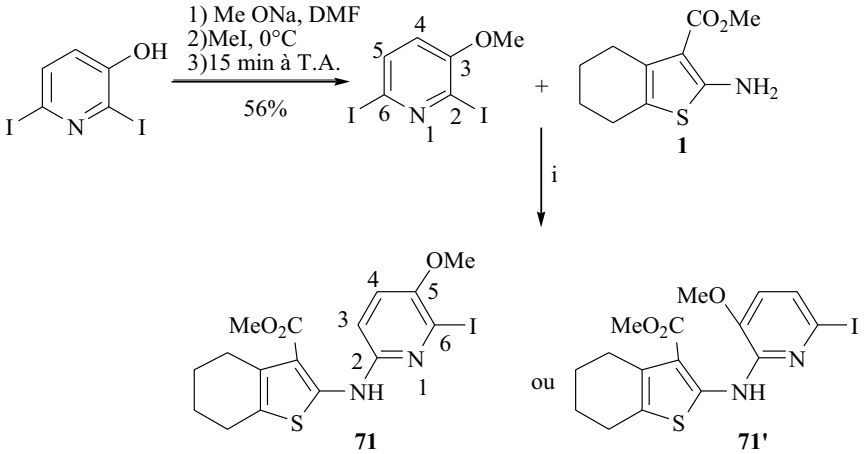
Des 2,6-dihalogénopyridines substituées ont également été utilisées dans les couplages. Le couplage du thiophène **1** avec la 2,6-dibromo-4-carbéthoxypyridine (Schéma 94) n'a permis d'obtenir que le composé monoaminé **70**. Ce résultat est assez surprenant dans le sens où nous pensions que la présence du groupement ester porté par la pyridine aurait encore augmenté son déficit en électrons et, de ce fait, favorisé la formation du composé diaminé.



i: aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 2h.

Schéma 94

D'autres couplages ont été réalisés avec des 2,6-diiodopyridines substituées. Un premier couplage avec la 3-hydroxy-2,6-diiodopyridine a été tenté sans succès, certainement du fait de la trop faible solubilité de cette pyridine très polaire. Nous avons donc tenté d'augmenter sa solubilité en diminuant sa polarité : ainsi nous avons transformé le groupement OH en méthoxy par réaction avec MeONa / MeI,[113] puis nous avons couplé la 2,6-diiodo-3-méthoxypyridine ainsi obtenue avec le thiophène **1** (Schéma 95).



i : aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 2h.

Schéma 95

113 F. Mongin, F. Trécourt, O. Mongin, G. Quéguiner *Tetrahedron* **2002**, *58*, 309.

Deux types de composés monoaminés auraient pu être obtenus : le composé **71**, issu du couplage sur l'iode situé en position 6, ou le composé **71'**, issu du couplage sur l'iode situé en position 2. Nous pensions que le composé **71** serait formé majoritairement au cours du couplage : l'effet du groupement méthoxy porté par la 3-méthoxy-2,6-diiodopyridine est plus faible en position 6 qu'en position 2 et l'encombrement stérique est plus faible dans le composé **71**, ce qui pourrait également favoriser sa formation.

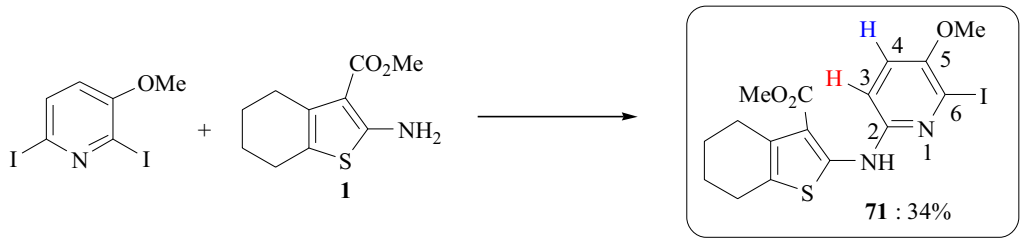
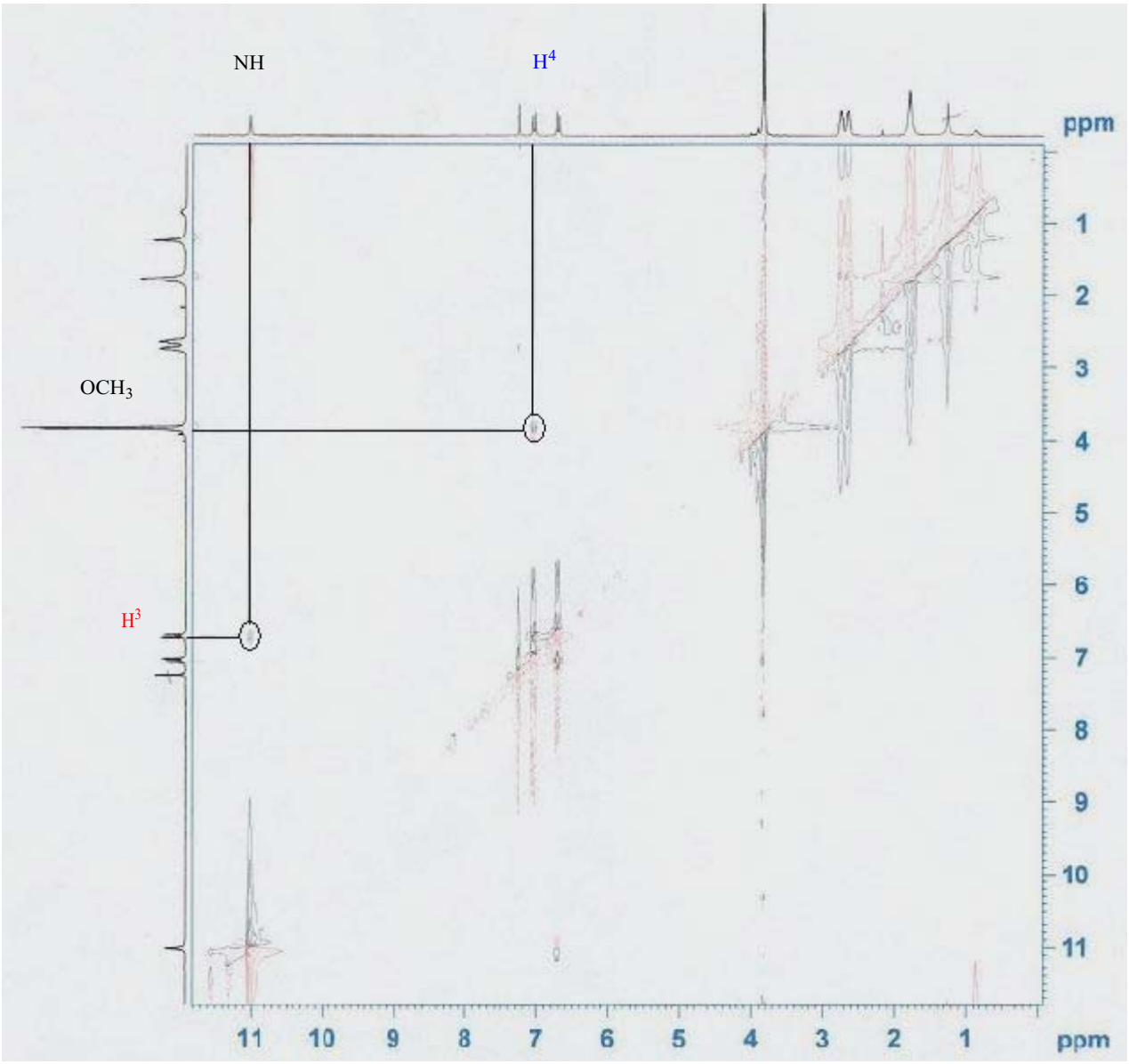


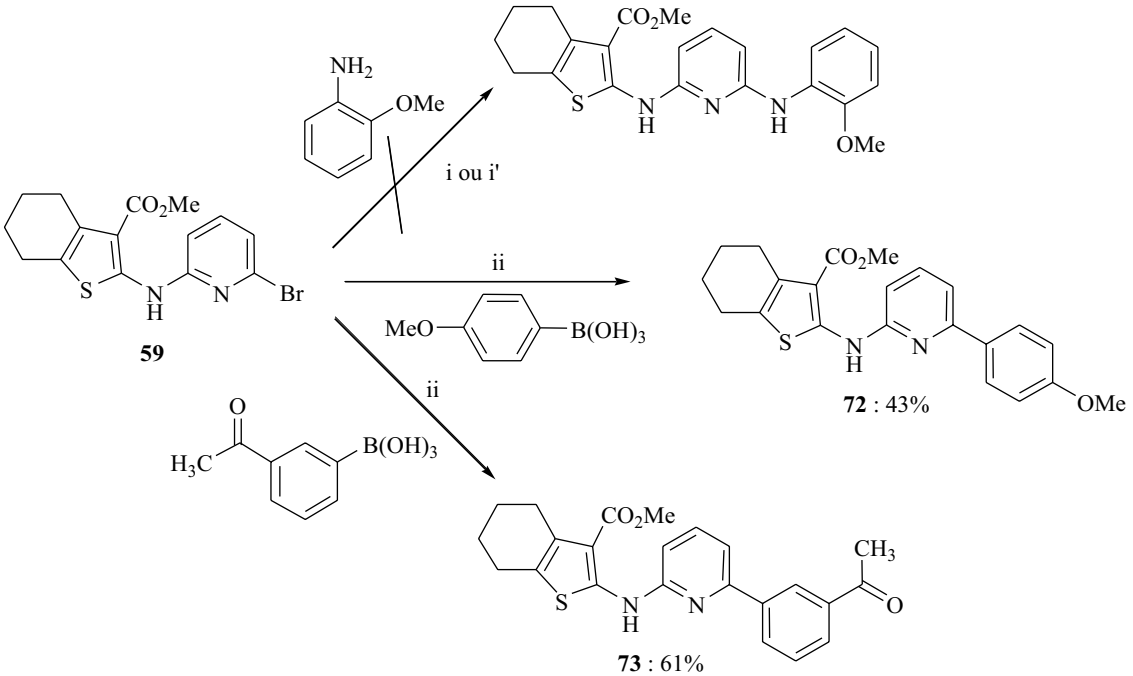
Schéma 96



A l'issu du couplage nous avons obtenu un seul composé dont la structure a été confirmée par une NOESY. Le spectre montre qu'il existe une corrélation entre le proton de l'amine secondaire NH et un proton aromatique (situé en position 3 sur le composé **71**), ce qui ne pourrait pas être observé si c'était le composé **71'** qui avait été synthétisé. De plus, il existe une autre corrélation entre le proton aromatique 4 et les protons du groupement méthoxy. Ceci confirme la formation du composé **71** (Schéma 96).

12.2.4 Fonctionnalisation des composés monoaminés obtenus

L'intérêt de ce type de couplage est qu'il permet l'obtention de composés monoaminés présentant encore une fonction halogène sur une position voisine de l'azote, donc relativement activée. Cette caractéristique nous donne la possibilité de fonctionnaliser encore les composés obtenus. Quelques essais ont ainsi été tentés à partir du composé monoaminé **59** (Schéma 97).



i : aminothiophène (1,2 éq.), $Pd(dba)_2$ (10 mol%), BINAP (10 mol%), Cs_2CO_3 (1,4 éq.), toluène, 120°C, 24h.
i': aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), dioxane, 110°C, 24h.
ii : acide boronique (1,2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), PPh_3 (15 mol%), Na_2CO_3 aq. 2M, DME, 80°C, 20h, sous argon.

Schéma 97

Comme nous nous intéressons tout particulièrement aux réactions palladocatalysées, nous avons tenté des fonctionnalisations par couplages catalysés par le palladium.

Un premier couplage de Buchwald-Hartwig a été tenté mais sans résultat, malgré l'utilisation de l'o-anisidine, qui est une aniline activée. Il semblerait ainsi que le composé **59** soit trop riche en électrons pour permettre la réalisation d'un deuxième couplage de Buchwald-Hartwig. Il faut également préciser que le couplage de **59** avec l'aminothiophène **1** ne nous a pas permis non plus d'obtenir le composé diaminé **61**, qui se forme pourtant en même temps que le composé **59** lors du couplage de **1** avec la dibromopyridine. Face à ces résultats décevants, nous n'avons pas cherché à persévérer dans cette voie mais nous nous sommes tournés vers un autre type de couplage.

Nous avons ainsi réalisé deux couplages de Suzuki-Miyaura avec les acides 4-méthoxyphénylboronique et 3-acétylphénylboronique. Les composés **72** et **73** correspondants ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (43% et 61% respectivement). Ce type d'approche pourrait ainsi être utilisée pour synthétiser des composés présentant une activité biologique. En effet, les composés **72** et **73** présentent une structure que l'on retrouve dans des composés à activité antimicrobienne, comme les 2-aminophényl-3-cyano-4,6-diarylpyridines décrites par Abdel-Aziz et al.,[114] à savoir un cycle pyridinique central lié à une arylamine d'une part et à un groupement aryl d'autre part (Schéma 98).

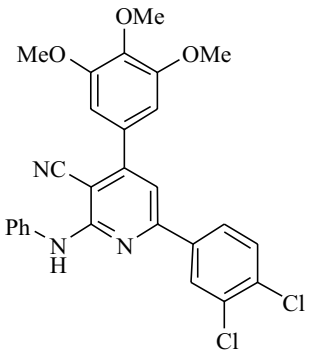


Schéma 98

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication parue en 2007.[115]

114 A. A. -M. Abdel-Aziz, H. I. El-Subbagh, T. Kunieda *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4929.
115 A. Begouin, S. Hesse, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Eur. J. Org. Chem.* **2007,** 1678.

Chapitre 13

Couplages impliquant des aminothiophènes : partie expérimentale

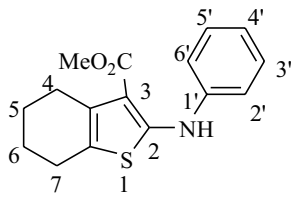
13.1 Synthèse du composé 26 par catalyse au cuivre

Mode opératoire

Dans un tube scellé séché à l'étuve sont placés, sous argon, le toluène sec servant de solvant (15 ml par mmol d'iodobenzène), l'aminothiophène **1** (1 éq., 155 mg, 0,735 mmol), le complexe $Cu(PPh_3)_3Br^*$ (20mol%, 188 mg, 0,118 mmol) puis la base faible Cs_2CO_3 (1,5 éq., 359 mg, 1,10 mmol). La solution obtenue est ensuite mise sous agitation à 130°C pendant environ 5 minutes. Puis l'iodobenzène (1 éq., 150 mg, 0,735 mmol) est ajouté sous argon et la solution est ensuite chauffée à 130°C pendant 21h. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. On laisse ensuite la solution revenir à température ambiante et, après dilution par le THF, la solution est filtrée sur büchner. Par évaporation du solvant, et après élimination des traces de toluène par ajout de méthanol, on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne pour donner le composé **26**.

**Préparation de $Cu(PPh_3)_3Br$:* Dans un erlenmeyer, la triphénylphosphine (2 g, 7,46 mmol) est lentement ajoutée, sous agitation, à 33 ml de méthanol préalablement porté à ébullition. Après la dissolution complète de la triphénylphosphine, $CuBr_2$ (414 mg, 1,76 mmol) est ajouté petit à petit. Aucune précaution particulière n'a été prise pour l'exclusion de l'air. Pendant l'addition de $CuBr_2$, on observe la formation d'un précipité blanc. Après la fin de l'addition, le contenu est maintenu 10 minutes sous agitation et la solution est ramenée à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur Büchner et le résidu blanc est lavé plusieurs fois à l'éthanol et à l'éther diéthylique. Le solide blanc obtenu est ensuite séché pour donner $Cu(PPh_3)_3Br$ (1,65 g, 74% (85% dans la littérature), pf 164°C)

- **2-(Phényl)amino-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (26)**



À partir de l'aminothiophène **1** , de l'iodobenzène et en utilisant CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **26** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (22 mg, 14%). La recristallisation dans un mélange éther / éther de pétrole donne des cristaux jaunes pâles, pf 122-124°C.

Ce composé se dégrade rapidement lorsqu'il est placé à température ambiante.

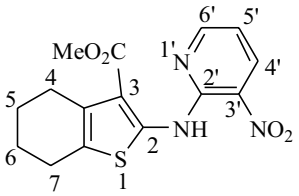
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,55-2,59 (m, 2H, CH_2); 2,73-2,77 (m, 2H, CH_2); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 7,01-7,04 (m, 1H, ArH); 7,29-7,38 (m, 2H, 2*ArH); 7,46-7,49 (m, 1H, ArH); 7,63-7,71 (m, 1H, ArH); 10,16 (s, 1H, NH).

13.2 Couplages avec des halogénopyridines

Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk préalablement séché sous vide avec le décapeur thermique, l'halogénopyridine (1 éq.) est dissoute, sous argon, dans quelques ml de dioxane distillé (2 à 4 ml par mmol de bromothiophène). L'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), le XANTPHOS (10 mol%), puis la base faible Cs_2CO_3 (2,3 éq.) sont ajoutés et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 70°C pendant 5 min avant l'ajout de l'aminothiophène (1,4 éq.). La solution est alors chauffée à 110°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dissout dans un peu d'éther et filtré. On obtient un solide huileux qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **3-Carbométhoxy-2-(3'-nitropyridin-2'-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (57)**



À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2-chloro-3-nitropyridine (79 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 90% cyclohexane / 10% CH_2Cl_2 à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **57** a été obtenu sous la forme d'un solide pourpre (115 mg, 69%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux pourpres, pf 208-210°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,80-1,83 (m, 4H, 2*CH_2); 2,68 (sl, 2H, CH_2); 2,83 (sl, 2H, CH_2); 3,97 (s, 3H,

CO_2CH_3); 6,96 (dd, J = 4,5 et 8,2 Hz, 1H, ArH); 8,58-8,63 (m, 2H, 2*ArH); 13,27 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,9 (CH_2); 23,0 (CH_2); 24,3 (CH_2); 26,4 (CH_2); 51,4 (CH_3); 112,0 (C); 114,6 (CH); 127,2 (C); 129,2 (C); 131,6 (C); 135,4 (CH); 145,7 (C); 146,9 (C); 153,2 (CH); 165,8 (CO_2Me).

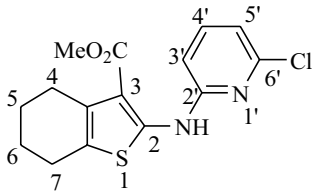
IR (KBr) : 3080 (NH), 1674 (C=O), 1603 et 1505 (NO_2) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{15}N_3O_4S$: M = 333,36 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 54,04; %H 4,54; %N 12,60; %S 9,62.

trouvée : %C 54,04; %H 4,62; %N 12,38; %S 9,47.

- **3-Carbométhoxy-2-(6'-chloropyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (58)**



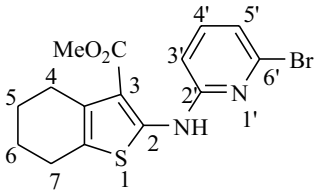
À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dichloropyridine (74 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 80% cyclohexane / 20% CH_2Cl_2 à 70% cyclohexane / 30% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **58** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (58 mg, 36%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 166-168°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,77-1,81 (m, 4H, 2*CH_2); 2,64-2,67 (sl, 2H, CH_2); 2,75-2,78 (sl, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,50 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 11,19 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,9 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 26,5 (CH_2); 51,1 (CH_3); 108,3 (C); 109,1 (CH); 115,1 (CH); 124,3 (C); 130,5 (C); 139,6 (CH); 148,7 (C); 151,3 (C); 151,5 (C); 167,7 (CO_2Me).

IR (KBr) : 3049 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

- **2-(6'-Bromopyridin-2-ylamino)-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (59)**



À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 80% cyclohexane / 20% CH_2Cl_2 à 70% cyclohexane / 30% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **59** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (99 mg, 54%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 158-160°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,79-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,67 (sl, 2H, CH_2); 2,76 (sl, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,40 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 11,18 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,9 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 26,5 (CH_2); 51,0 (CH_3); 108,3 (C); 109,4 (CH); 118,9 (CH); 124,3 (C); 130,5 (C); 138,9 (C); 139,3 (CH); 151,2 (C); 151,4 (C); 167,7 (*C*O_2Me).

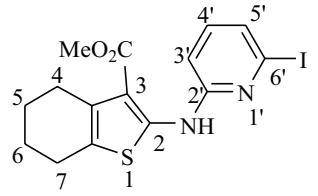
IR (KBr) : 3198 (NH), 1663 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{15}BrN_2O_2S$: M = 367,26 g.mol^{-1}

calculée : %C 49,06; %H 4,12; %N 7,63; %S 8,73.

trouvée : %C 48,75; %H 4,16; %N 7,53; %S 8,39.

- **3-Carbométhoxy-2-(6'-iodopyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (60)**



À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-diiodopyridine (165 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un mélange 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **60** a été obtenu

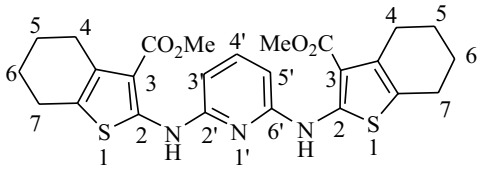
sous la forme d'un solide beige (100 mg, 48%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux beiges, pf 221-223°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,79-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,67 (sl, 2H, CH_2); 2,76 (sl, 2H, CH_2); 3,85 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,13-7,27 (m, 2H, 2*ArH); 11,14 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 23,0 (CH_2); 23,2 (CH_2); 24,4 (CH_2); 26,5 (CH_2); 51,1 (CH_3); 108,3 (C); 110,0 (CH); 113,5 (C); 124,2 (C); 126,1 (CH); 130,4 (C); 138,6 (CH); 150,9 (C); 151,2 (C); 167,7 (*C*O_2Me).

IR (KBr) : 3163 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

- **3-Carbométhoxy-2-{6'-[3-(carbométhoxy)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophèn-2-ylamino]pyridin-2-ylamino}-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (61)**



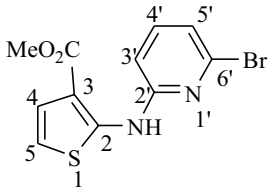
À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 70% cyclohexane / 30% CH_2Cl_2 à 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **61** a été obtenu sous la forme d'un solide blanc cassé (20 mg, 19%), ou à partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-diiodopyridine (165 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 30% cyclohexane / 70% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne (30 mg, 28%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux beiges, pf 208-210°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,80-1,81 (m, 8H, 4*CH_2); 2,63 (sl, 4H, 2*CH_2); 2,77 (sl, 4H, 2*CH_2); 3,87 (s, 6H, 2*CO_2CH_3); 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H, 2*ArH); 7,52 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 10,80 (s, 2H, 2*NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,9 (2*CH_2); 23,2 (2*CH_2); 24,5 (2*CH_2); 26,6 (2*CH_2); 51,0 (2*CH_3); 102,8 (2*CH); 108,0 (2*C); 122,1 (2*C); 131,2 (2*C); 139,3 (CH); 151,2 (2*C); 152,5 (2*C); 167,1 (2**C*O_2Me).

IR (KBr) : 3163 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

- **2-(6'-Bromopyridin-2-ylamino)-3-carbométhoxy-thiophène (62)**



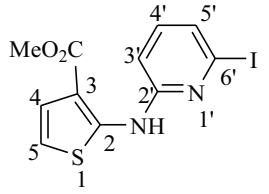
À partir de l'aminothiophène **2** (110 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **62** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (115 mg, 73%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux blancs cassés, pf 133-135°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,90 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH); 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH); 7,44 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 10,82 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 51,4 (CH_3); 109,3 (CH); 109,4 (C); 113,9 (CH); 119,4 (CH); 123,7 (CH); 138,9 (C); 139,6 (CH); 151,1 (C); 152,1 (C); 166,7 (CO_2Me).

IR (KBr) : 3216 (NH), 1671 (C=O) cm^{-1}.

- **3-Carbométhoxy-2-(6'-iodopyridin-2-ylamino)thiophène (63)**



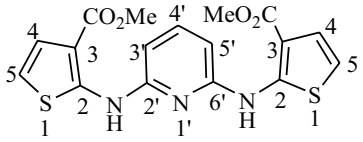
À partir de l'aminothiophène **2** (110 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-diiodoopyridine (165 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 75% cyclohexane / 25% CH_2Cl_2 à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **63** a été obtenu sous la forme d'un solide rose (51 mg, 28%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux roses pâles, pf 146-148°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,89 (s, 3H, CO_2CH_3); 6,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH); 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 6,94 (dd, J = 7,8 et 7,8 Hz, 1H, ArH); 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH); 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH); 10,77 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 51,5 (CH_3); 109,4 (C); 109,7 (CH); 113,5 (C); 113,9 (CH); 123,7 (CH); 126,5 (CH); 138,8 (CH); 150,6 (C); 152,0 (C); 166,7 (CO_2Me).

IR (KBr) : 3225 (NH), 1670 (C=O) cm^{-1}.

- **3-Carbométhoxy-2-{6'-[3-(carbométhoxy)thiophèn-2-ylamino]pyridin-2-ylamino}thiophène (64)**



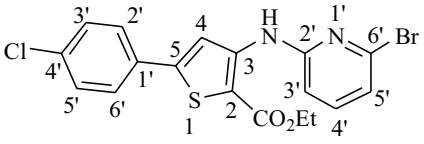
À partir de l'aminothiophène **2** (110 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 à 25% cyclohexane / 75% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **64** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (30 mg, 22%), ou à partir de l'aminothiophène **2** (110 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-diiodopyridine (165 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 25% cyclohexane / 75% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne (70 mg, 51%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 172-174°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,91 (s, 6H, 2*CO_2CH_3); 6,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H, 2*ArH); 6,62 (dd, J = 2,0 et 7,0 Hz, 2H, 2*ArH); 7,21 (dd, J = 2,3 et 5,8 Hz, 2H, 2*ArH); 7,60 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 10,59 (s, 2H, 2*NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 51,4 (2*CH_3); 103,0 (2*CH); 109,1 (2*C); 111,5 (2*CH); 124,3 (2*CH); 139,7 (CH); 150,9 (2*C); 153,5 (2*C); 166,4 (2*CO_2Me).

IR (KBr) : 3257 (NH), 1670 (C=O) cm^{-1}.

- **3-(6'-Bromopyridin-3-ylamino)-2-carbéthoxy-5-(4'-chlorophényl)thiophène (65)**



À partir de l'aminothiophène **9** (197 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 75% cyclohexane / 25% CH_2Cl_2 à 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 en chromatographie sur

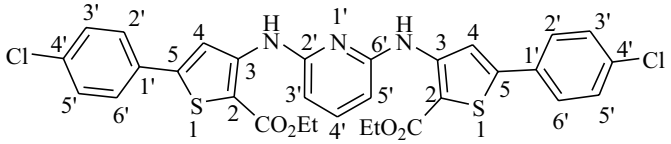
colonne, le composé **65** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (100 mg, 46%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 169-171°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH); 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,37-7,42 (m, 3H, 3*ArH); 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2*ArH); 8,60 (s, 1H, H^4); 9,87 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,5 (CH_3); 60,9 (CH_2); 105,8 (C); 109,8 (CH); 117,8 (CH); 119,3 (CH); 127,3 (CH); 129,3 (CH); 132,1 (C); 134,9 (C); 139,7 (CH); 139,8 (C); 147,6 (C); 147,7 (C); 153,2 (C); 165,0 (CO_2Et).

IR (KBr) : 3293 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1}.

- **2-Carbéthoxy-3-{6'-[2-(carbéthoxy)-5-(4'-chlorophényl)thiophèn-3-ylamino]pyridin-3-ylamino}5-(4'-chlorophényl)thiophène (66)**



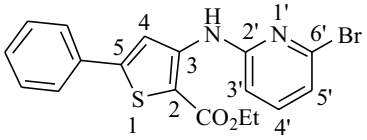
À partir de l'aminothiophène **9** (197 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **66** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (71 mg, 32%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 193-195°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 6H, 2*$CO_2CH_2CH_3$); 4,39 (q, J = 7,3 Hz, 4H, 2*$CO_2CH_2CH_3$); 6,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2*ArH); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 4H, 4*ArH); 7,14 (dd, J = 1,8 et 6,8 Hz, 4H, 4*ArH); 7,49 (dd, J = 8,0 et 8,0 Hz, 1H, ArH); 8,34 (s, 2H, 2*H^4); 9,64 (s, 2H, 2*NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,5 (2*CH_3); 60,7 (2*CH_2); 103,6 (2*CH); 104,9 (2*C); 117,8 (2*CH); 126,4 (4*CH); 128,6 (4*CH); 131,3 (2*C); 134,4 (2*C); 139,6 (CH); 147,3 (2*C); 148,2 (2*C); 152,3 (2*C); 164,8 (2*CO_2Et).

IR (KBr) : 3283 (NH), 1665 (C=O) cm^{-1}.

- **3-(6'-Bromopyridin-3-ylamino)-2-carbéthoxy-5-(phényl)thiophène (67)**



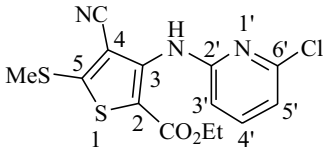
À partir de l'aminothiophène **8** (173 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 75% cyclohexane / 25% CH_2Cl_2 à 25% cyclohexane / 75% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **67** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (120 mg, 60%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 146-148°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 4,36 (q, J = 7,3 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,35-7,46 (m, 4H, 4*ArH); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2*ArH); 8,60 (s, 1H, H^4); 9,88 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,5 (CH_3); 60,7 (CH_2); 105,6 (C); 109,7 (CH); 117,5 (CH); 119,2 (CH); 126,1 (2*CH); 128,9 (CH); 129,0 (2*CH); 133,6 (C); 139,6 (CH); 139,8 (C); 147,6 (C); 149,2 (C); 153,3 (C); 165,1 (CO_2Et).

IR (KBr) : 3307 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1}.

- **2-Carbéthoxy-3-(6'-chloropyridin-3-ylamino)-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (68)**



À partir de l'aminothiophène **12** (170 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dichloropyridine (74 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 20% cyclohexane / 80% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **68** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (23 mg, 13%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 141-143°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,69 (s, 3H, SCH_3); 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H,

$CO_2CH_2CH_3$); 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 6,96 (dd, J = 0,5 et 8,0 Hz, 1H, ArH); 7,56 (dd, J = 8,0 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 9,01 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,3 (CH_3); 17,7 (CH_3); 61,4 (OCH_2CH_3); 103,7 (C); 108,2 (C); 110,4 (CH); 112,7 (C); 118,1 (CH); 140,2 (CH); 146,7 (C); 149,5 (C); 152,4 (C); 159,1 (C); 162,6 (C).

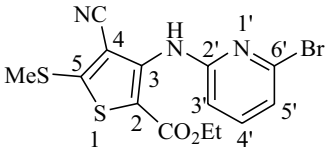
IR (KBr) : 3340 (NH), 2221 (CN), 1671 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S_2$: M = 353,85 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 47,52; %H 3,42; %N 11,88; %S 18,12.

trouvée : %C 47,16; %H 3,82; %N 11,50; %S 20,95.

- **3-(6'-Bromopyridin-3-ylamino)-2-carbéthoxy-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène (69)**



À partir de l'aminothiophène **12** (170 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromopyridine (118 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 20% cyclohexane / 80% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **69** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (148 mg, 74%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 156-158°C.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 2,71 (s, 3H, SCH_3); 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,45 (dd, J = 7,9 et 7,9 Hz, 1H, ArH); 9,12 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,3 (CH_3); 17,7 (CH_3); 61,4 (OCH_2CH_3); 104,0 (C); 108,2 (C); 110,7 (CH); 112,7 (C); 122,0 (CH); 139,8 (C); 139,9 (CH); 146,6 (C); 152,4 (C); 159,0 (C); 162,6 (C).

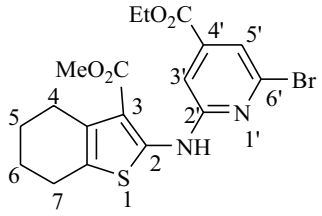
IR (KBr) : 3288 (NH), 2222 (CN), 1683 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S_2$: M = 398,30 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 42,22; %H 3,04; %N 10,55; %S 16,10.

trouvée : %C 42,28; %H 3,20; %N 10,10; %S 15,65.

- **2-(3'-Carbéthoxy-6'-bromopyridin-2-ylamino)-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (70)**



À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-dibromo-4-carbéthoxypyridine (154 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un mélange 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **70** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (93 mg, 43%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 151-153°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,79-1,81 (m, 4H, 2*CH_2); 2,67 (sl, 2H, CH_2); 2,77 (sl, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 7,34 (s, 1H, ArH); 7,49 (s, 1H, ArH); 11,37 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,2 (CH_3); 22,9 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 26,4 (CH_2); 51,2 (OCH_3); 62,1 (OCH_2CH_3); 108,9 (C); 110,0 (CH); 117,9 (CH); 124,9 (C); 130,7 (C); 139,5 (C); 141,2 (C); 150,7 (C); 151,7 (C); 163,7 (CO_2Et); 167,7 (CO_2Et).

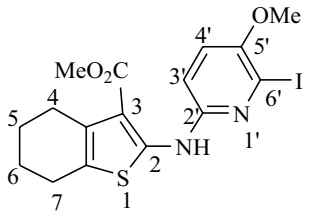
IR (KBr) : 2925 (NH), 1727 (C=O), 1659 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{19}BrN_2O_4S$: M = 439,32 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 49,21; %H 4,36; %N 6,38; %S 7,30.

trouvée : %C %C 49,40; %H 4,32; %N 6,26; %S 7,25.

- **3-Carbométhoxy-2-(6'-iodo-5'-méthoxypyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (71)**



À partir de l'aminothiophène **1** (148 mg, 0,70 mmol), de la 2,6-diiodo-3-méthoxypyridine (180 mg, 0,5 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 à 100% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **71** a été obtenu sous la forme d'un solide brun (72 mg, 34%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux bruns, pf 160-162°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78-1,80 (m, 4H, 2*CH_2); 2,64 (sl, 2H, CH_2); 2,77 (sl, 2H, CH_2); 3,85 (s, 3H, CH_3); 3,87 (s, 3H, CH_3); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H, $H^{3'}$); 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H, $H^{4'}$); 11,04 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,9 (CH_2); 23,0 (CH_2); 24,3 (CH_2); 26,3 (CH_2); 50,8 (CH_3); 57,2 (CH_3); 105,7 (C); 107,1 (C); 110,1 (CH); 121,2 (CH); 122,7 (C); 130,2 (C); 145,4 (C); 149,6 (C); 152,2 (C); 167,6 (CO_2Me).

IR (KBr) : 3205 (NH), 1649 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{17}IN_2O_3S$: M = 444,29 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 43,25; %H 3,86; %N 6,31; %S 7,22.

trouvée : %C 43,66; %H 4,03; %N 6,14; %S 7,16.

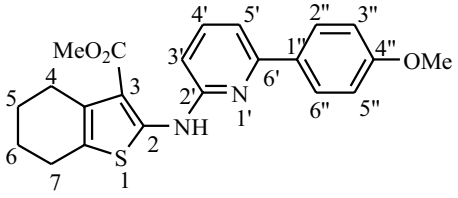
13.3 Fonctionnalisation par couplages de Suzuki-Miyaura

Mode opératoire

Dans un bicol préalablement séché sous vide avec le décapeur thermique, l'halogénure (1 éq.), l'acide boronique (1,2 éq.) et la triphénylphosphine (15 mol%) sont placés sous argon dans 2 ml de DME. Puis Na_2CO_3 aq. 2M (1 ml) et $Pd(OAc)_2$ sont ajoutés sous argon et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 80°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont récupérées, lavées avec

une solution de NaOH aq. 2M puis avec une solution de NaCl saturée, séchées avec $MgSO_4$ et concentrées sous vide. On obtient un solide huileux qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **2-(6'-(4''-Méthoxyphényl)pyridin-2-ylamino)-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (72)**



À partir du composé **59** (138 mg, 0,38 mmol), de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (69 mg, 0,45 mmol) et en utilisant un mélange 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **72** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (65 mg, 43%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 157-159°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,80-1,82 (m, 4H, 2*CH_2); 2,69-2,79 (m, 4H, 2*CH_2); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H, 2*ArH); 7,22-7,26 (m, 1H, ArH); 7,61 (dd, J = 7,5 et 7,5 Hz, 1H, ArH); 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H, 2*ArH); 11,15 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 23,0 (CH_2); 23,2 (CH_2); 24,5 (CH_2); 26,6 (CH_2); 50,9 (CH_3); 55,3 (CH_3); 107,2 (C); 109,2 (CH); 111,6 (CH); 114,0 (2*CH); 123,1 (C); 128,5 (2*CH); 130,4 (C); 131,8 (C); 138,1 (CH); 151,4 (C); 152,0 (C); 155,4 (C); 160,4 (C); 167,7 (CO_2Me).

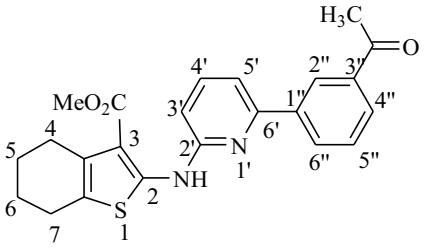
IR (KBr) : 3271 (NH), 1648 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{22}N_2O_3S$: M = 394,49 g.mol^{-1}

calculée : %C 66,98; %H 5,62; %N 7,10; %S 8,13.

trouvée : %C 66,86; %H 5,55; %N 7,17; %S 7,78.

- **2-(6'-(3''-Acétophényl)pyridin-2-ylamino)-3-carbométhoxy-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]thiophène (73)**



À partir du composé **59** (70 mg, 0,19 mmol), de l'acide 3-acétylphénylboronique (38 mg, 0,23 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 75% cyclohexane / 25% CH_2Cl_2 à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **73** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (46 mg, 61%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes, pf 153-155°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,81-1,83 (m, 4H, 2*CH_2); 2,66-2,80 (m, 7H, 2*CH_2 et $COCH_3$); 3,96 (s, 3H, OCH_3); 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 7,58-7,73 (m, 2H, 2*ArH); 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 8,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH); 8,98 (s, 1H, ArH); 11,22 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 23,0 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,3 (CH_2); 26,5 (CH_2); 26,9 ($COCH_3$); 51,0 (CO_2CH_3); 107,6 (C); 110,6 (CH); 112,2 (CH); 123,1 (C); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 128,9 (CH); 130,6 (C); 131,1 (CH); 137,5 (C); 138,3 (CH); 139,1 (C); 151,4 (C); 151,5 (C); 154,1 (C); 167,7 (CO_2Me); 198,2 (*C*OMe).

IR (KBr) : 3265 (NH), 1687 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{23}H_{22}N_2O_3S$: M = 406,50 $g.mol^{-1}$

calculée : %C 67,96; %H 5,46; %N 6,89; %S 7,89.

trouvée : %C 67,74; %H 5,55; %N 6,57; %S 7,25.

Chapitre 14

Synthèse de thiénopyrimidines

Les motifs thiénopyrimidiniques se retrouvent dans nombre de molécules possédant des activités biologiques diverses (analgésiques, anti-inflammatoire, antibactériennes...), ce qui explique l'intérêt croissant qui leur est porté. L'activité biologique de ces composés est fortement influencée par la position et par la nature des substituants du cycle pyrimidinique.

Nous nous sommes intéressés aux possibilités offertes par les aminothiophènes comme intermédiaires de synthèse pour l'obtention de ce type de molécules. Nous nous sommes ensuite intéressés aux possibilités de fonctionnalisation de ces thiénopyrimidines dans le but d'obtenir des substituants variés. Pour ce faire nous avons étudié la réactivité des chlorothiénopyrimidines, obtenues à partir des thiénopyrimidinones correspondantes, dans des réactions de couplages C-C ou C-N palladocatalysés (Schéma 99).

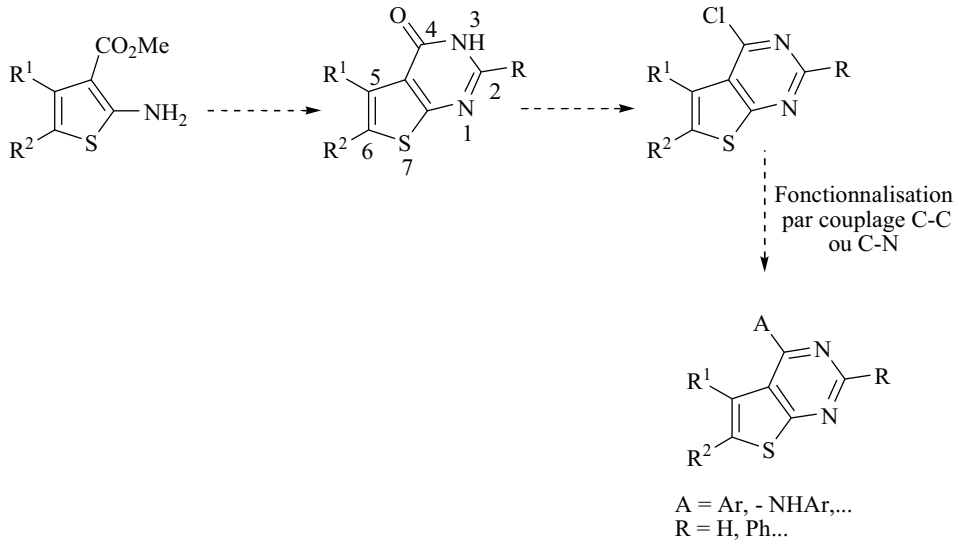


Schéma 99

14.1 Synthèse de thiénopyrimidinones

14.1.1 Bibliographie

Différentes méthodes de synthèse de thiénopyrimidines ont été décrites dans la littérature à partir d'aminothiophènes.[116]

Ainsi, la méthode de Shvedov et al.[117] permet la synthèse de 4-oxo-thiéno[2,3-*d*]pyrimidines à partir d'esters d'acides α-aminothiophène-β-carboxyliques et d'amides ou de lactames (Schéma 100). La réaction avec le formamide à 200°C conduit à l'obtention de thiénopyrimidines non substituées sur le noyau pyrimidinique.

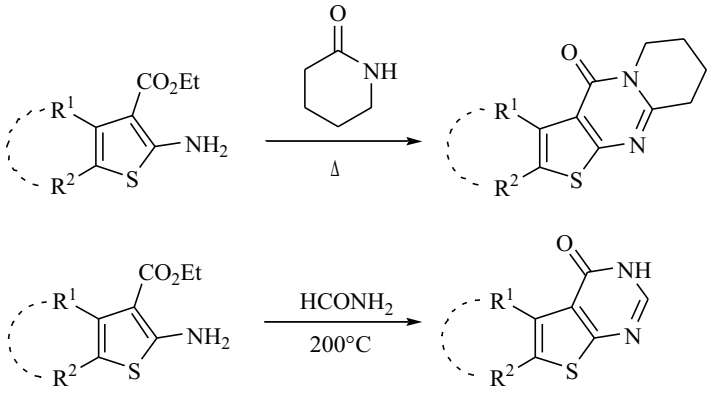


Schéma 100

La méthode de Gakhar et al.[118] utilise le même type d'aminothiophènes de départ, présentant une amine en position 2 et un ester en position 3, en présence de nitriles. En effet, en milieu acide, les amino-esters se condensent avec les nitriles aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques pour donner des 4-oxo-pyrimidines substituées en position 2. Pour Dave et al.[119] la cyclisation se ferait via la formation d'une amidine intermédiaire qui subirait ensuite une cyclisation intramoléculaire par attaque nucléophile sur la fonction carbonylée (Schéma 101).

116 M. Perrissin, M. Favre, C. Luu-Duc, F. Bakri-Logeais, F. Huguet, G. Narcisse *Eur. J. Med. Chem – Chim. Ther.***1984***, 19*, 420.
117 (a) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim.Fr.* **1970**, 3630. (b) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 587. (c) V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Chem. Het. Compounds* 1975, 11, 664.
118 (a) H. K. Gakhar, A. Madam, A. Khanna, N. Kumar *J. Indian Chem. Soc.* **1978**, *55*, 705. (b) H. K. Gakhar, J. K. Gill *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 432.
119 (a) C. G. Dave. *Indian Journal of Chemistry* **1987**, *64*, 713. (b) C. G. Dave. *Indian Journal of Chemistry* **1988**, *27B*, 778.

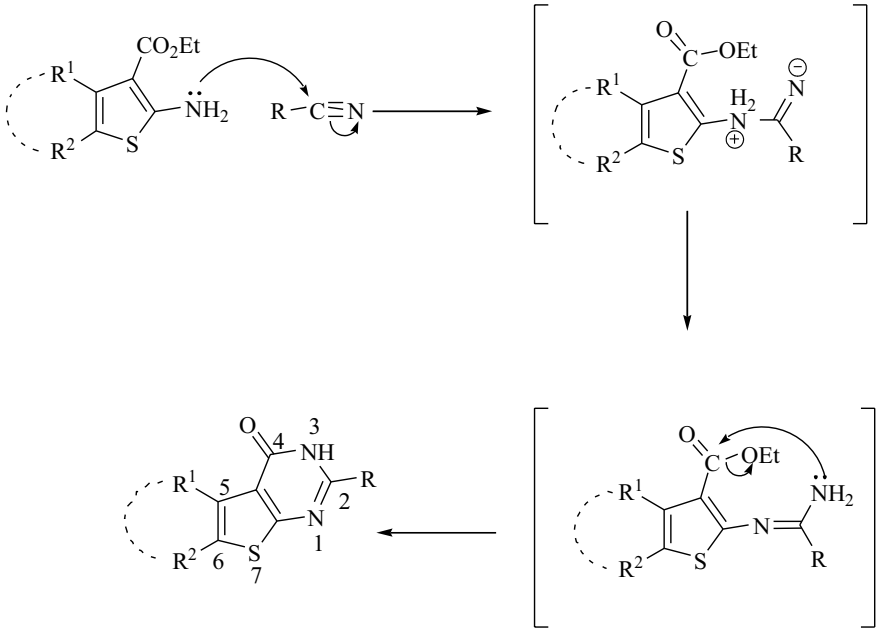


Schéma 101

Pour compléter cette étude bibliographique, il faut également citer la méthode de Manhas et al.[120] qui fait réagir des α,β-amino-amides avec des β-dicétones pour permettre la synthèse de 4-oxo-pyrimidines là encore substituées en position 2. Cette réaction doit être menée en milieu acide, dans une solution d'HCl à 6% dans l'éthanol (en milieu neutre ou basique, aucune cyclisation n'est observée). A ce jour, seule l'acétylacétone a été utilisée. Pour Manhas et al. cette réaction se déroulerait via la formation d'une 1,3-dihydro-4-oxo-pyrimidine qui perdrait ensuite une molécule d'acétone, par une réaction de type rétroaldolique, pour aboutir à la formation de l'oxo-pyrimidine attendue (Schéma 102).

Cette dernière méthode nous intéresse cependant moins que celles de Shvedov et de Gakhar car aucun des thiophènes que nous avons utilisés jusqu'à présent ne porte de fonction amide. Par contre, ils présentent tous une fonction ester sur une position voisine de l'amine et nous disposons notamment de 2-amino-3-carbométhoxythiophènes qui peuvent être utilisés directement dans les réactions de Shvedov et de Gakhar. Ce sont donc à ces dernières que notre groupe de recherche s'est intéressé.

120 (a) M. S. Manhas, S. G. Amin *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 161. (b) M. S. Manhas, S. G. Amin, S. D. Sharma, B. Dayal, K. A. Bose *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 371.

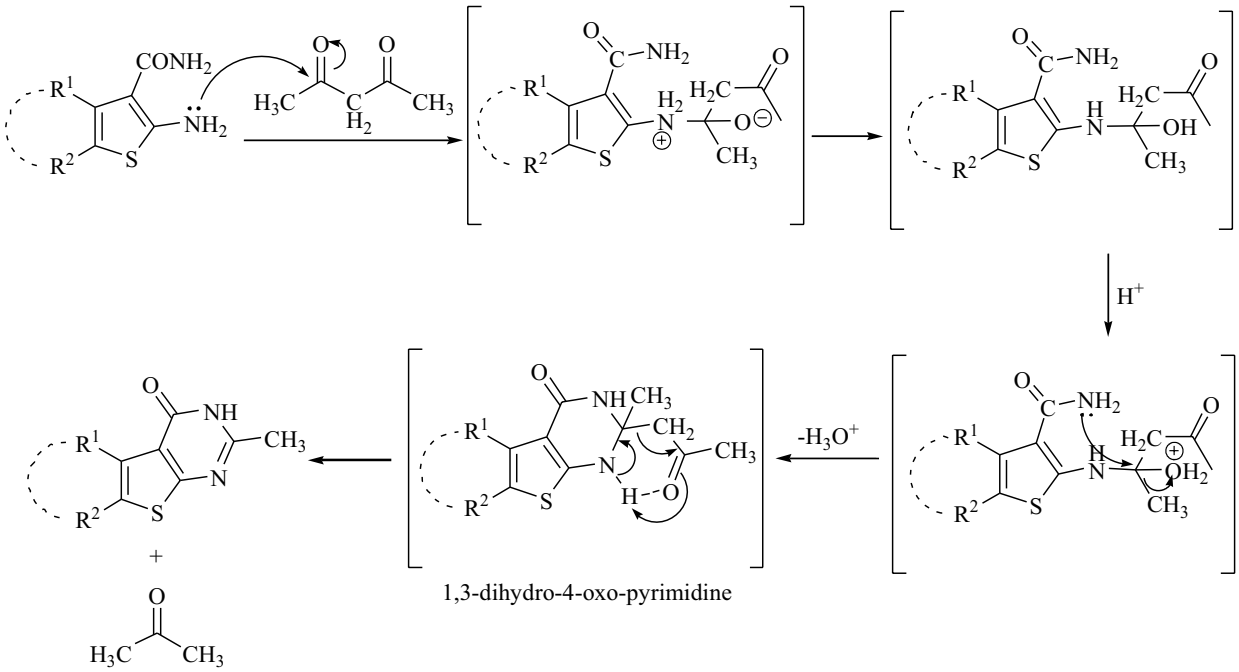
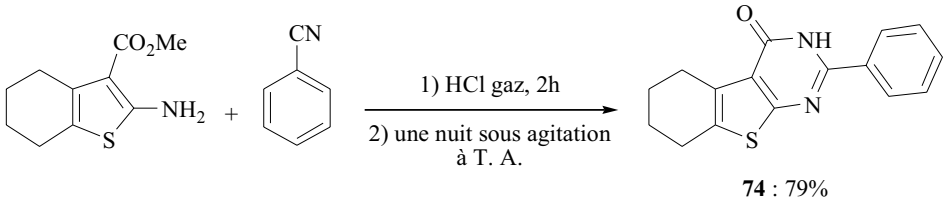


Schéma 102

14.1.2 Résultats expérimentaux

Nous nous sommes consacrés plus particulièrement à l'étude de la méthode de Gakhar et al. qui permet la synthèse de thiénopyrimidines substituées en position 2. La synthèse, par la méthode de Shvedov et al., de thiénopyrimidines non substituées sur le noyau pyrimidique est actuellement étudiée par une autre partie de notre équipe de recherche, à savoir E. Perspicace, étudiant en M2R, sous la direction de S. Hesse.

L'utilisation de la méthode de Gakhar nous a permis de synthétiser la thiénopyrimidinone **74** en faisant réagir le benzonitrile avec l'aminothiophène **1** (Schéma 103). Le rendement obtenu pour cette synthèse est très satisfaisant (79%) et largement supérieur à celui indiqué dans la littérature pour cette même réaction (seulement 36%[116]) en utilisant l'ester éthylique de l'aminothiophène **1** comme réactif de départ. Cette thiénopyrimidinone **74** ainsi obtenue possèderait notamment, selon cette même littérature, une activité anti-oedémateuse et analgésique.



74 : 79%

Schéma 103

116 M. Perrissin, M. Favre, C. Luu-Duc, F. Bakri-Logeais, F. Huguet, G. Narcisse *Eur. J. Med. Chem – Chim. Ther.***1984***, 19*, 420.

Quelques tentatives de modification du substituant situé en position 2, sur le cycle pyrimidinique, ont été tentées en faisant réagir d'autres nitriles avec l'aminothiophène **1** suivant le même mode opératoire. Cependant, aucun résultat vraiment probant n'a été obtenu et nous avons décidé d'abandonner cette voie, au moins momentanément, pour nous consacrer à la suite de cette étude.

14.2 Synthèse de chlorothiénopyrimidines

La fonctionnalisation de la position 4 du cycle pyrimidinique, telle que nous l'envisageons, nécessite une étape préalable de chloration du groupement carbonyle par $POCl_3$. Ainsi, nous avons obtenu avec succès la chlorothiénopyrimidine **75** (Schéma 104).

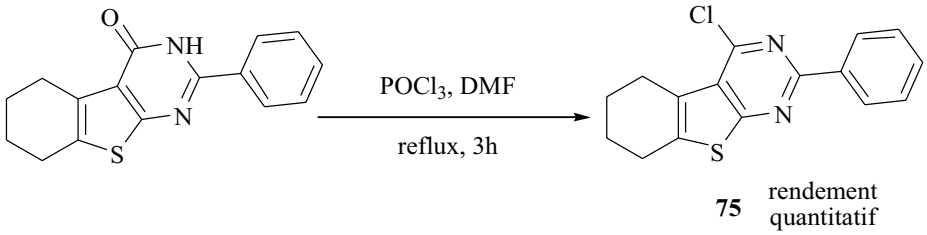


Schéma 104

14.3 Fonctionnalisation

14.3.1 Formation de liaisons C-N

Dans la logique de notre travail précédent, nous avons étudié la possibilité d'effectuer des liaisons C-N entre la chlorothiénopyrimidine **75** et des amines primaires aromatiques, et notamment des aminothiophènes.

a) Par réaction de substitution nucléophile

Avant de tenter la réalisation de couplage, nous avons essayé dans un premier temps de créer ces liaisons C-N par substitution nucléophile. En effet, le chlore du composé **75** étant porté par un cycle pyrimidinique π-déficitaire, la littérature montre que la fonctionnalisation par substitution nucléophile est possible.

Ainsi, Ife et al. ont décrit la réalisation de liaisons C-N à partir de 2,4-dichlorothiéno[3,2-*d*]pyrimidines par simples substitutions nucléophiles avec des amines primaires et secondaires[121] (Schéma 105).

121 R. J. Ife, T. H. Brown, P. Blurton, D. J. Keeling, C. A. Leach, M. L. Meeson, M. E. Parsons, C. J. Theobald *J. Med. Chem.* **1995***, 38,* 2763.

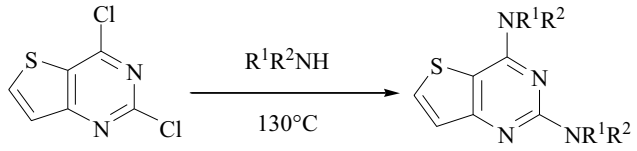


Schéma 105

Nous avons tenté le même type de réaction sur la chlorothiénopyrimidine **75**, dans un premier temps avec l'o-anisidine, aniline activée par la présence d'un groupement méthoxy donneur d'électrons, afin de vérifier que la réalisation de substitutions nucléophiles est possible dans les conditions décrites par Ife et al., puis dans un deuxième temps avec des aminothiophènes (Schéma 106).

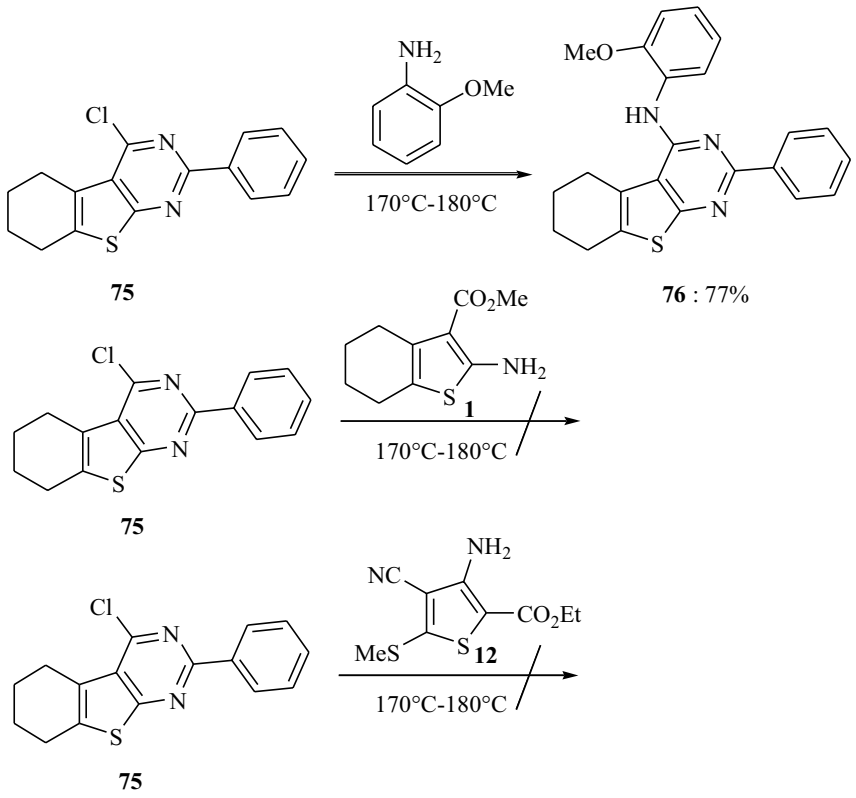
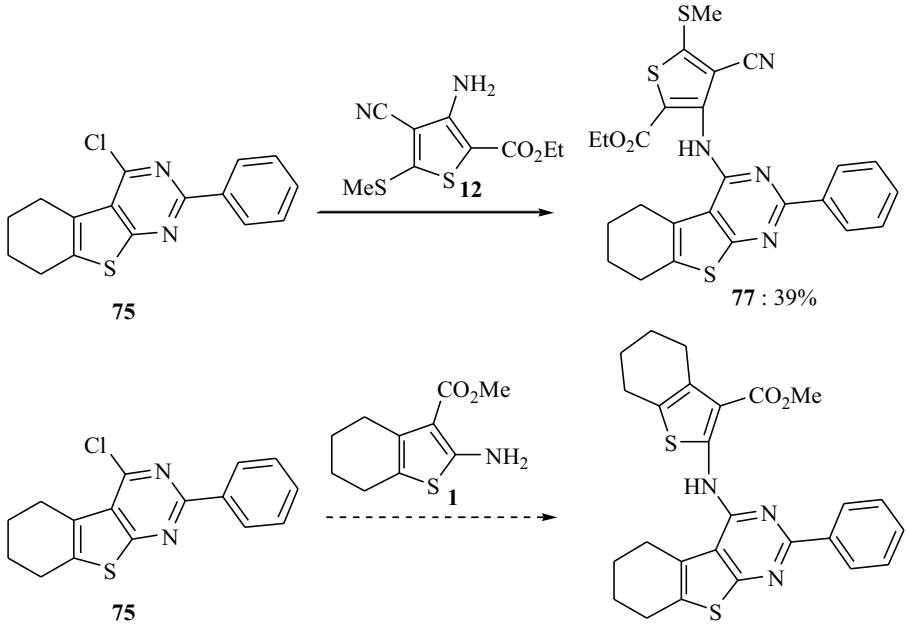


Schéma 106

Comme nous l'espérions, l'utilisation de l'o-anisidine nous permet bien d'obtenir le composé **76** attendu avec un rendement très satisfaisant de 77%. Par contre, les aminothiophènes **1** et **12** sont trop peu activés pour permettre la formation des liaisons C-N désirées dans ces réactions de substitutions nucléophiles. Nous avons donc essayé d'utiliser le palladium comme catalyseur dans des réactions de couplage de Buchwald-Hartwig afin de réussir à coupler ces aminothiophènes.

b) Par couplage de Buchwald-Hartwig

Pour définir les conditions à utiliser, nous nous sommes basés sur les conditions précédemment employées dans les couplages impliquant des hétéroarylamines (cf. Chapitres 8 et 12), conditions qui présentaient la particularité d'utiliser le XANTPHOS comme ligand et de nécessiter le travail sous pression d'argon. Nous avons ainsi tenté de coupler les aminothiophènes **1** et **12** avec la chlorothiénopyrimidine **75** (Schéma 107).



Conditions : chlorothiénopyrimidine **75** (1,0 éq.), aminothiophène (1,4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), XANTPHOS (10 mol%), Cs_2CO_3 (2,3 éq.), 140°C, dioxane sec, 21h, sous pression d'argon.

Schéma 107

Différents essais ont été réalisés et finalement le thiophène **12** a permis l'obtention du produit de couplage **77** avec cependant un rendement relativement faible (seulement 39%) malgré l'utilisation de grandes quantités de système catalytique puisque 10 mol% de $Pd(OAc)_2$ / XANTPHOS sont utilisés. Il faut remarquer ici l'influence de la température sur la formation du produit de couplage puisqu'une température de 110°C ne permet pas au couplage de se réaliser : seuls les réactifs de départ sont récupérés après traitement.

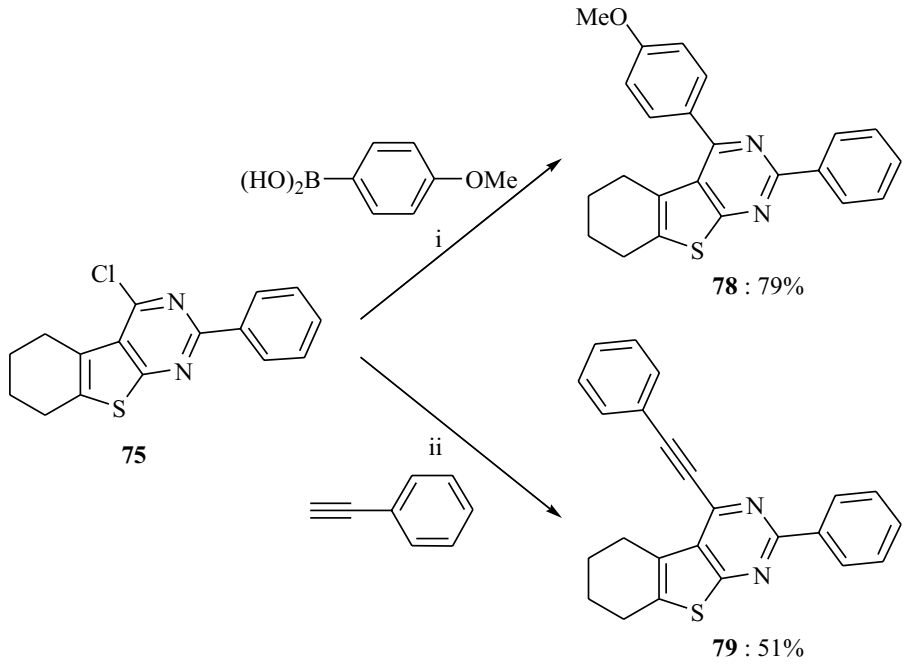
Il faut impérativement que la température du bain d'huile soit fixée à 140°C pour obtenir le composé **77**.

Le résultat obtenu avec le thiophène **1** est assez surprenant puisque aucun produit de couplage n'est obtenu, alors même que ce thiophène semble moins désactivé que le thiophène **12**. Nous pensions donc obtenir un produit de couplage avec un rendement éventuellement légèrement supérieur à celui obtenu dans le cas du couplage du thiophène **12**. Au lieu de cela, seuls les réactifs de départ sont récupérés en fin de réaction.

Quelques essais supplémentaires avec d'autres 2- et 3-aminothiophènes ont été menés mais sans succès. Nous avons donc décidé d'utiliser d'autres méthodes de fonctionnalisation, notamment par des couplages C-C palladocatalysés.

14.3.2 Formation de liaisons C-C

Deux types de couplage C-C ont été testés : un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique et un couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène (Schéma 108).



i : chlorothiénopyrimidine **75** (1 éq.), acide boronique (1,2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), PPh_3 (15 mol%), Na_2CO_3 aq. 2M, dioxane, 80°C, 20h, sous argon.
ii : chlorothiénopyrimidine**75** (1 éq.), phénylacéthylène (1,5 éq.), Pd/C 10% (5 mol%), PPh_3 (12 mol%), CuI (10 mol%), Et_3N (2,0 éq.), dioxane, 110°C, 20h, sous argon.

Schéma 108

Ces deux types de couplage nous ont permis d'obtenir les composés **78** et **79** correspondants avec un rendement très satisfaisant de 79% pour le composé **78** issu du couplage de Suzuki-Miyaura et avec un rendement un peu plus faible, de 51%, pour le composé **79** issu du couplage de Sonogashira.

Cette étude préliminaire a donc permis de vérifier que la synthèse de thiénopyrimidines était possible en utilisant des thiophènes du type α,β-amino-ester comme intermédiaire de synthèse via la méthode de Gakhar, et que ces chlorothiénopyrimidines étaient susceptibles d'être fonctionnalisées notamment par réaction de couplages C-C.

La formation de liaisons C-N est également possible par réaction de substitution nucléophile pour les amines activées ou par couplage C-N, même si les conditions actuellement définies pour ces derniers ne permettent pas le couplage d'aminothiophènes de façon optimale, puisque seul le thiophène **12** a pu être couplé.

Cette étude est actuellement poursuivie par E. Perspicace sous la direction de S. Hesse.

Chapitre 15

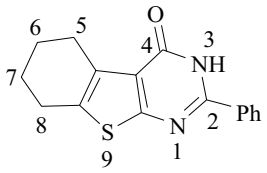
Synthèse de thiénopyrimidines : partie expérimentale

15.1 Synthèse de la 4-oxo-thiénopyrimidine 74

Mode opératoire

Méthode de Gakhar et al. : dans un bicol muni d'un réfrigérant, l'α,β-aminoester (0,01 mol) est mis en solution dans environ 25 ml de benzonitrile utilisé comme solvant. On fait barboter un courant d'HCl sec dans la solution pendant environ 2h, sous agitation, à température ambiante. La solution est encore laissée toute une nuit sous agitation avant d'être lavée avec H_2O puis extraite avec CH_2Cl_2. Les phases organiques sont séchées et concentrées sous vide. Le benzonitrile restant est ensuite éliminé par distillation sous vide et le résidu est trituré dans quelques ml d'éthanol. On obtient un précipité qui est purifié par recristallisation dans l'acide acétique glacial.

- **5,6,7,8-Tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (74)**



À partir de l'aminothiophène **1** (2,11 g, 0,01 mmol), le composé **74** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (2,42 g, 79%), pf 276-278°C.

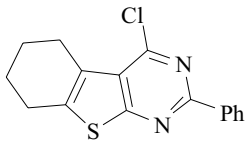
RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6, 60°C) : δ 1,80-1,82 (m, 4H, 2*CH_2); 2,75-2,77 (m, 2H, CH_2); 2,93-2,95 (m, 2H, CH_2); 7,48-7,56 (m, 3H, 3*ArH); 8,10-8,13 (dd, J = 2,1 et 6,7 Hz, 2H, 2*ArH); 12,08 (sl, 1H, NH).

15.2 Synthèse de la 4-chlorothiénopyrimidine 75

Mode opératoire

La 4-oxo-pyrimidine **74** (1 g, 3,54 mmol) est mise en solution dans quelques ml de $POCl_3$, utilisé comme solvant, avec quelques gouttes de DMF et le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur environ 100 ml d'une solution de NaOH aq. 1M. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

- **4-Chloro-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (75)**



À partir du composé **74** (1 g, 3,54 mmol), le composé **75** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune (1,07 g, rendement quantitatif), pf 171-172°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,91-1,96 (m, 4H, 2*CH_2); 2,86-2,89 (m, 2H, CH_2); 3,10-3,13 (m, 2H, CH_2); 7,46-7,54 (m, 3H, 3*ArH); 8,45-8,53 (m, 2H, 2*ArH).

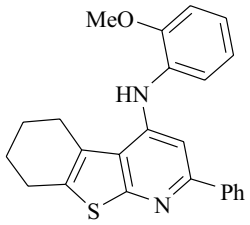
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 22,3 (CH_2); 22,5 (CH_2); 26,1 (CH_2); 26,3 (CH_2); 126,7 (C); 127,2 (C); 128,3 (2*CH); 128,6 (2*CH); 130,7 (CH); 136,4 (C); 138,9 (C); 153,2 (C); 158,7 (C); 169,7 (C).

15.3 Fonctionnalisation par substitution nucléophile

Mode opératoire

La 4-chlorothiénopyrimidine **75** (1 éq.) et l'ortho-anisidine (2 éq.) sont chauffés sous agitation à 175-180°C (au dessus du point de fusion de la 4-chlorothiénopyrimidine qui est de 171-172°C) et la solution obtenue est ensuite chauffée pendant environ 2,5 h. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, la pâte obtenue est diluée dans quelques ml de CH_2Cl_2 et la phase organique est lavée avec une solution de HCl 2M, puis avec une solution saturée de Na_2CO_3. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide qui est purifié par recristallisation dans le méthanol.

- **4-(4'-Méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (76)**



À partir du composé **75** (1 g, 301 mmol), le composé **76** a été obtenu sous la forme d'un solide beige (297 mg, 77%), pf 198-200°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,94-2,03 (m, 4H, 2*CH_2); 2,87-2,89 (m, 2H, CH_2); 3,10-3,13 (m, 2H, CH_2); 3,96 (s, 3H, OCH_3); 6,74-6,79 (m, 1H, ArH); 6,93-7,18 (m, 2H, 2*ArH); 7,42-7,54 (m, 3H, 3*ArH); 8,14 (s, 1H, NH); 8,50 (dd, J = 2,5 Hz et 8,5 Hz, 2H, 2*ArH); 8,93 (dd, J = 2,5 Hz et 8,5 Hz, 1H, ArH).

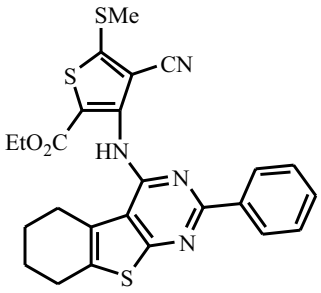
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ δ 22,7 (CH_2); 22,8 (CH_2); 26,2 (CH_2); 27,5 (CH_2); 55,4 (OCH_3); 113,3 (CH); 126,9 (C); 127,5 (C); 128,3 (2*CH); 128,4 (2*CH); 128,7 (CH); 129,7 (CH); 130,9 (CH); 131,6 (CH); 131,8 (C); 137,6 (C); 137,9 (C); 158,0 (C); 160,4 (C); 160,5 (C); 170,0 (C).

15.4 Fonctionnalisation par couplage de Buchwald-Hartwig

Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk préalablement séché sous vide avec le décapeur thermique la chloropyrimidine (1 éq.) est dissoute, sous argon, dans quelques ml de dioxane distillé (2 à 4 ml par mmol d'aminothiophène). L'acétate de palladium $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), le XANTPHOS comme ligand (10 mol%), puis la base faible Cs_2CO_3 (2,3 éq.) sont ajoutés et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 70°C pendant 5 min avant l'ajout de l'amine (1,4 éq.). La solution est alors chauffée à 140°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dissout dans un peu d'éther et filtré. Le solide huileux récupéré est redissout dans une grande quantité de $CHCl_3$ à chaud (environ 300ml par mmol de bromothiophène de départ) et la phase organique est ensuite lavée plusieurs fois avec H_2O avant d'être séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. On obtient un solide qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **4-[2'-Carbéthoxy-4'-cyano-5'-(méthylsulfanyl)thiophèn-3'-ylamino)-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (77)**



À partir du composé **75** (150 mg, 0,5 mmol), de l'aminothiophène **12** (170 mg, 0,7 mmol) et en utilisant un gradient de solvant de 80% cyclohexane / 20% CH_2Cl_2 à 40% cyclohexane / 60% CH_2Cl_2 comme éluant en chromatographie sur colonne, le composé **77** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (98 mg, 39%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 248-249°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); 1,98-2,01 (m, 4H, 2*CH_2); 2,76 (s, 3H, SCH_3); 2,88-2,90 (m, 2H, CH_2); 3,15-3,17 (m, 2H, CH_2); 4,36 (q, J = 7,3 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$); 7,42-7,47 (m, 3H, 3*ArH); 8,41-8,45 (m, 2H, 2*ArH); 9,58 (s, 1H, NH).

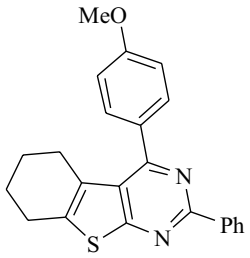
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,4 (CH_3); 17,9 (CH_3); 22,5 (2*CH_2); 25,8 (CH_2); 25,9 (CH_2); 61,7 (OCH_2CH_3); 106,4 (C); 111,0 (C); 112,8 (C); 116,7 (C); 125,6 (C); 128,3 (2*CH); 128,4 (2*CH); 130,1 (CH); 135,8 (C); 137,3 (C); 146,0 (C); 152,5 (C); 157,7 (C); 158,1 (C); 162,5 (C); 168,5 (C).

15.5 Fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura

Mode opératoire

Dans un bicol préalablement séché sous vide avec le décapeur thermique, la 4-chlorothiénopyrimidine **75** (1 éq.), l'acide boronique (1,2 éq.) et la triphénylphosphine (15 mol%) sont placés sous argon dans 2 ml de dioxane. Puis Na_2CO_3 aq. 2M (1 ml) et $Pd(OAc)_2$ sont ajoutés sous argon et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 80°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont récupérées, lavées avec une solution de NaOH aq. 2M puis avec une solution de NaCl saturée, séchées avec $MgSO_4$ et concentrées sous vide. On obtient un solide huileux qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **4-(4`-méthoxyphényl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (78)**



À partir du composé **75** (150 mg, 0,5 mmol), de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol), et en utilisant un gradient de solvant de 100% cyclohexane à 60% cyclohexane / 40% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **78** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (148 mg, 79%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 184-186°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,63-1,70 (m, 2H, CH_2); 1,88-1,91 (m, 2H, CH_2); 2,23-2,25 (m, 2H, CH_2); 2,88-2,91 (m, 2H, CH_2); 3,91 (s, 3H, OCH_3); 7,04 (dd, J = 6,7 Hz et 2,1 Hz, 2H, 2*ArH); 7,45-7,48 (m, 3H, 3*ArH); 7,56 (dd, J = 8,5 Hz et 2,5 Hz, 2H, 2*ArH); 8,56 (dd, J = 6,7 Hz et 2,1 Hz, 2H, 2*ArH).

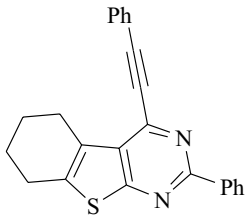
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ δ 22,7 (CH_2); 22,8 (CH_2); 26,2 (CH_2); 27,4 (CH_2); 55,4 (OCH_3); 113,3 (2*CH); 126,9 (C); 127,4 (C); 128,3 (2*CH); 128,4 (2*CH); 130,0 (CH); 130,9 (2*CH); 132,2 (C); 137,6 (C); 137,9 (C); 158,1 (C); 160,4 (C); 160,5 (C); 170,0 (C).

15.6 Fonctionnalisation par couplage de Sonogashira

Mode opératoire

Dans un bicol préalablement séché sous vide avec le décapeur thermique, la 4-chlorothiénopyrimidine **75** (1 éq.), le charbon palladié à 10% (5 mol%), la triphénylphosphine (15 mol%), l'iodure de cuivre CuI (10 mol%) et la triéthylamine (2 éq.) sont placés sous argon dans 3-4 ml de dioxane. Puis le phénylacétylène (1,5 éq.) est ajouté sous argon et la solution obtenue est ensuite chauffée à environ 110°C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CCM et stoppée lorsque l'on n'observe plus d'évolution. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dissout dans un peu d'éther et filtré. On obtient un solide huileux qui est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice pour donner le produit de couplage.

- **4-(acétylphényl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[*b*]thiéno[2,3-*d*]pyrimidine (79)**



À partir du composé **75** (301 mg, 1 mmol), du phénylacétylène (163 mg, 1,5 mmol), et en utilisant un gradient de solvant de 80% cyclohexane / 20% CH_2Cl_2 à 50% cyclohexane / 50% CH_2Cl_2 en chromatographie sur colonne, le composé **79** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle (187 mg, 51%). La recristallisation dans un mélange cyclohexane / $CHCl_3$ donne des cristaux jaunes pâles, pf 201-203°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,97-1,98 (m, 4H, 2*CH_2); 2,91-2,93 (m, 2H, CH_2); 3,25-3,26 (m, 2H, CH_2); 7,39-7,54 (m, 6H, 6*ArH); 7,65-7,73 (m, 2H, 2*ArH); 8,52-8,56 (m, 2H, 2*ArH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) :δ 22,4 (CH_2); 22,7 (CH_2); 25,5 (CH_2); 26,1 (CH_2); 87,6 (C); 95,4 (C); 121,8 (C); 127,4 (C); 128,3 (2*CH); 128,5 (2*CH); 128,6 (C); 128,9 (2*CH); 129,7 (CH); 130,3 (CH); 132,0 (2*CH); 137,5 (C); 138,7 (C); 142,6 (C); 158,9 (C); 169,7 (C).

Chapitre 16

Conclusion et perspectives

16.1 Conclusion

Les travaux que nous avons développés au cours de ce mémoire ont essentiellement porté sur l'étude de la réactivité de bromothiophènes et d'aminothiophènes dans les couplages C-N de Buchwald-Hartwig. Cet ouvrage apporte sa contribution à la recherche de nouvelles voies de synthèse de composés hétérocycliques soufrés et il convient d'en dresser ici le bilan.

Concernant les couplages impliquant des bromothiophènes, les différents résultats obtenus sont présentés sur le Schéma 109 et résumés ci-après :

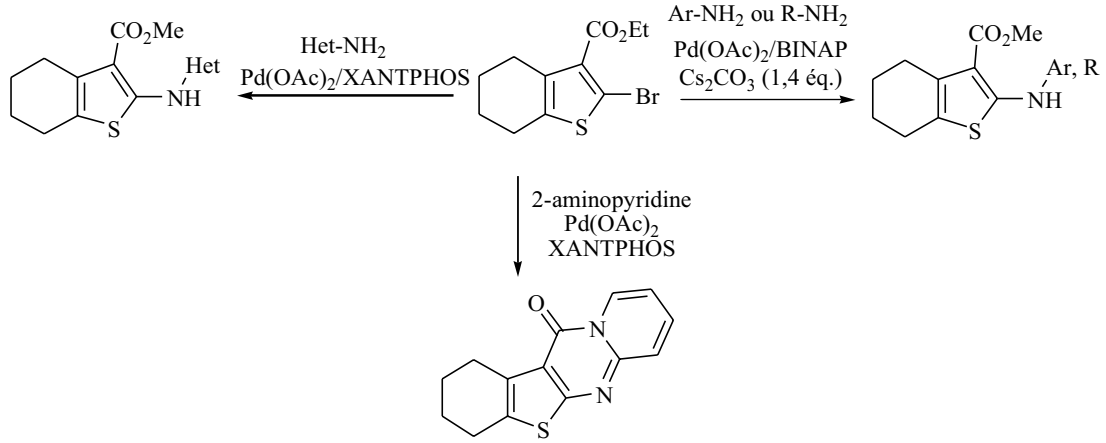


Schéma 109

- Les couplages avec des arylamines permettent d'obtenir avec succès les différentes diarylamines attendues en utilisant le système catalytique $Pd(OAc)_2$/BINAP et Cs_2CO_3 comme base. Les couplages avec des arylamines désactivées nécessitent toutefois une quantité de catalyseur plus importante (10 mol% de système catalytique sont nécessaires).

- Les couplages avec les alkylamines sont rendus plus difficiles du fait de l'existence de réactions de β-éliminations qui entrent en compétition avec l'étape d'élimination réductrice du cycle catalytique et aboutit à la formation d'alkylimines. De ce fait, les rendements de couplage sont faibles, voir nuls dans le cas des couplages avec des dialkylamines, malgré l'utilisation de grandes quantités de système catalytique.

- Les couplages avec des hétéroarylamines sont rendus possibles par l'utilisation du XANTPHOS comme ligand, le BINAP étant souvent totalement inefficace dans ce type de couplage. Par ailleurs, ces couplages doivent être réalisés sous pression d'argon, faute de quoi les conditions nécessaires à leur réalisation ne sont pas réunies.

Les dérivés de la 2-aminopyridine, présentant une fonction amine primaire en α de l'azote de l'hétérocycle, permettent l'obtention de thiénopyrimidines par réaction de couplage suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Toutefois l'encombrement stérique constitue une limitation pour ce type de réaction : la présence d'un substituant sur l'autre position voisine de l'azote empêche la réaction de cyclisation d'avoir lieu. Les couplages avec d'autres types d'hétéroarylamines sont également possibles mais nécessitent l'utilisation de quantités de catalyseur plus importantes ainsi que des temps de réaction plus longs.

Les couplages avec les aminothiophènes ont également permis d'obtenir des résultats intéressants (Schéma 110) :

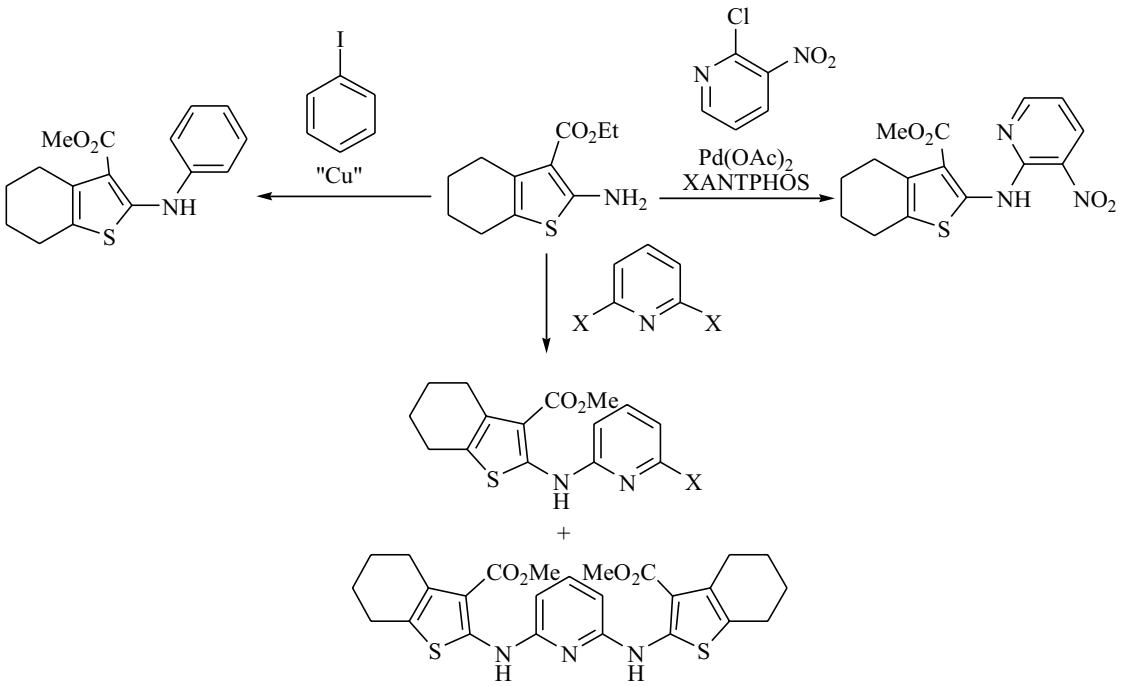


Schéma 110

- Dans le cas des couplages avec des halogénures aromatiques, seul l'iodobenzène a permis d'obtenir un produit de couplage, avec un rendement très faible et à condition d'utiliser un système catalytique à base de cuivre. La catalyse au palladium s'est montrée totalement inefficace ici.
- L'utilisation d'halogénures hétéroaromatiques, appauvris en électrons et donc plus actifs dans les couplages, donnent des résultats beaucoup plus intéressants. Cependant, les monohalogénopyridines ne permettent pas d'obtenir les diarylamines attendues, sauf lorsque l'halogénure est situé sur une position voisine de l'azote du cycle et que la pyridine est porteuse d'un groupement très fortement électroattracteur comme le groupement nitro (cas du couplage avec la 2-chloro-3-nitropyridine).

- Les couplages avec des 2,6-dihalogénopyridines permettent d'obtenir, en un temps de réaction relativement court, un mélange de composés monoaminés et diaminés. La proportion relative de ces deux types de composés est fonction de la nature de l'halogénure et de la réactivité de l'aminothiophène. Les composés monoaminés possèdent encore une fonction halogénure libre en α de l'azote et sont donc susceptibles d'être fonctionnalisés par utilisation d'autres réactions de couplage.

Par contre, les tentatives de cyclisations réalisées sur les arylamines obtenues en vue d'obtenir des thiénopyridines n'ont pas permis d'obtenir les résultats escomptés. Quelques composés cyclisés ont bien été obtenus mais les rendements sont faibles et la purification de ces composés est assez difficile, notamment dans le cas de la cyclisation par l'acide méthanesulfonique. Par ailleurs les conditions réactionnelles sont très dures ce qui rend la réaction assez difficile à contrôler. Un résultat un peu plus encourageant a été obtenu avec l'utilisation de $SOCl_2/AlCl_3$. Cette piste mériterait une étude un peu plus approfondie en utilisant notamment PCl_5 comme agent de chloration, ce-dernier étant moins sensible à la présence de groupements électroattracteurs que $SOCl_2$.

Enfin, l'aromatisation de certains des composés synthétisés à été réalisée avec succès grâce à l'utilisation de la DDQ. Nous avons développé une nouvelle méthodologie pour ce type de réaction grâce à l'utilisation du micro-onde qui permet la réalisation de cette réaction en un temps extrêmement court (seulement 5 minutes) et avec des rendements au moins identiques sinon supérieurs à ceux obtenus par la méthode thermique classique.

16.2 Tests biologiques

Certaines des molécules ainsi synthétisées sont susceptibles de présenter des activités biologiques diverses, comme notamment les composés **40**-**44** présentant un motif thiénopyrimidine, motif que l'on retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Nous avons donc pensé qu'il pouvait être intéressant d'évaluer l'activité biologique de ces composés.

Une des thématiques principales de l'équipe de Biochimie de notre Laboratoire est la lutte contre le cancer, notamment dans le cadre de la recherche de nouveaux composés susceptibles d'agir sur les mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Dans cette optique, cette équipe a réalisé une évaluation du potentiel inhibiteur de Cdc25A de certains des composés synthétisés.

16.2.1 Le cycle cellulaire

La réplication des cellules eucaryotes s'effectue suivant un cycle appelé « cycle cellulaire » qui comprend différentes phases (Schéma 111) :

- **G1 (G pour « gap » ou « growth »)** : première phase de croissance cellulaire qui correspond à un accroissement de la taille de la cellule (sans réplication ni division). La durée de la phase G1 est variable (de 90 minutes à plusieurs jours).
- **S (S pour « synthesis »)** : phase correspondant à la réplication de l'ADN. Les chromosomes sont répliqués de manière à ce que le génome de la cellule mère puisse être réparti également dans les cellules filles. Les brins de chaque chromosome sont séparés par coupure des liaisons hydrogène et un nouveau chromosome (ou chromatide) est reconstruit sur chaque brin par apport des bases complémentaires. La durée est d'environ 8 heures. Chaque chromosome est donc remplacé par deux chromatides sœurs.
- **G2** : seconde phase de croissance cellulaire. La durée de cette phase est de 3 à 4 heures.
- **M (M pour « mitose »)** : phase de division cellulaire constituée de quatre phases (prophase, métaphase, anaphase et télophase) qui aboutit à la formation de deux cellules filles.

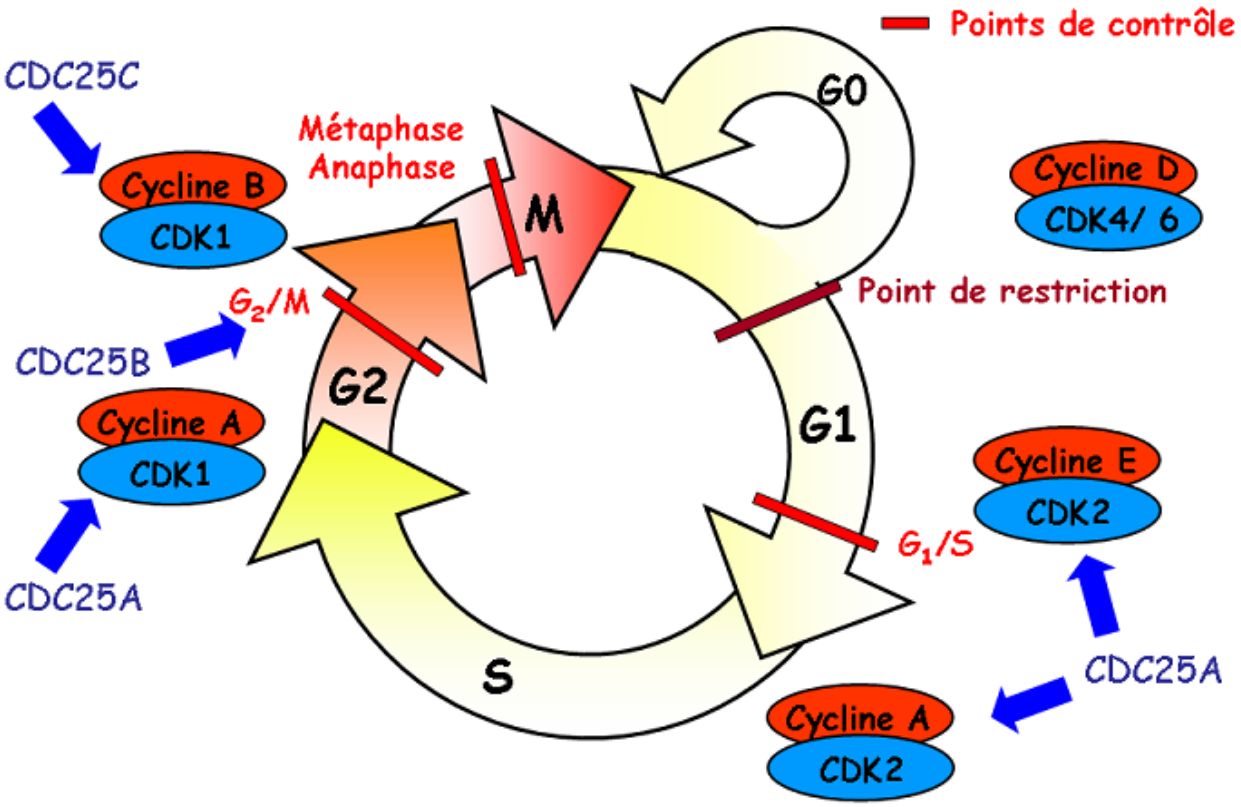


Schéma 111

À la fin du cycle cellulaire, les cellules peuvent choisir d'évoluer soit vers la phase de quiescence G0 (la cellule quitte le cycle cellulaire) soit vers la phase G1, initiant ainsi un nouveau cycle cellulaire.

Le passage d'une phase à l'autre du cycle est soumis à des mécanismes de régulation qui agissent au niveau du point de restriction G0/G1 et des points de contrôle G1/S, G2/M et métaphase/anaphase. Ces points de contrôle permettent à la cellule de vérifier qu'aucune modification au niveau génétique (réplication de l'ADN incorrecte) et structurale (fuseau mitotique mal formé) n'a été commise. Ces points de contrôle peuvent empêcher l'avancement du cycle si les conditions ne sont pas réunies et, par ce fait, engagent la cellule en apoptose (mort cellulaire programmée).

Les mécanismes de régulation du cycle cellulaire reposent essentiellement sur deux structures protéiniques complémentaires appelées Cdk (« Cycline-dependent kinase ») et cycline. La Cdk est la composante de base, mais, comme son nom l'indique, elle a besoin d'une cycline pour activer ses fonctions. Les Cdk et les cyclines s'associent et forment des complexes hétéro-dimériques. Il existe plusieurs sortes de Cdk et de cyclines : les premières sont identifiées par des chiffres et les secondes par des lettres. Une Cdk peut former des complexes avec plusieurs cyclines différentes et inversement. À chaque phase du cycle cellulaire correspondent un ou plusieurs complexes Cdk-cycline.

L'activité de ces complexes protéiques est elle-même régulée par un certain nombre de facteurs (protéines kinases, phosphatases,...). Parmi ceux-ci, les phosphatases Cdc25 effectuent une régulation postive de ces complexes : ces dernières, en déphosphorylant les acides aminés thréonine 14 et tyrosine 15 des Cdk permettent l'activation des complexes Cdk-cyclines, ce qui aboutit ainsi la progression du cycle cellulaire. Chez l'homme, la famille des Cdc25 comporte 3 isoformes (Cdc25A, B et C) spécialisés par transition du cycle.

16.2.2 Utilisation des Cdc25A comme cible dans le traitement du cancer

Dans le cas des cellules cancéreuses, on observe souvent une altération des mécanismes de régulation cellulaire qui aboutit à la prolifération anarchique des cellules. Notamment, une surexpression des Cdc25A et B, qui jouent un rôle clef dans la progression du cycle, a été détectée dans de nombreuses tumeurs humaines (Tableau 19). Ainsi, dans le cas du cancer du sein, 52% des cellules présentent une surexpression de Cdc25A et 32% de Cdc25B.

Tableau 19

Types de tumeur	% de tumeurs présentant une expression augmentée	
	CDC25A	CDC25B
Cancers du sein	52	32
Cancers gastriques	38	70
Cancers de la tête et du cou	80	50
Lymphomes non-Hodgkiniens	35	39
Cancers du poumon	60	45

L'équipe de Biochimie s'intéressant plus précisément au cancer du sein, l'utilisation de la Cdc25A comme cible dans le traitement du cancer a été envisagée depuis déjà quelques années. Ainsi, le potentiel inhibiteur de Cdc25A de quelques composés a déjà été testé dans notre Laboratoire (dérivés de l'anhydride maléique,[122] analogues thiophéniques des paullones,[123]...). La recherche de composés inhibiteurs du cycle cellulaire par action sur les Cdc25A est actuellement poursuivie dans le cadre d'une thèse effectuée par E. Viry sous la direction du Professeur D. Bagrel. Dans cette optique, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant d'évaluer le potentiel inhibiteur de Cdc25A de certains de nos composés.

16.2.3 Mesure du pourcentage d'inhibition de Cdc25A

Nous avons testé le potentiel inhibiteur de Cdc25A de 11 composés (Schéma 112) parmi lesquels des molécules présentant un motif thiénopyrimidine ou thiénopyrimidinone (composés **40**-**44** et **78**) et des diarylamines porteuses d'un cycle pyridinique (composés **46**, **47**, **57**, **59** et **72**).

La mesure du pourcentage d'inhibition a été réalisée en comparant l'activité enzymatique de la Cdc25A calculée lorsque l'enzyme est mise en présence de son seul substrat, à celle calculée lorsque l'enzyme est mise en présence de son substrat et d'une concentration déterminée du composé à tester, inhibiteur potentiel.

122 L. Brault, M. Denancé, E. Banaszak, S. El Maadidi, E. Battaglia, D. Bagrel, M. Samadi *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *42*, 243.
123 L. Brault, E. Migianu, A. Neguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757.

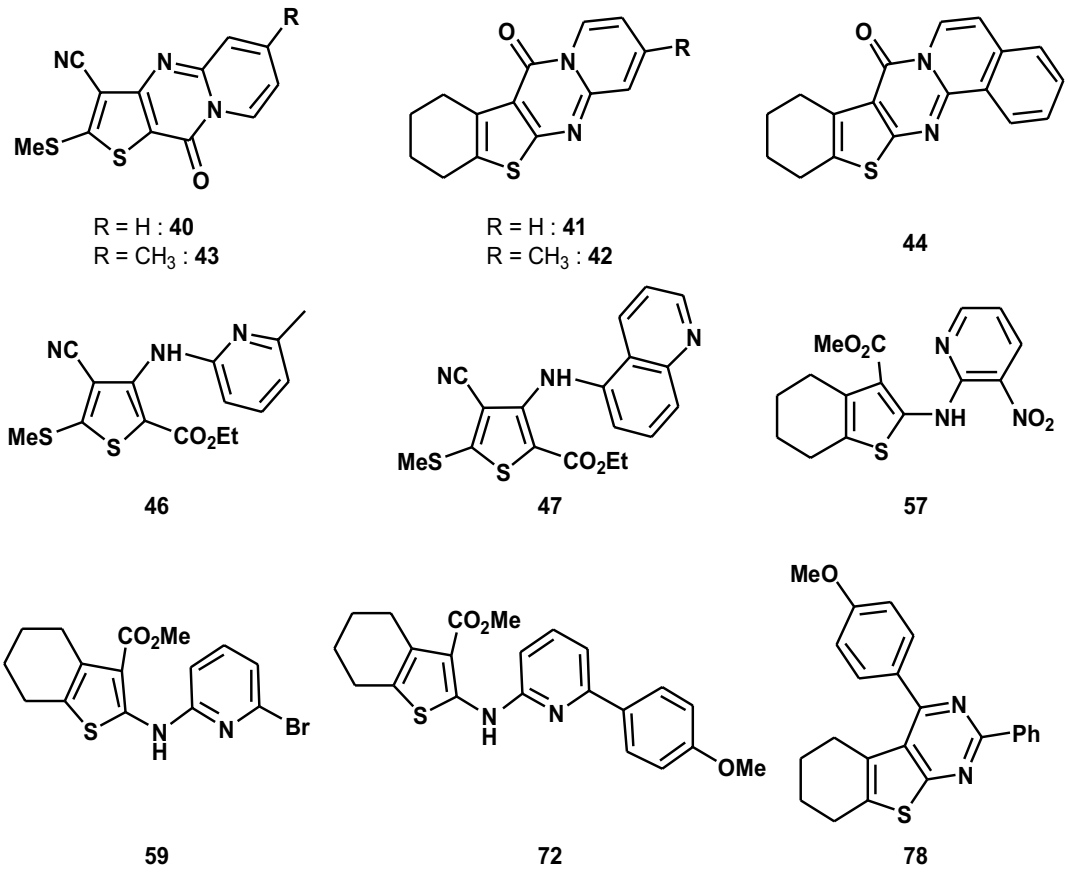


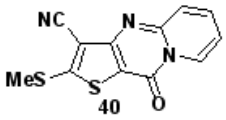
Schéma 112

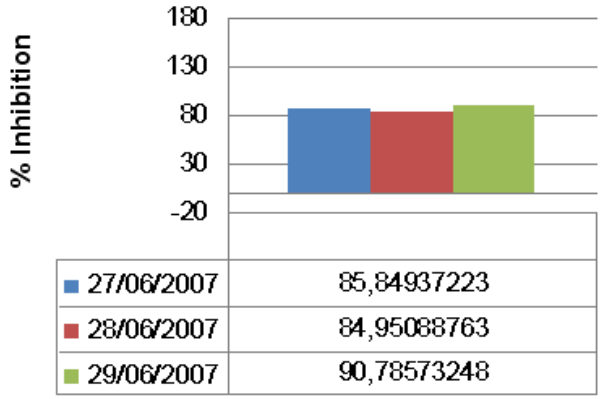
Le substrat utilisé ici est le PNPP (*para*-nitrophénylphosphate) : la mesure de l'activité enzymatique est déterminée à partir de l'évolution de la concentration de *p*-nitrophénol libéré au cours du temps par clivage du groupement phosphate du PNPP. Par ailleurs, de façon à se rapprocher le plus des conditions idéales de mesure, l'ensemble des manipulations effectuées a fait intervenir des concentrations de PNPP supérieures ou égales à 50 mM, telles que l'enzyme soit saturée par son substrat.

Une première série de mesure a été effectuée en utilisant une concentration de 100 μM de composé à tester. Les résultats obtenus sont représentés sur les histogrammes suivants (Schéma 113 et Schéma 114).Chaque mesure a été répétée trois fois dans des conditions identiques, pour tous les composés, de façon a vérifier la répétabilité de la mesure et le pourcentage d'inhibition moyen a été calculé à partir de ces trois mesures.

Finalement, tous les composés testés montrent un effet inhibiteur de la Cdc25A mais les composés **40**, **43** et **44** présentent le potentiel inhibiteur le plus intéressant à 100 μM, avec des pourcentages d'inhibition respectivement de 87%, 99% et 100% (157% calculés pour le composé **44** mais cette valeur est probablement due à un artefact).

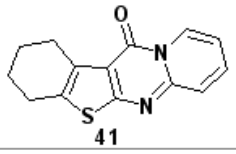
Moyenne: 87,1953
Ecart-type: 3,1417
C.V.%: 3,603

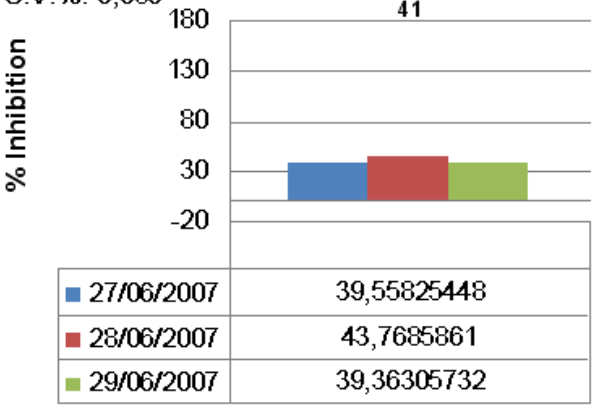




27/06/2007	85,84937223
28/06/2007	84,95088763
29/06/2007	90,78573248

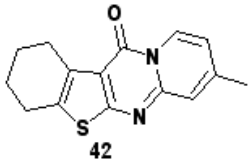
Moyenne: 40,897
Ecart-type: 2,489
C.V.%: 6,086

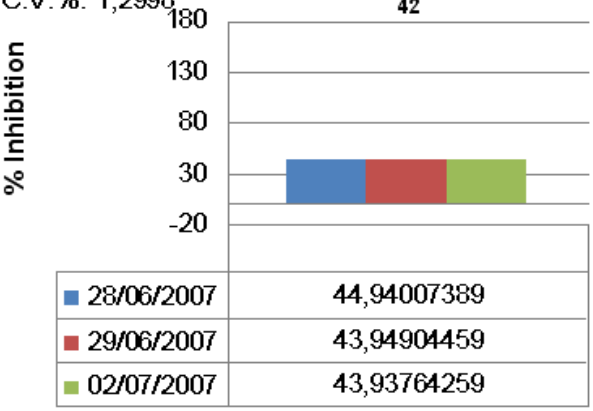




27/06/2007	39,55825448
28/06/2007	43,7685861
29/06/2007	39,36305732

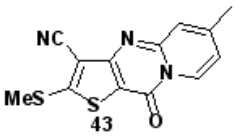
Moyenne: 44,2756
Ecart-type: 0,5755
C.V.%: 1,2998

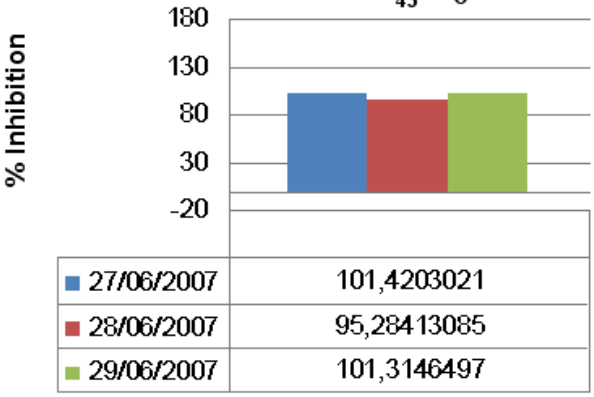




28/06/2007	44,94007389
29/06/2007	43,94904459
02/07/2007	43,93764259

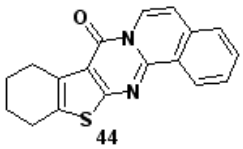
Moyenne: 99,340
Ecart-type: 3,5126
C.V.%: 3,536

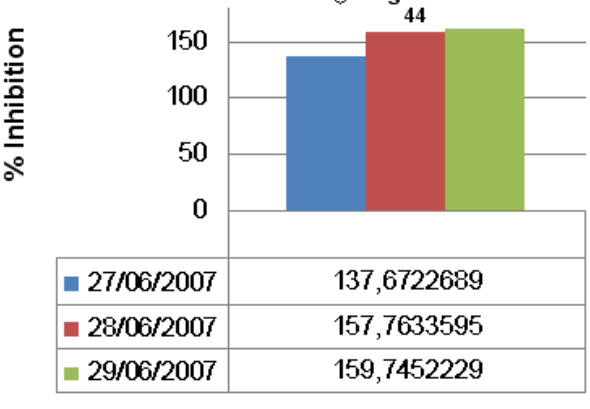




27/06/2007	101,4203021
28/06/2007	95,28413085
29/06/2007	101,3146497

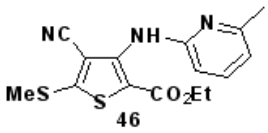
Moyenne: 151,723
Ecart-type: 12,212
C.V.%: 8,049

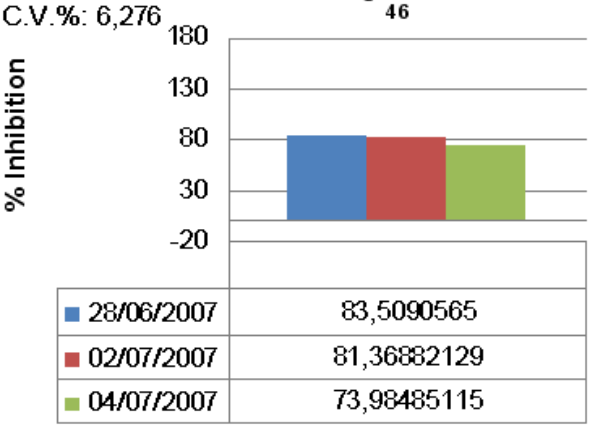




27/06/2007	137,6722689
28/06/2007	157,7633595
29/06/2007	159,7452229

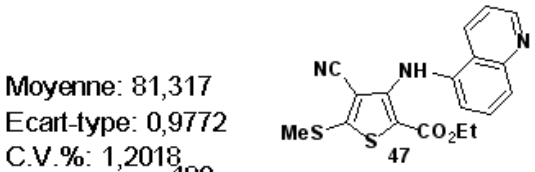
Moyenne: 79,621
Ecart-type: 4,997
C.V.%: 6,276



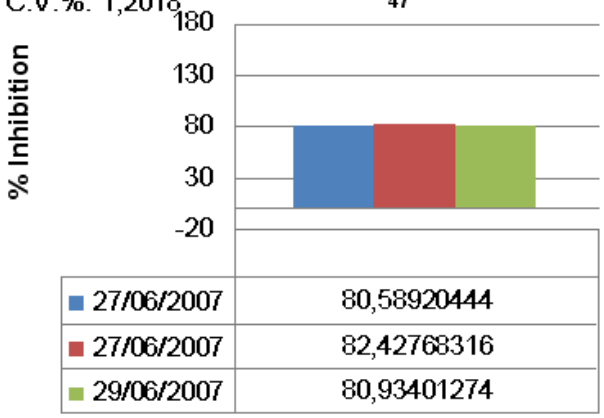


28/06/2007	83,5090565
02/07/2007	81,36882129
04/07/2007	73,98485115

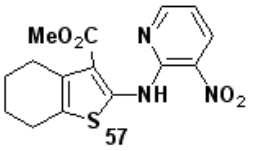
Schéma 113



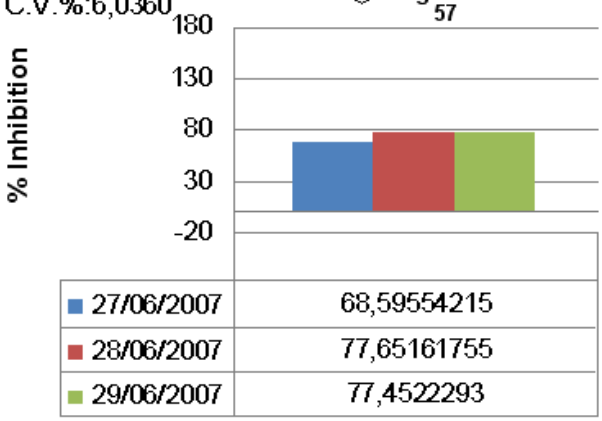
Moyenne: 81,317
Ecart-type: 0,9772
C.V.%: 1,2018



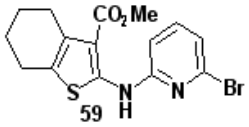
27/06/2007	80,58920444
27/06/2007	82,42768316
29/06/2007	80,93401274



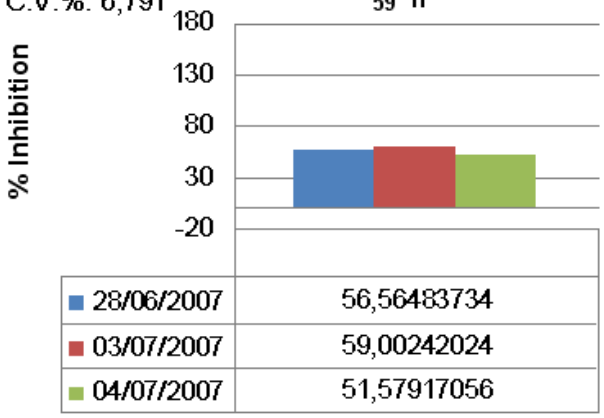
Moyenne: 74,5664
Ecart-type: 5,1723
C.V.%:6,0360



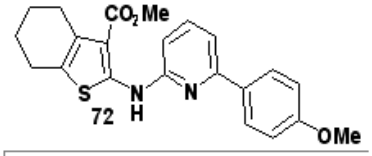
27/06/2007	68,59554215
28/06/2007	77,65161755
29/06/2007	77,4522293



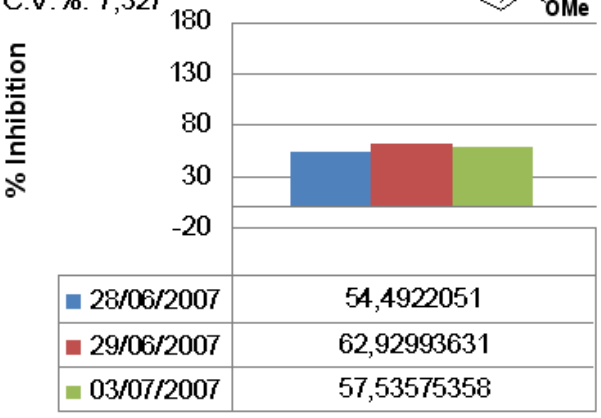
Moyenne: 55,7155
Ecart-type: 3,784
C.V.%: 6,791



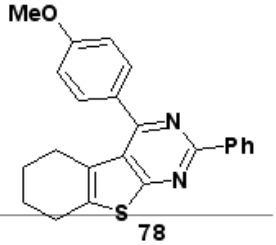
28/06/2007	56,56483734
03/07/2007	59,00242024
04/07/2007	51,57917056



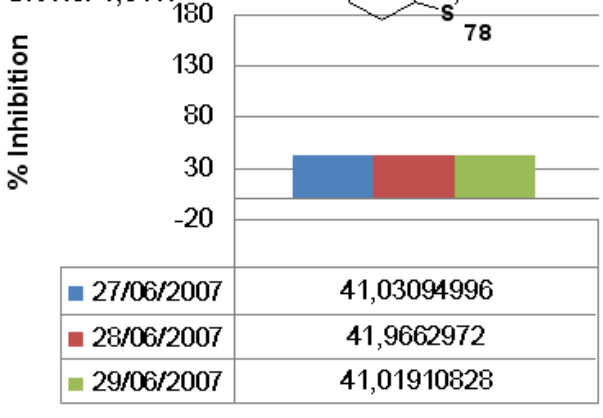
Moyenne: 58,319
Ecart-type: 4,2731
C.V.%: 7,327



28/06/2007	54,4922051
29/06/2007	62,92993631
03/07/2007	57,53575358



Moyenne: 41,3388
Ecart-type: 0,54347
C.V.%: 1,3147



27/06/2007	41,03094996
28/06/2007	41,9662972
29/06/2007	41,01910828

Schéma 114

Des tests supplémentaires ont alors été réalisés sur ces trois composés en diminuant les concentrations utilisées de 100 à 10 µM. Les résultats obtenus sont présentés sur le Schéma 115.

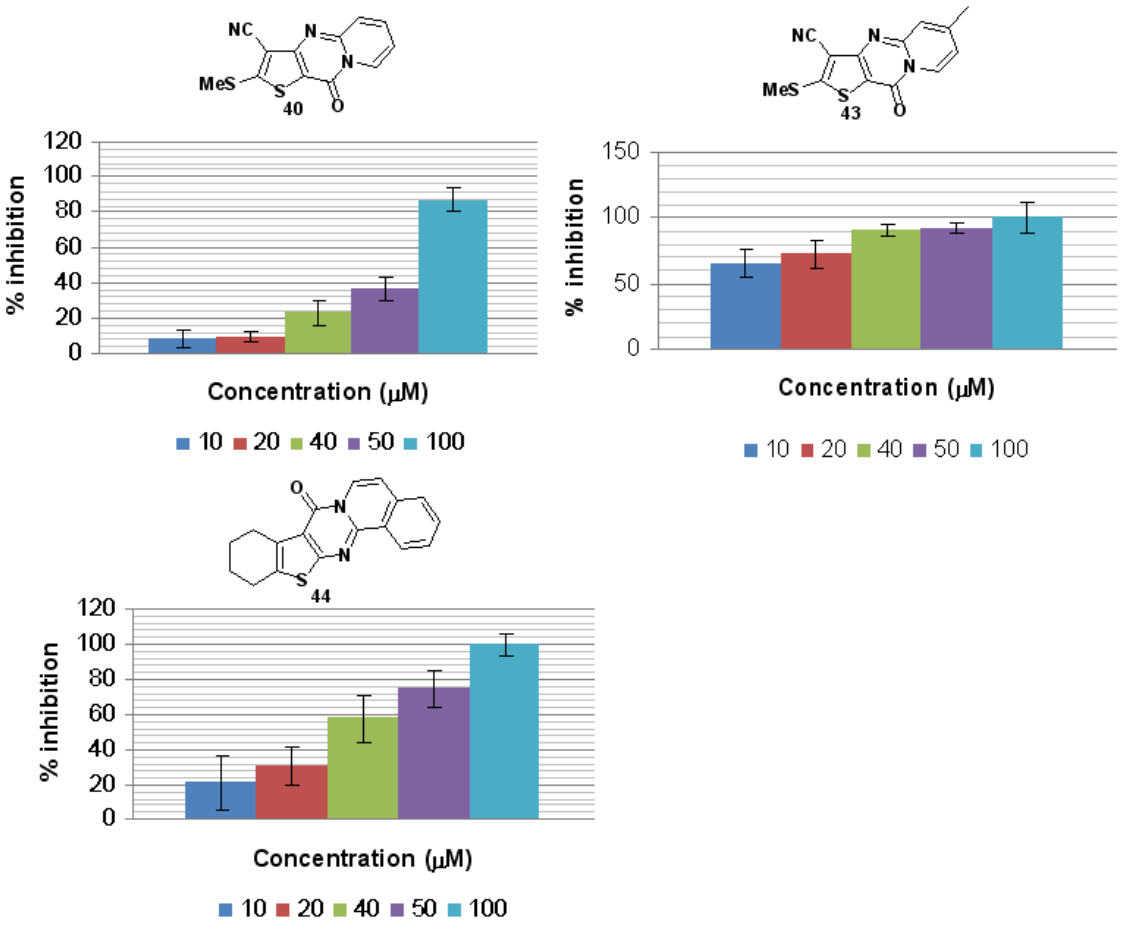


Schéma 115

Alors que le composé **44** présentait le pourcentage d'inhibition le plus élevé à 100 µM, les résultats obtenus en diminuant les concentrations sont très décevants puisque le pourcentage d'inhibition chute à 20% à 10 µM. Les résultats obtenus pour le composé **40** sont encore plus décevants puisque le pourcentage d'inhibition chute de 50% lorsque la concentration est diminuée de 100 à 50 µM, et n'est plus que de 10% à 10 µM.

Par contre, les résultats obtenus avec le composé **43** sont nettement plus encourageants : la chute du pourcentage d'inhibition est plus faible et ce pourcentage est encore de plus de 60% à 10 µM.

Des tests supplémentaires sont en cours de réalisation sur ce composé avec utilisation de concentrations inférieures à 10 µM.

En conclusion, les tests biologiques réalisés ont montré que les seuls composés susceptibles d'avoir une action inhibitrice de Cdc25A présentaient tous le motif thiénopyrimidinone dans leur structure. Les résultats obtenus en diminuant les concentrations de 100 à 10 μM sont plus mitigés mais restent toutefois encourageants dans le cas du composé **43** qui présente encore un potentiel inhibiteur à 10 μM.

Les tests supplémentaires envisagés incluent :

- la mesure du pourcentage d'inhibition pour des concentrations inférieures à 10 μM
- la réalisation d'une nouvelle série de mesure du potentiel inhibiteur des composés **40**, **43** et **44** en utilisant l'OMF-P (3-*ortho*-méthylfluoréscéine phosphate) comme substrat à la place du PNPP avec utilisation d'une autre technique de mesure plus précise (mesure par fluorescence) ; par ailleurs, ce nouveau ligand présente une affinité à la Cdc25A nettement plus importante que le PNPP (la saturation de l'enzyme est atteinte à des concentrations de l'ordre de 500 μM)
- des tests de cytotoxicités sont également envisagés sur des cellules épithéliales issues de souches mammaires saines et cancéreuses.

16.3 Perspectives

L'objectif de notre travail était l'étude de la réactivité de bromo- et d'aminothiophènes substitués dans les couplages pallado-catalysés de Buchwald-Hartwig et nous pouvons considérer qu'il a été atteint. Nous n'avons toutefois pas pu, au cours de ce travail, explorer toutes les possibilités offertes par les thiophènes dans les réactions de couplage et la synthèse de systèmes polycycliques. Nous souhaitons présenter ici quelques développements encore envisageables.

- Une étude préliminaire de synthèse de thiénopyrimidines a été réalisée. Les premiers résultats obtenus ont montré que des thiénopyrimidinones synthétisées par la méthode de Gakhar à partir d'aminothiophènes dont nous disposions pouvaient être fonctionnaliser sur la position 4 du cycle pyrimidinique par utilisation de diverses réaction de couplage, via l'halogénation de cette position par $POCl_3$. La suite et le complément de cette étude sont actuellement réalisés par E. Perspicace dans le cadre de la synthèse de composés à activité antiangiogénique (Schéma 116).

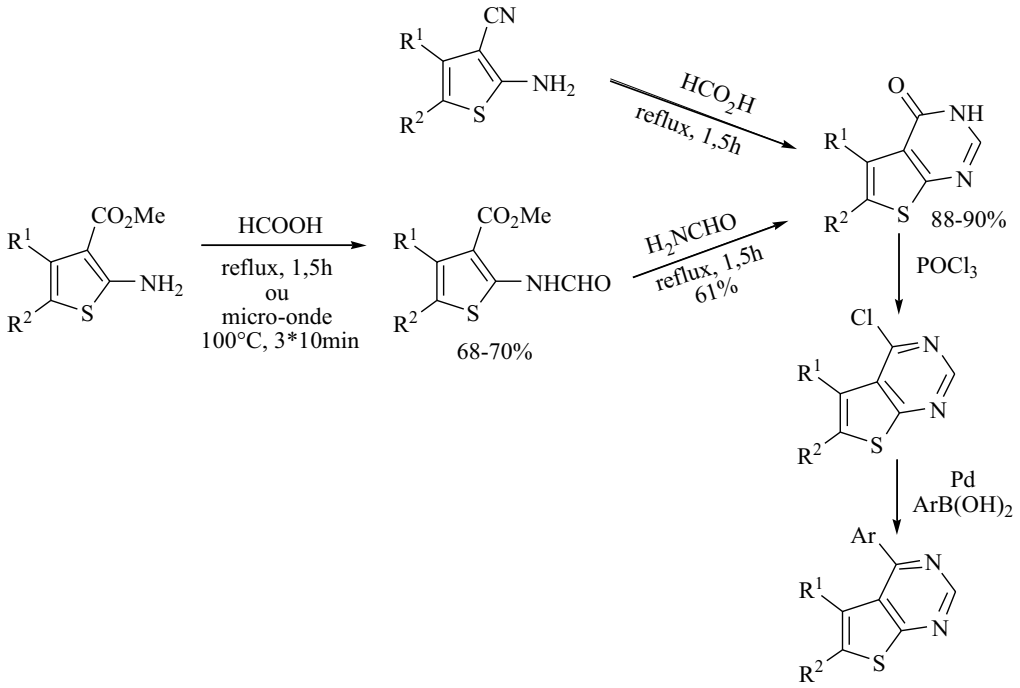


Schéma 116

Des synthèses de thiénopyrimidines ont été réalisées par la méthode de Shvedov et al.[117] à partir de 2-amino-3-carbométhoxythiophènes, et également à partir de 2-amino-3-cyanothiophènes en utilisant la méthode de Cheong et al.[124] Des thiénopyrimidines diversement substituées sur la position 4 ont déjà pu être obtenues. L'activité biologique de ces composés sera testée ultérieurement.

- Une autre méthode de synthèse de thiénopyrimidine pourrait également se faire via la réalisation de couplages au palladium avec des dérivés de l'urée. En effet, le couplage de l'urée et de dérivés monoalkylés de l'urée avec des α,β-halogéno-esters a été décrit en 2006 par Willis et al.[125] pour réaliser la synthèse de quinazolinediones par une réaction tandem d'arylation pallado-catalysée et d'amidation sur l'ester (Schéma 117). Ceci pourrait être tenté avec les thiophènes dont nous disposons qui présentent tous une fonction ester en α de l'halogénure.

117 (a) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim.Fr.* **1970**, 3630. (b) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 587. (c) V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Chem. Het. Compounds* 1975, 11, 664.
124 J. In Pyo, S. Ha Lee, C.S. Cheong *J. Het. Chem.* **2006**, *43*, 1129.
125 M. C. Willis, R. H. Snell, A. J. Fletcher, R. L. Woodward *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5089.

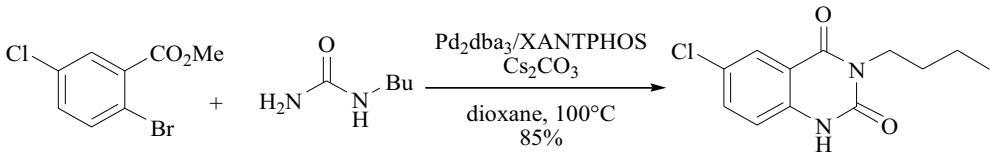


Schéma 117

- Les thiophènes synthétisés à partir des cétènes dithioacétals présentent un groupement méthylsulfanyle en position 5. Nous pourrions ainsi envisager l'étude de leur réactivité dans des couplages de Liebeskind impliquant ce groupement méthylsulfanyle. En effet, le couplage de thioéthers hétéroaromatiques avec des acides boroniques[126,127] ou des organostananes[127,128,129] est possible via une catalyse au palladium utilisant des sels de cuivre comme médiateur (Schéma 118).

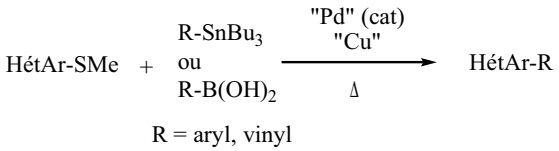


Schéma 118

Il est toutefois probable que l'application de ce type de couplage aux (méthylsulfanyl)thiophènes soit problématique car jusqu'à présent les seuls hétérocyles utilisés dans ces couplages sont π-déficitaires (Schéma 119). Les thiophènes étant des systèmes π-excédentaires, la mise au point des conditions réactionnelles risque de poser quelques difficultés.

126 L. S. Liebeskind, J. Srogi *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979.

127 C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogi, W. L. Neumann *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349.

128 M. Egi, L. S. Liebeskind *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801.

129 F. -A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet *Org. Lett.* **2003**, *6*, 803.

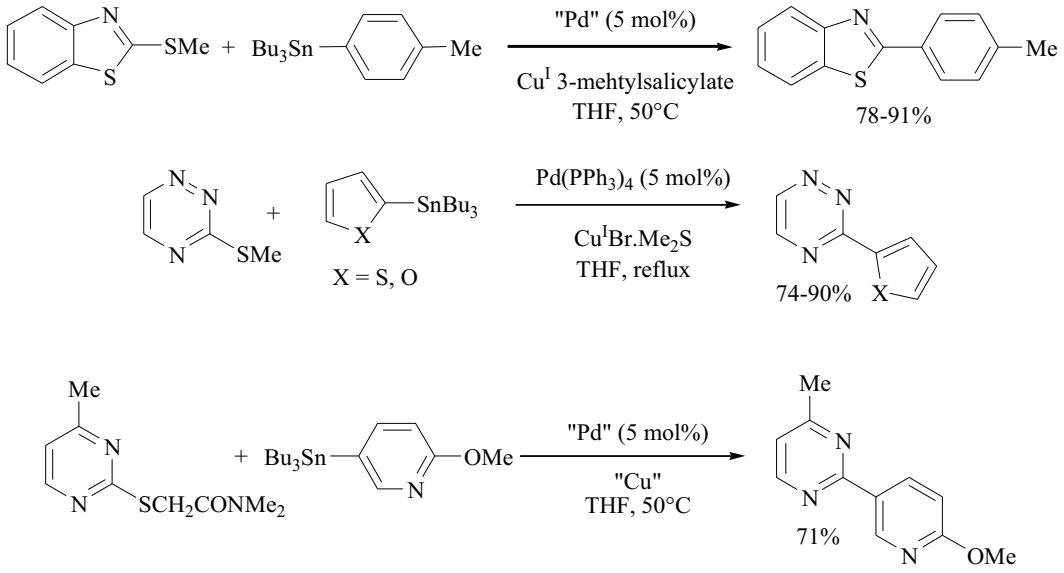


Schéma 119

- Enfin, notre groupe de recherche ayant également développé une méthode de synthèse de 3-amino-5-(méthylsulfanyl)sélénophènes[130] à partir de divers cétènes-S,S'-diméthyldithioacétals, nous pourrions envisager l'étude de la réactivité de ces composés (ou des dérivés bromés obtenus par déamination substitutive des précédents) dans les couplages de Buchwald-Hartwig, en réalisant une étude similaire à celle que nous avons effectuée sur les amino- et bromothiophènes (Schéma 120).

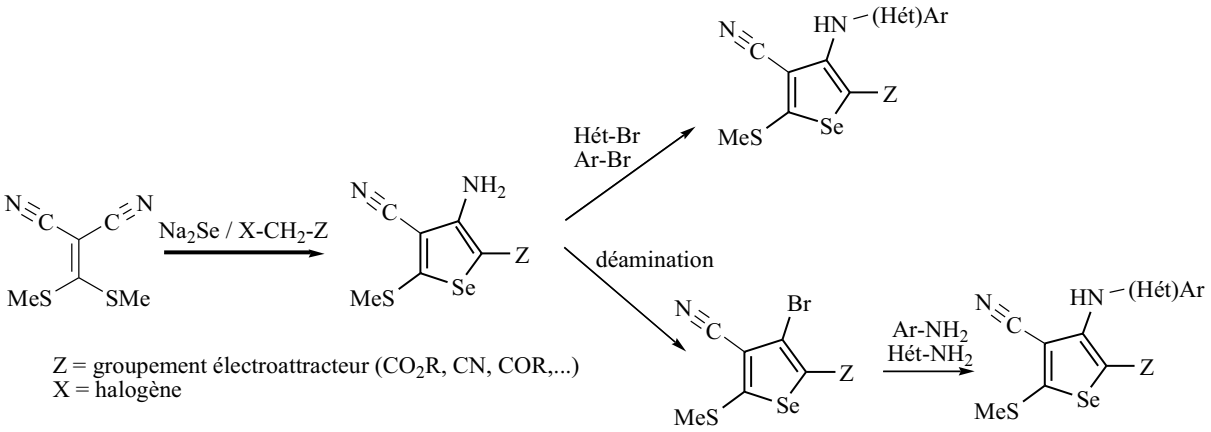


Schéma 120

130 G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.

Références

Chapitre 1

1. (a) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 735. (b) G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.
2. (a) M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *82*, 91. (b) M. Soukri, G. Guillaumet, T. Besson, D. Aziane, M. Aadil, El M. Essassi, M. Akssira *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5857.
3. (a) E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096. (b) L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757.
4. (a) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7943. (b) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737.
5. (a) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *J. Chem. Research (S)* **1995**, 448. (b) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *Heterocycles* **1996**, *43(2)*, 367. (c) S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1762.
6. H. Kurata, M. Inase, M. Oda *Chem. Lett.* **1999**, 519.
7. M. -C. Fernandez, A. Castaño, E. Domingez, A. Escribano, D. Jiang, A. Jimenez, E. Hong, W. J. Hornback, E. S. Nisenbaum, N. Rankl, E. Tromiczac, G. Vaught, H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 5057.
8. (a) T. Noda, H. Ogawa, N. Noma, Y. Shirota *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 699. (b) T. Noda, I. Imae, N. Noma, Y. Shirota *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 239. (c) E. C. Constable, C. E. Housecroft, E. R. Schofield, S. Encinas, N. Armaroli, F. Barigelletti, L. Flamigni, E. Figgemeier, J. G. Vos *Chem. Comm.* **1999**, 869.
9. Y. Cui, X. Zhang, S. A. Jenekhe *Macromolecules* **1997**, *32*, 3824.
10. (a) A. D. Pillai, P. D. Rathod, F. P. Xavier, K. K. Vasu, H. Padh, V. Sudarsanam *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12(17),* 4667. (b) L. Chan, S. K. Das, T. Jagadeeswar Reddy, C. Poisson, M. Proulx, O. Pereira, M. Courchesne, C. Roy, W. Wang, A. Siddiqui, C. G. Yannopoulos, N. Nguyen-Ba, D. Labrecque, R. Bethell, M. Hamel, P. Courtemanche-Asselin, L. L'Heureux, M. David, O. Nicolas, S. Brunette, D. Bilimoria, J. Bédard *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14(3)*, 793. (c) G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. J. Scammells *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14,* 2358. (d) I. C. F. R. Ferreira, M. -J. R. P. Queiroz, M. Vilas-Boas, L. M. Estevinho, A. Begouin, G. Kirsch *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16(5)*, 1384.
11. (a) I. Jarak, M. Kralj, I. Piantanida, L. Suman, M. Zinic, K. Pavelic, G. Karminski-Zamolaa *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006***, 14,* 2859. (b) G. Viola, A. Salvador, D. Vedaldi, E. Fortunato, S. Disarò, G. Basso, M. -J. R. P. Queiroz *Journal of PhotoChemistry and Photobiology B : Biology,* **2006***, 82(2),* 105. (c) N. C. Warshakoon, J. Sheville, R. T. Bhatt, W. Ji, J. L. Mendez-Andino, K. M. Meyers, N. Kim, J. A. Wos, C. Mitchell, J. L. Paris, B. B. Pinney, O. Reizes, X. E. Hu *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *14,* 5207. (d) J. M. Picard, M. W. Wilson *USpatent N° 634225.* (e) H. Juraszyk, J. Gante, H. Wurziger, P. Raddatz, S. Bernotat-Danielowski, G. Melker *Merck Patent GMBH N° WO/1998/18764.*
12. S. Deprets, G. Kirsch Heterocycl. Commun. 1999, 5(3), 275.
13. (a) D. Prim, G. Kirsch *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6511. (b) E. Migianu, D. Prim, G. Kirsch *Synlett* **2000**, 459.
14. (a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348. (b) J. Louie, J. F. Hartwig *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 3609.
15. Reviews : (a) J. F. Hartwig *Synlett* **1997**, 329. (b) J. F. Hartwig *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (c) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.

Chapitre 2

16. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 333.
17. (a) M. Gütschow, U. Neumann *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1729. (b) M. Gütschow, L. Küschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437.
18. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar *Dyes and Pigments* **1989**, *10*, 295.
19. K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571.
20. K. Gewald, E. Schinke, H. Bötcher *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94.
21. B. Dumaître, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1635.
22. S. Hesse, E. Perspicace, G. Kirsch. Microwave Assisted Synthesis of 2-Aminothiophene-3-carboxylic Derivatives, 3H-Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one and 4-Chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine *Tetrahedron Lett.* **2007**, acceptée.
23. M. Robba, J. M. Lecomte, M. C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim. France* **1974**, 2864.
24. D. Thomae, G. Kirsch, O. Seck *Synthesis* **2007**, 1027.
25. A. Saednya *Synthesis* **1982**, 190.
26. H. M. Sampath Kumar, B. V. Subba Reddy, P. Tirupathi Reddy, J. S. Yadav *Synthesis* **1999**, 586.
27. R. Gompper *Angew. Chem*. **1961**, *28*, 875.
28. M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, *82*, 91.
29. H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 377.
30. K. Gewald, U. Hain *Organische Chemie Und Biochemie* **1992**, *123*, 455.
31. Z. Wang, R. Neidlein, C. Krieger *Synthesis* **2000**, 255.
32. D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A. M. S. Silva *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1999**, 1175.
33. M. Augustin, W. -D. Rudorf, U. Schmidt *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3055; R. Gompper, E. Kutter, W. Töpfl *Liebigs Ann. Chem*. **1962**, *659*, 90.
34. E. Freund *Ber.* **1919**, *52*, 542.
35. (a) Y. Tominaga, J.-K. Luo, R. N. Castle *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 771. (b) K. J. Wilson, C. R. Illig, N. Subasinghe, J. B. Hoffman, M. J. Rudolf, R. Soll, C. J. Molloy, R. Bone, D. Green, T. Randall, M. Zhang, F. A. Lewandowski, Z. Zhou, C. Sharp, D. Maguire, B. Grasberger, R. L. Desjarlais, J. Spurlino *Biorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 915.
36. (a) *Org. Synt. Coll.* Vol. 3, 136. (b) *Org. Synt. Coll.* Vol. 26, 16. (c) T. Sandmeyer *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1633. (d) T. Sandmeyer *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650.
37. L. Gatterman *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1218.
38. H. H. Hodgson *J. Chem. Soc.* **1944**, 18.
39. H. H. Hodgson *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251.
40. M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1977.
41. M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2570.
42. A. K. Flatt, Y. Yao, F. Maya, J. M. Tour *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1752.

43. E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel *Synthesis* **2007**, 81.

Chapitre 4

44. Jiro Tsuji. *Palladium Reagents and Catalysts-Inovations in Organic Synthesis* (Wiley), pp. 1-5.

45. M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita *Chem. Lett.* **1983**, 927.

46. A. S. Guram, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.

47. (a) B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem*., **1999**, 125. (b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.

48. M. S. Driver, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

49. I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, R. Guilard *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2287.

50. (a) S. R. Dubbaka. *Synlett* **2005**, 709. (b) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367.

51. J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

52. M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, L. Cavallo, S. P. Nolan *Organometallics* **2004**, *23*, 1629.

53. M. S. Viciu, O. Navarro, R. F. Germaneau, R. A. Kelly III, W. Sommer, N. Marion, E. D. Stevens, L. Cavallo, S. P. Nolan *Organometallics* **2002**, *21*, 1629.

54. (a) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. (b) U. Christmann, R. Vilar *Angew. Chem., Int. Ed.* , **2005**, 44, 366. (c) U. K. Singh, E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104. (d) M. K. Lakshman J. Organomet. Chem. 2002, 653, 234. (e) K. Ogawa, K. R. Radke,, S. D. Rothstein, S. C. Rasmussen *J. Org.Chem.* **2001**, *66*, 9067. (f) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei *J. Am. Chem. Soc.* **2000** *122*, 4618. (g) J. F. Hartwig *Synlett* **1997**, 329. (h) J. F. Hartwig, F. Paul *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373.

55. (a) S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1996**, 6*1*, 1133. (b) M. Nishiyama,T. Yamamoto, Y. Koie *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617. (c) A. Batch, R. H. Dodd *J. Org.Chem.* **1998**, *63*, 872.

56. M. Watanabe, T. Yamamoto, N. Nishiyama *Chem. Comm.* **2000**, 133.

57. T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731.

58. M. -J. R. P. Queiroz, A. Begouin, I. C. F. R. Ferreira, G. Kirsch, R. C. Cacelha, S. Barbosa, L. M. Estevinho *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 3679.

59. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

60. K. Chowdhury, K. K. Banerji *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5391.

61. (a) R. P. Greenhalgh *Synlett*, **1992**, 235. (b) J. -M. Rultz, B. M. Carden, L. J. Lena, E. -J. Vincent *Anal. Chem.* **1982**, 688.

62. A. S. Dallas, K. V. Gothelf *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3321.

63. C. Meyers, B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, G. Bal, G. L. F. Lemière, R. A. Dommisse *J. Org. Chem.,* **2004**, *69*, 6010.

64. A. Begouin, S. Hesse, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Synthesis* **2005**, 2373.

Chapitre 6

65. J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.
66. (a) F. L. Benton, L. E. Dillon *J. Am. Chem. Soc*. **1942**, 64, 1128. (b) D. L. Manson, O. C. Musgrave *J. Chem. Soc.* **1963**, 1011. (c) J. M. Blatchly, D. V. Gardner, J. F. W. McOmie and M. L. Watts *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1545.
67. (a) I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökés, J. H. Fried, A. T. Cross *J. Org. Chem* **1968**, *33*, 4176. (b) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler Tetrahedron **1968**, *24*, 2443.
68. W. Schäffer, B. Franck Chem. Ber. **1966**, *99*, 160.
69. P. A. Grieco, M. Nishizawa, S. D. Burke, N. Marinovic *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 1612.
70. H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3849.
71. R. C. Gilmore, Jr., W. J. Horton *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, 73, 1411.
72. (a) H. R. Snyder, F. X. Werber *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, 72, 2962. (b) H. R. Snyder, F. X. Werber *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, 72, 2965.
73. F. D. Popp, W. E. McEwen *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321.
74. R. C. Gilmore, Jr. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, 73, 5879.
75. J. Koo *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, 75, 1891.
76. W. J. Horton, F. E. Walker *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, 74, 758.
77. Z. Horii, K. Ninomiya, Y. Tamura *Yakugaku Zasshi* **1956**, *76*, 163.
78. J. Zhang, R. L. Hertzler, E. M. Holt, T. Vickstrom, E. J. Eisenbraum *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 4176.
79. V. Premasagar, V. A. Palaniswamy, E. J. Eisenbraum *J. Org. Chem* **1981**, *46*, 2974.
80. L. Cosimbesco, J. Shi, *USPatent N° 20040002605 A1.*
81. J. -D. Andre, J. -R. Dormoy, A. Heymes *Synthetic Comm.* **1992**, *22*, 2313.
82. (a) C. Cativiela, A. Avenoza, M. Paris, J. M. Peregrina *J. Org.Chem.* **1994**, *59*, 7774. (b) C. Zhang, N. Luo, D. E. Hirt *Polymer* **2005**, *46*, 9257. (c) J. Domarkas, F. Dudouit, C. Williams, Q. Qiyu, R. Banerjee, F. Brahimi, B. J. Jean-Claude *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 3545.

Chapitre 8

83. (a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027. (b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommisse, G. L. F. Lemière *Chem. Comm.* **2004**, 2466.
84. J. Yin, M. M. Zhao, M. Huffman, J. M. McNamara *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481.
85. E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebret, G. Guillaumet *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.
86. A. Begouin, S. Hesse, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Synthesis* **2006**, 2794.

Chapitre 10

87. (a) S. Mashraqui, P. Keehn *Synthetic Comm.* **1982**, *12*, 637. (b) Y. Hamada, M. Shibada, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252. (c) I. Bhatnagar, M. V. George *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1293.

88. E. C. Taylor, C. A. Marvanoff, J. S. Skotnicki *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2512.

89. F. Sondheimer, C. Amendolla, G. Rozenkranz *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5930 et 5932.

90. W. Cocker, B. E. Cross, J. T. Edward, D. S. Jenkinson, J. McCormick *J. Chem. Soc.* **1953**, 2355.

91. (a) D. E. Piper, G. F. Wright *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1669. (b) G. H. Hitchings, P. B. Russell, N. Whittaker *J. Chem. Soc.* **1956**, 1019. c) H. Wynberg *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 364.

92. (a) J.-E. Backvall, N.A. Plobeck *J. Org. Chem.* **1990**, 5*5*, 4528. (b) B. Peleman, G. W. Gribble *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381. (c) R. G. Harvey, J. Pataki, C. Cortez, P. Diraddo, C. X. Yang *J. Org. Chem.* **1991**, 5*6*, 1210. (d) P. H. Nelson, J. T. Nelson *Synthesis* **1991**, 192. (e) D. H. Hua, S. Saha, J. C. Maeng, D. Bensoussan *Synth. Lett.* **1990**, *4*, 233.

93. D. Prim, D. Joseph, G. Kirsch Liebigs Ann. 1996, 239.

94. (a) J. F. Muller, D. Cagniant, P. Cagniant *Bull. Soc. Chim.* **1972**, 4364. (b) P. Di Raddo, R. G. Harvey *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3885.

95. (a) A. Padwa, G. Haffmanns, M. Thomas *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3314. (b) A. I. Meyers, D. G. Wettlaufer *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1135. (c) J. Moursounidis, D. Wege *Tetrahedron Lett.* ***1986***, *27*, 3045. (d) L. Strekowski, M. T. Cegla, S. -B. Kong, D. B. Harden *J. Het. Chem.* **1989**, *26*, 923. (e) L. Strekowski, M. T. Cegla, D. B. Harden, S. -B. Kong *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2464.

96. Handbook of Reagents for Organic Synthesis_Oxidizing and Reducing Reagents (Wiley), pp. 137-141.

97. J. W. A. Findlay, A. B. Turner *Org. Synth.* **1969**, *49*, 53.

98. (a) V. K. Ahluwalia, F. A. Ghazanfari, K. K. Arora *Synthesis* **1981**, 526. (b) V. K. Ahluwalia, R. S. Jolly *Synthesis* **1982**, 74.

99. (a) D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch *J. Chem. Research. (S)* **1995**, 448. (b) L. Martarello, D. Joseph, G. Kirsch *Heterocycles* **1996**, *43 (2)*, 367.

100. (a) R. Romagnoli, P. G. Baraldi, A. R. Moorman, M. A. Iaconinoto, M. D. Carrion, C. L. Cara, M. A. Tabrizi, D. Preti, F. Fruttarolo, S. Baker, K. Varani, P. A. Borea *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 5530. (b) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, M. C. Mateo, M. Moral, A. Moreno, J. Elguero, C. Foces-Foces, M. L. Rodrigues, A. Sanchez-Migallon *Tetrahedron* **2006**, 5868.

101. D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, F. Albericio, M. Álvarez *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8231.

102. A. Begouin, S. Hesse, G. Kirsch *Arkivoc* **2008**, *84*.

103. H. Ihmels, K. Faulhaber, G. Viola. Evaluation of the DNA binding properties of cationic dyes by absorption and emission spectroscopy, dans : C. Schmuck, H. Wennemers (Eds.), Highlights in Biorganic Chemistry : Methods and Applications, Wiley VCH, **2004**, 172-187.

Chapitre 12

104. J. Yin, M. M. Zhao, M. Huffman, J. M. McNamara *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481.

105. R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh *Tetrahedron Lett.* **2000**, *42*, 4791.

106. (a) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (b) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421 et 11684. (c) C. S. Li, D. D. Dixon *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4257.

107. H. Zhang, Q. Cai, D. Ma *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.

108. K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, C. Meyers, J. Deruytter *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260.

109. S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240.

110. J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

111. (a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027. (b) B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, S. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11559.

112. K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, W. A. Herrabout, R. Dommisse, G. L. F. Lemière, B. J. Van der Veken *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3818.

113. F. Mongin, F. Trécourt, O. Mongin, G. Quéguiner *Tetrahedron* **2002**, *58*, 309.

114. A. AM Abdel-Aziz, I. El-Subbagh, T. Kunieda *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4929.

115. A. Begouin, S. Hesse, M. -J. R. P. Queiroz, G. Kirsch *Eur. J. Org. Chem.* **2007,** 1678.

Chapitre 14

116. M. Perrissin, M. Favre, C. Luu-Duc, F. Bakri-Logeais, F. Huguet, G. Narcisse *Eur. J. Med. Chem – Chim. Ther.***1984***, 19*, 420.

117. (a) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim.Fr.* **1970**, 3630. (b) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevricourt *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 587. (c) V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Chem. Het. Compounds* **1975**, *11*, 664.

118. (a) H. K. Gakhar, A. Madam, A. Khanna, N. Kumar *J. Indian Chem. Soc.* **1978**, *55*, 705. (b) H. K. Gakhar, J. K. Gill *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 432.

119. (a) C. G. Dave. *Indian Journal of Chemistry* **1987**, *64*, 713. (b) C. G. Dave. *Indian Journal of Chemistry* **1988**, *27B*, 778.

120. (a) M. S. Manhas, S. G. Amin *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 161. (b) M. S. Manhas, S. G. Amin, S. D. Sharma, B. Dayal, K. A. Bose *J. Heterocycl. Chem*. **1979**, *16*, 371.

121. R. J. Ife, T. H. Brown, P. Blurton, D. J. Keeling, C. A. Leach, M. L. Meeson, M. E. Parsons, C. J. Theobald *J. Med. Chem.* **1995***, 38,* 2763.

Chapitre 16

122. L. Brault, M. Denancé, E. Banaszak, S. El Maadidi, E. Battaglia, D. Bagrel, M. Samadi *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *42*, 243.

123. L. Brault, E. Migianu, A. Neguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757.

124. J. In Pyo, S. Ha Lee, C.S. Cheong *J. Het. Chem.* **2006**, *43*, 1129.

125. M. C. Willis, R. H. Snell, A. J. Fletcher, R. L. Woodward *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5089.

126. L. S. Liebeskind, J. Srogi *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979.

127. C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogi, W. L. Neumann *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349.

128. M. Egi, L. S. Liebeskind *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801.

129. F. -A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet *Org. Lett.* **2003**, *6*, 803.

130. G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.

Annexes :
Publications

DOI: 10.1002/ejoc.200600951

Palladium-Catalyzed Buchwald–Hartwig Coupling of Deactivated Aminothiophenes with Substituted Halopyridines

Agathe Begouin,[a] Stéphanie Hesse,*[a] Maria-João R. P. Queiroz,[b] and Gilbert Kirsch*[a]

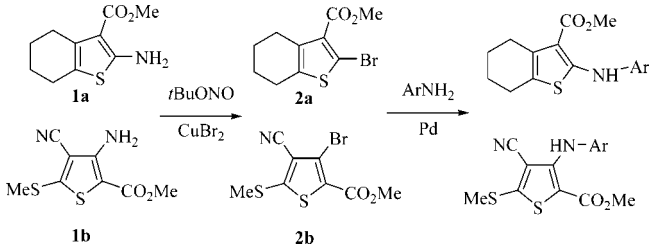
Keywords: Cross-coupling/ Nitrogen heterocycles / Sulfur heterocycles / Amines / Suzuki coupling

The palladium-catalyzed Buchwald–Hartwig coupling of several deactivated aminothiophenecarboxylates with differently substituted halopyridines has been performed for the first time by using $Pd(OAc)_2$, Xantphos as the ligand, and Cs_2CO_3 as the base. When 2,6-dihalopyridines were used, the proportion of diaminated product increases with the reactivity of the halopyridines (iodo > bromo > chloro). A bromo monoaminated pyridine derivative, obtained by Buchwald–Hartwig coupling, was further used in the Suzuki coupling of aryl boronic acids bearing electron-withdrawing or electron-donating groups. These latter compounds are very interesting as they possess diheteroarylamine and heteroaryl–aryl skeletons including pyridine and thiophene moieties.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2007)

Introduction

There are only a few reports on palladium-catalyzed amination of halothiophenes, and most of them deal with the amination of non- or monosubstituted halothiophenes.[1] Recently, we have described the synthesis of diarylamines in the thiophene series by the Buchwald–Hartwig coupling of polysubstituted bromothiophenes **2a** and **2b** with anilines.[2] We have also synthesized some diheteroarylamines and some polycyclic compounds by reacting the polysubstituted bromothiophenes with aminopyridines and aminoquinolines.[3] Bromothiophenes **2a** and **2b** were obtained from corresponding aminothiophenes **1a** and **1b**, respectively,[4] by a substitutive deamination (Scheme 1),[5] and of interest would be the direct use of the latter compounds in the Buchwald–Hartwig reaction as the "amino partner".



Scheme 1.

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université Paul Verlaine-Metz, 1 Boulevard Arago, 57078 Metz Technopôle, France
Fax: +33-3-87315801
E-mail: kirsch@univ-metz.fr
hesse@univ-metz.fr
[b] Centro de Química, Universidade do Minho, Campus de Gualtar, 4710–057 Braga, Portugal

We only found one publication studying *N*-arylation of one aminothiophene.[6] However, we were not able to reproduce these results and our several attempts to couple compounds **1a** and **1b** with aryl bromides failed. We suppose that it was due to the deactivation of the aminothiophenes by electron-withdrawing groups in the *ortho* position. Indeed, some studies have shown that C–N bond forming reductive elimination was faster from complexes with more electron-donating amido groups and less electron-donating aryl groups.[7] So, we thought that the coupling of aminothiophenes with electron-poor heteroaryl halides would overcome this lack of reactivity.

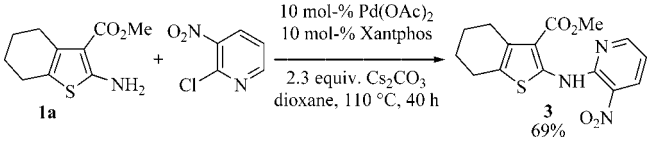
In 1996, Buchwald et al described the first example of palladium-catalyzed amination of haloheteroaromatic substrates.[8] They succeeded in coupling 2-, 3-, and 4-bromopyridines with anilines and primary aliphatic amines. A few years later, the same group reported the use of chloropyridines.[9] The group of Maes and Dommisse published several papers studying the reactivity of dihalopyridines in the cross-coupling reaction with aminopyridines, aminopyrimidines, or aminopyrazines.[10] As a continuation of our previous work on Buchwald–Hartwig coupling, we decided to study the reactivity of 2- and 3-aminothiophenecarboxylates in the amination of halopyridines.

Results and Discussion

Buchwald has demonstrated in his first study on palladium-catalyzed amination of bromopyridines that activated substrates are not required and that relatively nonnucleophilic amines such as primary amines or anilines are efficiently arylated.[8] Unfortunately, our first attempt to couple aminothiophene **1a** with 2-bromopyridine failed. However, the use of 2-chloro-3-nitropyridine led to the forma-

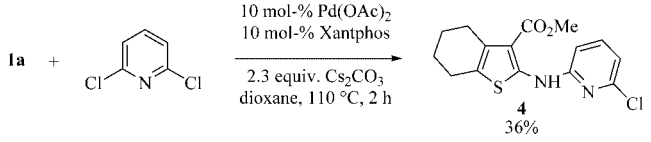
 InterScience © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

tion of **3** in 69% yield (Scheme 2). Despite the fact that 2-chloropyridines are less reactive than their bromo counterparts, the presence of the very electron-withdrawing NO_2 group allows the reaction to proceed.



Scheme 2.

Coupling of aminothiophene **1a** (1.4 equiv.) with 2,6-dichloropyridine (1 equiv.) led to the exclusive formation of monoaminated product **4** in 36% yield (Scheme 3). The more electron-rich nature of intermediate **4** could explain the monoamination, as the presence of the introduced amino group may prevent a second oxidative addition. This behavior has already been observed by Maes in his work on 2,3-, 2,5-, and 2,6-dichloropyridines.[10a]



Scheme 3.

The same type of coupling of **1a** with 2,6-dibromopyridine gave monoaminated product **5** (54%) and diaminated product **6** (19%) (Figure 1). As Buchwald had described the diamination of 2,6-dibromopyridine by aniline in good yield,[8] we tried to increase the proportion of **6** by working with 2.4 equiv. of aminothiophene; however, the results were unexpected as compound **6** was not obtained. Moreover, the yield of **5** decreased to only 19% which is certainly due to the poisoning effect of excess aminothiophene.

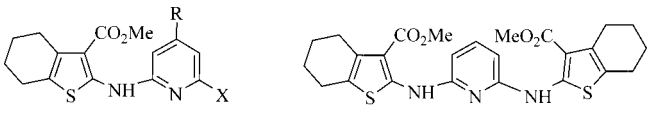
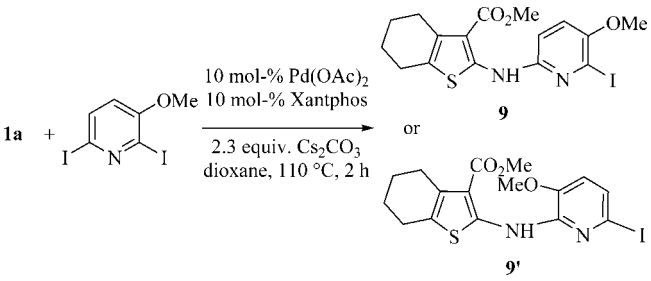


Figure 1. Structures of compounds **5**–**8**.

Under the same conditions, the use of 2,6-diiodopyridine provided 48% of corresponding monoaminated product **7** and 28% of diaminated **6** after a 1 h reaction time. Better yields were not obtained by prolonged heating. Coupling of **1a** with 4-carbethoxy-2,6-dibromopyridine gave only monoaminated product **8** in 43% yield (Figure 1).

The coupling of **1a** with 3-methoxy-2,6-diiodopyridine could lead to compounds **9** and **9′**. (Scheme 4) We supposed that product **9** may be favored as the electron-donating effect of the methoxy group in 3-methoxy-2,6-diiodopyridine was lower in the 6-position than in the 2-position. Moreover, the steric hindrance is lower in **9**. Indeed, after reaction, we only obtained compound **9** (34%). This structure has been confirmed by a NOESY experiment which showed correlations between NH and 3-H on one hand and between 4-H and the methoxy group on the other hand.



Scheme 4.

Coupling of 3-aminothiophene **1b** with 2,6-dichloro- and 2,6-dibromopyridine afforded only monoaminated products **10** and **11** in 13% and 74% yield, respectively (Table 1). Reaction of 2-aminothiophene-3-carboxylate **1c** with 2,6-dibromopyridine gave monoaminated product **12** in 73% yield and diaminated product **13** in 22% yield. The same reaction performed with 2,6-diiodopyridine gave diaminated pyridine **13** as the major product in 51% yield and monoaminated product **14** in 28% yield (Table 1). 3-Aminothiophene-2-carboxylate **1d** gave monoaminated product **15** in 46% yield and diaminated product **16** in 32% yield, whereas 3-aminothiophene-2-carboxylate **1e** only gave monoaminated product **17** in 60% yield.

The obtained monoaminated halopyridines are also interesting as we can functionalize the 6-position with an aryl group by Suzuki coupling. For example, coupling of **5** with 4-methoxyphenylboronic acid or with 3-acetylphenylboronic acid under standard conditions allowed the formation of **18** and **19** in 43 and 61% yield, respectively (Scheme 5).

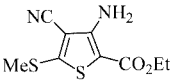
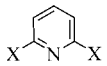
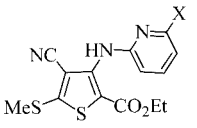
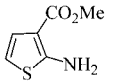
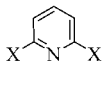
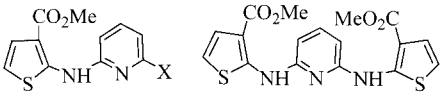
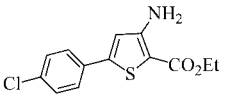
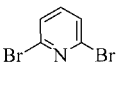
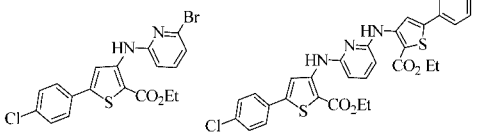
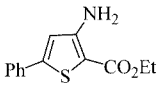
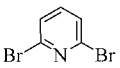
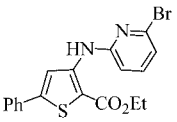
This approach is useful to access intermediates which may have antimicrobial activity like the 2-aminophenyl-3-cyano-4,6-diarylpyridines reported by Abdel-Aziz et al.[11]

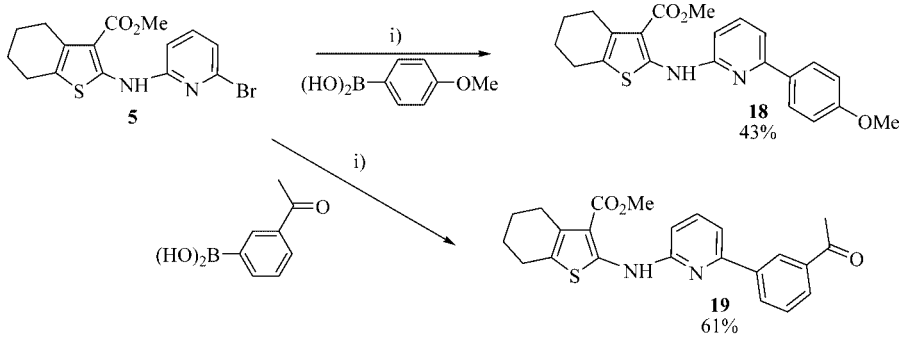
Conclusions

In summary, we have shown for the first time that deactivated heterocyclic amines, 2-aminothiophene-3-carboxylates **1a** and **1c**, and 3-aminothiophene-2-carboxylates **1b**, **1d**, and **1e** can be N-arylated by halopyridines. We have observed (as expected) that the yields were higher when electron-withdrawing groups are present in the halopyridines. When 2,6-dihalopyridines were used, the proportion of the diaminated product increased with the reactivity of the halogen (I > Br > Cl). Compound **5** was arylated by the Suzuki coupling of arylboronic acids bearing either an electron-withdrawing (COMe) or an electron-donating group (OMe) to yield very interesting compounds with diheteroarylamine and heteroaryl–aryl skeletons.

 © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Table 1. Palladium-catalyzed C–N cross-couplings of aminothiophenes with dihalopyridines.

Aminothiophene	Halopyridine	Results
 **1b**		 X = Cl **10** (13%) X = Br **11** (74%)
 **1c**	 X = Br X = I	 **12** (73%) + **13** (22%) **14** (28%) + **13** (51%)
 **1d**		 **15** (46%) + **16** (32%)
 **1e**		 **17** (60%)



i) 3 mol-% $Pd(OAc)_2$,15 mol-% PPh_3, 2M Na_2CO_3 aq. , DME, 80 °C, 20 h, argon

Scheme 5.

Experimental Section

General: $Pd(OAc)_2$, Xantphos, and Cs_2CO_3 were purchased from Aldrich. Melting points were determined with a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with an AC Bruker 250 MHz spectrometer. The IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer Spectrum BX. Elemental analyses were determined with a Thermofinnigan FlashEA 1112 elemental analyzer.

General Procedure for C–N Cross Coupling with Halopyridines: In a dry Schlenk tube, the halopyridine (0.5 mmol) was dissolved in dry dioxane (3 mL) under an argon atmosphere and $Pd(OAc)_2$ (10 mol-%), Xantphos (10 mol-%), and Cs_2CO_3 (2.3 equiv.) were added and stirred at 70 °C. After 5 min, the aminothiophene derivative (1.4 equiv.) was added under an argon atmosphere, and the reaction mixture was heated to 110 °C. The reaction was followed by TLC until its completion. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with diethyl ether and filtered. The oily solid obtained was then purified by column chromatography.

Methyl 2-(3-Nitropyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (3): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:9 to 1:1) gave compound **3** as a purple solid (115 mg, 69%). M.p. 208–210 °C. ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80–1.83 (m, 4 H, CH_2), 2.68 (br. s, 2 H, CH_2), 2.83 (br. s, 2 H, CH_2), 3.97 (s, 3 H, CH_3), 6.93–6.98 (dd, J = 4.5 and 8.2 Hz, 1 H, ArH),

 © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

8.58–8.63 (m, 2 H, ArH), 13.27 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 24.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 51.4 (CH_3), 112.0 (C), 114.6 (CH), 127.2 (C), 129.2 (C), 131.6 (C), 135.4 (CH), 145.7 (C), 146.9 (C), 153.2 (CH), 165.8 (CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080 (NH), 1674 (C=O), 1603 and 1505 (NO_2) cm^{-1}. $C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (333.36): calcd. C 54.04, H 4.54, N 12.60, S 9.62; found C 54.04, H 4.62, N 12.38, S 9.47.

Methyl 2-(6-Chloropyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (4): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 2:8 to 3:7) gave compound **4** as an off-white solid (58 mg, 36%). M.p. 166–168 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.77–1.81 (m, 4 H, CH_2), 2.64–2.67 (br. s, 2 H, CH_2), 2.75–2.78 (br. s, 2 H, CH_2), 3.86 (s, 3 H, CH_3) 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.50 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 11.19 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (CH_2), 23.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 51.1 (CH_3), 108.3 (C), 109.1 (CH), 115.1 (CH), 124.3 (C), 130.5 (C), 139.6 (CH), 148.7 (C), 151.3 (C), 151.5 (C), 167.7 (CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-(6-Bromopyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (5): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 2:8 to 3:7) gave compound **5** as an off-white solid (99 mg, 54%). M.p. 158–160 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79–1.80 (m, 4 H, CH_2), 2.67 (br. s, 2 H, CH_2), 2.76 (br. s, 2 H, CH_2), 3.86 (s, 3 H, CH_3), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.40 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 11.18 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (CH_2), 23.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 51.0 (CH_3), 108.3 (C), 109.4 (CH), 118.9 (CH), 124.3 (C), 130.5 (C), 138.9 (C), 139.3 (CH), 151.2 (C), 151.4 (C), 167.7 (CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3198 (NH), 1663 (C=O) cm^{-1}. $C_{15}H_{15}BrN_2O_2S$ (367.26): calcd. C 49.06, H 4.12, N 7.63, S 8.73; found C 48.75, H 4.16, N 7.53, S 8.39.

Methyl 2-{6-[3-(Methoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-ylamino]pyridin-2-ylamino}-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (6): From thiophene **1a** and 2,6-dibromopyridine column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane 3:7 to 6:4) gave compound **6** as an off-white solid (20 mg, 19%) or from thiophene **1a** and 2,6-diiodopyridine (CH_2Cl_2/cyclohexane, 5:5 to 7:3; 28%). M.p. 208–210 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80–1.81 (m, 8 H, CH_2), 2.63 (br. s, 4 H, CH_2), 2.77 (br. s, 4 H, CH_2), 3.87 (s, 6 H, CH_3), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, ArH), 7.52 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 10.80 (s, 2 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (2 CH_2), 23.2 (2 CH_2), 24.5 (2 CH_2), 26.6 (2 CH_2), 51.0 (2 CH_3), 102.8 (2 CH), 108.0 (2 C), 122.1 (2 C), 131.2 (2 C), 139.3 (CH), 151.2 (2 C), 152.5 (2 C), 167.1 (2 CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3163 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-(6-Iodopyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (7): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1) gave compound **7** as a beige solid (100 mg, 48%). M.p. 221–223 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79–1.80 (m, 4 H, CH_2), 2.67 (br. s, 2 H, CH_2), 2.76 (br. s, 2 H, CH_2), 3.85 (s, 3 H, CH_3), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.13–7.27 (m, 2 H, ArH), 11.14 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (CH_2), 23.2 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 51.1 (CH_3), 108.3 (C), 110.0 (CH), 113.5 (C), 124.2 (C), 126.1 (CH), 130.4 (C), 138.6 (CH), 150.9 (C), 151.2 (C), 167.7 (CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3163 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-(6-Bromo-4-ethoxycarbonylpyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (8): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1) gave compound **9** as a yellow solid (93 mg, 43%). M.p. 151–153 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.79–1.81 (m, 4 H, CH_2), 2.67 (br. s, 2 H, CH_2), 2.77 (br. s, 2 H, CH_2), 3.88 (s, 3 H, CH_3), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H, ArH), 7.49 (s, 1 H, ArH), 11.37 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (*C*H_3), 22.9 (CH_2), 23.1 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.4 (CH_2), 51.2 (O*C*H_3), 62.1 (CO_2CH_2), 108.9 (C), 110.0 (CH), 117.9 (CH), 124.9 (C), 130.7 (C), 139.5 (C), 141.2 (C), 150.7 (C), 151.7(C), 163.7 (CO_2R), 167.7 (CO_2R) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 (NH), 1727 (C=O), 1659 (C=O) cm^{-1}. $C_{18}H_{19}BrN_2O_4S$ (439.32): calcd. C 49.21, H 4.36, N 6.38, S 7.30; found C 49.4, H 4.32, N 6.26, S 7.25.

Methyl 2-(6-Iodo-5-methoxypyridin-2-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (9): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1 to 1:0) gave compound **8** as a brown solid (72 mg, 34%). M.p. 160–162 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78–1.80 (m, 4 H, CH_2), 2.64 (br. s, 2 H, CH_2), 2.77 (br. s, 2 H, CH_2), 3.85 (s, 3 H, CH_3), 3.87 (s, 3 H, CH_3), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 11.04 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 24.3 (CH_2), 26.3 (CH_2), 50.8 (CH_3), 57.2 (CH_3), 105.7 (C), 107.1 (C), 110.1 (CH), 121.2 (CH), 122.7 (C), 130.2 (C), 145.4 (C), 149.6 (C), 152.2 (C), 167.6 (CO_2Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3205 (NH), 1649 (C=O) cm^{-1}. $C_{16}H_{17}IN_2O_3S$ (444.29): calcd. C 43.25, H 3.86, N 6.31, S 7.22; found C 43.66, H 4.03, N 6.14, S 7.16.

Ethyl 3-(6-Chloropyridin-2-ylamino)-4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (10): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1 to 8:2) gave compound **10** as a yellow pale solid (23 mg, 13%). M.p. 141–143 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H, SC*H*$_3$), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 6.96 (dd, J = 8.0 and 0.5 Hz, 1 H, ArH), 7.56 (dd, J = 8.0 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 9.01 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (CH_3), 17.7 (CH_3), 61.4 (CH_2), 103.7 (C), 108.2 (C), 110.4 (CH), 112.7 (C), 118.1 (CH), 140.2 (CH), 146.7 (C), 149.5 (C), 152.4 (C), 159.1(C), 162.6 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (NH), 2221 (CN), 1671 (C=O) cm^{-1}. $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S_2$ (353.85): C 47.52, H 3.42, N 11.88, S 18.12; found: C 47.16, H 3.82, N 11.50, S 20.95.

Ethyl 3-(6-Bromopyridin-2-ylamino)-4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (11): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1 to 8:2) gave compound **11** as a yellow pale solid (148 mg, 74%). M.p. 156–158 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H, SC*H*$_3$), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.45 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 9.12 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (CH_3), 17.7 (CH_3), 61.4 (CH_2), 104.0 (C), 108.2 (C), 110.7 (CH), 112.7 (C), 122.0 (CH), 139.8 (C), 139.9 (CH), 146.6 (C), 152.4 (C), 159.0 (C), 162.6 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3288 (NH), 2222 (CN), 1683 (C=O) cm^{-1}. $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S_2$ (398.30): calcd. C 42.22, H 3.04, N 10.55, S 16.10; found C 42.28, H 3.20, N 10.10, S 15.65.

Methyl 2-(6-Bromopyridin-2-ylamino)thiophene-3-carboxylate (12): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1 to 3:2) gave compound **12** as a yellow pale solid (115 mg, 73%). M.p. 133–135 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.90 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, ArH), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ArH), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, ArH), 7.44 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 10.82 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.4 (CH_3), 109.3 (CH), 109.4 (C), 113.9 (CH), 119.4 (CH), 123.7 (CH), 138.9 (C), 139.6 (CH), 151.1 (C), 152.1 (C), 166.7 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3216 (NH), 1671 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-{6-[3-(Methoxycarbonyl)thiophen-2-ylamino]pyridin-2-ylamino}thiophene-3-carboxylate (13): From thiophene **1c** and 2,6-dibromopyridine column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane,

 © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3:2 to 3:1) gave compound **13** as a yellow pale solid (30 mg, 22%) or from thiophene **1c** and 2,6-diiodopyridine (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:1 to 3:1; 70 mg, 51%). M.p. 172–174 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.91 (s, 6 H, 2 OCH_3), 6.54 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, ArH), 6.62 (dd, J = 2.0 and 7.0 Hz, 2 H, ArH), 7.21 (dd, J = 2.3 and 5.8 Hz, 2 H, ArH), 7.60 (dd, J = 7.9 and 7.9 Hz, 1 H, ArH), 10.59 (s, 2 H, NH) ppm.^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.4 (2 CH_3), 103.0 (2 CH), 109.1 (2 C), 111.5 (2 CH), 124.3 (2 CH), 139.7 (CH), 150.9 (2 C), 153.5 (2 C), 166.4 (2 C) ppm. IR (KBr): 3257 (NH), 1670 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-(6-Iodopyridin-2-ylamino)thiophene-3-carboxylate (14): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:3 to 1:1) gave compound **14** as a pink pale solid (51 mg, 28%). M.p. 146–148 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 6.62 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, ArH), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 6.94 (dd, J = 7.8 and 7.8 Hz, 1 H, ArH), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, ArH), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, ArH), 10.77 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.5 (CH_3), 109.4 (C), 109.7 (CH), 113.5 (C), 113.9 (CH), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 138.8 (CH), 150.6 (C), 152.0 (C), 166.7 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3225 (NH), 1670 (C=O) cm^{-1}.

Ethyl 3-(6-Bromopyridin-2-ylamino)-5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-carboxylate (15): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:3 to 2:3) gave compound **15** as a yellow solid (100 mg, 46%). M.p. 169–171 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 4.37 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, ArH), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 7.37–7.42 (m, 3 H, ArH), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 8.60 (s, 1 H, ArH), 9.87 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5 (CH_3), 60.9 (CH_2), 105.8 (C), 109.8 (CH), 117.8 (CH), 119.3 (CH), 127.3 (CH), 129.3 (CH), 132.1 (C), 134.9 (C), 139.7 (CH), 139.8 (C), 147.6 (C), 147.7 (C), 153.2 (C), 165.0 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3293 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1}.

Ethyl 3-{6-[5-(4-Chlorophenyl)-2-ethoxycarbonyl]thiophen-3-ylamino}pyridin-3-ylamino-5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-carboxylate (16): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 2:3 to 1:1) gave compound **16** as a yellow solid (71 mg, 32%). M.p. 193–195 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH_3), 4.39 (q, J = 7.3 Hz, 4 H, 2 CH_2), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 4 H, ArH), 7.14 (dd, J = 1.8 and 6.8 Hz, 4 H, ArH), 7.49 (dd, J = 8.0 and 8.0 Hz, 1 H, ArH), 8.34 (s, 2 H, ArH), 9.64 (s, 2 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5 (2 CH_3), 60.7 (2 CH_2), 103.6 (2 CH), 104.9 (2 C), 117.8 (2 CH), 126.4 (4 CH), 128.6 (4 CH), 131.3 (2 C), 134.4 (2 C), 139.6 (CH), 147.3 (2 C), 148.2 (2 C), 152.3 (2 C), 164.8 (2 C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3283 (NH), 1665 (C=O) cm^{-1}.

Ethyl 3-(6-Bromopyridin-2-ylamino)-5-(phenyl)thiophene-2-carboxylate (17): Column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:3 to 3:1) gave compound **17** as a yellow solid (120 mg, 60%). M.p. 146–148 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 7.35–7.46 (m, 4 H, ArH), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, ArH), 8.60 (s, 1 H, ArH), 9.88 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5 (CH_3), 60.7 (CH_2), 105.6 (C), 109.7 (CH), 117.5 (CH), 119.2 (CH), 126.1 (2 CH), 128.9 (CH), 129.0 (2 CH), 133.6 (C), 139.6 (CH), 139.8 (C), 147.6 (C), 149.2 (C), 153.3 (C), 165.1 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3307 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1}.

Methyl 2-[6-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-ylamino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (18): From compound **5** (138 mg, 0.38 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:3) gave compound **18** as a yellow solid (65 mg, 43%). M.p. 157–159 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80–1.82 (m, 4 H, CH_2), 2.69–2.79 (m, 4 H, CH_2), 3.87 (s, 3 H, CH_3), 3.89 (s, 3 H, CH_3), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, ArH), 7.22–7.26 (m, 1 H, ArH), 7.61 (dd, J = 7.5 and 7.5 Hz, 1 H, ArH), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, ArH), 11.15 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (CH_2), 23.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 26.6 (CH_2), 50.9 (CH_3), 55.3 (CH_3), 107.2 (C), 109.2 (CH), 111.6 (CH), 114.0 (2 CH), 123.1 (C), 128.5 (2 CH), 130.4 (C), 131.8 (C), 138.1 (CH), 151.4 (C), 152.0 (C), 155.4 (C), 160.4 (C), 167.7 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3271 (NH), 1648 (C=O) cm^{-1}. $C_{22}H_{22}N_2O_3S$ (394.49): calcd. C 66.98, H 5.62, N 7.10, S 8.13; found C 66.86, H 5.55, N 7.17, S 7.78.

Methyl 2-[6-(3-Acetophenyl)pyridin-2-ylamino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (19): From compound **5** (70 mg, 0.19 mmol) and 3-acethylphenylboronic acid column chromatography (CH_2Cl_2/cyclohexane, 1:4 to 1:1) gave compound **19** as a yellow solid (46 mg, 61%). M.p. 153–155 °C. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.81–1.83 (m, 4 H, CH_2), 2.66–2.80 (m, 7 H, 2 CH_2 and COCH_3), 3.96 (s, 3 H, OCH_3), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 7.58–7.73 (m, 2 H, ArH), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, ArH), 8.98 (s, 1 H, ArH), 11.22 (s, 1 H, NH) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 24.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.9 (COCH_3), 51.0 (CH_3), 107.6 (C), 110.6 (CH), 112.2 (CH), 123.1 (C), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (C), 131.1 (CH), 137.5 (C), 138.3 (CH), 139.1 (C), 151.4 (C), 151.5 (C), 154.1 (C), 167.7 (C), 198.2 (*C*OCH_3) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3265 (NH), 1687 (C=O), 1662 (C=O) cm^{-1}. $C_{23}H_{22}N_2O_3S$ (406.50): calcd. C 67.96, H 5.46, N 6.89, S 7.89; found C 67.74, H 5.55, N 6.57, S 7.25.

Acknowledgments

Financial support from the SRI of UPV-M is gratefully acknowledged. We also thank Egide (France) / Grices (Portugal) for support through the Pessoa program.

[1] a) M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2000**, 133–134; b) K. Ogawa, K. R. Radke, S. D. Rothstein, S. C. Rasmussen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9067–9070; c) M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861–2873; d) T. J. Luker, H. G. Beaton, M. Whiting, A. Mete, D. R. Cheshire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7731–7735.
[2] A. Begouin, S. Hesse, M. J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Synthesis* **2005**, 2373–2378.
[3] A. Begouin, S. Hesse, M. J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Synthesis* **2006**, 2794–2798.
[4] G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch, *Synthesis* **2003**, 735–741.
[5] M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426–2430.
[6] J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *20*, 3481–3484.
[7] J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067.
[8] S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240–7241.
[9] Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158–1174.
[10] a) T. H. M. Jonckers, B. U. W. Maes, G. L. F. Lemière, R. Dommisse, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7027–7034; b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. Dommisse, G. L. F. Lemière, *Chem. Commun.* **2004**, 2466–2467; c) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, C. Meyers, J. Deruytter, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260–264.
[11] A. AM Abdel-Aziz, I. El-Subbagh, T. Kunieda, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4929–4935.

Received: October 31, 2006
Published Online: February 14, 2007

 © 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Résumé

La N-arylation d'amines primaires et secondaires par couplages C-N palladocatalysés de Buchwald-Hartwig est une méthode efficace de synthèse d'arylamines. Jusqu'à présent, la synthèse d'arylamines en série thiophénique n'avait été que peu décrite. Nous nous sommes ainsi intéressés à la réactivité de dérivés substitués des 2- et 3-bromothiophènes dans les couplages C-N palladocatalysés. Par la suite, nous avons également étudié la réactivité d'aminothiophènes dans ces mêmes réactions de couplage.

Un grand nombre d'arylamines a ainsi pu être synthétisé. La synthèse de thiénopyrimidinones a aussi été effectuée via la réalisation en "one-pot" d'une réaction de couplage C-N suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

Summary

N-Arylation of primary and secondary amines by Buchwald-Hartwig C-N cross-coupling reactions is a very convenient pathway for the synthesis of arylamines. Up to now, only few examples of arylamines synthesis were described in the thiophene series, although arylaminothiophenes generally show very interesting biological and electronic properties. Thus, we investigated the reactivity of 2- and 3-bromothiophene derivatives in palladium-catalyzed cross-coupling. Then we also studied the reactivity of aminothiophenes in those same cross-coupling reactions.

Using this way, the expected diarylamines were successfully synthesized. An easy access to thienopyrimidinone derivatives was also described via a one-pot C-N coupling and intramolecular cyclization.