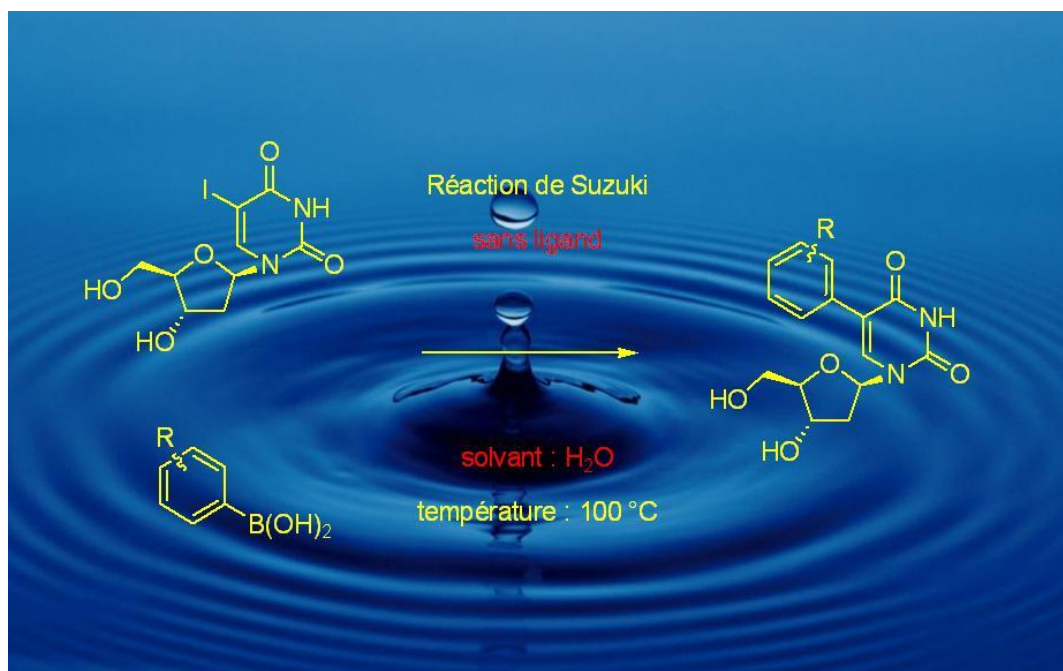


Par **Guillaume SARTORI**

Catalyse dans l'eau appliquée à la synthèse de nucléosides ciblés

Thèse présentée
pour l'obtention du grade
de Docteur de l'UTC



Soutenue le 29 mars 2013

Spécialité : Génie des Procédés Industriels et
développement durable

D2071

Université de Technologie de Compiègne
Ecole Doctorale : Sciences pour l'ingénieur

Thèse présentée par

Guillaume SARTORI

Pour le titre de Docteur en Génie des Procédés Industriels et du
Développement Durable

Catalyse dans l'eau appliquée
à la synthèse de nucléosides ciblés

Directeur de Thèse : Pr. Christophe LEN

Soutenue le 29 mars 2013 devant le jury :

Jacques LEBRETON	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques de Nantes	Rapporteur
Suzanne PEYROTTE	Chargée de Recherche, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Montpellier	Rapporteur
Luigi AGROFOGLIO	Professeur, Faculté des Sciences d'Orléans	Examineur
Christophe EGLES	Professeur, Université de Technologie de Compiègne	Examineur
Christophe LEN	Professeur, Université de Technologie de Compiègne	Directeur de Thèse
Gwénaëlle HERVE	Docteur, Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale	
Gérald ENDERLIN	Docteur, Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale	

To my unintendeds ...

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Santini, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale, de m'avoir accueilli au sein de son établissement.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Professeur Christophe Len. Je tiens à lui adresser toute ma reconnaissance pour m'avoir permis d'intégrer son équipe et m'avoir confié ce sujet de recherche sur les nucléosides, pour m'avoir conseillé, aidé, et surtout pour m'avoir fait confiance pendant ces 3 ans de thèse.

Je tiens à remercier mesdames et messieurs les rapporteurs et examinateurs, qui ont accepté de juger mes travaux ainsi que d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Mes plus sincères remerciements vont ensuite à mes deux encadrants, les docteurs Gwénaëlle Hervé et Gérald Enderlin. Merci pour les conseils, l'aide et le soutien dont vous avez fait preuve afin de me faciliter au mieux l'avancée de cette thèse pendant ces trois ans.

Je tiens aussi à remercier tous mes collègues de l'ESCOM : Denis Luart (tool-guy) et son acolyte Nicolas Thiebaut (Nicolas-le-grand), Estelle Léonard, Jean-Christophe Legeay, Carole Villette, Muriel Billamboz, Marie Buchotte, Claire Ceballos, Shawn Gallagher et tous ceux que j'oublie.

Je tiens ensuite à remercier tout le personnel de l'école, notamment Chantal Brianceau, pour leur gentillesse et leur aide.

Un grand merci à ma voisine de palier, France Higuères, pour sa bonne humeur, ses conseils tant sur la thèse que sur la vie et sa très grande gentillesse.

Je tiens maintenant à remercier trois personnes sans qui cette thèse n'aurait pas été aussi passionnante. Trois collègues, qui sont devenus des amis, et avec qui nous avons « monté le labo » en arrivant il y a plus de trois ans. Merci Youba (Ayoub Hassine), pour ta gentillesse, ta bonne humeur infinie et surtout pour les cornes de gazelle. Merci Cocotte (Audrey Decottignies), pour ton amitié, toutes ces calabraises, et pour avoir joué le rôle de déléguée des thésards. Merci Monsieur Ou (Nicolas Drillaud), mon colloc' de labo, voisin de sorbonne, pour avoir vécu tant de moments tous les deux, notamment les dentifrices pour éléphant et les colonnes à 20 h en écoutant « Americana » à fond les ballons.

Merci à tous mes amis (Laurent, Richard, Anthony, Alex, ...) pour m'avoir soutenu, conseillé et remonté le moral lors des moments difficiles. Une spéciale dédicace à Laurent, qui fort d'un Doctorat de Chimie Organique tout frais, s'est proposé de m'aider en corrigeant en partie ce manuscrit.

Merci enfin à mon frère, mes parents et les autres membres de ma famille qui m'ont encouragé tout au long de ce séjour compiégnois.

Sommaire

ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION GENERALE	11
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	15
CHAPITRE 1 : LES NUCLEOSIDES.....	15
I. Généralités.....	16
1. Principaux nucléosides naturels	16
2. Les nucléotides et acides nucléiques	17
3. Synthèse des nucléosides	19
4. Autres nucléosides naturels	19
II. Nucléosides à usage thérapeutique	20
1. Généralités.....	20
2. Nucléosides à activité antitumorale	21
3. Nucléosides à activité antivirale.....	22
a. Généralités	22
b. Les nucléosides utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH.....	23
c. Les nucléosides utilisés dans le traitement des VHS	23
d. Les nucléosides utilisés dans le traitement du virus de l'hépatite B (VHB).....	25
e. Le nucléoside utilisé dans le traitement du virus de l'hépatite C (VHC)	25
f. Le nucléoside utilisé dans le traitement du virus de la grippe	26
III. Utilisation des nucléosides comme sondes fluorescentes.....	26
1. Introduction	26
2. Exemples de nucléosides fluorescents.....	27
CHAPITRE 2 : LA REACTION DE SUZUKI APPLIQUEE AUX NUCLEOSIDES.....	31
I. Généralités sur les réactions de couplage.....	32
II. Les réactions de couplages organo-palladées.....	33
III. Réaction de Suzuki-Miyaura	35
1. Généralités.....	35
2. Etapes du cycle catalytique	36
3. Cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura.....	40
IV. Application de la réaction de Suzuki aux nucléosides.....	41
1. Couplage de Suzuki sur les pyrimidines en position 5.....	42
a. En présence d'eau et d'un solvant organique.....	42
b. Réaction de Suzuki dans l'eau pure.....	52
2. Récapitulatif des méthodologies permettant d'obtenir des composés de type 5-phényluridine et 5-phényl-2'-désoxyuridine et choix des conditions de départ.	54
V. Conclusion.....	56
RESULTATS ET DISCUSSION	57
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DE 5-ARYLURIDINES ET 5-ARYL-2'-DESOUYRIDINES DANS L'EAU VIA LA REACTION DE SUZUKI.	57
I. Introduction	58
1. Contexte	58
2. Rappels bibliographiques et premiers essais.....	59
II. Etude méthodologique pour la synthèse des 5-aryl-2'-désoxyuridines et 5-aryluridines.....	61
1. Optimisation de la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine	61
a. Variation de la quantité d'acide boronique	61
b. Nature et quantité du système catalytique	62
c. Variation de la nature de la base	66

d.	Variation de la température	67
e.	Etude sur la nécessité de l'anaérobie du milieu.....	68
2.	Application de la méthode optimisée à d'autres aryles boroniques.....	69
3.	Application de la méthode optimisée aux analogues de l'uridine	73
4.	Conclusion.....	76
<i>III.</i>	<i>Mise au point d'une méthode alternative sans ligand</i>	<i>77</i>
1.	Optimisation de la méthode avec l'acide phénylboronique.....	77
a.	Etude préliminaire : méthode optimisée avec et sans TPPTS	77
b.	Comparaison des réactions avec et sans TPPTS – étude sur la quantité de catalyseur	78
c.	Comparaison des réactions avec et sans TPPTS – variation de la température	79
2.	Application des deux méthodes optimisées à la synthèse de 5-aryl-2'-désoxyuridines.....	81
a.	Comparaison des méthodes « avec ligand » A et « sans ligand » B	83
b.	Comparaison des méthodes A et B pour la synthèse des 5-(2-acétylphényl)-2'-désoxyuridine et 5-(2-formylphényl)-2'-désoxyuridine.....	84
c.	Comparaison des méthodes « sans ligand » B et B'	84
d.	Réactions sur des composés hétérocycliques et le β -styryl	85
3.	Conclusion.....	86
<i>IV.</i>	<i>Réactions de Suzuki activées par irradiation micro-ondes.....</i>	<i>87</i>
1.	Introduction	87
2.	Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine par activation micro-ondes.....	88
a.	Premiers essais	88
b.	Augmentation de la température	89
3.	Variation des acides boroniques	89
a.	Variation des acides boroniques : phényle substitué en para et naphthyle	90
b.	Variation des acides boroniques : phényle substitué en ortho	91
c.	Variation des acides boroniques : hétérocycles et β -styryl.....	94
4.	Conclusion sur l'activation par irradiation micro-ondes.....	96
<i>V.</i>	<i>Tableau récapitulatif des méthodes de choix pour la synthèse des dérivés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine</i>	<i>97</i>
<i>VI.</i>	<i>Incorporation d'un produit de couplage dans une chaîne d'ADN.....</i>	<i>100</i>
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE 6-ARYLURIDINES VIA LA RÉACTION DE SUZUKI DANS L'EAU PURE		101
<i>I.</i>	<i>Introduction</i>	<i>102</i>
<i>II.</i>	<i>Partie bibliographique – Couplage de Suzuki sur les pyrimidines en position 6</i>	<i>102</i>
1.	Etat de l'Art.....	102
a.	Iodation de la position 6 d'analogues nucléosidiques de type uridine et 2'-désoxyuridine.....	103
b.	Réactions de couplage sur la position 6	105
2.	Conclusion.....	108
<i>III.</i>	<i>Etude méthodologique : Synthèse d'analogues de la 6-phényluridine dans l'eau pure.....</i>	<i>109</i>
1.	Premiers essais.....	109
2.	Réactions à température ambiante	110
a.	Etude de la température et de la quantité de catalyseur	110
b.	Etude sur la nature de la base	112
c.	Etude sur la nature de catalyseur au palladium	113
3.	Synthèse d'analogues de la 6-phényluridine	114
<i>IV.</i>	<i>Conclusion</i>	<i>117</i>
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DES 5-ALLYLURIDINE ET 5-ALLYL-2'-DESIOXYURIDINE		119
<i>I.</i>	<i>Introduction</i>	<i>120</i>
<i>II.</i>	<i>Synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine via la réaction de Suzuki</i>	<i>121</i>
1.	Vers la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine dans l'eau pure	121
a.	Selon nos conditions par chauffage classique : méthodes A et B	121
b.	Selon des conditions adaptées de la méthode de Shaughnessy	122
c.	Selon nos conditions par irradiation micro-ondes.....	122

2.	Vers la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine <i>via</i> d'autres conditions de couplage	123
a.	Réaction de couplage dans un mélange eau + cosolvant.....	123
b.	Réaction de couplage dans un solvant organique.....	124
<i>III.</i>	<i>Synthèse de la 5-allyluridine</i>	126
1.	Synthèse du 5-allyluridine <i>via</i> la 5-chloromercuriuridine.....	126
2.	Synthèse de la 5-allyluridine <i>via</i> la réaction de Suzuki.	128
a.	Tentative de synthèse de la 5-allyluridine via les méthodes A et B	128
b.	Tentative de synthèse de la 5-allyluridine via la réaction de Suzuki sur un substrat protégé.	128
<i>IV.</i>	<i>Conclusion.</i>	132
	CONCLUSION GENERALE	133
	PARTIE EXPERIMENTALE	135
	MATERIELS ET METHODES.....	135
<i>I.</i>	<i>Produits chimiques et solvants</i>	136
<i>II.</i>	<i>Chromatographie</i>	136
1.	Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	136
2.	Chromatographie flash	136
a.	Purification sur gel de silice.....	136
b.	Purification sur gel de silice C18.	137
3.	Chromatographie liquide (LC)	137
<i>III.</i>	<i>Lyophilisation</i>	137
<i>IV.</i>	<i>Spectrométrie de Masse</i>	138
<i>V.</i>	<i>Résonance Magnétique Nucléaire</i>	138
<i>VI.</i>	<i>Ultra-violet</i>	139
<i>VII.</i>	<i>Point de fusion</i>	139
<i>VIII.</i>	<i>Activation par micro-ondes</i>	139
	SYNTHESES ET CARACTERISATIONS	140
<i>I.</i>	<i>Procédures générales des réactions de Suzuki dans l'eau</i>	141
1.	Synthèse des analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine	141
a.	Mode opératoire.....	141
b.	Purification	141
2.	Synthèse des analogues de type 5-aryluridine.	142
a.	Mode opératoire.....	142
b.	Purification	142
3.	Synthèse des analogues de type 6-aryluridine.	142
a.	Mode opératoire.....	142
b.	Purification	142
<i>II.</i>	<i>Molécules et caractéristiques physico-chimiques</i>	143
	LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	179

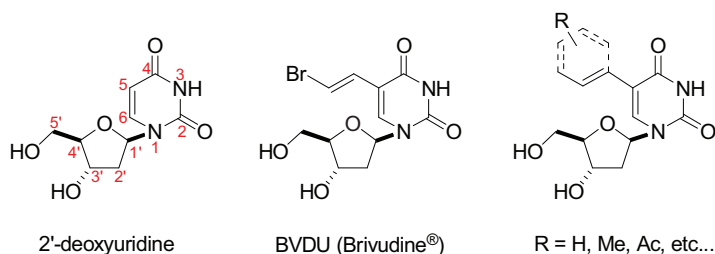
Abréviations

ADN :	acide désoxyribonucléique
Ac :	acétyle
Ar :	aryle
ARN :	acide ribonucléique
ATP :	adénosine 5'-triphosphate
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu :	butyle
CAN :	nitrate de cérium et d'ammonium
CCM :	chromatographie sur couche mince
DCPES :	dicyclohexylphosphinoéthanesulfonate de sodium
DEDL :	détecteur évaporatif à diffusion de lumière
DME :	diméthoxyéthane
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DMT :	diméthoxytrityle
dppf :	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
éq. :	équivalent
Et :	éthyle
ESI :	ionisation par électro-spray
HMDS :	bis(triméthylsilyl)amine
HPLC :	chromatographie liquide haute pression
HRMS :	spectrométrie de masse haute résolution
IBS :	acide 2-iodoxybenzènesulfonique
L :	ligand
LC :	chromatographie liquide

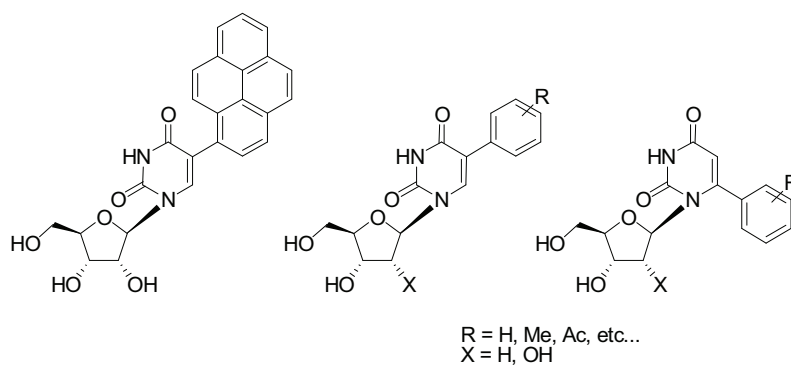
LC-MS :	appareillage de chromatographie liquide couplé à un spectromètre de masse
Me :	méthyle
MCPBA :	Acide méta-chloroperbenzoïque
MS :	spectromètre de masse
NIS :	N-iodosuccinimide
Ph :	phényle
Pip :	pipéridine
ppm :	partie par million
Pr :	propyle
Rf :	rapport frontal
RMN :	résonance magnétique nucléaire
SIDA :	Syndrome de l'immunodéficience acquise
ta :	température ambiante
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
TIPDS :	tetraisopropyldisiloxane.
TPPTS :	triphénylphosphetrisulfonate de sodium
TXTPS :	tri(4,6-diméthyl-3-sulfonatophényl)phosphine
UV :	ultraviolet
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
XPS :	spectrométrie de photoélectron induit par rayons X

Introduction générale

L'intérêt des nucléosides en tant que médicament est communément rapporté dans la littérature. En effet, ces molécules, composantes de base de l'ADN et de l'ARN, et tout particulièrement leurs dérivés peuvent se révéler être de bons médicaments antiviraux, antitumoraux et antibactériens.^{1,2,3,4} Parmi les analogues nucléosidiques montrant une forte efficacité, la Brivudine (BVDU) est un exemple intéressant.⁵ Ce composé portant un groupement 2-bromovinyle en position 5 de la 2'-désoxyuridine est utilisé comme anti-herpétique. La synthèse d'analogues de ce composé pouvant avoir une activité potentielle a été envisagée, notamment en remplaçant le groupement vinyle par un cycle aromatique.



Parmi les analogues pouvant servir de sondes fluorescentes, l'uridine ou la 2'-désoxyuridine peuvent être fonctionnalisées par un groupement polyaromatique correspondant à la partie luminescente de la molécule. La synthèse de nouveaux composés fluorescents comportant un groupement aromatique sur les positions 5 et 6 de l'uridine et de la 2'-désoxyuridine a été envisagée.



La fonctionnalisation en position 5 de la partie aglycone de l'uridine et de la 2'-désoxyuridine par des groupements aromatiques fait l'objet de nombreuses publications. La formation de la liaison

¹ A. Matsuda, T. Sasaki, *Cancer Science* **2004**, *95*, 105-111.

² C. M. Galmarini, J. R. Mackey, C. Dumontet, *The Lancet Oncology* **2002**, *3*, 415-424.

³ E. De Clercq, *Journal of Clinical Virology* **2004**, *30*, 115-133.

⁴ G. Gumina, G.-Y. Song, C. K. Chu, *FEMS Microbiology Letters* **2001**, *202*, 9-15.

⁵ E. De Clercq, *Med. Res. Rev.*, **2005**, *25*, 1-20.

C-C peut être réalisée par des réactions de couplages, de type organo-palladées. Ce type de réaction est une méthode très efficace qui s'est développée depuis les années 1970. Heck, Negishi et Suzuki ont reçu le prix Nobel de Chimie en 2010 pour leurs travaux sur ces réactions de couplages. Ces réactions présentent l'avantage d'utiliser une faible quantité de catalyseur qui va activer la réaction, permettant de bons rendements dans un temps raisonnable. La catalyse, de par ses avantages, fait partie des principes de la Chimie Verte et du Développement Durable.

Ce concept, introduit en 1998 par les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner,⁶ appartenant à l'EPA (Environmental Protection Agency), est défini par les douze principes suivants :

- 1) **Prévention** : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans leur l'assainissement ou leur l'élimination.
- 2) **L'économie d'atomes** : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
- 3) **Synthèses chimiques moins nocives** : Lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
- 4) **Conception de produits chimiques plus sécuritaires** : Les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
- 5) **Solvants et auxiliaires plus sécuritaires** : Lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives. Des méthodes non conventionnelles d'activation peuvent être utilisées : utilisation de l'eau comme solvant, utilisation de fluides supercritiques, chauffage par micro-ondes, remplacement par des liquides ioniques, ...
- 6) **Amélioration du rendement énergétique** : Les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.
- 7) **Utilisation de matières premières renouvelables** : Lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non renouvelables.
- 8) **Réduction de la quantité de produits dérivés** : Lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.

⁶ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, 30.

- 9) **La catalyse** : Les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.
- 10) **Conception de substances non persistantes** : Les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.
- 11) **Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution** : Des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses.
- 12) **Prévention des accidents** : Les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Au vu de ces principes, nous avons envisagé de mettre au point une méthode de synthèse permettant la formation de liaisons C-C sur l'uridine et la 2'-désoxyuridine, de la façon la plus éco-compatible possible. Cette méthodologie devra utiliser la catalyse, éviter les étapes de protection/déprotection, et être réalisée dans un solvant dit « vert » : l'eau. En effet, l'eau présente l'avantage d'être non toxique et non polluante et permet de solubiliser des nucléosides déprotégés.

Après une étude bibliographique sur les nucléosides ainsi que sur les réactions de couplages, nous déterminerons la stratégie à envisager pour la mise au point d'une étude méthodologique visant à optimiser la synthèse de composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine et 5-aryluridine dans des conditions vertes. Ces conditions seront ensuite envisagées pour la synthèse de composés de type 6-aryluridine.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Delhi, la synthèse d'analogues vinyliques de l'uridine a été entreprise par des voies réactionnelles respectant le principe de la catalyse. Une approche plus classique de cette synthèse a aussi été réalisée.

Enfin, après une conclusion sur les travaux effectués durant cette thèse, des perspectives sur ce sujet seront avancées. Les caractéristiques des molécules synthétisées ainsi que les modes opératoires des différentes méthodes mises au point seront rapportées dans le dernier chapitre. En annexe seront présent les quatre articles acceptés durant ces travaux de thèse.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : les nucléosides

I. Généralités

1. Principaux nucléosides naturels

Les nucléosides naturels les plus abondants sont la thymidine, la cytidine, l'uridine, l'adénosine et la guanosine. (Figure 1)

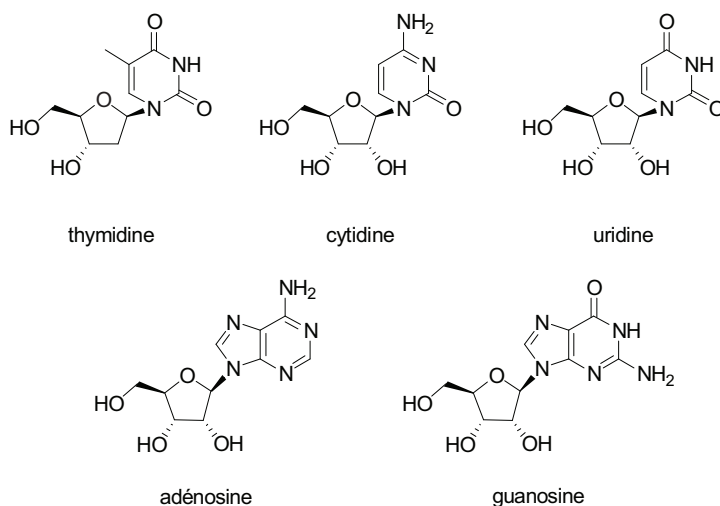


Figure 1 : principaux nucléosides naturels.

Ils sont constitués de l'association entre :

- une base hétérocyclique de type pyrimidique (thymine, cytosine et uracile) ou purique (adénine et guanine) ;
- et un hydrate de carbone de type β -D-ribofuranose ou 2'-désoxy- β -D-ribofuranose. (Figure 2)

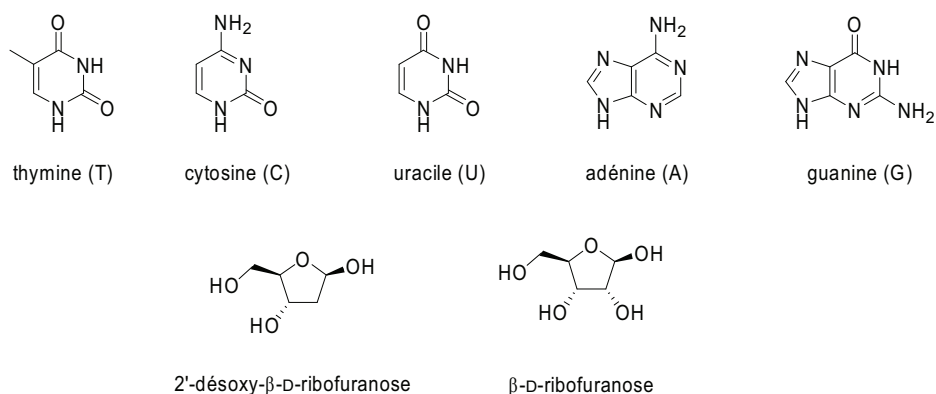


Figure 2 : Nucléosides, nucléobases et parties glycones des nucléosides.

L'association entre la base azotée et la partie glycone se fait par l'intermédiaire d'une liaison carbone-azote de type *N*-glycosidique (N_1 pour les pyrimidines et N_9 pour les purines). On trouve ces cinq nucléosides dans les acides nucléiques et désoxynucléosiques sous la forme de nucléotides.

2. Les nucléotides et acides nucléiques

Les nucléotides sont obtenus à partir de nucléosides dont le groupement hydroxyle en position 5' de la partie glycone a été phosphorylé par des kinases. Les nucléotides sont présents dans l'organisme sous les formes mono-, di-, ou tri-phosphates. Ils peuvent aussi avoir le rôle d'intermédiaires métaboliques voire même de source d'énergie dans le cas de l'ATP (adénosine tri-phosphates). (Figure 3)

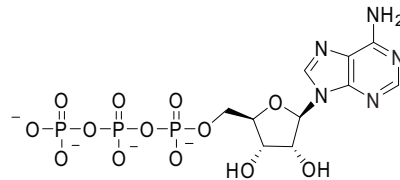


Figure 3 : adénosine tri-phosphate (ATP)

Les acides nucléiques sont des biopolymères composés de nucléotides.

On peut tout d'abord citer l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), le support biochimique de l'information génétique des êtres vivants. La structure en forme de double hélice de l'ADN a été décrite pour la première fois en 1953 par les britanniques J. Watson et F. Crick (Prix Nobel de Médecine 1962) dans la revue *Nature*.^{7,8} (Figure 4)

⁷ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.

⁸ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964-967.

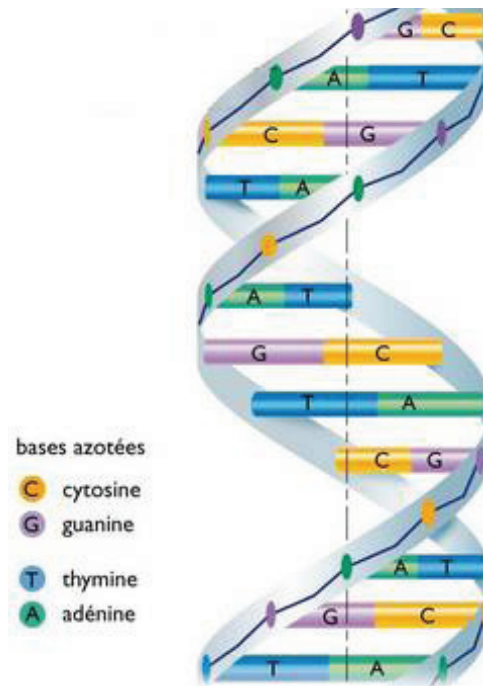


Figure 4 : Représentation d'une double hélice d'ADN.

Cette structure est composée de nucléosides liés les uns aux autres *via* des groupements phosphates entre les groupements hydroxyles 3' et 5' de la partie glycone. Les brins d'ADN s'apparient en double hélice par liaisons non covalentes (hydrogène), par effet hydrophobe et empilement π - π .⁹ (Figure 5)

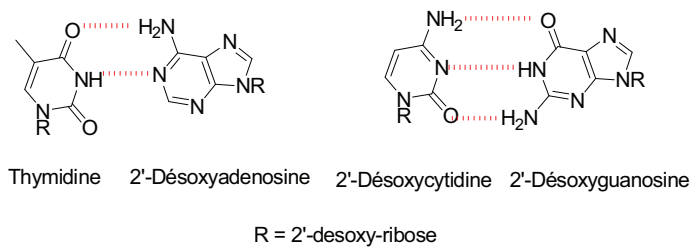


Figure 5 : Interactions hydrogène entre les bases azotées.

On peut aussi nommer l'Acide RiboNucléique (ARN) qui est obtenu par transcription de l'ADN et qui est utilisé par l'organisme comme support pour synthétiser les protéines.

⁹ G. M. Blackburn, M. J. Gait, D. Loakes, D. M. Williams, *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, 3ème édition, RSC publishing, 2006.

3. Synthèse des nucléosides

Les nucléosides peuvent être obtenus de différentes façons. Tout d'abord *via* l'hydrolyse enzymatique des acides nucléiques ADN ou ARN. Les hydrolyses enzymatiques de ces acides nucléiques sont réalisées *via* des nucléases, des phosphodiesterases (exonucléases) et des nucléotidases.

Les nucléosides peuvent aussi être synthétisés *via* une réaction de chimie organique en combinant deux synthons. Dans ce cas, la création d'une liaison *N*-glycosidique entre une base azotée et un dérivé du β -D-ribofuranose sera réalisée. Cette synthèse est appelée réaction de Vorbrüggen.¹⁰ (Schéma 1)

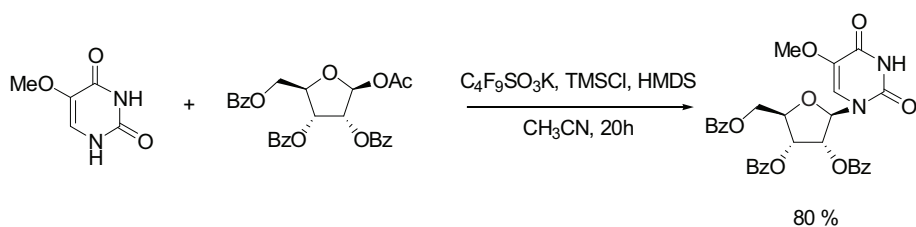


Schéma 1 : Exemple de la réaction de Vorbrüggen.

4. Autres nucléosides naturels

Divers nucléosides naturels peuvent présenter des variations structurales par rapport aux cinq nucléosides décrits précédemment. Ces molécules ont pour la plupart été isolées à partir d'organismes marins ou de bactéries. Les variations structurelles portent sur :

- la nature de la liaison glycosidique (pseudouridine) ;
- la nature de la partie glycone (néplanocine A, oxétanocine A, polyoxine C, adénophostine A) ;
- la nature de la partie aglycone (formycine A, bredinine) ;
- plusieurs des variantes citées ci-dessus (showdomycine, trachycladine A, acide octosique A, puromycine). (Figure 6)

¹⁰ H. Vorbrüggen, B. Bennua, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *15*, 1339-1342.

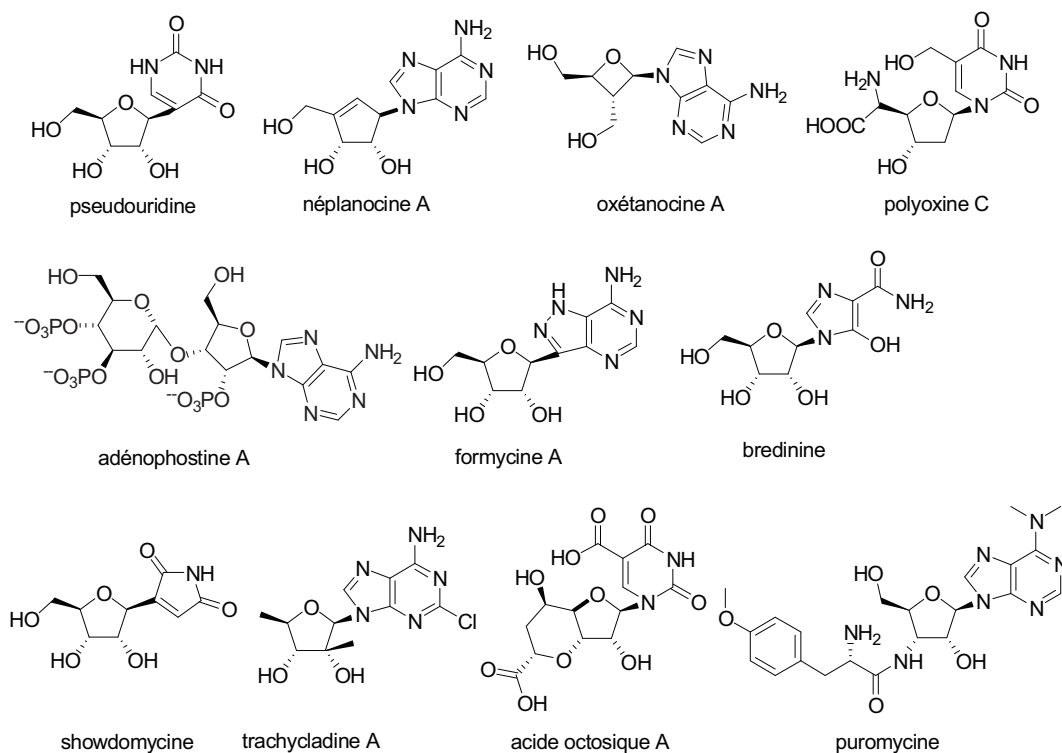


Figure 6 : Exemples de nucléosides naturels isolés à partir d'organismes marins ou de bactéries.

II. Nucléosides à usage thérapeutique

1. Généralités

Etant donné le rôle des nucléos(t)ides dans le métabolisme, la synthèse d'analogues nucléosidiques est une option de choix pour la recherche pharmaceutique.

En effet, des nucléosides modifiés pouvant mimer des nucléosides naturels pourront soit interagir avec des enzymes intracellulaires ou viraux (polymérase, kinase, inosine monophosphate déshydrogénase), soit inhiber des processus ayant rapport avec la biosynthèse ou la réplication des acides nucléiques. Des variations de structure de l'ADN et de l'ARN peuvent avoir de nombreux effets bénéfique dans la lute contre certaines maladies.

Il est à noter que les nucléosides une fois modifiés n'ont pas d'activité intrinsèque. En effet, les nucléosides modifiés sont des pro-drogues qui doivent tout d'abord être métabolisées sous leur forme nucléotidique par des kinases cellulaires, ou encodées par des virus.

Dans cette optique, une grande quantité de fonctionnalisations et de modifications ont été effectuées sur les nucléosides naturels afin de synthétiser des composés pouvant avoir un intérêt biologique en tant qu'agent antitumoral^{1,2} ou antiviral.^{3,4}

2. Nucléosides à activité antitumorale

Le cancer est un terme générique qui définit une maladie causant un comportement anormal de certaines cellules caractérisées par leur prolifération anarchique.^{11,12} En 2011, plus de 36 000 personnes étaient porteuses d'un cancer en France.¹³ Il s'agit de la première cause de mortalité.^{14,15} Trouver des médicaments pouvant soigner le cancer est devenu une priorité dans les thématiques de recherche des différents laboratoires pharmaceutiques. Parmi les molécules qui peuvent avoir une activité antitumorale, plusieurs analogues de nucléosides sont décrits.¹⁶ Ces molécules sont principalement utilisées dans les traitements des cancers par chimiothérapie.

La US FDA (US Food and Drug Administration) a approuvé plusieurs analogues de nucléobases et de nucléosides :

- des anti-pyrimidines : la 5-fluorouracile, la capécitabine, le tégafur-uracile, la cytarabine, la gemcitabine (Figure 7)

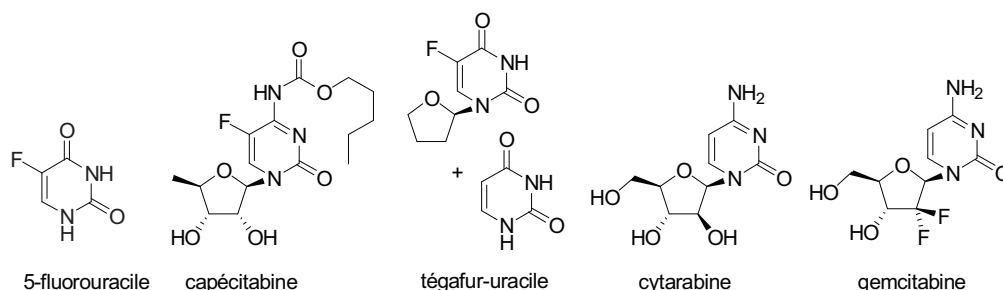


Figure 7 : Anti-pyrimidines à activité antitumorale.

- des anti-purines : la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, la thioguanine, la cladribine, la clofarabine, la fludarabine et la pentostatine.¹⁶ (Figure 8)

¹¹ D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2000**, *100*, 57-70.

¹² D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2011**, *144*, 646-674.

¹³ Collection Rapport et Synthèse, ouvrage collectif édité par l'Institut Nationale du Cancer, *La situation du cancer en France en 2011*, Boulogne-Billancourt, octobre **2011**.

¹⁴ Institut National du Cancer, *Analyse économique des coûts du cancer en France*, mars **2007**, 23.

¹⁵ Numéro thématique du Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 18 septembre **2007**, 35-36, Surveillance épidémiologique des causes de décès en France – InVS.

¹⁶ Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, *Traité de Chimie Thérapeutique*, **2003**, 6.

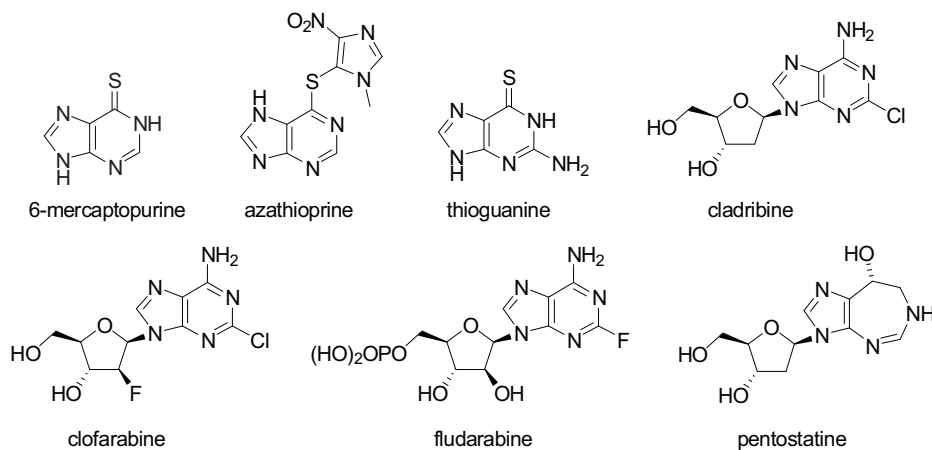


Figure 8 : Anti-purines à activité antitumorale.

3. Nucléosides à activité antivirale

a. Généralités

En plus de leur activité antitumorale, les nucléos(t)ides sont décrits dans la littérature comme étant des molécules très efficaces dans la lutte contre divers virus.¹⁷

Il existe plusieurs genres de virus qui sont classés en fonction de la nature de leur génome :

- les virus à ARN simple brin de polarité positive (ex. hépatite C) ;
- les virus à ARN simple brin de polarité négative (ex. virus de la grippe) ;
- les virus à ARN double brin (ex. rotavirus) ;
- les virus à ADN simple brin (ex. virus de Norwalk) ;
- les virus à ADN double brin (ex. virus de type herpétique) ;
- les rétrovirus à ARN simple brin (ex. virus du SIDA) ;
- les rétrovirus à ADN double brin (ex. hépatite B).

¹⁷ E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2012**, 31, 339-352.

En 2005, on comptait vingt-deux analogues nucléos(t)idiques, parmi la quarantaine de composés approuvés pour une utilisation clinique en tant qu'antiviral.^{18,19,20} Ces derniers sont utilisés pour lutter contre onze virus : le virus du SIDA ou de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), le virus de l'herpès (VHS-1 et VHS-2), le virus de l'herpès de type 5 ou cytomégalovirus (VHCM), le virus de la varicelle et du zona (VHS-3), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de la grippe.

b. Les nucléosides utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH

En 2011, on pouvait dénombrer 34 millions de personnes porteuses du VIH. La même année 2,1 millions de personnes sont décédées à cause de ce virus ou des infections.²¹ La lutte contre cette maladie a permis la mise sur le marché de différents analogues nucléosidiques tels que la zidovudine (AZT), la zalcitabine (ddC), la didanosine (ddA), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC), l'abacavir (ABC) et la tenofovir disoproxil fumarate. (Figure 9)

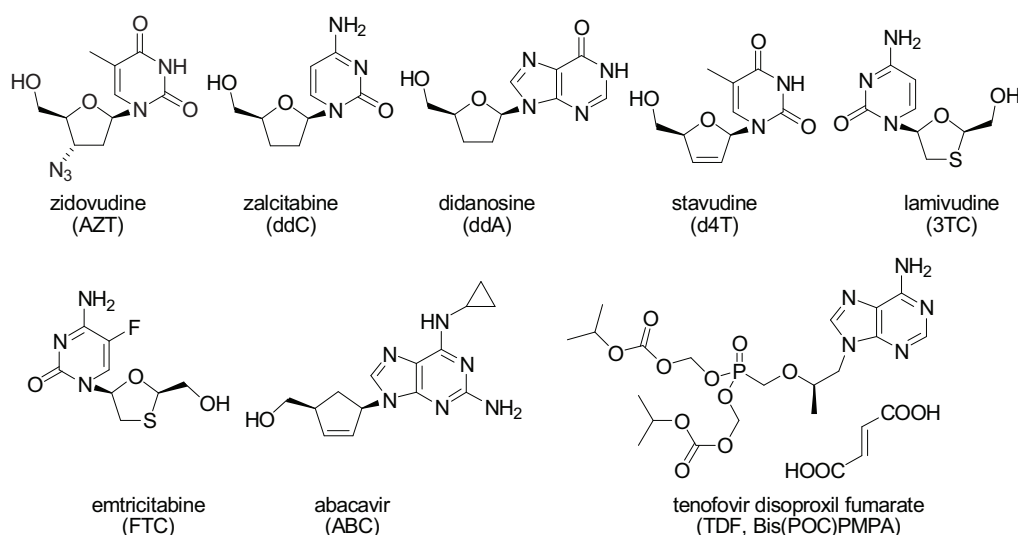


Figure 9 : Analogues nucléosidiques utilisés pour lutter contre le VIH.

Ces derniers sont utilisés seuls ou en mélange associés à d'autres inhibiteurs à l'exemple de la trithérapie.

c. Les nucléosides utilisés dans le traitement des VHS

¹⁸ E. De Clercq, *Antiviral Research* **2005**, 67, 56-75.

¹⁹ E. De Clercq, *Current Opinion in Microbiology* **2005**, 8, 552-560.

²⁰ E. De Clercq, *Journal of Clinical Virology* **2004**, 30, 115-133.

²¹ Communiqué de presse ONUSIDA **2012**.

Les virus herpétiques sont des virus à double brin d'ADN. Il en existe de différentes natures. On peut citer :

- le virus de l'herpès labial ou l'herpès de type 1 (VHS-1) ;
- le virus de l'herpès génital ou l'herpès de type 2 (VHS-2) ;
- le virus de la varicelle et du zona (VHS-3 ou VVZ) ;
- le virus d'Epstein-Barr (VHS-4 ou VEB) ;
- le cytomégalovirus (VHS-5 ou VHCM) ;
- les virus de la roséole (VHS-6 et VHS-7) ;
- et le virus du sarcome de Kaposki (VHS-8).

Les nucléosidiques tels l'idoxuridine, la trifluridine, la brivudine, la vidarabine, la cidofovir, l'aciclovir, la valaciclovir, la famciclovir et la valganciclovir permettent actuellement de traiter les VHS-1, VHS-2, VHS-3 et VHS-5. (Figure 10)

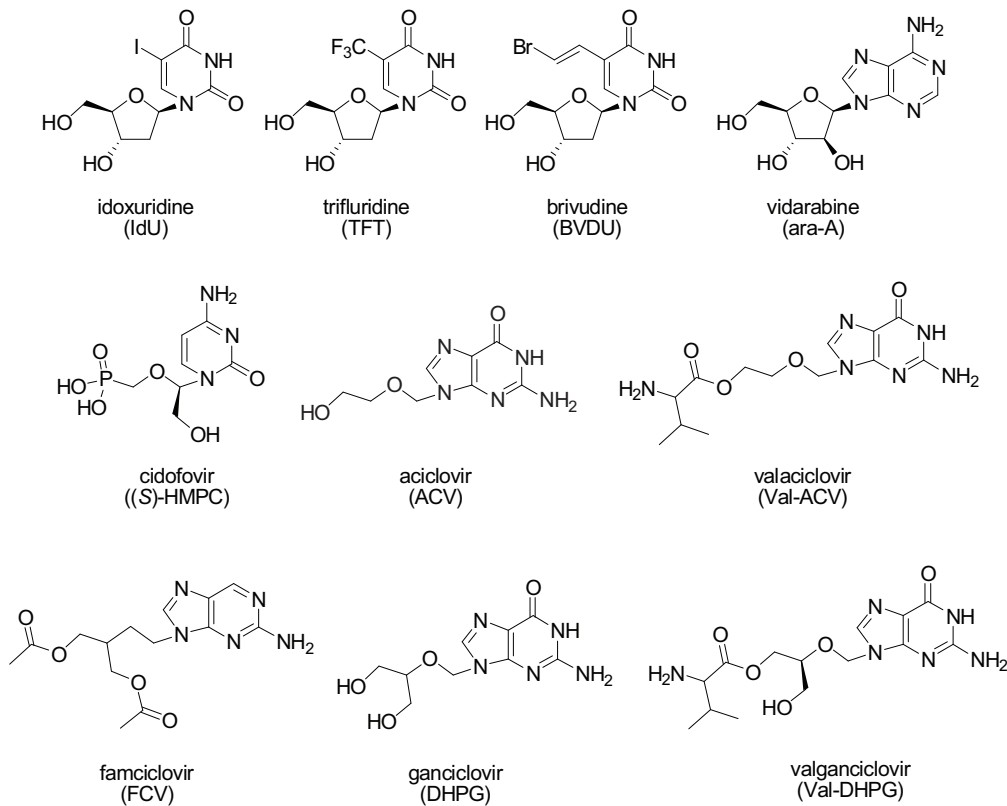


Figure 10 : Analogues nucléosidiques utilisés pour lutter contre les VHS-1, 2, 3 et 5.

d. Les nucléosides utilisés dans le traitement du virus de l'hépatite B (VHB)

Le virus de l'hépatite B est un rétrovirus à ADN double brin qui transforme l'ADN viral en ARN prégénomique, celui-ci est ensuite converti en ADN *via* une transcriptase inverse virale. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime qu'environ deux milliards de personnes sont ou ont été infectées dans le monde, dont 370 à 400 millions sont des porteurs chroniques. Les chiffres donnés par l'OMS ne sont pas très précis mais 1 à 2 millions de personnes meurent chaque année suite à une infection causée par ce virus. Les molécules utilisés pour lutter contre cette infection sont : la lamivudine (également utilisée dans le traitement du VIH), l'adéfovir dipivoxil, l'entécavir et la telbivudine. (Figure 11)

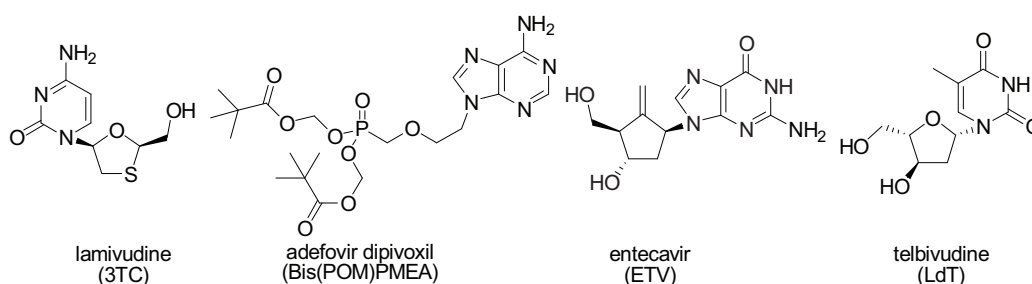


Figure 11 : Analogues nucléosidiques utilisés pour lutter contre le VHB.

e. Le nucléoside utilisé dans le traitement du virus de l'hépatite C (VHC)

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN simple à polarité positive. L'infection par ce virus peut conduire à des cirrhoses du foie et des cancers. Il n'existe pas de vaccin contre le VHC. 170 millions de personnes sont infectées par ce virus dans le monde dont 237 000 en France. Toujours en France, on compte environ 2600 décès par an.²²

Le seul médicament de type nucléosidique utilisé pour lutter contre ce virus est la ribavirine. Ce dernier est utilisé en association avec l'interféron α pegylé (une protéine modifiée).²³ (Figure 12)

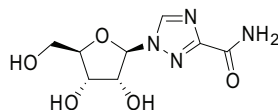


Figure 12 : La ribavirine : analogue nucléosidique utilisé pour lutter contre le VHC.

²² Des avancées dans le traitement de l'hépatite C, *Le point*, 7 janvier 2011.

²³ T. Poynard, P. Marcellin, S. S. Lee, C. Niederau, G. S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht, *Lancet* **1998**, 352, 1426-1432.

f. Le nucléoside utilisé dans le traitement du virus de la grippe

Le virus de la grippe (*Mixovirus influenzae*) est un virus à ARN simple brin à polarité négative. Il s'agit d'une infection respiratoire. Il en existe trois types qui peuvent atteindre les oiseaux et certains mammifères comme le porc ou l'être humain. Tout comme pour le VHC, la ribavirine est la seule molécule de type nucléosidique qui est utilisée pour lutter contre ce virus. (Figure 12)

III. Utilisation des nucléosides comme sondes fluorescentes

1. Introduction

Parallèlement à leur activité biologique permettant de lutter contre le cancer et certains virus, les nucléosides sont aussi utilisés en tant qu'outils biologiques, en particulier comme sondes fluorescentes. Dans ce cas ils possèdent un groupement de nature aromatique connecté soit à la nucléobase, soit à la partie glycone. L'imagerie médicale est un outil très utilisé dans les sciences du vivant et la recherche en général.²⁴ Dans ce domaine, plusieurs méthodes existent, telles les rayons X, l'imagerie optique, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ou encore la tomographie par émission de positrons. Dans le cas de l'imagerie optique, la microscopie de fluorescence est souvent employée. Cette technique peut consister soit à utiliser des colorants fluorescents, soit à marquer spécifiquement des molécules dans le milieu que l'on veut étudier. C'est dans ce dernier cas que les analogues nucléosidiques fluorescents ont un rôle important. Il est à noter que les molécules fluorescentes peuvent servir d'indicateurs pour étudier des molécules non fluorescentes en interagissant avec ces dernières.

Tor et coll. ont décrit les différentes caractéristiques que doivent avoir les sondes fluorescentes pour être efficaces.²⁵ Idéalement, ces molécules doivent ressembler autant que possible à leur homologue naturel, en gardant une taille et une forme similaire sans la perte de leurs fonctions caractéristiques. Ces molécules sont constituées d'une partie qui est propre au milieu que l'on veut étudier (la partie nucléoside) et d'une partie appelée fluorophore qui va donner à la molécule ses propriétés fluorescentes. Il s'agit d'un groupement comportant de multiples liaisons insaturées conjuguées.

²⁴ M. Schäferling, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3532-3554.

²⁵ R. W. Sinkeldam, N. J. Greco, Y. Tor, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579-2619.

Dans la nature, certains nucléosides sont fluorescents,²⁶ cependant il s'agit de cas assez rares. La majorité des nucléosides présente des niveaux de fluorescence assez bas.²⁷ C'est pour cette raison que Serrano-Andres *et al.* proposent que « la Nature a choisi » ces molécules en tant que gardiennes de l'information génétique. Les nucléosides revenant très rapidement à leur état fondamental après une excitation photochimique, ils sont moins sujets à d'éventuelles dégradations.²⁸

Les nucléosides naturels fluorescents étant peu nombreux, la synthèse d'analogues possédant cette caractéristique a dû être développée en laboratoire.

2. Exemples de nucléosides fluorescents

Dans l'optique de synthétiser des nucléosides fluorescents, diverses études ont été menées. Wagenknecht et coll. décrivent la synthèse d'analogues nucléosidiques comportant un groupement pyrène soit en position 5 de la cytidine, soit en position 8 de l'adénosine et de la guanosine.²⁹ Dans ce cas la fluorescence est apportée par la présence des quatre noyaux aromatiques du pyrène.

Ces composés sont synthétisés à partir d'halogéno-nucléosides comme, par exemple, la 5-iodo-2'-désoxy-cytidine *via* une réaction de Suzuki-Miyaura. (Schéma 2)

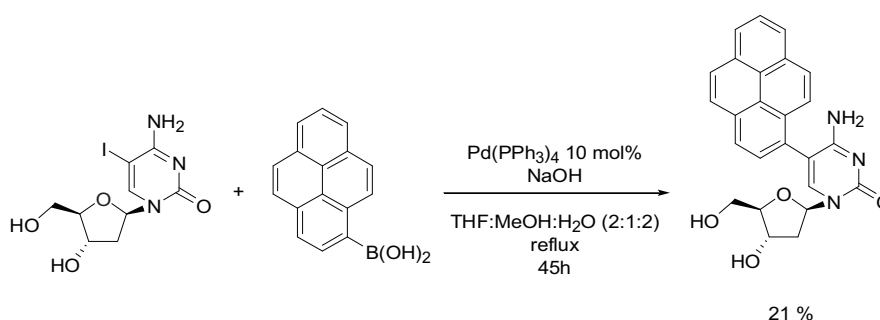


Schéma 2 : Synthèse de la 5-(pyrène-1-yl)-cytidine.

Selon un protocole similaire, les auteurs ont décrit la synthèse d'un régioisomère de cette molécule : le 5-(2-pyrényl)-2'-désoxyuridine.³⁰ (Figure 13)

²⁶ J. A. McCloskey, P. F. Crain, C. G. Edmonds, R. Gupta, T. Hashizume, D. W. Phillipson, K. O. Stetter, *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 683-693.

²⁷ J. Peon, A. H. Zewail, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *348*, 255-262.

²⁸ L. Serrano-Andrés, M. Merchán, *J. Photochem. Photobiol.* **2009**, *10*, 21-32.

²⁹ E. Mayer, L. Valis, R. Huber, N. Amann, H.-A. Wagenknecht, *Synthesis* **2003**, *15*, 2335-2340.

³⁰ C. Wanninger-Weiß, H.-A. Wagenknecht, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64-71.

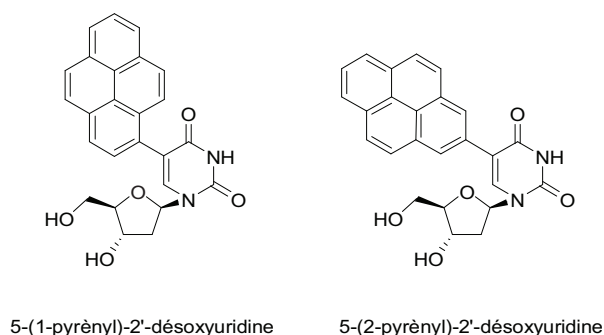


Figure 13 : Fonctionnalisation de la 2'-désoxyuridine par les positions 1 et 2 du pyrène.

Une étude structure-activité a permis de mettre en évidence que des variations des propriétés optiques du composé sont observées en fonction des régioisomères obtenus. A titre d'exemple, le 5-(2-pyrènyl)-2'-désoxyuridine s'avère nettement plus fluorescent que le 5-(1-pyrènyl)-2'-désoxyuridine.

Dans cette étude, le pyrène joue le rôle de fluorophore. Ce dernier peut également servir de substitut artificiel d'une base azotée dans l'ADN. Dans ce cas les C-nucléosides obtenus par la substitution de la nucléobase peuvent être incorporés dans une chaîne d'acide nucléique.³¹ (Figure 14)

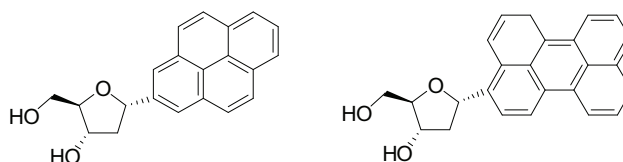


Figure 14 : Exemple de C-nucléosides fluorescents.

Une approche intermédiaire a été faite la même année par Hocek et coll.³² Dans ce cas, le C-2'-désoxynucléoside possède un hétérocycle aromatique de type furane qui va remplacer la nucléobase et jouer le rôle d'espaceur, ou « linker », entre la partie glycone et le fluorophore. (Figure 15)

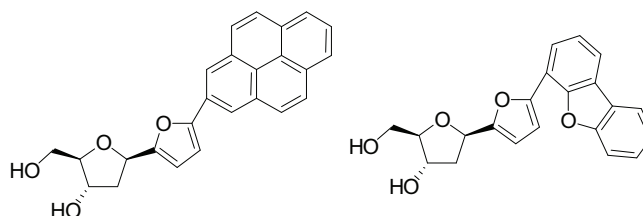


Figure 15 : Synthèse de C-nucléosides possédant un espaceur furane.

³¹ J. N. Wilson, J. Gao, E. T. Kool, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3427-3433.

³² J. Bárta, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5432-5443.

En parallèle de recherches sur les C-nucléosides, Hocek et coll. ont récemment décrit la synthèse et l'utilisation d'un nouvel analogue fluorescent. Après intégration dans une chaîne d'ADN, les auteurs observent que la variation de la luminosité dépend de l'environnement de la molécule. Dans ce cas, la présence d'une protéine (la protéine p53, un facteur de transcription) à proximité de l'analogue nucléosidique augmente la luminosité de cet emplacement et permet donc d'identifier la proximité entre la protéine et le nucléotide modifié.³³ (Figure 16)

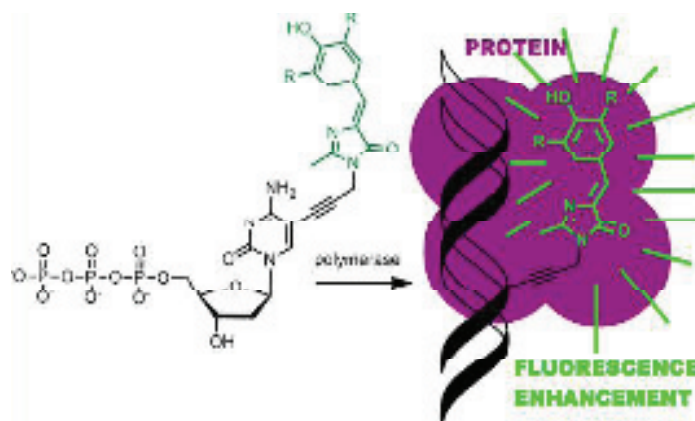


Figure 16 : Fluorescence d'un brin d'ADN augmentée par la présence d'une protéine.

Dans le chapitre suivant, la synthèse de nucléosides fonctionnalisés par des groupements aromatiques selon la réaction de Suzuki sera discutée.

³³ J. Riedl, P. Ménová, R. Pohl, P. Orság, M. Fojta, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8287-8293.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 2 : La réaction de Suzuki appliquée aux nucléosides

Les dérivés nucléosidiques peuvent avoir différents usages dans le domaine médical en tant que médicaments ou marqueurs fluorescents pour l'imagerie par exemple... Afin de synthétiser et/ou de fonctionnaliser ces nucléosides par introduction d'un noyau aromatique sur la nucléobase, les réactions de couplages organo-palladées sont souvent utilisées pour former ces liaisons de type carbone-carbone (C-C).³⁴

Dans la plupart des cas, les réactions de couplages sont catalytiques et s'insèrent dans l'un des principes majeurs de la Chimie Verte et du Développement Durable : 9^{ème} principe, la catalyse.

I. Généralités sur les réactions de couplage

L'intérêt d'une réaction de couplage, ou couplage croisé, est de former une liaison carbone-carbone entre deux molécules. Elle nécessite l'usage d'espèces organométalliques. (Schéma 3)

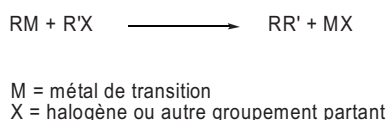


Schéma 3 : Principe du couplage croisé.

Les premières réactions de couplage décrites utilisaient des réactifs de type organomagnésien ou organo-lithien. Ces réactions ont plusieurs inconvénients.³⁵ Elles ne fonctionnent pas avec des halogénures d'aryle, d'alcényle ou d'alcynyle. Ces réactions ne sont pas chimio-sélectives étant donné la réactivité des réactifs. La possibilité d'une réaction d'élimination est présente. Et surtout, elles exigent une quantité stœchiométrique des réactifs.

Dans les années 1960, l'activation des réactions en utilisant du cuivre a permis de résoudre certains de ces problèmes.³⁶ Malgré des conditions appropriées (milieu inerte, anaérobie, absence de trace d'eau), cette méthode n'empêche pas les réactions secondaires comme l'homo-couplage.

Quelques années plus tard, les premières réactions de couplage croisé catalysées ont été rapportées. La réaction entre un réactif de Grignard et un organo-halogénure catalysée au nickel a été décrite au début des années 1970 par Kumada³⁷ et Corriu.³⁸

³⁴ L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916.

³⁵ E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

³⁶ C. E. Castro, R. Havlin, V. K. Honwad, A. M. Malte, S. W. Moje, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6464-6470.

La réaction de type Kumada permet le couplage croisé C-C en présence de nickel selon différentes étapes : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice. La mise en évidence de ce cycle catalytique sera une référence pour la catalyse organo-palladée actuelle. (Schéma 4)

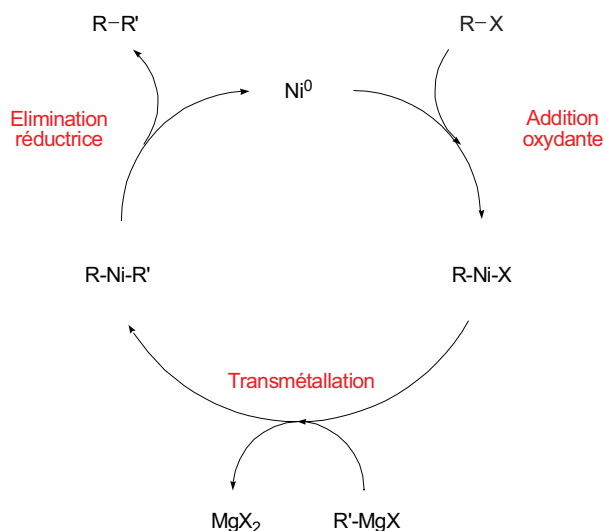


Schéma 4 : Principe du couplage croisé de Kumada catalysé au Nickel.

II. Les réactions de couplages organo-palladées

Parmi les métaux utilisés dans des réactions de couplage C-C, le palladium est le métal le plus employé. Les couplages organo-palladés sont devenus, depuis les années 1980, des réactions incontournables en chimie organique pour la synthèse de substances naturelles ou de molécules à potentiel biologique.

En 2010, deux chercheurs japonais, Negishi et Suzuki, ainsi qu'un chercheur américain, Heck, ont reçu le prix Nobel de Chimie pour leurs travaux sur les réactions de couplage C-C.³⁹ Ces trois hommes ont donné leur nom à des réactions qui utilisent des catalyseurs à base de palladium. Le cycle catalytique est similaire à celui proposé par Kumada, comprenant les trois étapes principales

³⁷ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

³⁸ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc.* **1972**, 144.

³⁹ E. Thiery, S. Vincent, *Revue des Questions Scientifiques*, **2011**, *182*, 119-130.

d'addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice dans le cycle catalytique.⁴⁰ (Schéma 5)

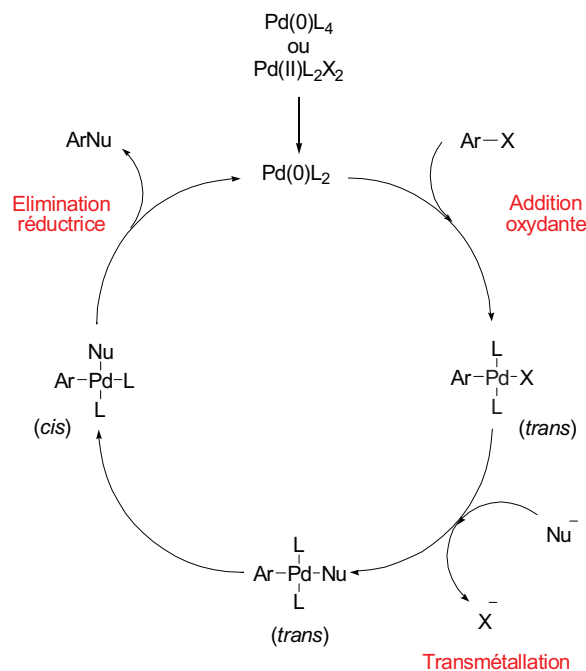


Schéma 5 : Cycle catalytique admis pour les réactions de couplage organo-palladées.

Les réactions de Heck et de Negishi permettent respectivement de réaliser le couplage entre un halogénure d'aryle et une double liaison pour former un alcène substitué et de synthétiser une variété d'analogues, qu'ils soient aromatiques ou vinyliques. La réaction de Negishi n'est réalisable que dans un milieu organique dépourvu de toute trace d'eau.

Seule la réaction de Suzuki peut conduire efficacement à la synthèse par couplage croisé, en présence d'eau, de divers biaryles applicables à la synthèse d'analogues nucléosidiques de type 5(6)-aryle. En effet, elle permet d'accéder à différents analogues de nucléosides dans des conditions pouvant intégrer plusieurs principes de la Chimie Verte comme la catalyse, l'économie d'atome, la chimie dans l'eau...

⁴⁰ C. Amatore, A. Jutand, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 314-321.

III. Réaction de Suzuki-Miyaura

1. Généralités

La réaction de Suzuki est une méthode de synthèse largement employée et décrite dans la littérature.^{41,42} Cette réaction utilisant le plus souvent du palladium comme catalyseur consiste à faire un couplage de type carbone-carbone entre un acide aryl- ou vinylboronique et un halogénure d'aryle. Le dérivé boronique peut également être utilisé sous sa forme ester. La réaction de Suzuki a été rapportée la première fois par Suzuki et Miyaura en 1979.⁴³ Cette publication décrit le couplage entre un halogénure d'aryle et un groupement vinyle. En 1981, Suzuki et coll. rapportent la synthèse de composés diaryles.⁴⁴ (Schéma 6)

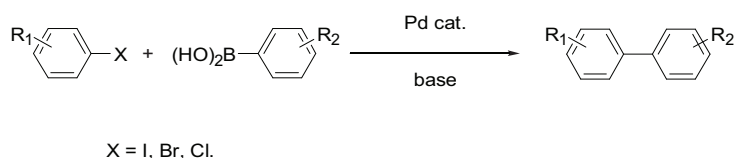


Schéma 6 : Réaction de Suzuki entre un acide arylboronique et un halogénure d'aryle.

La réaction de type Suzuki s'effectue après formation de l'espèce palladée Pd(0) (étape 1) selon un cycle catalytique comprenant trois étapes : l'addition oxydante (étape 2), la transmétallation (étape 3) et l'élimination réductrice (étape 4).

⁴¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

⁴² A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

⁴³ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

⁴⁴ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.

2. Etapes du cycle catalytique

Le système catalytique s'effectue de la manière suivante :

Etape 1 : Les complexes de palladium Pd(0)L₄ ou Pd(II)L₂X'₂ sont souvent utilisés comme précurseurs catalytiques. Ceux de type Pd(0)L₄ doivent perdre deux de leurs ligands pour former l'espèce active de type Pd(0)L₂.⁴⁵ Les autres, à base de Pd(II), doivent être réduits sous forme de Pd(0) pour permettre l'addition oxydante. La réduction du Pd(II) peut être faite en utilisant des phosphines telles que la triphénylphosphine.⁴⁶ Plus récemment, des exemples de réaction de Suzuki n'utilisant pas de ligands pour réduire le palladium ont été rapportés.^{47,48} Différentes hypothèses ont été proposées comme la réduction par l'acide boronique, par le solvant, etc...

Etape 2 : Dans l'étape d'addition oxydante, l'halogénure d'aryle réagit avec le Pd(0) pour former un complexe stable. L'addition oxydante est l'étape cinétiquement limitante dans le cycle catalytique. La vitesse de l'addition varie en fonction de la nature de l'halogène, c'est-à-dire de l'énergie à fournir pour couper la liaison Ar-X. Pour un même substrat la réactivité changera selon cet ordre : Ar-I > Ar-Br >> Ar-Cl. Il est à noter que l'halogène peut être remplacé par un groupement triflate. La réactivité de ce groupement est située entre celle de l'iode et celle du brome.^{49,50} Les groupements tosyl⁵¹ et mésyle^{52,53} peuvent aussi être substitués aux halogènes.

Dans le cadre d'une étude sur le mécanisme de l'étape d'addition oxydante, le groupe de Fuchimaki a caractérisé l'intermédiaire *cis* obtenu pendant le processus.⁵⁴ Cette espèce s'isomérisise ensuite sous la forme *trans* plus stable.⁵⁵ Elle a pu être identifiée par spectrométrie de masse par Aliprantis *et al.*⁵⁶ (Schéma 7)

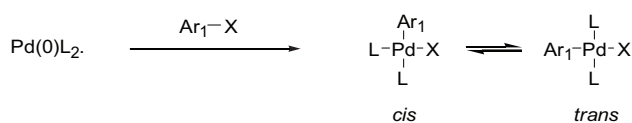


Schéma 7 : Addition oxydante puis *cis-trans* isomérisation.

⁴⁵ C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276-2282.

⁴⁶ C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.

⁴⁷ L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 765-768.

⁴⁸ Y. Deng, L. Gong, A. Mi, H. Liu, Y. Jiang, *Synthesis* **2003**, *3*, 0337-0339.

⁴⁹ T. Ohe, N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.

⁵⁰ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

⁵¹ J. Wu, Q. Zhu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 670-673.

⁵² G. A. Molander, I. Shin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3138-3141.

⁵³ V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065.

⁵⁴ H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami, *Chemistry Letters* **1987**, *16*, 751-754.

⁵⁵ A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.

⁵⁶ A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.

Etape 3 : Le mécanisme de transmétallation n'est pas encore parfaitement connu d'après la littérature. On peut remarquer que, contrairement aux autres couplages organo-palladés, la réaction de Suzuki nécessite presque toujours une base. Ces bases sont généralement des carbonates, des phosphates, des hydroxydes ou des alcoxydes. Plus récemment, des sels de fluor ont été employés avec efficacité lors de couplages.^{57,58} L'utilisation d'un complexe d'alcoxy ou d'hydroxypalladium formé préalablement permet de s'affranchir de l'ajout d'une base.⁵⁹ Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle de la base lors du couplage de Suzuki.

Verhoeven et coll. ont expliqué en 1994 que la base réagit avec l'espèce organo-borée pour former un intermédiaire organo-borate, qui est plus nucléophile et facilite donc la transmétallation.⁶⁰ (Schéma 8) Il est à noter que d'autres dérivés du bore de type ester boroniques peuvent être utilisés de manière similaire.

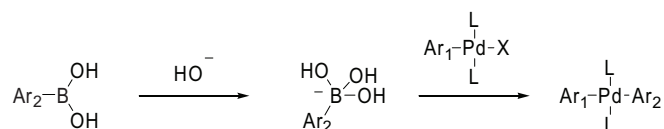


Schéma 8 : Formation de l'intermédiaire borate suivie de la transmétallation.

Une augmentation de la réactivité a été décrite par Novak et coll. dans le cas où le pH du milieu réactionnel est supérieur au pKa de l'acide boronique (8,8 pour l'acide phénylboronique). L'augmentation de la réactivité de la réaction de Suzuki par l'utilisation de bases fortes a aussi été rapportée.⁶¹ La base forte réagit avec l'eau pour former l'ion hydroxyle. En revanche les bases faibles ne pouvant pas former cet intermédiaire active probablement la réaction en augmentant la solubilité du complexe.

D'autre part, Suzuki et coll. ont également proposé qu'une espèce hydroxy-palladée ou alcoxy-palladée pouvait être formée en amont de la transmétallation. Dans un premier temps, Suzuki a décrit cette étape supplémentaire pour des réactions entre des halogénures d'alcènes ou d'alcyne avec des alcénylboranes.⁵⁹ Dans un deuxième temps, il a envisagé que cet intermédiaire hydroxy-palladé puisse se former lors de réactions entre des halogénures d'aryles et des arylboroniques.⁴² (Schéma 9)

⁵⁷ W.-J. Yoo, G. C. Tsui, W. Tam, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1044-1051.

⁵⁸ A. Thakur, K. Zhang, J. Louie, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 203-205.

⁵⁹ N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972-980.

⁶⁰ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151-8156.

⁶¹ T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034-5037.

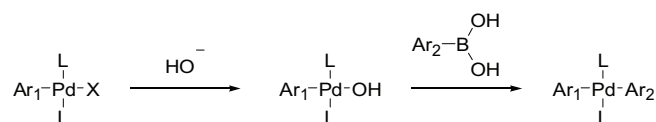


Schéma 9 : Formation d'un intermédiaire hydroxy-palladé.

Les deux hypothèses traitant du rôle de la base n'étant pas contradictoires, Suzuki propose donc un mécanisme dans lequel la base peut à la fois aider à former le « boronate » et le complexe hydroxy-palladium. Cette étape n'étant qu'hypothétique, elle ne sera pas incluse dans le cycle catalytique. En revanche la présence du complexe diarylpalladium a été confirmée par spectrométrie de masse par l'équipe de Canary.⁵⁶ (Schéma 10)

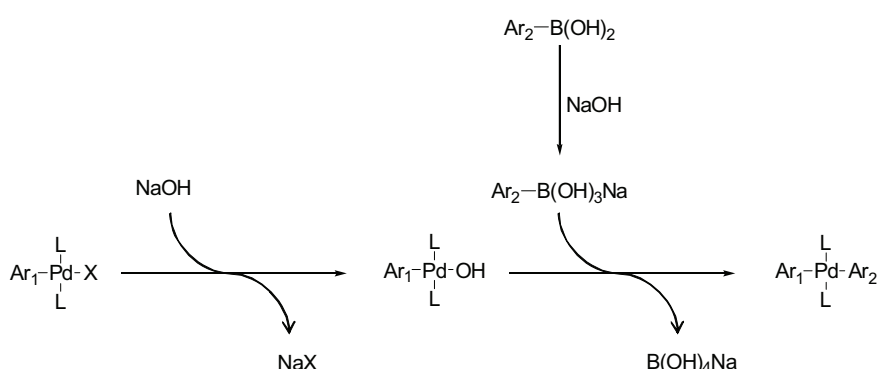


Schéma 10 : Mécanisme possible de la transmétallation selon Suzuki.

En 2011, Carrow et coll. ont confirmé la présence des deux espèces arylhydroxypalladium et aryltrihydroxyborate dans le milieu réactionnel. Une étude a permis de déterminer que la vitesse de réaction entre l'arylhydroxypalladium et l'acide boronique (voie 2) est «nettement supérieure» à la vitesse de réaction entre le aryltrihydroxyborate et le complexe de palladium halogéné (voie 1).⁶² (Schéma 11)

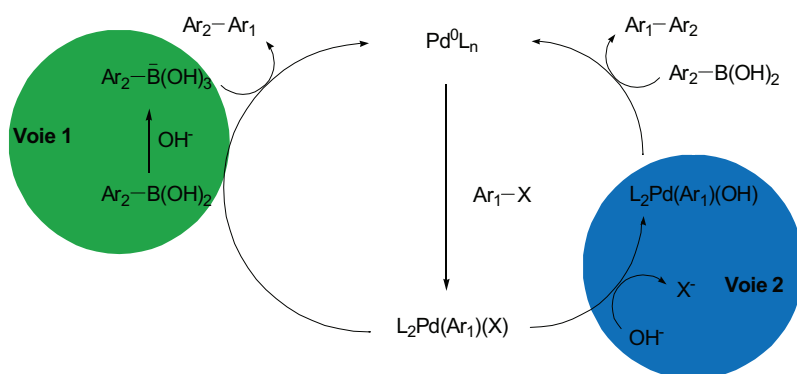


Schéma 11 : deux rôles simultanés de la base.

⁶² B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.

Amatore et coll. ont expliqué cette différence de réactivité entre les deux voies.⁶³ (Schéma 12)

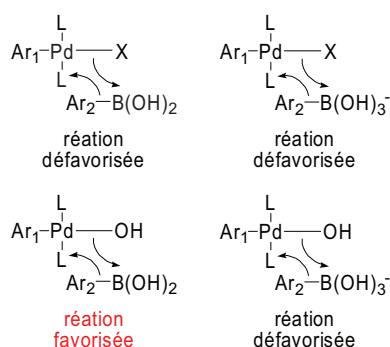


Schéma 12 : différents cas possible de transmétallation.

Etape 4 : L'étape d'élimination réductrice permet de former le produit de couplage et de libérer le complexe Pd(0)L₂ qui va servir dans un nouveau cycle catalytique. Deux mécanismes ont été proposés par Stille et coll. en 1980.⁶⁴ Le premier concerne les complexes de dialkyl-palladium pour lesquels la perte d'un ligand doit être nécessaire pour permettre la réaction. Le second concerne les complexes de diarylpalladium. Dans ce cas, la participation des orbitales π des cycles aromatiques favorise la formation du complexe *cis* ce qui permet l'élimination du composé de couplage. (Schéma 13)

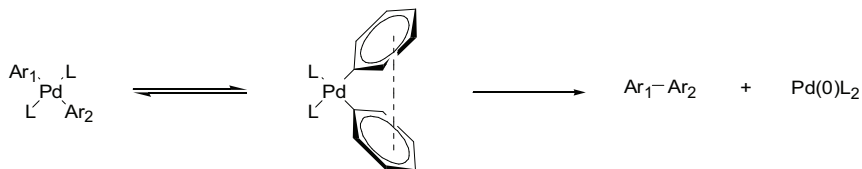


Schéma 13 : Élimination réductrice à partir d'un complexe de diarylpalladium.

Amatore et coll. ont rapporté en 2011 et 2012 que la base, en plus de permettre les deux voies rapportées par Carrow et coll., pouvait aussi jouer un rôle dans l'étape d'élimination réductrice.^{63,65} La voie classique (**Voie B**) dépend de l'équilibre *cis/trans* du complexe. La base réagit avec le complexe sous sa forme *trans* pour former un complexe pentavalent (**Voie A**). La formation de ce complexe favorise l'étape d'élimination réductrice. (Schéma 14)

⁶³ C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.

⁶⁴ A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.

⁶⁵ C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616-6625.

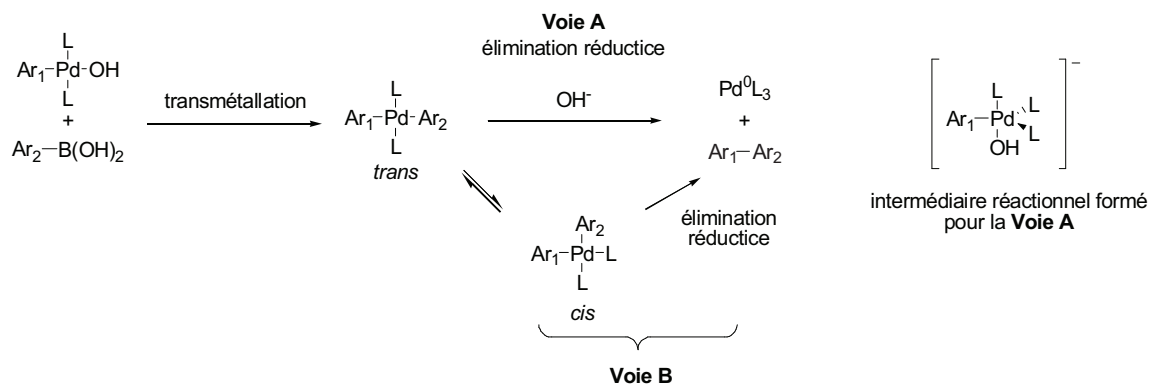


Schéma 14 : Elimination réductrice à partir d'un complexe de diarylpalladium.

3. Cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura

Le cycle catalytique composé des différentes étapes détaillées ci-dessus peut donc être décrit de la manière suivante. (Schéma 15) (Note : pour des raisons de clarté, les différents rôles de la base ne sont pas décrits dans le schéma ci-dessous.)

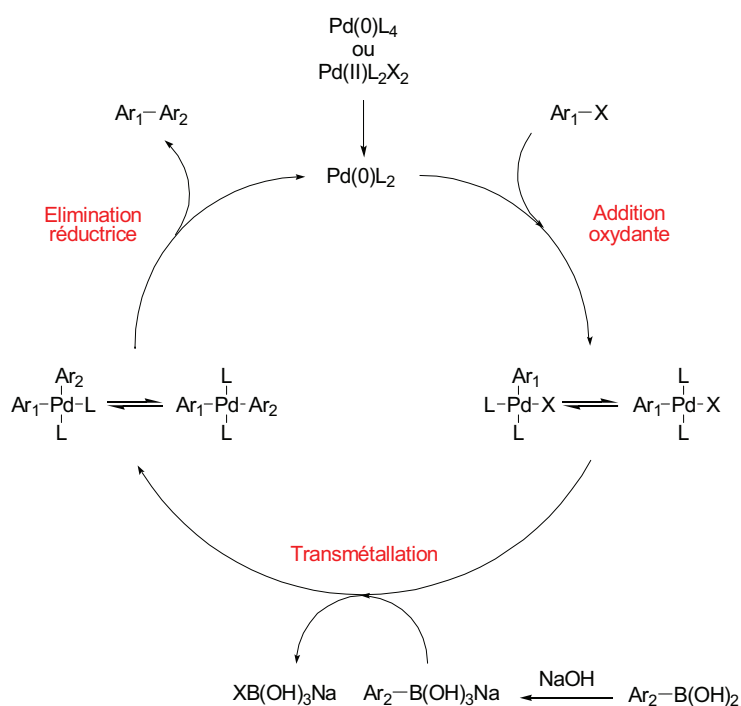


Schéma 15 : Cycle catalytique de la réaction de Suzuki.

IV. Application de la réaction de Suzuki aux nucléosides

Pour obtenir le couplage croisé de type Suzuki à partir d'un nucléoside, deux schémas réactionnels peuvent être utilisés : soit l'analogue nucléosidique est halogéné et réagit avec un intermédiaire boré aromatique, soit l'analogue nucléosidique est boré et réagit avec un intermédiaire halogéné aromatique. Dans la majorité des cas, l'atome d'halogène est lié à la partie aglycone du nucléoside. Dans ce cas, l'halogénéation de la position 5, par exemple, pourra être réalisée selon différents protocoles tels que : I_2 et MCPBA dans le DMF⁶⁶, ICl en présence de NaN_3 dans l'acétonitrile⁶⁷, I_2 en présence de CAN dans l'acétonitrile^{68,69}, IBS dans un milieu activé par irradiation micro-ondes⁷⁰, NIS dans des liquides ioniques⁷¹, etc. (Schéma 16)



Schéma 16 : Fonctionnalisation de la 2'-désoxyuridine par un halogène.

Le nucléoside halogéné en position 5 peut ensuite réagir, par couplage croisé, avec différents acides boroniques. (Schéma 17)

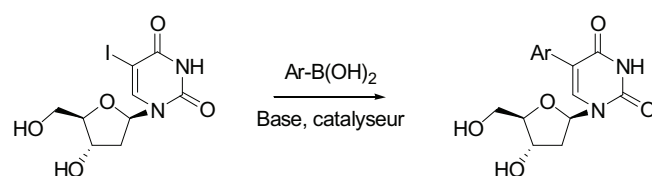


Schéma 17 : Fonctionnalisation de la 2'-désoxyuridine par des groupements aryles substitués.

Schinazi et coll. ont rapporté en 1985 la synthèse d'une uridine fonctionnalisée par un acide boronique sur la position 5 à partir de la 5-bromo-2'-désoxyuridine.⁷² (Schéma 18) Cette synthèse est une méthode alternative qui pourrait conduire à un couplage croisé de type Suzuki.

⁶⁶ C. Hwang, J. Park, J. Won, J. Kim, E. Ryu, *Arch. Pharmacol Res.* **1992**, *15*, 69-72.

⁶⁷ R. Kumar, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2005-2010.

⁶⁸ J. Asakura, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2855-2858.

⁶⁹ J. Asakura, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928-4933.

⁷⁰ L. Paolini, E. Petricci, F. Corelli, M. Botta, *Synthesis*, **2003**, *7*, 1039-1042.

⁷¹ V. Kumar, J. Yap, A. Muroyama, S. V. Malhotra, *Synthesis*, **2009**, *23*, 3957-3962.

⁷² R. F. Schinazi, W. H. Prusoff, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 841-847.

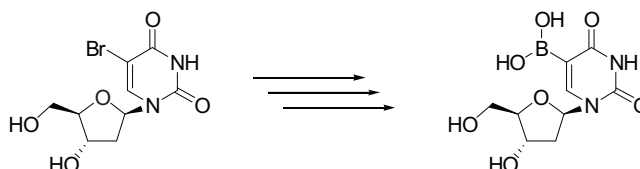


Schéma 18 : Synthèse de la 5-(dihydroxyboryl)-2'-désoxyuridine.

1. Couplage de Suzuki sur les pyrimidines en position 5

Par souci de clarté et dans l'optique de la Chimie verte et du Développement Durable, l'état de l'Art sur le couplage de Suzuki appliqué aux analogues nucléosidiques de type pyrimidique en milieu aqueux a été réalisé. La volonté de réaliser les couplages de Suzuki sur des composés dont les groupements hydroxyles de la partie glycone sont déprotégés nous a porté à considérer l'eau, solvant non polluant, comme solvant de base pour cette étude. Celle-ci permet de solubiliser le nucléoside ainsi que les certains réactifs utilisés potentiellement hydrosolubles (catalyseur au Pd (II), base, acide boronique). Bien que nous ayons conscience du problème que pourrait entraîner la dépollution de l'eau une fois utilisé, le choix de ce solvant nous a tout de même semblé judicieux. De plus, si par la suite une méthode de recyclage du catalyseur est mise au point, cela permettrait de dépolluer le solvant durant le processus réactionnel. Le couplage croisé de type Suzuki sera décrit respectivement, dans un milieu eau/cosolvant organique et dans l'eau pure.

a. En présence d'eau et d'un solvant organique

Utilisation d'un mélange CH₃CN/H₂O

Le mélange eau/acétonitrile est le plus utilisé pour fonctionnaliser des pyrimidines libres. La proportion de ce mélange varie dans la littérature. Certains auteurs ont choisi d'utiliser une plus grande quantité d'acétonitrile que d'eau. Cela principalement pour faciliter la solubilité des composés organiques apolaires.

- Proportion d'acétonitrile majoritaire :

Seio et coll. ont utilisé ce mélange pour fonctionnaliser la 2'-désoxycytidine par des groupements aromatiques, à savoir : le phényle, le furan-2-yle et le thiophène-2-yle.⁷³ (Schéma 19)

⁷³ M. Mizuta, J.-I. Banba, T. Kanamori, A. Ohkubo, M. Sekine, K. Seio, *Nucleic Acids Symposium Series* **2007**, 51, 25-26.

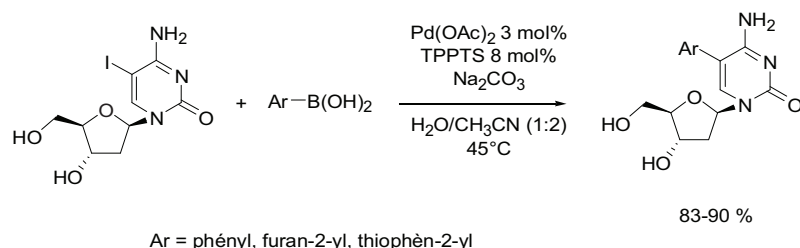


Schéma 19 : Synthèse de 5-aryl et 5-hétéroaryl-2'-désoxycytidine.

Hocek et coll. ont synthétisé des sondes fluorescentes à base de nucléosides *via* la réaction de Suzuki en utilisant le mélange d'eau et d'acétonitrile (1:2) comme solvant.⁷⁴ Dans un premier temps, les auteurs ont décrit l'utilisation du couple TPPTS/Pd(OAc)₂ 5 mol% (L:Pd = 2,5:1). Il est à noter qu'en théorie, deux ligands TPPTS peuvent se complexer sur un catalyseur de type Pd (II). La variation de différents paramètres tels que l'augmentation de la quantité de catalyseur (50 mol% vs 10 mol%) et de la température (90 °C vs 80 °C), a conduit à une augmentation des rendements. Il est à noter que ces nouveaux paramètres ont permis une meilleure solubilisation de l'acide boronique et donc une meilleure réactivité de ce dernier. (Schéma 20)

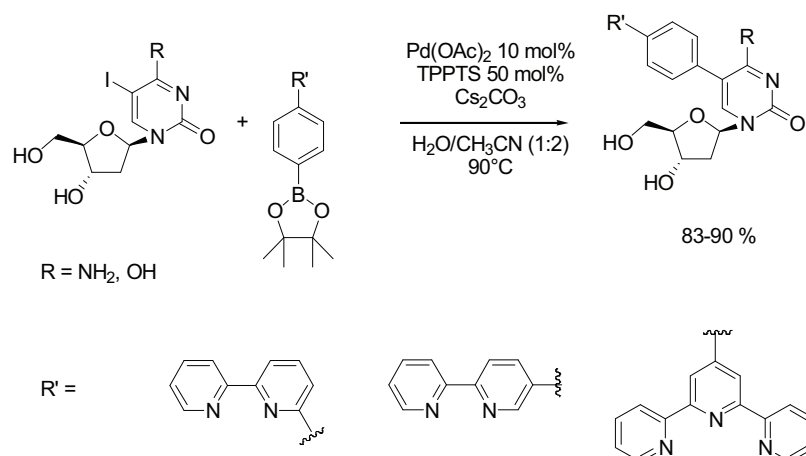


Schéma 20 : Synthèse de nucléosides fluorescents *via* la réaction de Suzuki.

Toujours dans le but de synthétiser des sondes fluorescentes, Yamana et coll. ont rapporté en 2010 la synthèse de la 5-(4-nitrophényl)-2'-désoxyuridine avec un rendement de 62 %.⁷⁵ Bien que les conditions soient similaires à celles des précédents articles, on notera que la proportion d'acétonitrile a été largement augmentée. Par ailleurs, la quantité de ligand nécessaire est plus faible que dans les cas précédents. (Schéma 21)

⁷⁴ L. Kalachova, R. Pohl, M. Hocek, *Synthesis* **2009**, 1, 105-112.

⁷⁵ M. Fukuda, M. Nakamura, T. Takada, K. Yamana, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1732-1735.

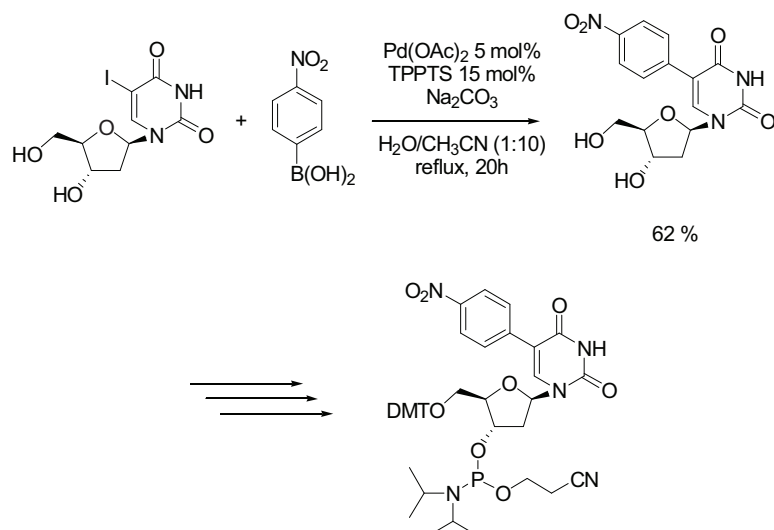


Schéma 21 : Synthèse d'un analogue de la 5-(4-nitrophényl)-2'-désoxyuridine.

Très récemment, Fischer et coll. ont rapporté la synthèse d'analogues de l'uridine et de la 2'-désoxyuridine, fonctionnalisés par un groupement phényle ou β -styryle modifié, en utilisant une méthodologie similaire.⁷⁶ (Schéma 22) Les molécules synthétisées dans cet article sont utilisées comme sondes fluorescentes.

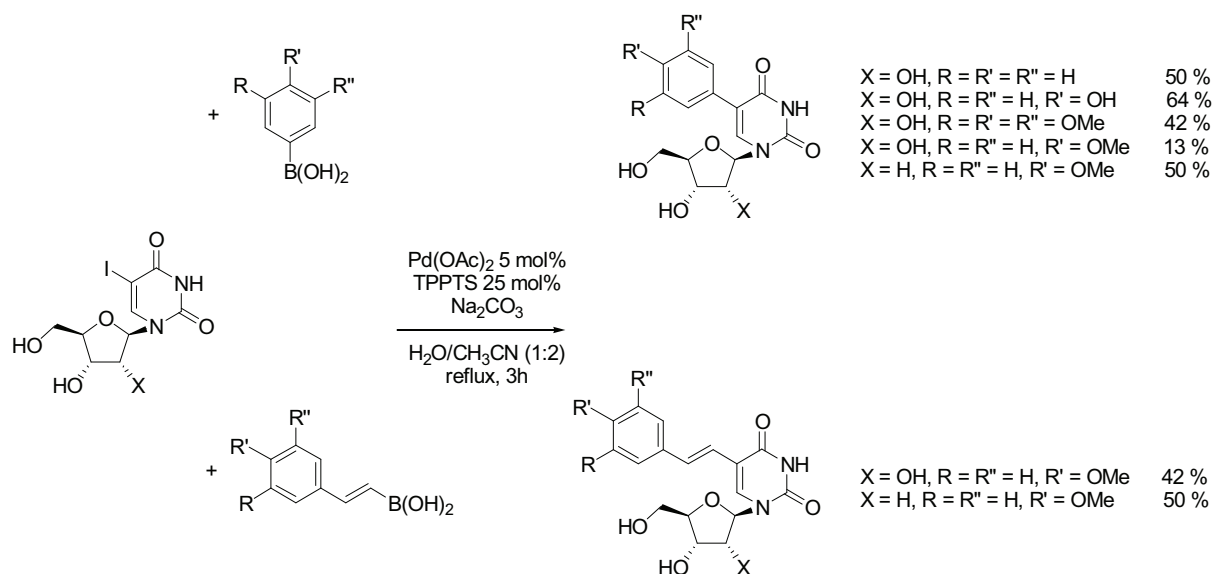


Schéma 22 : Fonctionnalisation d'uridines par des groupements phényles et β -styryles modifiés.

⁷⁶ M. Segal, B. Fischer, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1571-1580.

- Proportion d'eau majoritaire :

Le mélange acétonitrile/eau est aussi largement décrit dans la synthèse d'analogues puriques. En effet, Shaughnessy et coll. ont publié en 2003 une étude méthodologique visant à synthétiser des 8-aryl-2'-désoxyguanosine.⁷⁷ Le milieu réactionnel est constitué de 8-bromo-2'-désoxyguanosine, d'un mélange eau/acétonitrile (2:1) et comme système catalytique : de l'acétate de palladium (Pd(II)) et divers ligands phosphines. Les différents ligands testés sont le TPPTS, le TXPTS, le *t*-Bu-Pip-phos et le DCPES pour les ligands hydrophiles et la tri-*ter*-butylphosphine et la tri-*o*-tolylphosphine pour les ligands hydrophobes. (Schéma 23) Il est à noter que la nature du ligand phosphine peut influencer la réactivité du catalyseur au palladium. Un groupement électrodonneur aura tendance à augmenter la réactivité de la phosphine. L'effet de cône peut lui aussi influencer cette dernière.

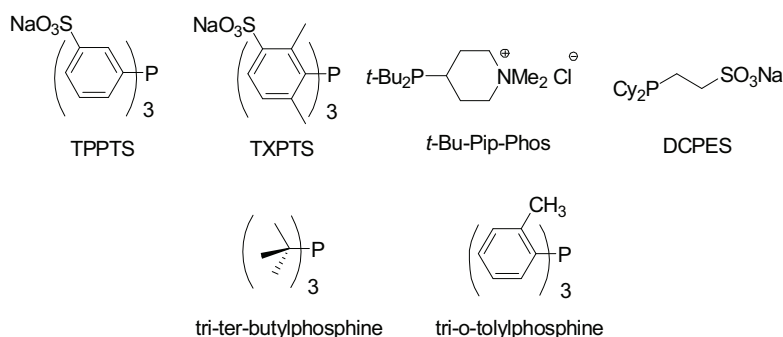


Schéma 23 : Ligands phosphines hydrophiles et hydrophobes.

Le système catalytique le plus efficace est : TPPTS/Pd(OAc)₂ 2,5 mol% (L:Pd = 2,5:1) à 80°C. Cette méthodologie a donné de bons résultats tant sur les purines, que sur les pyrimidines. Dans l'exemple suivant, c'est la 2'-désoxyuridine qui a été fonctionnalisée en position 5 par des groupements aryles. (Schéma 24)

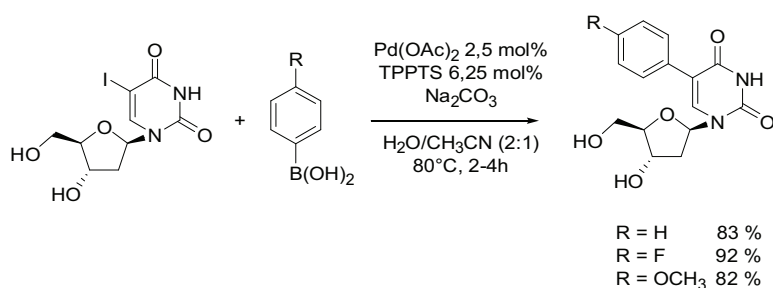


Schéma 24 : Synthèse d'analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine.

⁷⁷ E. C. Western, J. R. Daft, E. M. Johnson, P. M. Gannett, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767-6774.

Bien que cette méthode soit applicable à plusieurs nucléosides (pyrimidines ou purines, 2'-hydroxy ou 2'-désoxy), la vitesse de la réaction varie en fonction du substrat. Shaughnessy et coll. ont publié une étude traitant de ce sujet en 2005 montrant que les dérivés halogénés de la guanosine réagissent plus lentement que les analogues de l'adénosine ou de l'uridine.⁷⁸

En 2007 plusieurs publications rapportent l'utilisation de ce mélange pour synthétiser des pyrimidines fonctionnalisées *via* la réaction de Suzuki. Mizuta et *al.* ont fait réagir la 5-iodo-2'-désoxycytidine avec le *N*-Boc-indole-2-borate. Après le couplage croisé de type Suzuki, une cyclisation intramoléculaire spontanée est réalisée pour conduire à l'analogue nucléosidique polycyclique.⁷⁹ (Figure 17)

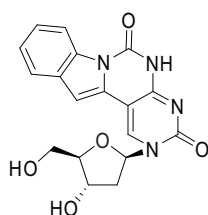


Figure 17 : Produit de couplage après cyclisation intramoléculaire.

En 2007, Hocek et coll. ont aussi utilisé ce mélange pour réaliser la réaction de Suzuki sur des purines et des pyrimidines. On peut notamment citer la fonctionnalisation d'une 2'-désoxyuridine par un dérivé de la phénylalanine.⁸⁰ Pour mettre en œuvre cette réaction, l'acide boronique correspondant a été synthétisé à partir de la phénylalanine. Puis ce dernier a conduit, en présence de la 5-iodo-2'-désoxyuridine, à la molécule cible avec un rendement de 78 %. (Schéma 25)

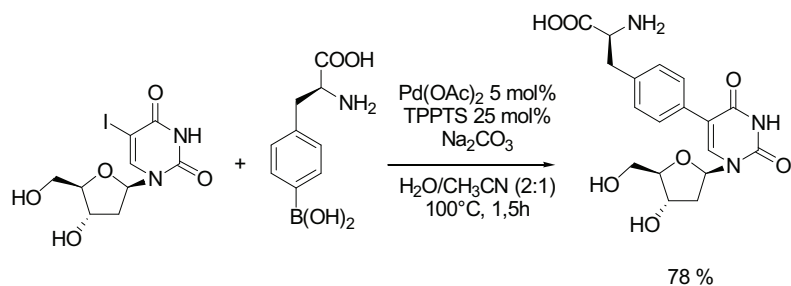


Schéma 25 : Synthèse d'une uridine fonctionnalisée par la phénylalanine.

⁷⁸ E. C. Western, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6378-6388.

⁷⁹ E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6877-6880.

⁸⁰ P. Čapek, H. Cahová, R. Pohl, M. Hocek, C. Gloeckner, A. Marx, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6196-6203.

Wagenknecht a décrit en 2008 la synthèse de la 5-(4-formylphényl)-2'-désoxyuridine à partir du composé iodé à 80 °C avec un rendement de 76 %. Le catalyseur au palladium choisi est le Pd(dppf)₂Cl₂. Le produit a été obtenu avec un rendement de 76 %.⁸¹ Le but de cette synthèse était de fonctionnaliser l'uridine par un groupement chromophore : le 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène (BODIPY) pour une utilisation comme sonde fluorescente. (Schéma 26)

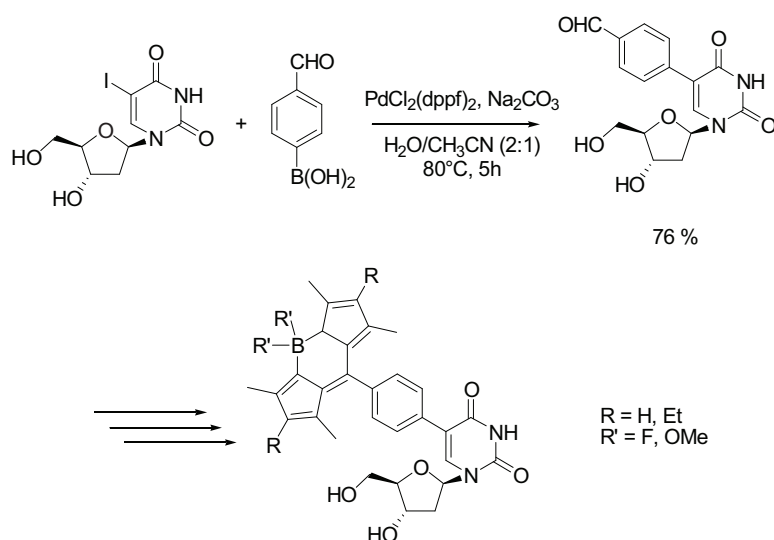


Schéma 26 : Fonctionnalisation de l'uridine par le groupement BODIPY.

Hocek et coll. ont décrit récemment la fonctionnalisation de la 2'-désoxyuridine en position 5 en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/TPPTS (5 mol% (Pd:L = 1:2,5)) et de Cs₂CO₃ dans le mélange eau/acétonitrile (2:1) à 80 °C. Différents biaryles ont été obtenus avec des rendements compris entre 59 % et 71 %. Ces molécules seront ensuite utilisées comme sondes fluorescentes.⁸² (Schéma 27)

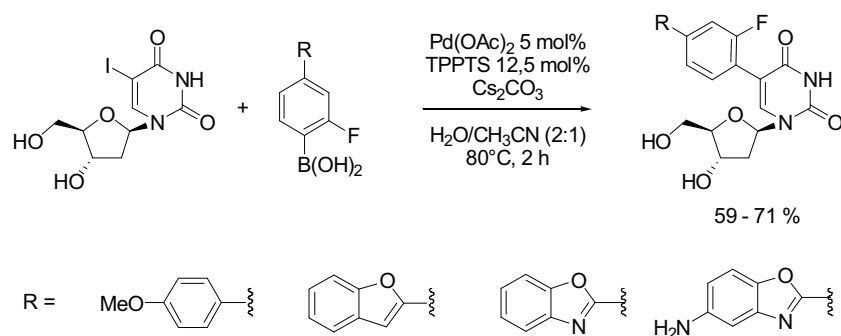


Schéma 27 : Synthèse de sondes fluorescentes fluorées.

⁸¹ T. Ehrenschwender, H.-A. Wagenknecht, *Synthesis* **2008**, 22, 3657,3662.

⁸² J. Riedl, R. Pohl, L. Rulišek, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1026-1044.

Selon un protocole similaire, l'utilisation d'analogues nucléosidiques et nucléotidiques a également été rapportée par les auteurs.^{83,84} (Figure 18)

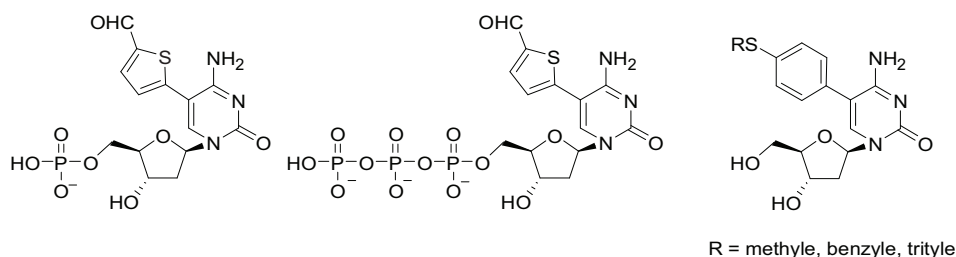


Figure 18 : Analogues nucléosidiques et nucléotidiques.

A ce jour, la méthode consistant à utiliser un mélange d'eau et d'acétonitrile comme solvant en présence d'un catalyseur au palladium (II) et de TPPTS est la méthode la plus employée pour fonctionnaliser les nucléosides pyrimidiques en position 5 par des groupements aromatiques.

Utilisation d'un mélange MeOH/H₂O

En 2005, Saito et coll. décrivent la synthèse de la 5-(4-formylphényl)-2'-désoxyuridine dans un mélange eau/méthanol en présence de Pd(OAc)₂ et de NaOH.⁸⁵ (Schéma 28)

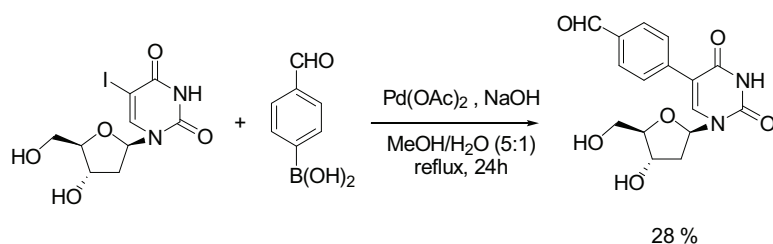


Schéma 28 : Synthèse de la 5-(4-formyl-phényl)-2'-désoxyuridine.

Dans ce cas, le rendement en produit de couplage est plus faible que dans les conditions décrites par Wagenknecht (28 % vs 76 %). (cf Schéma 26)

⁸³ V. Raindlová, R. Pohl, M. Šanda, M. Hocek, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1064-1066.

⁸⁴ H. Macičková-Cahová, R. Pohl, P. Horáková, L. Havran, J. Špaček, M. Fojta, M. Hocek, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 5833-5841.

⁸⁵ A. Okamoto, T. Inasaki, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 791-795.

Utilisation d'un mélange THF/H₂O/MeOH

En 2003, Wagenknecht et coll. ont rapporté la synthèse d'analogues nucléosidiques de la 2'-désoxycytidine par un groupement pyrène dans un mélange THF/eau/méthanol (2:1:2) au reflux. Le degré d'oxydation du palladium utilisé est Pd(0) et la présence de ligand n'est donc pas nécessaire.²⁹ Le rendement du couplage est faible comparé à celui obtenu dans le THF anhydre au reflux (21 % vs 49 %). Néanmoins les étapes de protection/déprotection ont été évitées. (Schéma 29)

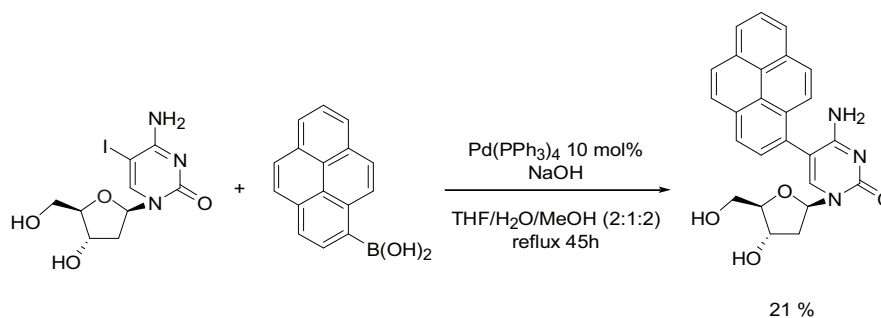


Schéma 29 : Synthèse de la 5-(1-pyrènyl)-2'-désoxycytidine en présence d'eau.

La synthèse de la molécule cible à partir de la 5-iodo-2'-désoxyuridine a également été rapportée par ces auteurs selon un protocole identique. Dans ce cas le rendement est de 79 %, ce qui est notablement dû à l'absence de groupement amino en position 4.^{86,87} (Schéma 30)

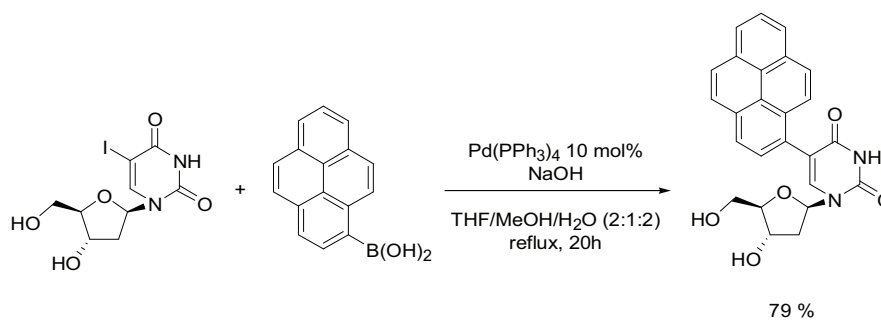


Schéma 30 : Synthèse de la 5-(1-pyrènyl)-2'-désoxyuridine en présence d'eau.

⁸⁶ N. Amann, H.-A. Wagenknecht, *Synlett* **2002**, 33, 687-691.

⁸⁷ N. Amann, E. Pandurski, T. Fiebig, H.-A. Wagenknecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2978-2980.

En 2005, Wagenknecht adaptera cette méthode pour synthétiser un nouvel analogue nucléosidique fluorescent fonctionnalisé par une phénothiazine en position 5 d'un dérivé de l'uridine par activation de PdCl₂(dppf) en présence de NaOH. La molécule cible est obtenue avec un rendement de 34 % après 44 heures de réaction au reflux.⁸⁸ (Schéma 31)

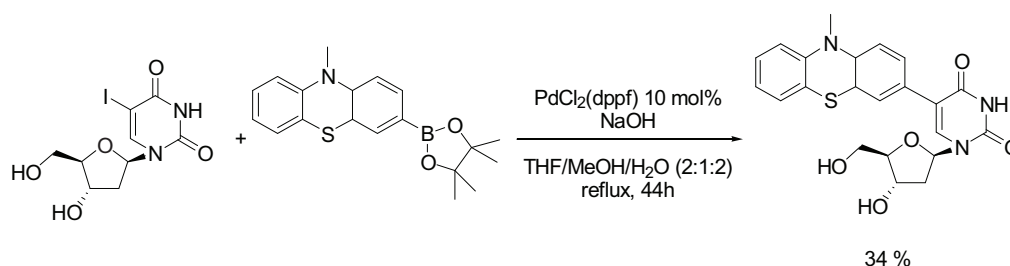


Schéma 31 : Synthèse de la 5-(10-méthyl-phénothiazin-3-yl)-2'-désoxyuridine.

En 2009, Gothelf et coll. ont utilisé une méthode similaire à celle de Wagenknecht (THF/MeOH/eau 20:15:12 vs THF/MeOH/eau 2:1:2) pour fonctionnaliser des analogues de la 2'-désoxyuridine avec une anthraquinone.⁸⁹ Dans ce cas, la présence de solvant organique tels que le THF et le méthanol et de l'eau au reflux du mélange permet de solubiliser correctement l'ester boronique et le nucléoside. (Schéma 32)

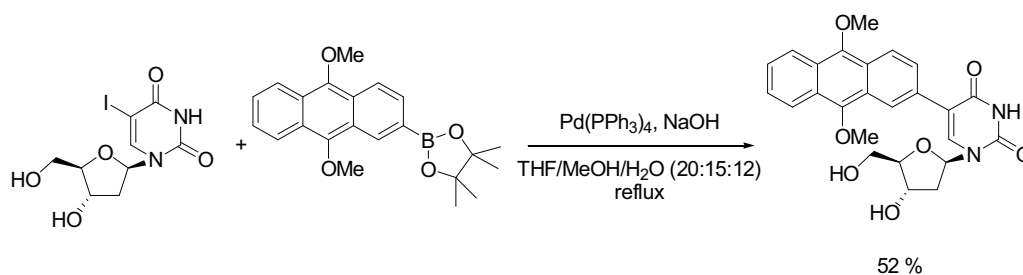


Schéma 32 : Synthèse de la 5-antraquinone-2'-désoxyuridine.

⁸⁸ C. Wagner, H.-A. Wagenknecht, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1871-1876.

⁸⁹ M. F. Jacobsen, E. E. Ferapontova, K. V. Gothelf, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 905-908.

Synthèse supportée

Le couplage croisé de type Suzuki à partir d'un analogue nucléosidique dans un mélange eau/cosolvant organique a été utilisé en chimie supportée. Le dérivé nucléosidique est greffé à une résine (du polystyrène) *via* un espaceur.^{90,91} Le groupement hydroxyle en position 3' de l'uridine est protégé par un acétate puis le composé est halogéné en position 5. Ensuite la réaction de Suzuki a lieu. L'étude méthodologique a été mise au point avec l'acide 4-méthoxyphényle boronique. (Schéma 33)

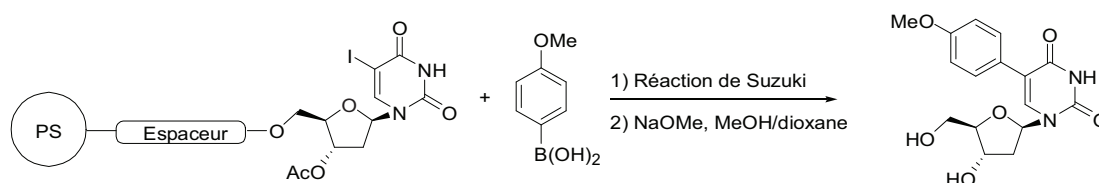


Schéma 33 : Synthèse supportée de la 5-(4-méthoxyphényl)-2'-désoxyuridine.

Après une étude méthodologique faisant varier la nature du solvant (dioxane/eau et DME/eau) ainsi que la nature de la source de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), les conditions optimisées sont les suivantes : (Schéma 34)

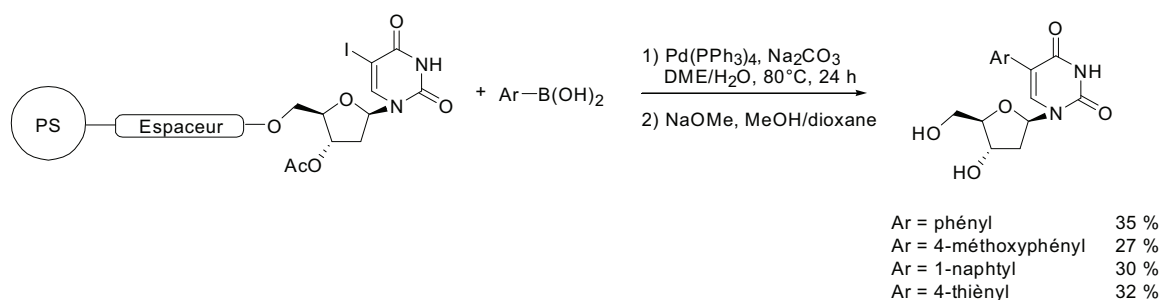


Schéma 34 : Synthèse supportée de 5-aryl-2'-désoxyuridines.

Cette étude méthodologique fait appel à la catalyse hétérogène par greffage du substrat nucléosidique sur un support polymérique. Après déprotection des hydroxyles primaire en position 5' et secondaire en position 3', les dérivés nucléosidiques sont obtenus avec des rendements compris entre 27 % et 35 % sur cinq étapes.

⁹⁰ V. Aucagne, S. Berteina-Raboin, P. Guenot, L. A. Agrofoglio, *J. Comb. Chem* **2004**, *6*, 717-723.

⁹¹ S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, L. A. Agrofoglio, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1395-1398.

b. Réaction de Suzuki dans l'eau pure

La réaction de Suzuki peut être réalisée sur des nucléosides en milieu aqueux mais rares sont les travaux publiés utilisant l'eau pure comme solvant. Parmi ces derniers, le couplage de type Suzuki sur les analogues nucléosidiques de type purique sont plus décrits que ceux de type pyrimidique.^{77,92,93}

Le premier article proposant ce type de réaction a été écrit par Williams et coll. en 2003.⁹⁴ A titre d'exemple, le palladium Pd(PPh₃)₄ est greffé sur des billes de verre recouvertes d'une couche de silice apolaire. Ce palladium permet donc le développement de la catalyse hétérogène et un recyclage plus aisé du catalyseur. A partir de la 5-iodouridine, la 5-(4-formylphényl)-uridine est obtenue avec un rendement de 28%. (Schéma 35)

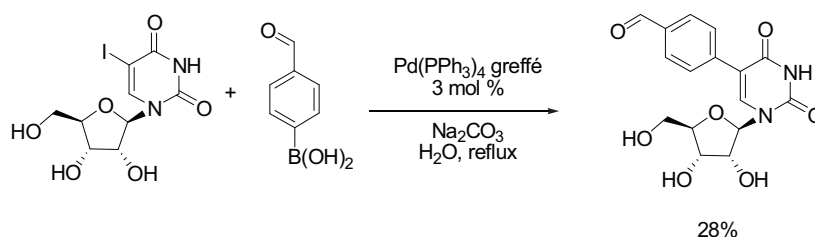


Schéma 35 : Synthèse de la 5-(4-formylphényl)-uridine dans l'eau.

En 2008, Wagner et coll. ont décrit la synthèse de 5-aryluridines phosphorilées en position 5' (ou non) à partir du dérivé 5-bromo correspondant.⁹⁵ Le système catalytique utilisé est le couple Na₂PdCl₄ (1 mol%)/TPPTS (2,5 mol%). Les rendements sont compris entre 26 % et 85 %. Il est à noter que cette méthode avait déjà été rapportée par Wagner et coll. à partir d'analogues de purines.^{92,93} (Schéma 36)

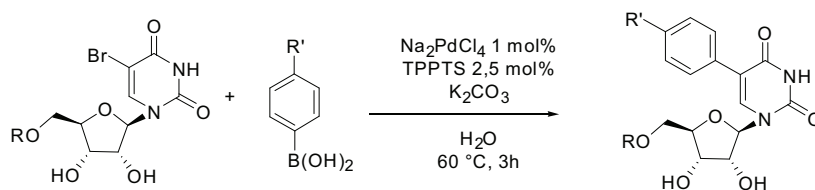


Schéma 36 : Synthèse d'analogues de la 5-phényluridine dans l'eau pure.

⁹² A. Collier, G. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4526-4532.

⁹³ A. Collier, G. K. Wagner, *Chem. Commun.* **2008**, 178-180.

⁹⁴ K. M. Lawson Daku, R. F. Newton, S. P. Pearce, J. Vile, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5095-5098.

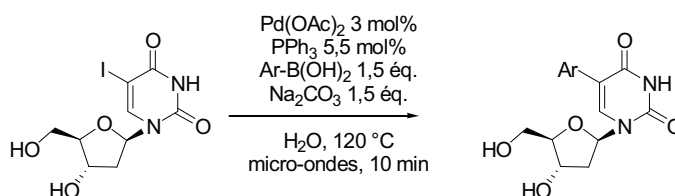
⁹⁵ T. Pesnot, G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2884-2891.

Les rendements obtenus sont détaillés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 1)

Tableau 1 : Synthèse d'analogues de l'uridine dans l'eau pure.

entrée	R	R'	rendement (%)
1	H	H	45
2	H	Cl	46
3	H	CH ₃	43
4	PO ₃ H ⁻	H	57
5	PO ₃ H ⁻	Cl	85
6	PO ₃ H ⁻	CH ₃	26

Très récemment Berteina-Raboin et coll. ont rapporté la synthèse d'analogues de la 2'-désoxyuridine dans l'eau pure *via* la réaction de Suzuki. La méthode développée utilise l'activation par irradiation micro-ondes afin de synthétiser divers analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine.⁹⁶ (Schéma 37)



Ar = phényl	70 %
Ar = 4-méthoxyphényl	75 %
Ar = 4-acétylphényl	72 %
Ar = 4-formylphényl	79 %
Ar = 4-fluorophényl	74 %
Ar = 4-nitrophényl	68 %
Ar = 3-cyanophényl	70 %
Ar = 2-fluoro-3-méthoxyphényl	53 %
Ar = 4-vinylphényl	30 %
Ar = furan-3-yl	67 %
Ar = thiophène-3-yl	81 %
Ar = furan-2-yl	44 %

Schéma 37 : Synthèse d'analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine par activation micro-ondes.

⁹⁶ N. Fresneau, M.-A. Hiebel, L. A. Agrofoglio, S. Berteina-Raboin, *Molecules*, **2012**, *17*, 14409-14417.

Cet état de l'Art nous a permis de constater que la majorité des réactions de Suzuki sur la position 5 de l'uridine est très généralement réalisée en présence d'eau et d'un co-solvant organique. L'utilisation d'un mélange d'eau et d'acétonitrile dans diverses proportions est souvent rapportée. Cela s'explique notamment pour une meilleure solubilité des composés organiques, dans les solvants organiques d'une part et des nucléosides déprotégés et des bases inorganiques dans l'eau d'autre part. L'eau peut aussi être utilisée seule comme solvant mais les articles traitant de ce type de conditions sont beaucoup plus rares.

Nous allons maintenant rappeler les différentes méthodes décrites dans la littérature permettant de synthétiser des dérivés de type 5-phényluridine et 5-phényl-2'-désoxyuridine. C'est cette étude bibliographique plus ciblée qui a servi de base à l'étude méthodologique qui est décrite dans la partie résultats et discussions.

2. Récapitulatif des méthodologies permettant d'obtenir des composés de type 5-phényluridine et 5-phényl-2'-désoxyuridine et choix des conditions de départ.

Trois études méthodologiques étudiant le couplage de type Suzuki entre l'acide phénylboronique et la 5-iodo-2'-désoxyuridine ont été publiées en 2012 et 2013 pendant mes travaux de thèse.^{97,98,99} Ces articles sont en annexe à la fin de ce manuscrit.

Ces études feront l'objet d'une discussion dans la partie résultats et discussions.

Comme nous l'avons vu précédemment, nous avons tout d'abord effectué une recherche bibliographique traitant des réactions de couplages de Suzuki en position 5 des composés de type 5-aryluridine et 5-aryl-2'-désoxyuridine. Ceci fait, nous avons restreint cette étude aux réactions de couplage entre l'acide phénylboronique et un dérivé de type 5-halogéno-2'-désoxyuridine en milieu aqueux.

L'acide phénylboronique présente plusieurs avantages lors de la mise en place d'une étude méthodologique. Tout d'abord, ce produit est commercial et bon marché, toutes proportions gardées. De plus, ce composé ne comporte pas de groupements fonctionnels activant/désactivant dont la présence pourrait induire des problèmes de dégradations ou encore jouer sur la cinétique de la réaction (encombrement stérique, phénomènes électroniques, etc).

⁹⁷ G. Sartori, G. Enderlin, G. Hervé, C. Len, *Synthesis* **2012**, *44*, 767-772.

⁹⁸ G. Sartori, G. Hervé, G. Enderlin, C. Len, *Synthesis* **2013**, *45*, 330-333.

⁹⁹ S. Gallagher-Duval, G. Hervé, G. Sartori, G. Enderlin, C. Len, *N. J. Chem.* DOI: 10.1039/c3nj00174a.

Le tableau suivant récapitule les réactions utilisant l'acide phénylboronique et des substrats de type 5-halogénouridine (5-iodouridine et 5-bromouridine) et 5-iodo-2'-désoxyuridine. Ces réactions sont toutes réalisées en milieu aqueux. (Tableau 2)

Tableau 2 : Récapitulatif des méthodes de synthèse des 5-phényluridine et 5-phényl-2'-désoxyuridine en milieu aqueux.

entrées	auteurs (réf.)	produit de départ	système catalytique	solvant	température (°C)	temps (h)	rendement (%)
1	Shaughnessy ⁷⁷	5IdU	Pd(OAc) ₂ /TPPTS 2,7 mol % (1:2,5)	H ₂ O/CH ₃ CN (2:1)	80	2-4	83
2	Fischer ⁷⁶	5IU	Pd(OAc) ₂ /TPPTS 5 mol % (1:5)	H ₂ O/CH ₃ CN (1:2)	reflux	3	50
3	Agrofoglio ^{90,91}	5IdU supportée	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	H ₂ O/DME	80	24	35 (5 étapes)
4	Wagner ⁹⁵	5BrU	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS 1 mol % (1:2,5)	H ₂ O	60	3	45

Les modes opératoires présentés ci-dessus présentent l'avantage d'utiliser de l'eau comme solvant pour former des analogues nucléosidiques *via* la réaction de Suzuki.

La méthode développée par Shaughnessy et coll. (entrée 1) permet l'obtention de la 5-phényl-2'-désoxyuridine avec un rendement de 83%. Cependant, il est à noter que cette réaction est réalisée en présence d'acétonitrile comme co-solvant.

La méthodologie décrite par Fisher et coll. (entrée 2), bien qu'utilisant l'acétonitrile et un système catalytique similaire à la méthode décrite par Shaughnessy, n'a pas été retenue car elle présente des rendements assez faibles. La réaction décrite par Agrofoglio et coll. (entrée 3) utilise les principes de protection-déprotection et de réaction supportée (non compatibles avec les 12 principes de la Chimie Verte).

Ensuite, la méthode décrite par Wagner et coll. (entrée 4) permet l'obtention de la 5-phényluridine avec un rendement de 45 % et présente l'avantage d'utiliser l'eau pure comme seul solvant. Cette méthode ainsi que celle de Shaughnessy serviront de base à l'étude méthodologique décrite dans la partie Résultats et Discussions (Chapitre 1).

V. Conclusion

Les nucléosides occupent une place importante dans la chimie médicinale, notamment dans les traitements de type antiviral et antitumoral. Ces molécules peuvent aussi jouer un rôle prépondérant en imagerie optique sous la forme de sondes fluorescentes.

Parmi ces molécules d'intérêt, on trouve notamment les analogues nucléos(t)idiques fonctionnalisés par des groupements aromatiques. La synthèse de ces derniers *via* la réaction de Suzuki-Miyaura est largement décrite dans la littérature. Cette réaction organo-palladée ne nécessite pas l'utilisation de composés très polluants et toxiques de type stannylique ou zincique utilisés respectivement lors des réactions de Stille ou Negishi. Cependant, elle est la plupart du temps réalisée dans un solvant organique pur ou un mélange aqueux.

Les concepts de Chimie Verte et du Développement Durable sont de plus en plus souvent incorporés aux différentes thématiques de recherche. Dans notre cas, le fait d'utiliser l'eau comme seul solvant plutôt que des solvants organiques pourrait présenter de nombreux avantages : elle est non toxique, peut solubiliser un substrat non protégé, etc... Cependant, rares sont les articles présentant ce type de couplage sur les nucléosides dans un milieu purement aqueux.

Nous nous sommes appuyés sur les résultats décrits par Wagner et coll.⁹⁵ et Shaughnessy et coll.⁷⁷ afin de mettre au point une réaction type permettant de synthétiser des analogues nucléosidiques aromatiques en utilisant l'eau pure comme solvant.

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre 1 : Synthèse de 5-aryluridines et 5-aryl-2'-désoxyuridines dans l'eau *via* la réaction de Suzuki.

I. Introduction

1. Contexte

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, un intérêt particulièrement grand est porté à la modification des nucléosides, en raison du rôle central que ces composés ont dans les organismes vivants. La recherche d'analogues nucléosidiques a conduit à la découverte de nombreuses molécules présentant des propriétés biologiques intéressantes. Ils sont utilisés comme médicaments, comme outils pour le diagnostic ou pour l'étude de mécanismes biologiques, par exemple comme sondes fluorescentes.

Parmi les méthodes de synthèse d'analogues nucléosidiques, le couplage C-C a été largement exploré, tant pour la modification des bases puriques que pyrimidiques. Le couplage de Stille, bien que conduisant aux molécules cibles avec des rendements satisfaisants, nécessite l'usage et la préparation de dérivés stannyliques très toxiques ainsi que des conditions réactionnelles contraignantes. Pour ces raisons, la réaction de Suzuki-Miyaura se substitue de plus en plus souvent à celle de Stille. Elle est adaptable, moins toxique et tout aussi efficace. Elle est désormais majoritairement utilisée dans les stratégies de synthèse. C'est elle que nous avons choisi d'adapter et d'appliquer dans cette thèse.

De nos jours, la recherche de réactions ayant le plus faible impact possible sur l'environnement prend un essor considérable et s'impose comme une nécessité au développement durable. C'est la chimie dite « verte ». C'est avec l'exigence de répondre à ces critères que nous avons recherché des méthodes applicables à la synthèse de nucléosides modifiés. Dans l'optique de la Chimie Verte et du Développement Durable, l'économie d'atomes et d'étapes, la recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse, l'utilisation de procédés catalytiques ont été développés. Pour ce faire, nous nous sommes imposé comme objectifs de mener nos réactions dans l'eau pure, de travailler à partir de substrats de départ non protégés et de développer une synthèse catalytique.

Etant donné l'intérêt et les applications inhérentes aux dérivés des bases pyrimidiques et particulièrement de l'uridine ou 2'-déoxyuridine modifiées en position 5, c'est naturellement vers ces composés de départ que nous nous sommes tournés. Pour des questions de réactivité lors de la réaction de Suzuki-Miyaura, c'est leur dérivé iodé qui a été choisi. Fait remarquable, la 5-iodouridine et son analogue 2'-désoxy sont solubles dans l'eau ce qui permet d'éviter les deux étapes de protection/déprotection classiquement réalisées en synthèse nucléosidique, et d'être en accord avec

les principes de la chimie verte. Concernant la catalyse au palladium, des ligands hydrosolubles semblent nécessaires. Nous avons utilisé le triphénylphosphinetrisulfonate de sodium (TPPTS) commercialement disponible. Pour éviter tout phénomène d'oxydation du ligand ou du palladium, toutes nos solutions aqueuses ont été préalablement saturées à l'azote.

2. Rappels bibliographiques et premiers essais

Comme nous l'avons vu dans le tableau récapitulatif concernant les méthodes de synthèse des analogues de type 5-phényluridine et 5-phényl-2'-désoxyuridine (partie bibliographique, p 55, Tableau 2), la méthode de Suzuki-Miyaura a montré des résultats intéressants dans l'eau en tant que solvant ou co-solvant. Parmi les articles traitant de cette réaction, les articles de Wagner et coll.⁹⁵ et Shaughnessy et coll.⁷⁷ sont particulièrement pertinents.

Pour mémoire, la méthode développée par Wagner permet l'obtention de la 5-phényluridine à partir de la 5-bromouridine dans l'eau pure. Le rendement de réaction est assez faible (45 %). Cette réaction a été réalisée au laboratoire en remplaçant le substrat par de la 5-iodouridine (**1**). Bien que nous ayons utilisé un substrat potentiellement plus réactif, la 5-phényluridine (**2**) a été obtenue avec un rendement de seulement 36 %. Ce résultat peut s'expliquer par une méthode de purification qui n'était pas encore optimisée au début de cette thèse. (Schéma 38)

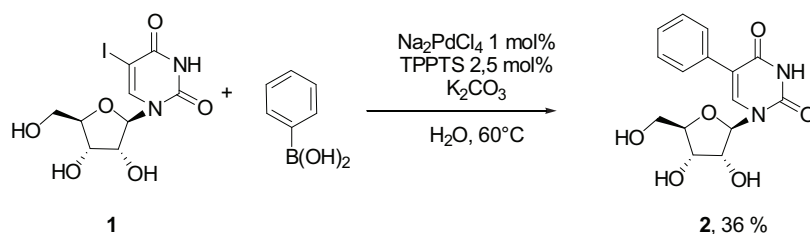


Schéma 38 : Synthèse de la 5-phényluridine *via* la méthode de Wagner.

La méthode de Shaughnessy et coll. permet, quant à elle, l'obtention de la 5-phényl-2'-désoxyuridine, à partir de la 5-iodo-2'-désoxyuridine, avec un rendement de 83%. Cependant, cette réaction est réalisée en présence d'acétonitrile comme co-solvant. Ce co-solvant est généralement utilisé afin de pallier la faible solubilité dans l'eau de certains acides arylboroniques.^{74,80,82} L'acide phénylboronique étant soluble dans l'eau, nous avons donc décidé de tester cette réaction dans l'eau pure.

Deux réactions tests ont alors été réalisées :

- dans le premier cas l'acétonitrile a tout simplement été retiré du mode opératoire, sans compensation volumique (concentration différente),
- dans le second cas, le volume d'acétonitrile a été remplacé par une quantité équivalente d'eau (concentration identique). (Schéma 39)

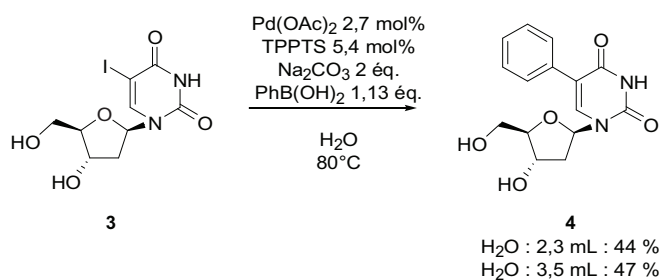


Schéma 39 : Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine *via* la méthode de Shaughnessy dans l'eau pure.

Il s'avère que le rendement est légèrement supérieur dans un milieu plus dilué. Ces conditions expérimentales permettent d'obtenir le produit final (**4**) avec des rendements de 44 - 47 %, plus faibles que celui de Shaughnessy (83 %) mais encourageants. De plus, les dérivés de type 2'-désoxyuridine étant plus aisés à purifier que leurs analogues hydroxylés, nous avons choisi cette réaction comme base de travail pour notre étude méthodologique.

II. Etude méthodologique pour la synthèse des 5-aryl-2'-désoxyuridines et 5-aryluridines

1. Optimisation de la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine

Une optimisation de la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) au départ de la 5-iodo-2'-désoxyuridine (**3**) a été entreprise dans l'eau pure. Dans cette optique, l'influence de différents paramètres, tels que la quantité d'acide boronique, la nature et la quantité du système catalytique (source palladée et ligand), la nature de la base et la température de réaction, a été étudiée. Dans le cadre de cette étude, l'avancement des réactions de couplage est suivi par HPLC et les synthèses sont arrêtées lorsque la conversion du produit de départ est totale.

a. Variation de la quantité d'acide boronique

De manière générale, la quantité d'acide boronique utilisée lors des couplages de Suzuki sur les nucléosides varie entre 1,1 et 1,5 éq. Nous avons donc décidé de commencer par étudier l'influence de la quantité d'acide boronique sur l'évolution du rendement de couplage (

Figure 19) ainsi que la cinétique de réaction.

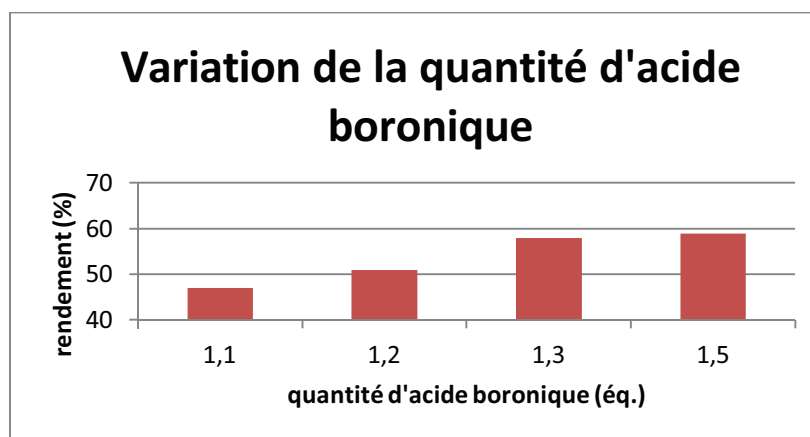


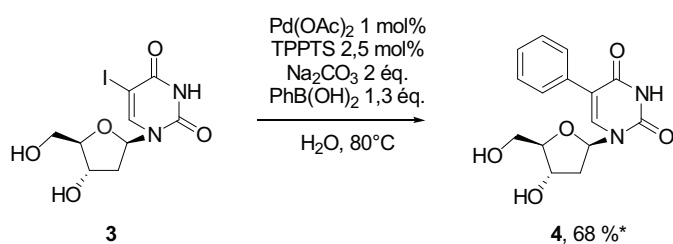
Figure 19 : Rendement de la réaction en fonction de la quantité d'acide boronique.

Le temps de conversion pour 1,1 éq. est de 22 heures. Le fait d'augmenter légèrement la quantité d'acide boronique à 1,3 éq. et 1,5 éq. a permis l'obtention du produit de couplage en respectivement 2 heures et 1 heure. La différence de rendement n'étant pas significative entre ces deux proportions, nous avons décidé de fixer ce paramètre à 1,3 éq. Le rendement en produit de couplage isolé, initialement de 47 %, a été augmenté à 58 %.

b. Nature et quantité du système catalytique

- *Nature de la source de palladium*

De même que pour la quantité d'acide boronique, la littérature décrit une large gamme de systèmes catalytiques qui sont composés soit de Pd(0), soit de Pd(II) en présence de différents ligands, selon que le milieu réactionnel est purement organique ou aqueux. Nous avons décidé d'utiliser un système catalytique comprenant la quantité minimale en palladium décrite dans la littérature,⁹⁵ à savoir 1 mol% (0,01 éq.) en présence d'un ligand commercial, le TPPTS, suivant le *ratio* catalyseur/ligand (1:2,5). En théorie, un ratio de (1:2) devrait être suffisant, cependant la plupart des articles utilisent un excès de ligand pour contrer une éventuelle dégradation de ce dernier. (Schéma 40)

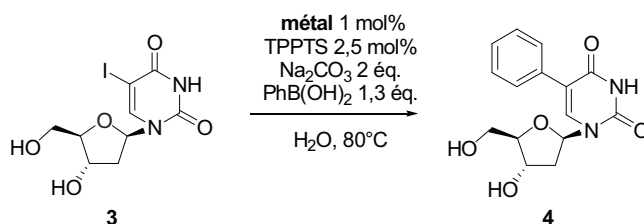


* : rendement (HPLC)

Schéma 40 : Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine.

Différents catalyseurs au palladium ont été étudiés. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau suivant. (Tableau 3)

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité de différents catalyseurs au palladium.



entr\u00e9e	catalyseur	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	Pd(OAc) ₂	4	68
2	PdI ₂	4	44 - 71
3	PdCl ₂	6	32 - 69
4	Na ₂ PdCl ₄	4	73
5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	21	55 ^a
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	21	36 ^a

^a : conversion incompl\u00e8te de la 5-iodo-2'-d\u00e9soxyuridine.

Parmi les diff\u00e9rents catalyseurs \u00e9tudi\u00e9s, quatre se sont r\u00e9v\u00e9l\u00e9s particuli\u00e8rement int\u00e9ressants : Pd(OAc)₂, PdI₂, PdCl₂ et Na₂PdCl₄ (Tableau 3, entr\u00e9es 1, 2, 3 et 4). En effet, ces sources de palladium nous ont permis d'obtenir le produit de couplage d\u00e9sir\u00e9 en 4 heures avec des rendements HPLC de l'ordre de 70 %. Il est cependant \u00e0 noter que l'utilisation de PdI₂ et PdCl₂ ne nous a pas permis d'obtenir de r\u00e9action reproductible. Nous avons d\u00e9cid\u00e9 de retenir le Na₂PdCl₄ comme source de Pd(II) qui pr\u00e9sente les avantages d'une grande efficacit\u00e9 et reproductibilit\u00e9, ainsi qu'une tr\u00e8s bonne solubilit\u00e9 dans l'eau, meilleure que celle observ\u00e9e pour le Pd(OAc)₂.

- *Quantité de ligand*

Une fois la nature du catalyseur choisie, nous nous sommes intéressés au *ratio* catalyseur/ligand. Nous avons remarqué la présence de palladium noirci en fin de réaction dans le milieu réactionnel. Il pouvait alors être envisagé que le TPPTS ne soit plus suffisamment présent dans le milieu pour stabiliser le système catalytique du fait d'une dégradation par oxydation. Nous avons donc décidé de doubler la quantité de TPPTS dans le milieu. (Schéma 41)

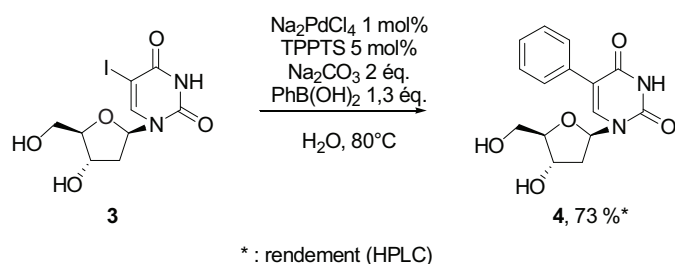


Schéma 41 : Etude du ratio catalyseur/ligand : (1:5).

Cette augmentation du ratio Pd/TPPTS n'a aucunement influencé le rendement en produit de couplage. De ce fait, nous garderons les proportions suivantes dans notre étude méthodologique : (Pd(II)/TPPTS) : (1:2,5).

Forts de ce *ratio*, nous avons entrepris de baisser la quantité de palladium, et donc de ligand, dans le milieu réactionnel. (Tableau 4)

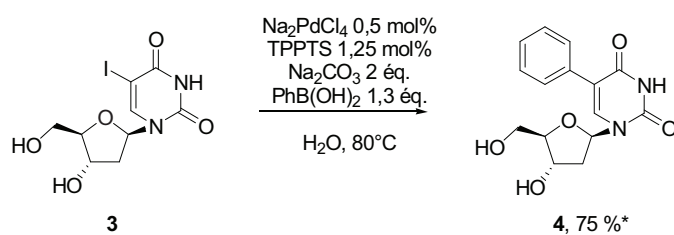
Tableau 4 : Détermination de la quantité optimale de Na_2PdCl_4 à utiliser.

entrée	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	1	4	73
2	0,5	4	75
3	0,1	27	50 ^a

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Nous avons alors remarqué que l'utilisation de seulement 0,5 mol% (0,005 éq.) de catalyseur permet d'obtenir le produit de couplage dans les mêmes conditions de temps et de rendement que précédemment (Tableau 4, entrée 2). Il est à noter que la présence de 0,1 mol% (0,001 éq.) de catalyseur ne permet pas d'avoir une conversion complète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine (Tableau 4, entrée 3).

A ce stade de notre étude, le système catalytique permet d'obtenir le produit de couplage avec 75 % de rendement en 4 h dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessous. (Schéma 42)



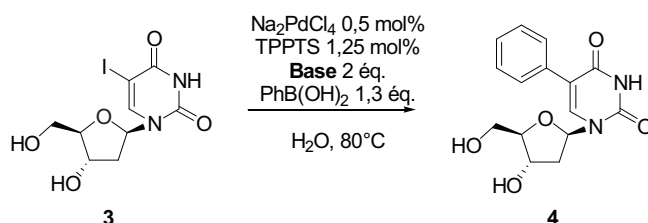
* : rendement (HPLC)

Schéma 42 : Optimisation du système catalytique.

c. *Variation de la nature de la base*

Comme l'ont démontré différentes études, la nature et la quantité de la base peuvent également grandement influencer l'évolution de la réaction de Suzuki. (Tableau 5)

Tableau 5 : Variation de la nature de la base



entrée	base	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	Na_2CO_3	4	75
2	K_2CO_3	2	72
3	Cs_2CO_3	2	71
4	CsF	4	69 ^a
5	K_3PO_4	2	77
6	NaOH	2	62
7	KOH	2	84
8	Et_3N	2	84

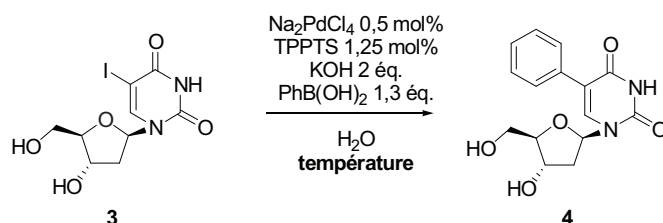
^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Parmi les bases que nous avons testées, deux ont permis d'améliorer nettement l'efficacité de la réaction. En effet, lors de l'utilisation de l'hydroxyde de potassium et de triéthylamine, nous avons divisé par deux le temps de réaction tout en augmentant de 10 % le rendement en produit de couplage (Tableau 5, entrées 7 et 8). Nous avons décidé de garder le KOH dans le cadre de cette étude en raison de sa faible toxicité.

d. Variation de la température

La température de réaction du milieu réactionnel est de 80 °C. Toujours dans le but d'optimiser notre réaction test, nous avons d'une part augmenté la température jusqu'au reflux de l'eau et d'autre part nous l'avons diminuée jusqu'à 40 °C. (Tableau 6)

Tableau 6 : Variation de la température de réaction.



entrée	température (°C)	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	100	0,25	83
2	80	2	84
3	60	7	79
4	40	23	33 ^a

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Le fait de diminuer la température peut présenter l'avantage d'utiliser moins d'énergie pour arriver à l'obtention du produit de couplage. Cependant, cette alternative n'a pas été retenue car le rendement est fortement diminué et la conversion totale du produit de départ n'est pas atteinte après 23 heures de réaction (Tableau 6, entrée 4). En revanche, quand le couplage a été effectué à 100 °C, le temps de réaction est fortement diminué, ce qui permet une obtention rapide du composé tout en maintenant un très bon rendement.

A 100 °C la cinétique de la réaction est accrue, il devrait donc être possible de diminuer la quantité de catalyseur nécessaire à la conversion du produit de départ. Une étude similaire a donc été réalisée en comparant l'efficacité de la méthode à des températures de 80 °C et 100 °C en présence de respectivement 0,5 mol% et de 0,1 mol% de catalyseur palladé (avec un ratio palladium/ligand (1:2,5)). (Tableau 7)

Tableau 7 : Variation de la température et diminution de la quantité de catalyseur.

entrée	température (°C)	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	100	0,5	0,25	83
2		0,1	0,25	85
3	80	0,5	2	84
4		0,1	4	82

Il ressort de cette étude qu'à 100 °C, il nous est possible d'abaisser à 0,1 mol% la quantité de palladium dans le milieu réactionnel. En effet, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 85 % en seulement 15 minutes (Tableau 7, entrée 2).

e. Etude sur la nécessité de l'anaérobie du milieu

Dans le protocole expérimental optimisé, le solvant est préalablement dégazé et le milieu réactionnel est anaérobique, car placé sous un flux d'azote pendant toute la durée de la réaction. Nous avons voulu vérifier la nécessité de ces précautions. La même réaction a donc été effectuée en condition aérobie. La conversion a été totale en 2 heures, contre 30 minutes dans les conditions anaérobiques. De plus, la 5-phényl-2'-désoxyuridine a été obtenue avec un rendement de 75 % contre 85 % dans les conditions optimisées.

On peut donc conclure que la présence d'air diminue le rendement de manière significative (10 %) et diminue aussi la vitesse de conversion. L'oxygène présent dans l'air provoque une oxydation du système catalytique et donc diminue son efficacité d'où un rendement plus faible et un temps de réaction plus long. Une étude par XPS du degré d'oxydation du palladium permettra de confirmer ce phénomène.

Pour conclure, une méthode de synthèse a été développée et optimisée permettant l'obtention de la 5-phényl-2'-désoxyuridine dans l'eau pure avec un rendement isolé de 80 % (85 % par HPLC) en utilisant, comparativement à ce qui est rapporté dans la littérature, une quantité très faible de palladium (0,1 mol%). (Schéma 43)

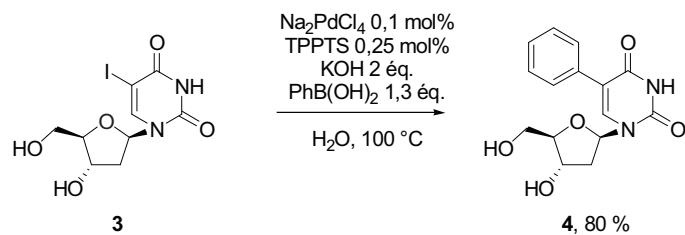


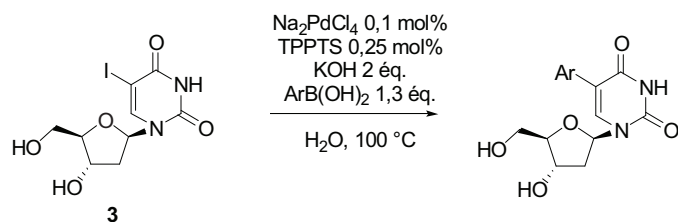
Schéma 43 : Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine optimisée : méthode **A**.

Cette méthode optimisée, notée méthode **A**, a par la suite été appliquée à d'autres acides aryles boroniques.

2. Application de la méthode optimisée à d'autres aryles boroniques

La réaction optimisée (méthode **A**) a été appliquée au couplage entre des analogues de l'acide phénylboronique et la 5-iodo-2'-désoxyuridine. La présence de fonctions de différentes natures, possédant des propriétés électroniques et stériques variées, est susceptible d'influencer la réactivité de l'acide boronique. Ces caractéristiques peuvent influencer sur la stabilité des intermédiaires réactionnels et celle du produit final. (Tableau 8)

Tableau 8 : Variation de la nature des acides boroniques avec la méthode optimisée.



entrée	Ar	produit	temps (h)	rendement (%)
1		4	0,25	80
2		5	1	78
3		6	6	66
4		7	1	70
5		8	4	84
6		9	0,5	26
7		10	24	36
8		11	24	36
9		12	5	77

Il est important de noter que les rendements affichés ci-dessus sont des rendements isolés. Bien qu'une méthode de purification par chromatographie sur gel de silice ait été optimisée pour la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**), certains composés, notamment les composés 4-acétyl, 4-formyl et 4-cyano (Tableau 8, entrées 4, 5 et 6) se sont avérés être plus difficiles à purifier. Les fonctions

présentes sur le groupement phényle avaient tendance à faire « traîner » le produit de couplage sur la silice. La quantité de produit pur obtenu est donc légèrement inférieure à la quantité de produit final présente dans le milieu réactionnel. Dans le cas du composé 4-cyano (Tableau 8, entrée 6) l'hypothèse d'une hydrolyse du groupement cyano a été envisagée. Cependant aucun produit permettant de confirmer cette hypothèse n'a pu être observé par spectrométrie de masse ou RMN.

Les composés substitués en position *para* du phényle par un groupement activant ont été obtenus avec de bons rendements (66 – 78 %) (Tableau 8, entrées 2, 3 et 9). La présence d'un hétéroatome d'oxygène entre le méthyle et le noyau aromatique provoque une chute de rendement de 12 % bien que le groupement soit activant. Le composé 5-(naphth-2-yl)-2'-désoxyuridine (**12**) a été obtenu avec un rendement de 77 % après 5 heures de réaction (Tableau 8, entrée 9). Ce mode opératoire fonctionne donc avec ce type de groupement aromatique. Remarquons que c'est à notre connaissance un analogue nucléosidique original.

La présence d'un groupement désactivant en position *para* du phényle ne semble pas nuire au couplage. En effet, les composés 5-(4-acétylphényle)-2'-désoxyuridine (**7**) et 5-(4-formylphényle)-2'-désoxyuridine (**8**) ont été isolés avec respectivement des rendements de 70 % et 84 %. (Tableau 8, entrées 4 et 5). Une exception est cependant à relever. Le produit fonctionnalisé par un groupement nitrile (Tableau 8, entrée 6) n'a, quant à lui, été obtenu qu'avec 26 % de rendement. La réaction se déroule en milieu basique, mais aucun produit résultant de l'hydrolyse de ce groupement n'a été mis en évidence.

Les composés présentant des groupements électro-attracteurs sont connus pour être moins nucléophiles. Dans ce cas, la réaction de transmétallation est ralentie. Ce type de composés est donc plus enclin à subir des réactions secondaires, telles les réactions d'homocouplage, de proto-déboronation. Cette faible réactivité des dérivés boroniques a pour conséquence une déshalogénéation du nucléoside de départ dans nos conditions. Nous avons dans le cas de l'acide 4-cyanophényl boronique isolé et caractérisé le produit **15** issu de la réaction d'homocouplage de l'acide boronique. (Schéma 44)

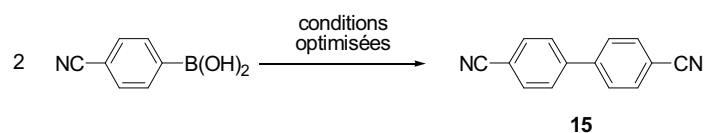


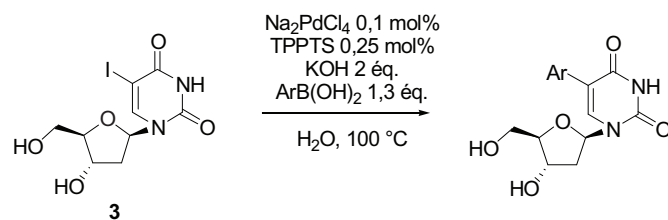
Schéma 44 : Réaction d'homocouplage de l'acide 4-cyano-phénylboronique.

Toutefois, grâce à cette réaction optimisée, les acides arylboroniques fonctionnalisés en *para* par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ont donné des rendements satisfaisants dans les deux cas.

En revanche, les acides boroniques présentant un encombrement stérique plus important, tels les 2-méthylphénylboronique et 2-méthoxyphénylboronique (Tableau 8, entrées 7 et 8) se sont avérés peu réactifs. La cinétique de réaction est beaucoup plus lente que celle qui a été observée pour les composés substitués en *para*. Dans nos mains, une partie du nucléoside de départ était toujours visible lors des suivis HPLC, même après 24 heures de réaction. L'encombrement stérique dû aux groupements fonctionnels présents sur l'acide phénylboronique est un facteur très important dans cette synthèse.

La synthèse des composés fonctionnalisés par des groupements de type acétyle (**13**) et formyle (**14**) en position *ortho* du phényl a été envisagée. De la même manière que pour les composés de type 2-méthylphényl-2'-désoxyuridine (**10**) et 2-méthoxyphényl-2'-désoxyuridine (**11**), la conversion du nucléoside de départ (**3**) est très lente. Ces réactions n'ont pas permis d'isoler les produits de couplage après un temps de réaction de 24 heures. Cela est probablement dû au fait que ces réactifs cumulent un fort encombrement stérique et des groupements électro-attracteurs défavorisant la réaction. Seul le produit de départ et la 2'-désoxyuridine (**16**) ont pu être isolés. (Tableau 9)

Tableau 9 : Variation de la nature des acides boroniques avec la méthode optimisée.



entrée	Ar	produit	temps (h)	rendement (%)
1		13	24	0
2		14	24	0

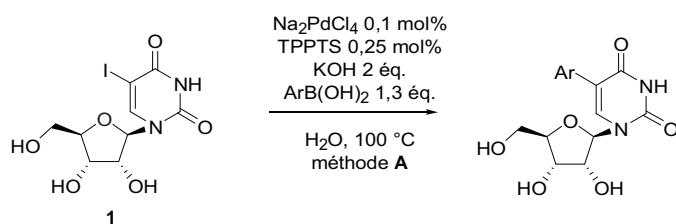
Au vu de ces résultats, nous avons développé une méthode optimisée de synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) (méthode **A**) qui est adaptable à la synthèse de nombreux analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine. Cependant l'efficacité de cette méthode est fortement diminuée lorsque le groupement phényl est substitué en position *ortho*. Ces groupements présentent un encombrement qui affecte la cinétique de la réaction et qui peut même inhiber cette dernière dans le cas des groupements formyle et acétyle.

Cette méthode a ensuite été appliquée à la synthèse de plusieurs analogues de type 5-aryluridine.

3. Application de la méthode optimisée aux analogues de l'uridine

La différence majeure entre la 2'-désoxyuridine et l'uridine est la présence ou non d'un groupement hydroxyle. Ce dernier engendre une hydro-solubilité différente et une purification du produit cible plus délicate. De plus, la conformation générale du nucléoside (Nord/Sud, syn/anti, +sc/ap/-sc) peut engendrer des réactivités différentes. La méthode **A**, optimisée pour la synthèse des composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine, a été appliquée à la synthèse des composés de type 5-aryluridine au départ de la 5-iodouridine (**1**). (Tableau 10)

Tableau 10 : Variation de la nature des acides boroniques avec la méthode optimisée.



entrée	Ar	produit	temps (h)	rendement (%)
1		2	0,5	52
2		17	3	95
3		18	4	66
4		19	24	28
5		20	24	0
6		21	24	0
7		22	7	43
8		23	22	27
9		24	4	80

Suite à ces résultats, nous pouvons constater que de nombreux analogues de l'uridine ont pu être synthétisés *via* la méthode A.

Deux observations sont notables :

- Tout d'abord, dans le cas de certains acides boroniques, la réaction s'est avérée beaucoup moins efficace avec ce substrat qu'elle ne l'était avec l'analogue 2'-désoxy. La 5-phényluridine (**2**) a été obtenue avec un rendement de 52 %, contre 80 % dans le cas de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) (Tableau 10, entrée 1). Ensuite, la 5-(4-acétylphényl)-uridine (**19**) n'a été obtenue qu'avec un rendement de 28 % contre 70 % dans le cas de l'analogue 2'-désoxy (Tableau 10, entrée 4). Enfin, contrairement au substrat 2'-désoxy, les composés 5-(4-formylphényl)-uridine (**20**) et 5-(4-cyanophényl)-uridine (**21**) n'ont pas pu être isolés (Tableau 10, entrées 5 et 6).

Les principales explications à ces faibles rendements sont, d'une part, la différence de réactivité du substrat de par sa conformation et, d'autre part, la perte d'une partie du produit de couplage lors de l'étape de purification. En effet, de manière générale la purification des produits comportant un groupement hydroxy en position 2' de la partie glycone s'est révélée plus difficile à réaliser que sur l'analogue de type 2'-désoxy. Cela est probablement dû à l'augmentation de la polarité de la molécule qui a tendance à « traîner » sur la colonne lors des purifications sur gel de silice.

- En ce qui concerne les autres molécules synthétisées, les réactivités des deux substrats sont similaires. L'encombrement stérique des groupements de type 2-méthylphényle et 2-méthoxyphényle entraîne une faible réactivité du réactif et des rendements modérés mais comparables en produit de couplage (Tableau 10, entrées 7 et 8).

On notera que le rendement peut même être supérieur pour l'analogue de type 2'-hydroxy. En effet, le produit de couplage 5-(4-méthylphényle)-uridine (**17**) est obtenu avec un rendement de 95 % tandis que son analogue 2'-désoxy l'était avec un rendement de 78 %. (Tableau 10, entrée 2).

Au vu de ces résultats, nous pouvons conclure que la méthode optimisée **A** peut être également efficace pour la synthèse d'analogues de la 5-phényluridine. Il est important de noter que la réactivité des composés ainsi que la facilité de purification dépendent grandement de la nature et de la position des groupements fonctionnels présents sur l'acide phénylboronique.

4. Conclusion

En accord avec les principes de la Chimie Verte et du Développement Durable, nous avons mis au point une méthode de synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) dans l'eau pure en utilisant une très faible quantité de palladium (0,1 mol%).

Cette méthode a ensuite été appliquée à plusieurs dérivés arylboroniques substitués par divers groupements électro-attracteurs, électro-donneurs ou encore présentant un certain encombrement stérique. Des analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine ont également été isolés avec des rendements satisfaisants à très bons, confirmant ainsi une bonne adaptabilité de notre méthode. L'obtention d'un dérivé naphthyle ouvre ainsi la voie à la synthèse d'analogues polyaromatiques, fréquemment employés comme luminophores ou chromophores dans les sondes fluorescentes.

Enfin, cette méthode a été étendue à la synthèse de plusieurs analogues de la 5-phényluridine avec cependant, la plupart du temps, une efficacité plus modérée que dans le cas des analogues de type 2'-désoxy. La conformation de la 5-iodouridine (**1**) et 5-iodo-2'-désoxyuridine (**3**) dans l'eau est à étudier. Dans cette optique, une étude, soit par RMN, soit par modélisation moléculaire en phase gaz ou en boîte à eau, pourrait permettre de déterminer la conformation privilégiée du nucléoside et donc de comprendre si la différence de réactivité est liée à une conformation particulière ou à une solubilité différente.

L'apport de la moitié aromatique en position 5 n'a pas permis de rendre le nucléoside suffisamment apolaire pour permettre son extraction par un solvant organique en fin de réaction. Le recyclage du catalyseur (Pd+Ligand) n'a donc pas été développé dans ces conditions optimisées. La mise au point d'une méthode de recyclage permettrait de limiter les problèmes dus à la pollution de l'eau par les produits (métaux) utilisés.

Nous nous sommes ensuite intéressés à un autre point relatif aux principes de la Chimie Verte : l'économie d'atome. Ce principe a été appliqué en diminuant de manière significative les quantités de catalyseurs. La littérature décrit plusieurs réactions de type Suzuki-Miyaura utilisant des catalyseurs au palladium de degré d'oxydation 2 (Pd(II)) sans utilisation d'un ligand.¹⁰⁰ Nous avons donc souhaité savoir si la présence du ligand TPPTS, utilisé pour réduire le Pd(II) en Pd(0) et améliorer la solubilité du catalyseur dans l'eau, était réellement indispensable.

¹⁰⁰ F. E. Goodson, T. I. Wallow, B. M. Novak, *Organic Syntheses*, **2004**, *10*, 501-507.

III. Mise au point d'une méthode alternative sans ligand

Nous avons mis au point une méthode de synthèse de composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine *via* la réaction de Suzuki dans l'eau pure en présence de 0,1 mol% de Na_2PdCl_4 et 0,25 mol% de TPPTS à 100 °C (méthode **A**). En nous appuyant sur le principe d'économie d'atome, nous avons tout d'abord cherché à évaluer la quantité minimale de catalyseur nécessaire à la réaction. Dans un deuxième temps ce même principe nous a amenés à vérifier la faisabilité du protocole en l'absence de ligand, ce qui permettrait de limiter d'une part le nombre de composés utilisés et d'autre part la formation de certains produits résultant de réactions secondaires. De plus, le ligand TPPTS est un composé commercial très onéreux. Dans le cas d'une réaction sans ligand, c'est à priori la base qui servira à réduire le Pd(II) en Pd(0).

1. Optimisation de la méthode avec l'acide phénylboronique

a. Etude préliminaire : méthode optimisée avec et sans TPPTS

La réaction optimisée pour la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) a donc été réalisée en l'absence du ligand. Afin d'avoir un élément de comparaison cohérent, les deux réactions avec et sans ligand ont été menées en parallèle. Il s'avère que dans les deux cas le produit de couplage a été obtenu avec des rendements identiques de 80 % en seulement 15 minutes à 100 °C. (Schéma 45)

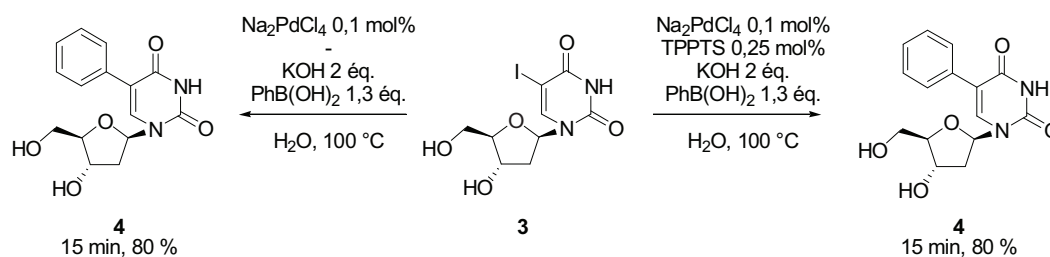


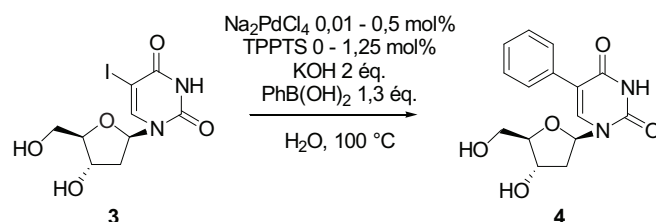
Schéma 45 : Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine avec et sans (TPPTS).

Ce résultat préliminaire nous démontre que, dans nos conditions de température et de système catalytique, la présence du ligand n'a de bénéfice ni sur le rendement en produit isolé, ni sur le temps de réaction. Théoriquement, il devrait donc être possible de préparer des analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine sans ajouter de TPPTS au milieu réactionnel, et d'ainsi faciliter la mise en œuvre de la réaction, de respecter davantage les principes de la Chimie Verte, et enfin de réduire les coûts de synthèse.

b. Comparaison des réactions avec et sans TPPTS – étude sur la quantité de catalyseur

Dans nos conditions optimisées (0,1 mol% de Na_2PdCl_4 , 2 éq. de KOH, dans l'eau à 100 °C), le ligand n'est pas nécessaire. Nous avons voulu vérifier s'il en est de même quelle que soit la quantité de palladium utilisée. Lorsque le ligand est utilisé, la proportion palladium/ligand (1:2,5) a toujours été respectée. (Tableau 11)

Tableau 11 : Etude comparative Avec/Sans TPPTS : 100 °C, variation de la quantité de catalyseur.



entrée	Na_2PdCl_4 (mol%)	TPPTS	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	0,1	AVEC	0,25	80
2		SANS	0,25	80
3	0,05	AVEC	0,5	84
4		SANS	0,5	86
5	0,02	AVEC	4	73
6		SANS	4	72
7	0,01	AVEC	24	60
8		SANS	24	58

Au travers de ces résultats, nous pouvons confirmer que pour une quantité de catalyseur donnée, la présence de ligand n'influe ni sur le temps nécessaire à la conversion totale du produit de départ, ni sur le rendement en produit de couplage. Les réactions les plus efficaces prennent place quand la quantité de palladium est comprise entre 0,1 mol% et 0,05 mol%. En effet, pour ces deux quantités de catalyseur, toutes les réactions sont terminées en une demi-heure maximum et le produit de couplage (**4**) est isolé avec de très bons rendements (supérieurs à 80 %) (Tableau 11,

entrées 1 à 4). Une quantité plus faible de palladium dans le milieu réactionnel a pour conséquences une augmentation du temps de conversion et une diminution du rendement en 5-phényl-2'-désoxyuridine. (Tableau 11, entrées 5 à 8). Néanmoins il est important de noter que l'absence de ligand n'a aucun effet inhibiteur, même à de si faibles quantités de catalyseur (0,02 et 0,01 mol%). Nous avons ensuite souhaité vérifier si l'absence de TPPTS à des températures réactionnelles plus faibles engendrait des variations de temps et des variations de rendement en nucléosides cibles.

c. Comparaison des réactions avec et sans TPPTS – variation de la température

L'étude précédente (Tableau 11) nous a montré que la présence du ligand n'avait aucun effet bénéfique sur le rendement et la cinétique de la réaction lorsque celle-ci est réalisée à 100 °C. L'étude suivante a été réalisée afin de vérifier l'utilité du ligand en fonction de la température. (Tableau 12)

Tableau 12 : Etude comparative avec/sans TPPTS : variation de la quantité de catalyseur et de la température.

entrée	température (°C)	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	TPPTS	temps (h)	rendement HPLC (%)
1	100	0,5	AVEC	0,25	79
2			SANS	0,08	82
3		0,1	AVEC	0,25	80
4			SANS	0,25	80
5		0,05	AVEC	0,5	84
6			SANS	0,5	86
7		0,02	AVEC	4	73
8			SANS	4	72
9		0,01	AVEC	24 ^a	60
10			SANS	24 ^a	42

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

entrée	température (°C)	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	TPPTS	temps (h)	rendement HPLC (%)
11	80	0,5	AVEC	1	80
12			SANS	0,25	87
13		0,1	AVEC	4	82
14			SANS	6	80
15		0,05	AVEC	6	78
16			SANS	8	77
17		0,02	AVEC	24 ^a	50
18			SANS	24 ^a	53
19	60	0,5	AVEC	7	79
20			SANS	2	87
21		0,1	AVEC	24 ^a	26
22			SANS	24 ^a	18
23	40	0,5	AVEC	24 ^a	33
24			SANS	24 ^a	66
25		0,1	AVEC	24 ^a	32
26			SANS	24 ^a	13

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Cette étude confirme bien que, pour des températures comprises entre 80 °C et 100 °C, la présence du ligand n'est pas nécessaire (Tableau 12, entrées 1 - 18). Cette observation est aussi valable pour une température de 60 °C lorsque 0,5 mol% de catalyseur sont utilisées (Tableau 12, entrées 19 et 20). Il est visible que dans certaines conditions, la présence du ligand semble ralentir la cinétique de la réaction. En effet, en prenant l'exemple de la réaction réalisée avec 0,5 mol% de

catalyseur, la conversion du produit de départ est quatre fois plus rapide aux températures de 60 °C et 80 °C en l'absence de ligand (Tableau 12, entrées 12 et 20) par rapport à celle constatée pour des réactions effectuées en présence de ligand (Tableau 12, entrées 11 et 19). Dans ces deux cas, les rendements sont significativement plus élevés en l'absence de ligand. A ces températures, et pour une quantité de catalyseur inférieure à 0,5 mol (0,02 – 0,1 mol %), la différence de rendements en produit final n'est plus significative (Tableau 12, entrées 13 – 18, 21 et 22). Pour une température de 40 °C, la conversion totale du produit de départ n'a pas été constatée, même après 24 heures de réaction.

Il est possible que le fait que la présence du ligand puisse inhiber la réaction soit à la fois dû à une gêne stérique du ligand et à une diminution de la réactivité du catalyseur quand il est stabilisé par le ligand. A ce jour, nous n'avons pas de preuves expérimentales qui puissent corroborer nos hypothèses.

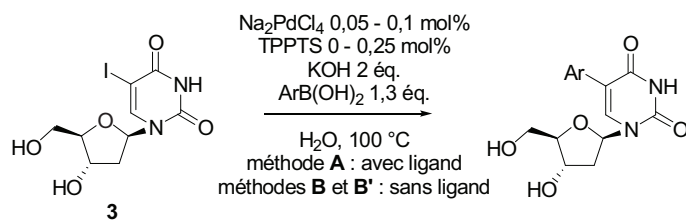
Afin d'appliquer une méthodologie optimisée à la synthèse d'analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine, nous avons défini les meilleures conditions opératoires parmi toutes celles présentées dans le tableau précédent (Tableau 12).

La température de 100 °C permet une conversion rapide et l'obtention du produit final avec de très bons rendements. A cette température, de faibles quantités de catalyseurs peuvent être utilisées sans diminution notable de l'efficacité de la méthode. Nous avons retenu deux concentrations en palladium (0,1 mol% et 0,05 mol%) afin d'étendre la réaction des couplages à de nouveaux acides boroniques. En effet, nous avons constaté que ces deux concentrations en palladium permettent, en l'absence de ligand, d'effectuer des réactions de couplage, à 100 °C, globalement équivalentes au vu des temps de réaction et des rendements en produit final.



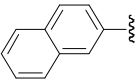
2. Application des deux méthodes optimisées à la synthèse de 5-aryl-2'-désoxyuridines

Les deux méthodes choisies (Tableau 12, entrées 4 et 6) ont été appliquées à la synthèse d'analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**). Les réactions sont réalisées à 100 °C, sans ligand et utilisent respectivement 0,1 mol% (méthode **B**) et 0,05 mol% (méthode **B'**) de Na₂PdCl₄. Dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus *via* ces deux méthodes seront étudiés. (Tableau 13)

Tableau 13 : Variation de la nature des acides boroniques avec et sans TPPTS à 100 °C.



entrée	Ar	produit	méthode	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		4	A	0,1	0,25	80
2			B	0,1	0,25	80
3			B'	0,05	0,5	86
4		5	A	0,1	1	78
5			B	0,1	0,5	79
6			B'	0,05	2	80
7		6	A	0,1	6	66
8			B	0,1	7	64
9			B'	0,05	24	57
10		7	A	0,1	1	70
11			B	0,1	0,5	69
12			B'	0,05	24	49
13		8	A	0,1	4	84
14			B	0,1	6	17
15			B'	0,05	5	13
16		9	A	0,1	0,5	26
17			B	0,1	1	39
18			B'	0,05	5	13

entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
19		10	A	0,1	24	36
20			B	0,1	24	22
21			B'	0,05	24	19
22		11	A	0,1	24	36
23			B	0,1	24	23
24			B'	0,05	24	18
25		12	A	0,1	5	77
26			B	0,1	2	85
27			B'	0,05	24	70

a. Comparaison des méthodes « avec ligand » A et « sans ligand » B

Lorsque les dérivés acides arylboroniques présentent sur leur structure un groupement attracteur en position *para*, les produits de couplage sont isolés avec de très bons rendements. Il est à remarquer que la cinétique réactionnelle est, soit accélérée, respectivement 0,5 h vs 1 h et 2 h vs 5 h pour les couplages au départ des acides 4-méthylphénylboronique et naph-2-ylboronique (Tableau 13, entrées 4, 5, 25 et 26), soit maintenue dans le cas de l'acide 4-méthoxyboronique (Tableau 13, entrées 7 et 8).

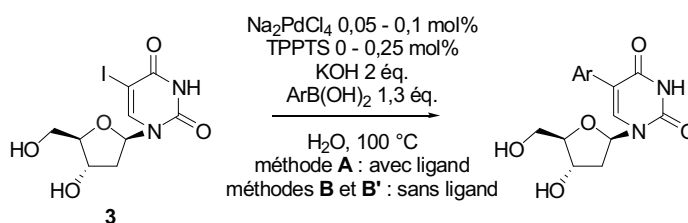
Lorsque le dérivé arylboronique présente un groupement attracteur en position *para*, l'absence de ligand induit plusieurs conséquences qui dépendent de la nature de ce groupement attracteur. Si la cinétique est accélérée dans le cas du couplage de l'acide 4-acétylboronique (0,5 h vs 1 h), elle est légèrement ralentie lors de l'utilisation des acides 4-formyl et 4-cyanoboronique (6 h vs 4 h, 1 h vs 0,5 h). De la même manière, l'absence de ligand a des conséquences différentes sur les rendements en produit isolé. Le composé 5-(4-acétylphényl)-2'-désoxyuridine (**7**) est obtenu dans les mêmes proportions que lorsque le TPPTS était présent (Tableau 13, entrées 10 et 11) tandis que le composé 5-(4-cyanophényl)-2'-désoxyuridine (**9**) est isolé en plus grande quantité (Tableau 13, entrées 16 et 17). Concernant ce dernier, il est encore une fois accompagné du produit d'homocouplage. Notons que l'absence de ligand induit une nette diminution de rendement en 5-(4-formylphényl)-2'-désoxyuridine (**8**) (17 % vs 84 %) (Tableau 13, entrées 13 et 14).

Les produits de couplage impliquant les acides boroniques fonctionnalisés en position *ortho* du phényl par des groupements attracteurs sont toujours obtenus avec de faibles rendements même après 24 heures de réaction (Tableau 13, entrées 19, 20, 22 et 23).

b. Comparaison des méthodes A et B pour la synthèse des 5-(2-acétylphényl)-2'-désoxyuridine et 5-(2-formylphényl)-2'-désoxyuridine.

Nous avons à nouveau entrepris la synthèse des composés de type 2-acétylphényl et 2-formylphényl selon la méthode B. Malheureusement, seuls les produits de départ et la 2'-désoxyuridine ont été isolés après un temps de réaction de 24 heures. Les produits de couplage n'ont pas été caractérisés. (Tableau 14)

Tableau 14 : Variation de la nature des acides boroniques : 2-acétylphényl et 2-formylphényl.



entrée	Ar	produit	méthode	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		13	A	0,1	24	0
2			B	0,1	24	0
3			B'	0,05	24	0
4		14	A	0,1	24	0
5			B	0,1	24	0
6			B'	0,05	24	0

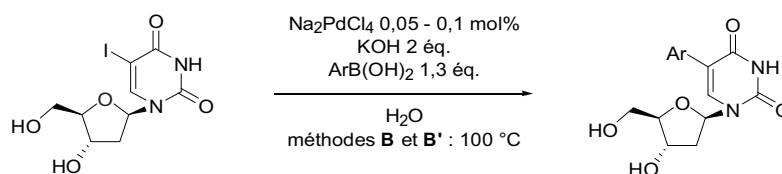
c. Comparaison des méthodes « sans ligand » B et B'.

Au vu des résultats obtenus (Tableau 13 et Tableau 14), on peut constater que les temps de réaction obtenus avec la méthode B (0,1 mol% de catalyseur) sont souvent plus courts que ceux obtenus en utilisant la méthode B' (0,05 mol% de catalyseur). Les rendements en produits finaux sont généralement plus élevés avec la méthode B, quelle que soit la nature de l'acide aryl boronique utilisé pour la réaction de couplage.

d. Réactions sur des composés hétérocycliques et le β -styryl

Excepté dans le cas des composés de type 2-formylphényl et 2-acétylphényl, les méthodes « sans ligand » ont donné de très bons résultats avec les autres acides boroniques. Nous avons donc envisagé le couplage de composés hétérocycliques d'une part et le β -styryl d'autre part, afin d'élargir la gamme de composés *via* cette méthode. (Tableau 15)

Tableau 15 : Variation de la nature des acides boroniques : hétérocycles et β -styryl.



entrée	Ar	produit	méthode	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		25	B	0,1	6	32
2			B'	0,05	24	0
3		26	B	0,1	24	0
4			B'	0,05	24	0
5		27	B	0,1	2	58
6			B'	0,05	4	33

Au vu de ces résultats, nous pouvons à nouveau confirmer la plus grande efficacité de la méthode **B** en comparaison de la méthode **B'**. L'utilisation de 0,1 mol% de catalyseur (méthode **B**) permet en effet la synthèse de la thiophène-2-yl-2'-désoxyuridine (**25**) (Tableau 15, entrée 1) avec un rendement de 32 % après 6 heures de réaction. La méthode **B'** ne permet pas d'obtenir le produit de couplage. Dans le cas du groupement β -styryl (Tableau 15, entrées 5 et 6), le composé de couplage (**27**) est obtenu avec un rendement de 58 % en 2 heures et 33 % en 4 heures pour les méthodes **B** et **B'** respectivement. Par contre, les deux méthodes n'ont pas permis la synthèse du composé hétérocyclique de type furan-2-yle (**26**) (Tableau 15, entrées 3 et 4).

La synthèse des composés rapportés dans les deux tableaux précédents (Tableau 14 et Tableau 15) n'a pas pu être réalisée dans ces conditions réactionnelles à l'exception du thiophène et du β -styryl (Tableau 15, entrées 1, 2, 5 et 6) qui ont été obtenus avec des rendements modérés. Aucune

traces d'un produit issu de la réaction d'isomérisation de la double liaison n'a été observée par RMN. Le produit de départ a plutôt tendance à se dégrader du fait des temps de réaction très longs. Comme nous allons le voir par la suite, l'activation par irradiation micro-ondes permet de diminuer notablement les temps de réaction et a permis la synthèse de certains de ces composés.

3. Conclusion

Durant l'étude méthodologique qui a été développée au sein du laboratoire, le fait de ne pas utiliser le ligand TPPTS dans la réaction de Suzuki a été envisagé, ceci pour faciliter la mise en œuvre, répondre au concept d'économie d'atome et diminuer les coûts.

Diverses comparaisons ont été faites entre la méthode optimisée (**A**) qui utilise un ligand et deux nouvelles méthodes (**B** et **B'**) qui en sont dépourvues. Dans la majorité des cas, l'absence de ligand ne diminue en rien l'efficacité de la réaction de couplage, quelle que soit la quantité de catalyseur utilisé ou la température de réaction. Dans certains cas, l'absence du ligand a entraîné une augmentation du rendement et une diminution des temps de réaction. Notre constatation est que la présence du ligand, censé stabiliser le système catalytique et maintenir le système catalytique en solution aqueuse, diminue en fait la réactivité du catalyseur.

Lors de nos différentes études méthodologiques, plusieurs paramètres ont été étudiés : la nature et la quantité de catalyseur utilisé, la nature de la base, la nécessité du ligand TPPTS, ou encore la température. Ces études nous ont permis de proposer l'obtention de divers analogues de la 2'-désoxyuridine à 100 °C en présence de seulement 0,1 mol% de catalyseur et en l'absence de tout ligand. Les rendements en produits de couplage sont généralement bons. A notre connaissance, il n'existe pas de meilleures conditions réactionnelles pour cette réaction de couplage dans le domaine de la chimie des nucléosides.

Il a ensuite été envisagé de réaliser cette réaction par une autre forme d'activation que le chauffage thermique classique. L'activation par micro-ondes a été choisie comme méthode de chauffage possible. Comme nous allons le voir, ce type de chauffage est reconnu dans la littérature pour avoir plusieurs avantages, notamment celui d'augmenter les rendements tout en diminuant le temps de réaction. Un temps de chauffage réduit est particulièrement intéressant dans un contexte de Chimie Verte et d'économie d'énergie. De plus, l'eau, ayant une bonne constante diélectrique, est un solvant idéal pour ce type d'activation.¹⁰¹

¹⁰¹ F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047-3101.

IV. Réactions de Suzuki activées par irradiation micro-ondes

1. Introduction

Parmi les principes de la Chimie Verte et du Développement Durable le principe d'économie d'énergie est prépondérant. Il est intéressant soit de diminuer la température à laquelle les réactions peuvent être effectuées, soit de diminuer les temps de réaction. Nous avons vu précédemment que le fait de diminuer la température, dans le cadre de la synthèse d'analogues de la 2'-désoxyuridine par réaction de Suzuki dans l'eau, induit une diminution des rendements en produits finaux. Changer la température du milieu réactionnel n'est donc pas envisagé. Le fait de diminuer le temps de réaction peut être réalisé de deux façons: soit en augmentant la quantité de catalyseur, ce qui est contraire au principe d'économie d'atome, soit en changeant le type d'activation utilisé. L'utilisation de l'activation par micro-ondes a donc été envisagée.

Ce type de chauffage est largement rapporté dans la littérature comme un moyen efficace d'augmenter les rendements de certaines réactions tout en diminuant le temps nécessaire à la conversion du produit de départ.^{102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113} Cependant, rares sont les articles traitant de ce type d'activation pour la formation d'une liaison C-C entre un composé aromatique et un nucléoside.^{114,115,116,117,118,119} La plus récente date de fin 2012 et décrit les travaux de Berteina-Raboin et coll. qui visent à synthétiser des analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine dans l'eau *via* la méthode de Suzuki (Partie Bibliographique, Chapitre 2, p 53).⁹⁶

¹⁰² C.O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger in *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, 2nd, completely revised and enlarged* (Eds.: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**.

¹⁰³ A. Loupy in *Microwaves in Organic Synthesis, 2nd Eds*; (Eds.: A. Loupy), Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

¹⁰⁴ M. Larhed in *Microwaves in Organic Synthesis* (Eds.: M. Larhed, K. Olofsson), Springer, Berlin, **2006**.

¹⁰⁵ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.

¹⁰⁶ N. Kuhnert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866.

¹⁰⁷ C.R. Strauss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589-3590.

¹⁰⁸ B.L. Hayes, *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 66-76.

¹⁰⁹ C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.

¹¹⁰ B.A. Roberts, C.R. Strauss, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653-661.

¹¹¹ A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.

¹¹² C.O. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 71-193.

¹¹³ S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325-3355.

¹¹⁴ P. Capek, M. Hocek, *Synlett* **2005**, 3005-3007.

¹¹⁵ J. Wan, R. Zhu, Y. Xia, F. Qu, Q. Wu, G. Yang, J. Neyts, L. Peng, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6727-6731.

¹¹⁶ G-R. Qu, P-Y. Xin, H-Y. Niu, X. Jin, X-T. Guo, X-N. Yang, H-M. Guo, *Tetrahedron* **2001**, *67*, 9099-9103.

¹¹⁷ H. Tao, Y. Kang, T. Taldone, G. Chiosis *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 415-417.

¹¹⁸ P. Capek, R. Pohl, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2278-2284.

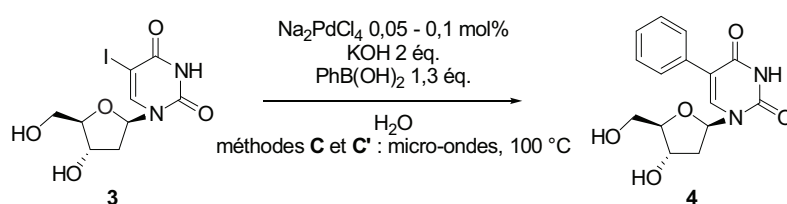
¹¹⁹ P. Capek, M. Vrabec, Z. Hasnik, R. Pohl, M. Hocek, *Synthesis* **2006**, *20*, 3515-3526.

2. Synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine par activation micro-ondes.

a. Premiers essais

La réaction modèle de cette étude, à savoir la réaction de Suzuki entre l'acide phénylboronique et la 5-iodo-2'-désoxyuridine, à 100 °C dans l'eau pure, sans ligand ajouté a été reprise en utilisant un micro-onde monomode comme moyen de chauffage. Les méthodes activées par micro-ondes utilisant 0,1 mol% et 0,05 mol% de catalyseurs seront notées respectivement méthode **C** et méthode **C'**. (Tableau 16)

Tableau 16 : Activation micro-ondes appliquée à la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine.



entrée	méthode	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (min)	rendement (%)
1	B	0,1	15	85
2	C	0,1	5	85
3	B'	0,05	30	86
4	C'	0,05	15	82

Tout d'abord, il convient de noter que, pour une quantité donnée de palladium, les rendements obtenus sont similaires à ceux obtenus par chauffage thermique classique. Cependant, les réactions activées par irradiation micro-ondes permettent la synthèse de la 5-phényl-2'-désoxyuridine dans des temps deux à trois fois plus courts. En effet, en présence de 0,1 mol% de Na_2PdCl_4 , la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**) est maintenant obtenue après seulement 5 minutes de réaction (Tableau 16, entrée 2) alors qu'elle l'était en 15 minutes auparavant réaction (Tableau 16, entrée 1). De la même façon, en présence de 0,05 mol%, le produit **4** est obtenu en 15 minutes sous activation micro-ondes vs 30 minutes sous activation thermique classique.

b. Augmentation de la température

Nous avons envisagé d'augmenter la température du milieu, afin d'essayer d'accélérer la cinétique de la réaction. L'activation par irradiation micro-ondes dans un tube scellé permet de chauffer le milieu réactionnel dans des conditions de températures et de pressions plus élevées que par chauffage thermique classique, ce qui permettrait d'améliorer l'efficacité de la réaction pour des acides boroniques moins réactifs que l'acide phénylboronique. Il s'est avéré que pour une température supérieure à 100 °C (120 – 200 °C), une baisse du rendement en produit de couplage est constatée lors de notre réaction test. De plus la formation d'un autre produit est observée. En effet, à 200 °C nous obtenons, de façon univoque, un composé issu de la réaction de déglycosylation du produit de couplage (**4**). Ce nouveau composé, caractérisé par LC-MS et RMN est la 5-phényluracile (**28**). (Schéma 46)

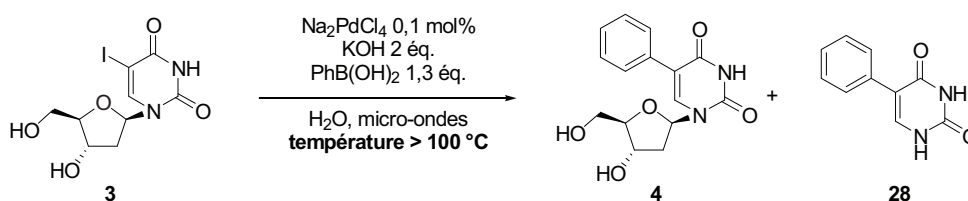


Schéma 46 : Augmentation de la température, sous pression.

Au vu de ces résultats, et comme le produit **28** apparaît dès que la température est supérieure à 100 °C, nous avons choisi de ne pas changer ce paramètre pour notre condition optimisée.

Tout comme nous l'avons fait lors de l'étude de la méthode activée par chauffage classique, nous avons appliqué la méthodologie micro-ondes à la synthèse de divers analogues de l'acide phénylboronique.

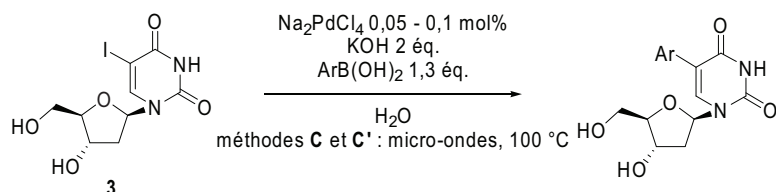
3. Variation des acides boroniques

Les deux méthodes **C** et **C'**, utilisant respectivement 0,1 et 0,05 mol% de catalyseur, ont été utilisées pour cette étude. La conversion du produit de départ est toujours suivie par HPLC. Pour les réactions ayant une cinétique plus lente, nous avons choisi de limiter à 1 heure le temps de réaction du fait que l'un des avantages des micro-ondes réside dans le gain potentiel de temps de réaction. Dans la majorité des cas, une conversion totale de la 5-iodo-2'-désoxyuridine a pu être observée dans ce laps de temps.

a. Variation des acides boroniques : phényle substitué en para et naphyle

Dans un premier temps cette étude a été menée sur les analogues de l'acide phénylboronique fonctionnalisés en *para* ainsi que sur l'acide naph-2-ylboronique. (Tableau 17)

Tableau 17 : Variation de la nature des acides boroniques : fonctions en *para* et naphyle.



entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		4	C	0,1	0,08	85
2			C'	0,05	0,25	82
3		5	C	0,1	0,08	79
4			C'	0,05	0,5	55
5		6	C	0,1	0,5	82
6			C'	0,05	1	67
7		9	C	0,1	0,25	33
8			C'	0,05	0,5	10
9		7	C	0,1	0,25	78
10			C'	0,05	0,5	57
11		8	C	0,1	0,5	66
12			C'	0,05	1 ^a	56
13		12	C	0,1	0,5	84
14			C'	0,05	1 ^a	36

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Remarquons qu'en ce qui concerne les réactions effectuées avec les acides boroniques substitués en *para* par des groupements **électro-donneurs** (Tableau 17, entrées 3 - 6), les temps de réaction peuvent être divisés au moins par quatre à l'aide de l'activation par micro-ondes tout en gardant la même efficacité de conversion. Le cas le plus frappant est celui du couplage de Suzuki sur l'acide 4-méthoxyphénylboronique en présence de seulement 0,05 mol% de catalyseur (Tableau 17,

entrée 6). Dans ces conditions le temps de réaction a été divisé par vingt-quatre et le rendement obtenu augmenté de 10 %, passant ainsi de 57 % à 67 %.

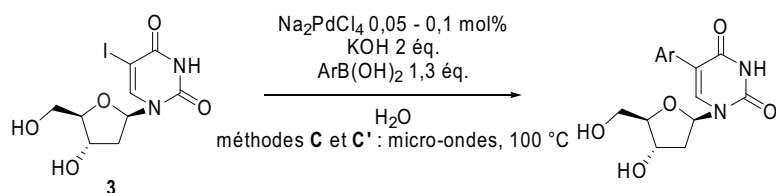
L'application des méthodes activées par irradiation micro-ondes concernant les composés fonctionnalisés en *para* par des groupements **électro-attracteurs** a les mêmes effets bénéfiques. Tout d'abord dans le cas des composés nitrile et acétyle (Tableau 17, entrées 7 - 10), bien que les rendements obtenus par activation micro-ondes soient similaires à ceux obtenus par chauffage classique, le temps de réaction a été divisé par un facteur variant entre deux et quarante-huit selon les conditions opératoires. Les résultats obtenus pour l'acide 4-formylphénylboronique (Tableau 17, entrée 11 et 12) sont encore plus éloquentes. Dans le cas de la réaction activée par irradiation micro-ondes et utilisant 0,1 mol% de catalyseur (Tableau 17, entrée 11), le temps de réaction a été divisé par 12 et le produit de couplage a été isolé avec un rendement de 66 %, soit quatre fois plus important qu'avec la méthode de chauffage classique. En ce qui concerne les réactions qui nécessitent une quantité plus faible de catalyseur, soit 0,05 mol% de Na_2PdCl_4 (Tableau 17, entrée 12), nous pouvons constater que la conversion de la réaction activée par micro-ondes n'a pas été complète dans le temps imparti d'une heure. Cette observation confirme ce qui a été remarqué lors de l'étude de la méthode par chauffage classique sans TPPTS (méthodes **B** et **B'**) : le temps de réaction est largement augmenté (par deux dans le cas présent) lorsqu'une quantité plus faible de catalyseur est employée. Néanmoins cette méthode (**C'**) permet l'obtention de la 5-(4-formylphényl)-2'-désoxyuridine (**8**) avec un rendement de 56 % en une heure, soit 43 % de plus qu'avec la méthode de chauffage classique (**B'**).

Le couplage du groupement naphthyle a aussi été testé *via* ce type d'activation. Dans ce cas, l'utilisation des micro-ondes en présence de 0,1 mol% de catalyseur (Tableau 17, entrée 13) permet d'obtenir le produit de couplage avec un rendement similaire à celui observé par chauffage classique tout en divisant par quatre le temps de réaction. De même que pour le groupement formyle, la méthode **C'** ne permet pas d'atteindre une conversion totale en une heure, ce qui peut expliquer le rendement inférieur à celui obtenu par la méthode de chauffage classique qui a duré 24 heures : méthode **C'** : 36% vs méthode **B'** : 70 % (Tableau 17, entrée 14).

b. Variation des acides boroniques : phényle substitué en ortho

Dans un deuxième temps, nous avons appliqué ce couplage sur des composés qui se sont avérés bien moins réactifs lors de notre première étude méthodologique : les composés possédant un encombrement stérique dû à un groupement fonctionnel en *ortho* du groupement phényle. (Tableau 18)

Tableau 18 : Variation de la nature des acides boronique : fonctions en *ortho*.



entrée	Ar	produit	méthode	Na_2PdCl_4 (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		10	C	0,1	1 ^a	30
2		10	C'	0,05	1 ^a	21
3		11	C	0,1	1 ^a	45
4		11	C'	0,05	1 ^a	18
5		13	C	0,1	1 ^a	23
6		13	C'	0,05	1 ^a	0
7		14	C	0,1	1 ^a	0
8		14	C'	0,05	1 ^a	0

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Les acides boroniques utilisés sont fonctionnalisés par des groupements méthyle, méthoxy, acétyle et formyle en *ortho*. Dans cette étude, nous avons préalablement observé que la réaction de couplage, activée par un chauffage classique, appliquée à ce type de composé était assez peu efficace. L'activation par irradiation micro-ondes a donné des résultats intéressants. Pour rappel, les analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine de type 2-méthylphényl- (**10**) et 2-méthoxyphényl- (**11**) (Tableau 13, entrées 20 et 23) ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 22 et 23 %, après vingt-quatre heures de réaction, en utilisant 0,1 mol% de catalyseur par chauffage classique. Le temps de réaction d'une heure pour les réactions activées par irradiation micro-ondes n'est pas suffisant pour compléter la conversion des produits de départ. Cependant les rendements en produits finaux sont tout de même supérieurs à ceux obtenus par chauffage classique : respectivement 30 % et 45 % pour les 2-méthyl et 2-méthoxy (Tableau 18, entrées 1 et 3). En diminuant la quantité de catalyseur à 0,05 mol%, la différence de rendement observée entre les deux méthodes d'activation est quasiment nulle (Tableau 18, entrées 2 et 4). La méthode **C'** peut tout de même être considérée comme plus intéressante que la méthode **B'** car le temps d'activation nécessaire est vingt-quatre fois plus faible pour obtenir des rendements similaires.

Nous avons aussi répété les cas relatifs aux acides 2-acétylphénylboroniques et 2-formylphénylboronique. Ils présentent un encombrement stérique important qui inhibe fortement l'étape de transmétallation. De plus, ces composés sont moins réactifs en raison de la présence de groupements électro-attracteurs désactivants. Les méthodes **B** et **B'** utilisant l'activation par chauffage classique n'ont pas permis d'isoler les produits de couplage (Tableau 14). Le produit majoritaire caractérisé à la fin de ces réactions est la 2'-désoxyuridine obtenue par déshalogénéation de la 5-iodo-2'-désoxyuridine. Dans le cas de l'analogue de type 2-formyl, la formation du produit de couplage n'a pas non plus été observée pour les réactions activées par micro-ondes (Tableau 18, entrées 7 et 8). En revanche l'analogue nucléosidique de type 2-acétyl a pu être isolé avec un rendement de 23 % en utilisant 0,1 mol% de catalyseur (Tableau 18, entrée 5). Aucun produit de couplage n'a pu être caractérisé lorsque la quantité de catalyseur a été abaissée à 0,05 mol% (Tableau 18, entrée 6). Dans tous les exemples présentés (avec substituant en *ortho*), le produit de déshalogénéation a été observé dans le milieu réactionnel.

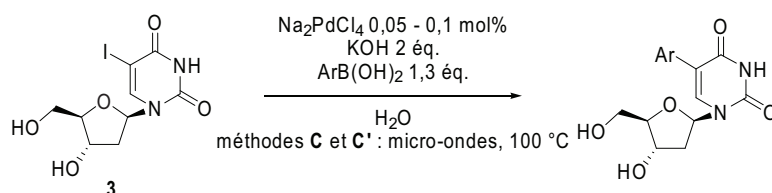
Pour ce qui concerne la synthèse de ces composés nous pouvons donc dire que :

- Les rendements en produit de couplage sont diminués lorsque les acides boroniques présentent un encombrement stérique.
- L'activation par irradiation micro-ondes en utilisant 0,1 mol% de catalyseur (méthode **C**) permet d'augmenter les rendements en produit de couplage et de diminuer le temps de réaction en comparaison de la méthode utilisant un chauffage classique (méthode **B**) tout en diminuant le temps de réaction.
- De même, en utilisant 0,05 mol% de catalyseur, la méthode **C'** permet l'obtention des produits de couplage avec des rendements similaires à ceux obtenus par chauffage classique (méthode **B'**) avec un temps de réaction plus faible.
- Nous avons obtenu un composé dérivé du 2-acétylphényl (**13**) n'ayant pas pu être préparé par chauffage classique bien qu'ayant des groupements avec un encombrement stérique conséquent.
- Ce type d'activation permet dans tous les cas de diminuer considérablement le temps de réaction nécessaire à la synthèse des composés présentant un groupement fonctionnel en *ortho*.

c. *Variation des acides boroniques : hétérocycles et β-styryl*

Ces observations nous ont conduits à réessayer les couplages de Suzuki sur les composés qui n'avaient pas donné de résultats concluants avec les méthodes **B** et **B'** utilisant le chauffage classique. Ainsi, les réactions mettant en jeu deux acides boroniques hétérocycliques ont été réalisées sous activation par micro-ondes. Ce type d'activation a aussi été testé pour le couplage de l'acide β-styrylboronique. (Tableau 19)

Tableau 19 : Variation de la nature des acides boroniques : hétérocycles et β-styryl.



entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		25	C	0,1	1 ^a	40
2			C'	0,05	1 ^a	45
3		26	C	0,1	1 ^a	75
4			C'	0,05	1 ^a	18
5		27	C	0,1	1 ^a	85
6			C'	0,05	1 ^a	66

^a : conversion incomplète de la 5-iodo-2'-désoxyuridine.

Par chauffage classique, seul l'acide thiophène-2-ylboronique avait réagi pour former le produit de couplage correspondant (**25**) parmi les hétérocycles envisagés. Le rendement était alors de 32 % après 6 heures de réaction en utilisant 0,1 mol% de catalyseur (méthode **B**). L'activation par irradiation micro-ondes a permis un gain de 8 % de rendement en seulement une heure de réaction (méthode **C**). Le fait de diminuer la quantité de catalyseur entraînait la non-obtention du produit final lorsque la réaction était chauffée de manière traditionnelle (méthode **B'**). Dans les mêmes conditions, l'activation par micro-ondes a démontré son efficacité. En effet le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 45 % après une heure de réaction (méthode **C'**). Dans le cas présent cette méthode permet d'avoir un rendement similaire celui obtenu par la méthode **C**, tout en utilisant moins de catalyseur.

Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodes **B** et **B'** n'ont pas été efficaces pour la synthèse des analogues nucléosidiques de type 5-furan-2-yl-2'-désoxyuridine (**26**). Seul le produit de dégradation issu de la réaction de déshalogénéation a pu être observé. En revanche, l'activation par micro-ondes a permis l'obtention du produit de couplage comportant le motif furan-2-yl avec des rendements de 75 % (méthode **C**) et 18 % (méthode **C'**) (Tableau 19, entrées 3 et 4). Ainsi, voilà un autre cas pour lequel l'utilisation de l'activation par micro-ondes permet de synthétiser un composé qui n'avait pu être obtenu par chauffage classique. Il est également à noter que les composés de type thiophèn-2-yl, furan-2-yl et B-styryl ont été obtenus avec des rendements supérieurs à ceux obtenus par traitement thermique classique. (Tableau 19, entrées 5 et 6).


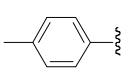
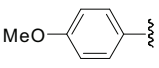
4. Conclusion sur l'activation par irradiation micro-ondes

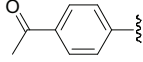
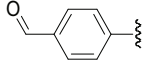
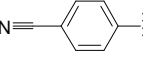


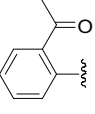
Des réactions de couplage de Suzuki entre plusieurs acides boroniques activés/désactivés, substitués en position *ortho et para*, et hétéroaryliques, et la 5-iodo-2'-désoxyuridine ont été réalisées dans l'eau pure, par catalyse, en présence de Na_2PdCl_4 et sans ligand au moyen d'une activation par irradiation micro-ondes. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus par les protocoles utilisant un chauffage classique. Il découle de cette étude que l'activation par micro-ondes permet d'augmenter les rendements en produit de couplage tout en diminuant le temps de réaction, voire même de diminuer les quantités de catalyseur nécessaires à la conversion du produit de départ. Cette méthode a aussi permis la synthèse d'une variété de nouveaux analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine qui n'avaient pu être synthétisés *via* la méthode utilisant un chauffage classique. Ces résultats ont été acceptés pour publication dans *New Journal of Chemistry*.⁹⁹




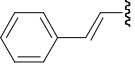
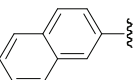
V. Tableau récapitulatif des méthodes de choix pour la synthèse des dérivés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine

Le tableau récapitulatif des méthodes optimisées montre que toutes les méthodes peuvent être sélectionnées mais qu'elles sont spécifiques aux nucléosides cibles. En effet, pour les composés **4**, **5**, **6**, **7**, **10**, **11**, **26** et **27** l'activation par micro-ondes donne de bons rendements dans des temps bien plus courts que par chauffage classique. Dans les cas des composés **13** et **26**, cette méthode d'activation est la seule à permettre l'obtention du produit de couplage. Dans la plupart des cas la méthode **B**, activée par chauffage classique en l'absence de ligand, a permis l'obtention des produits de couplage avec un rendement correct, voire similaire à ceux obtenus par micro-ondes. Les temps de réaction sont cependant plus longs. Le composé 5-(napht-2-yl)-2'-désoxyuridine (**12**) en est un parfait exemple. Il est intéressant de noter que le composé **8** est obtenu avec un meilleur rendement par chauffage classique en présence du ligand TPPTS. Lorsqu'un composé est obtenu avec des rendements similaires pour les méthodes **A** et **B**, l'économie du ligand est préférable.

Tableau 20 : Récapitulatif des produits synthétisés par les méthodes optimisées

entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
1		4	A	0,1	0,25	80
2			B	0,1	0,25	80
3			B'	0,05	0,5	86
4			C	0,1	0,08	85
5			C'	0,05	0,25	82
6		5	A	0,1	1	78
7			B	0,1	0,5	79
8			B'	0,05	2	80
9			C	0,1	0,08	79
10			C'	0,05	0,5	55
11		6	A	0,1	6	66
12			B	0,1	7	64
13			B'	0,05	24	57
14			C	0,1	0,5	82
15			C'	0,05	1	67

entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
21		7	A	0,1	1	70
22			B	0,1	0,5	69
23			B'	0,05	24	49
24			C	0,1	0,25	78
25			C'	0,05	0,5	57
26		8	A	0,1	4	84
27			B	0,1	6	17
28			B'	0,05	5	13
29			C	0,1	0,5	66
30			C'	0,05	1 ^a	56
16		9	A	0,1	0,5	26
17			B	0,1	1	39
18			B'	0,05	5	13
19			C	0,1	0,25	33
20			C'	0,05	0,5	10
31		10	A	0,1	24	36
32			B	0,1	24	22
33			B'	0,05	24	19
34			C	0,1	1 ^a	30
35			C'	0,05	1 ^a	21
36		11	A	0,1	24	36
37			B	0,1	24	23
38			B'	0,05	24	18
39			C	0,1	1 ^a	45
40			C'	0,05	1 ^a	18
41		13	A	0,1	24	0
42			B	0,1	24	0
43			B'	0,05	24	0
44			C	0,1	1 ^a	23
45			C'	0,05	1 ^a	0

entrée	Ar	produit	méthode	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	temps (h)	rendement (%)
46		14	A	0,1	24	0
47			B	0,1	24	0
48			B'	0,05	24	0
49			C	0,1	1 ^a	0
50			C'	0,05	1 ^a	0
51		25	A	0,1	-	-
52			B	0,1	6	32
53			B'	0,05	24	0
54			C	0,1	1 ^a	40
55			C'	0,05	1^a	45
56		26	A	0,1	-	-
57			B	0,1	24	0
58			B'	0,05	24	0
59			C	0,1	1^a	75
60			C'	0,05	1 ^a	18
61		27	A	0,1	-	-
62			B	0,1	2	58
63			B'	0,05	4	33
64			C	0,1	1^a	85
65			C'	0,05	1 ^a	66
66		12	A	0,1	5	77
67			B	0,1	2	85
68			B'	0,05	24	70
69			C	0,1	0,5	84
70			C'	0,05	1 ^a	36

De manière générale, les méthodes B et C semblent être les méthodes de choix pour ce type de synthèse.

VI. Incorporation d'un produit de couplage dans une chaîne d'ADN.

Début 2013, dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Nielsen (Université de d'Odense, Danemark), la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**), synthétisée au laboratoire, a été insérée dans un oligomère synthétique d'ADN afin d'en comparer la stabilité par rapport aux structures naturelles.

Selon une séquence réactionnelle classique, le nucléoside **4** a conduit au phosphoramidate **30** correspondant avec un rendement de 38 % sur deux étapes. (Schéma 47)

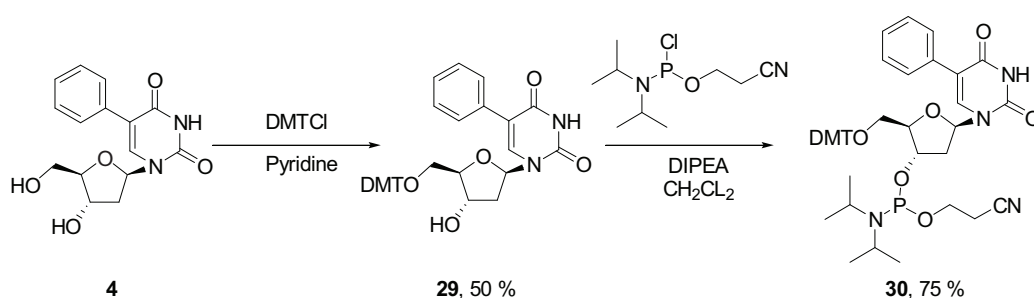


Schéma 47 : Synthèse du phosphoramidate **30**.

Le composé **30** a ensuite été intégré de façon conventionnelle dans des oligomères. L'association de l'oligomère avec son antipode, dans des structures hybrides ADN/ARN, et l'étude de la dénaturation ΔT_m du double brin sont en cours.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre 2 : Synthèse de 6-aryluridines *via* la réaction de Suzuki dans l'eau pure.

I. Introduction

En parallèle des travaux réalisés sur la fonctionnalisation de l'uridine sur la position 5 de la partie aglycone *via* la réaction de Suzuki dans l'eau pure, nous avons tenté d'effectuer le couplage C-C en position 6 de l'uridine. Dans un premier temps, nous présenterons un état de l'Art concernant la fonctionnalisation de la position 6 de l'uridine. Dans un second temps, nous décrirons l'étude méthodologique qui a été réalisée, celle-ci ayant pour but de synthétiser de manière efficace des analogues de la 6-phényluridine.

II. Partie bibliographique – Couplage de Suzuki sur les pyrimidines en position 6

1. Etat de l'Art

La fonctionnalisation de pyrimidines en position 6 par couplage C-C est moins décrite que celle traitant de la position 5. Avant la découverte et la généralisation de la réaction de Suzuki, la méthode de choix pour la fonctionnalisation ou l'insertion de groupements en position 6 de l'uridine consistait à effectuer une substitution électrophile aromatique : l'organo-lithien puis ajout de l'électrophile.¹²⁰ (Schéma 48)

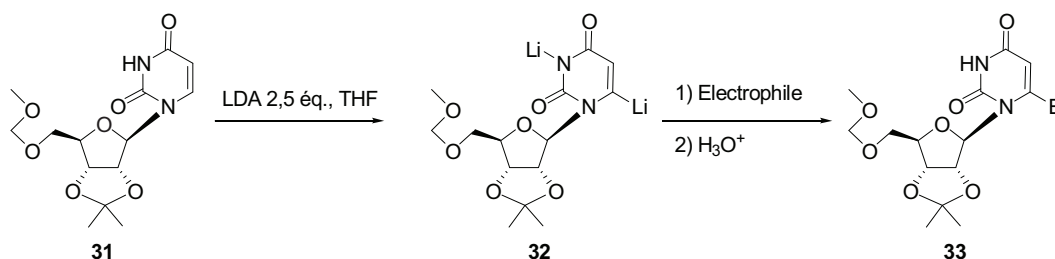


Schéma 48 : Fonctionnalisation de la position 6 *via* un organo-lithien.

Cette stratégie nécessite la protection préalable des groupements hydroxyles de la partie glycone.

Depuis ces travaux, plusieurs auteurs se sont penchés sur le couplage C-C en position 6 permettant d'élargir, de promouvoir et d'offrir de nouvelles méthodes de synthèse pour ces composés encore peu décrits et étudiés. Certains d'entre eux ont rapporté la recherche de conditions douces dans l'optique de proposer des méthodes en accord avec les principes de la

¹²⁰ H. Tanaka, H. Hayakawa, T. Miyasaka, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2635-2642.

Chimie Verte et du Développement Durable. Différentes méthodes ont été explorées, dont la réaction de Suzuki.

Les composés précurseurs sont dans la majorité des cas les dérivés 6-halogéné. Les dérivés 6-bromo et plus particulièrement 6-iodo sont les plus réactifs et les plus rapportés.

a. Iodation de la position 6 d'analogues nucléosidiques de type uridine et 2'-désoxyuridine

Les travaux de Takana et Miyasaka sont les premiers à avoir été publiés concernant la synthèse de ces dérivés.¹²⁰ Ces travaux ont ensuite été largement repris par la communauté scientifique. L'halogénéation de la position 6 de dérivés de l'uridine a été rapportée principalement par iodation, cette dernière nécessitant la protection des groupements hydroxyles 2', 3' et 5'. Dans le cas de l'uridine (**34**), la protection sélective des groupements hydroxyles en 2' et 3' par un groupement isopropylidène suivie par la silylation du groupement hydroxyle en position 5' conduit au dérivé **35** avec un rendement de 96% sur 2 étapes. La substitution électrophile par arrachement du proton H-6 en présence de LDA puis de l'électrophile I₂ conduit sélectivement au nucléoside cible avec un rendement de 68 %.¹²¹ La déprotection des hydroxyles est réalisée par traitement acide en présence de TFA aqueux et mène à la 6-iodouridine (**37**) en 4 étapes avec un rendement total de 56 %.

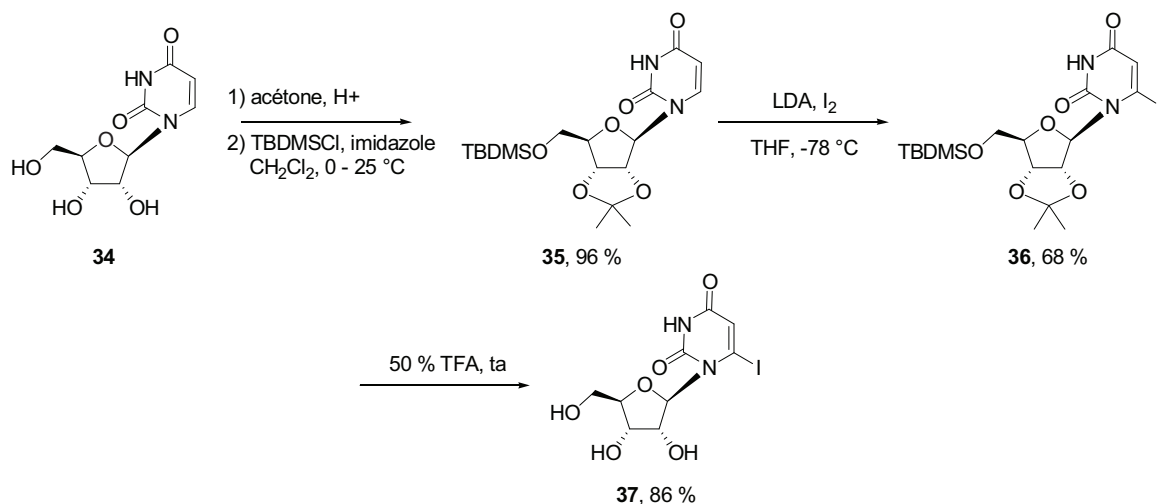


Schéma 49 : Synthèse de la 6-iodouridine (**37**) à partir de l'uridine.

¹²¹ A. M. Bello, E. Poduch, M. Fujihashi, M. Amani, Y. Li, I. Crandall, R. Hui, P. I. Lee, K. C. Kain, E. F. Pai, L. P. Kotra, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 915-921.

Il est à noter que la sélectivité de la iodation en position 6 est liée :

- à la conformation privilégiée de la partie glycone protégée par le groupement isopropylidène
- à la présence du LDA dont un premier équivalent déprotonne l'azote en position 3 de la nucléobase puis un deuxième équivalent arrache le proton en position 6 conduisant à une espèce bi chargée. L'espèce la plus stable étant celle où les charges sont les plus éloignées.

Dans le cas de la 2'-désoxyuridine les groupements hydroxyles sont protégés en 3' et 5' par un groupement silylé pour former le 3'-5'-O-(tétraisopropylidisiloxane-1,3-diyl)-2'-désoxyuridine. L'iodation en position 6 est ensuite obtenue sélectivement selon un protocole similaire à celui précédemment décrit avec un rendement de 47 %. Remarquons que les auteurs observent une sélectivité de réaction d'iodation dépendante de la quantité de LDA utilisée. En effet, la réaction est régiospécifique en utilisant 5 éq. de LDA. Une perte de sélectivité est observée lorsque la quantité de LDA est doublée (10 éq.). Les auteurs ne proposent pas d'explication à cette observation.¹²² (Schéma 50)

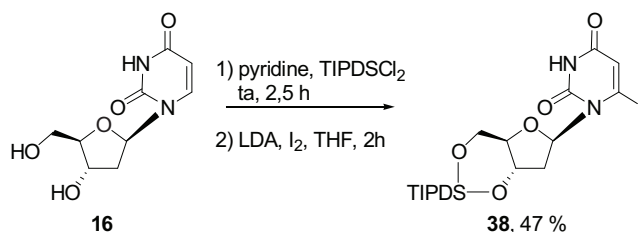


Schéma 50 : Synthèse de la 6-iodo-2'-désoxyuridine protégée **38**.

¹²² H. Tanaka, H. Hayakawa, S. Iijima, K. Haraguchi, T. Miyasaka, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 861-866.

b. Réactions de couplage sur la position 6

En 2010, Calenbergh et coll. ont décrit une étude méthodologique de la réaction de Suzuki à partir du dérivé 6-iodouridine protégé (**36**). Ce dernier est mis en présence de différents acides arylboroniques et de PdCl₂(dppf) dans un solvant mixte toluène/eau ou *o*-xylène/eau (4:1).¹²³ (Schéma 51)

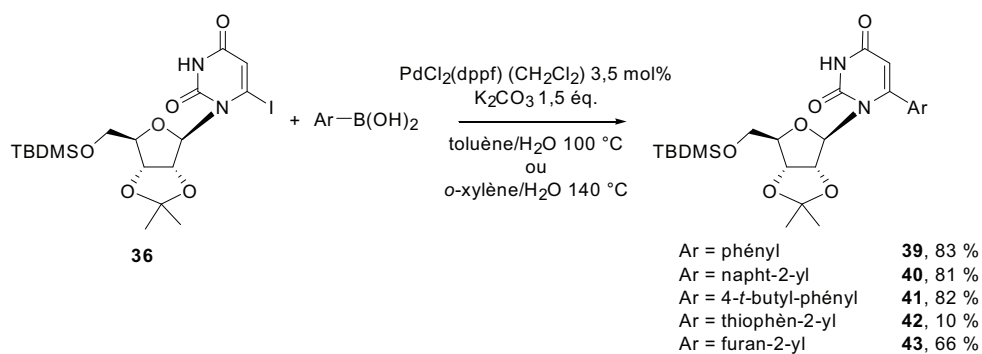


Schéma 51 : Synthèse de 6-aryluridines.

Le mélange toluène/eau est efficace pour les trois premiers groupements (81 – 83 %), en revanche, pour les hétérocycles **42** et **43** les rendements sont respectivement de 0 % et 17 %. Le remplacement du toluène par *o*-xylène permet d'augmenter la température du milieu. Les deux composés sont alors obtenus avec des rendements de respectivement 10 % pour le thiophèn-2-yle et 66 % pour le furan-2-yle. Les auteurs utilisent ensuite une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique pour obtenir le composé déprotégé. A titre d'exemple, le rendement global en 6-phényluridine à partir de l'uridine native est de 50 % sur les cinq étapes.

Les auteurs rapportent aussi l'utilisation d'un mélange *i*PrOH/eau (1:1) en présence de K₃PO₄ et de 5 mol% de Pd(OAc)₂ à 50 °C pendant 30 minutes. Il est à noter que cette méthodologie entraîne une baisse des rendements. (Schéma 52)

¹²³ R. Nencka, D. Sinnaeve, I. Karalic, J. C. Martins, S. Van Calenbergh, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5234-5246.

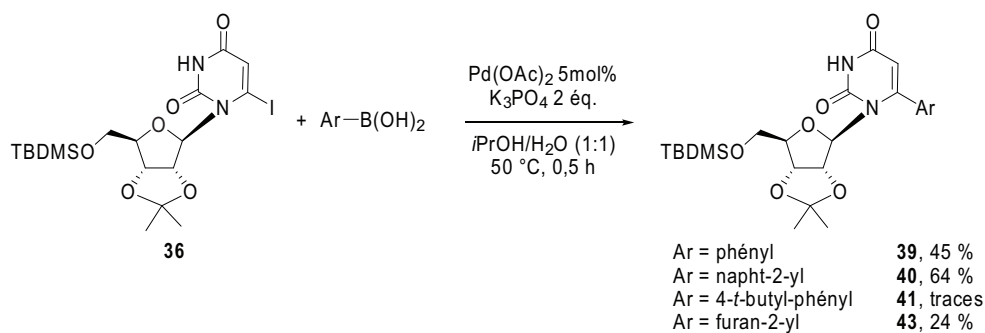


Schéma 52 : Synthèse de 6-aryluridines.

En 2011, Chien et coll. exposent une étude détaillée de cette même réaction.¹²⁴ A partir de l'uridine protégée **36**, les auteurs décrivent une étude méthodologique de la réaction de couplage avec l'acide phénylboronique faisant varier la nature du solvant, du catalyseur, du ligand, et de la base. La méthode optimisée utilise un système catalytique composé de Pd(OAc)₂ en présence de triphénylphosphine et prend place dans une solution aqueuse de Na₂CO₃ en présence de toluène ou de DME comme solvant organique. Divers groupements ont ainsi pu être introduits en position 6 de l'uridine. (Schéma 53)

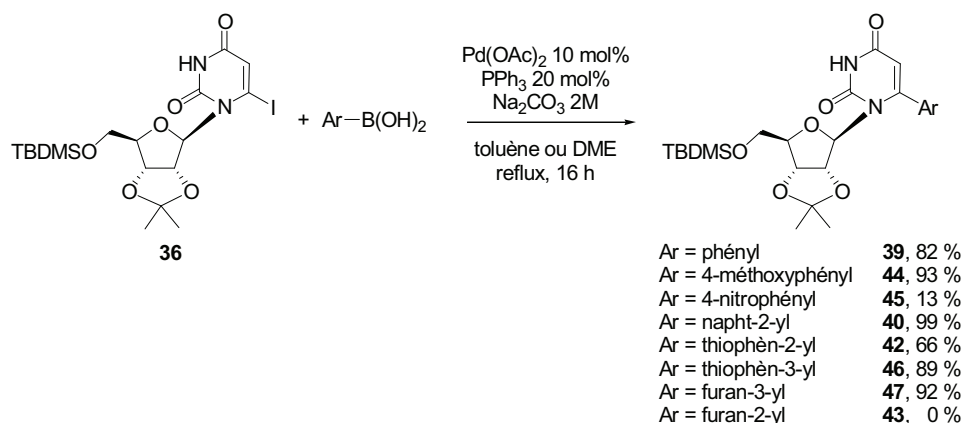


Schéma 53 : Synthèse de 6-aryluridines.

La synthèse de composés hétérocycliques a ainsi pu être réalisée à l'exception cependant du furan-2-yle (**43**) qui n'a pas pu être obtenu. De plus, il est intéressant de noter que dans cette étude méthodologique, le *t*-butanol a été expérimenté comme solvant alternatif pour le couplage de l'acide phénylboronique. Toutefois, le rendement en produit obtenu est plus faible (37 % de rendement contre 82 %). A ce jour, le *t*-butanol, contrairement à l'éthanol, n'est pas un solvant issu des agroressources et n'a pas suscité d'intérêt par notre groupe de recherche.

¹²⁴ Y.-C. Shih, T.-C. Chien, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3915-3923.

Très récemment, Herdewijn et coll. ont décrit une étude de couplage croisé en position 6 de la 2'-désoxyuridine protégée dans le but de synthétiser des inhibiteurs d'enzyme de *Mycobacterium tuberculosis*.¹²⁵ Dans ce cas, le couplage est réalisé par addition de différents acides boroniques en présence de Pd(PPh₃)₄ et de CuTC (thiophène-2-carboxylate de cuivre). Ces conditions opératoires, dérivées de la réaction de Suzuki correspondent au couplage organo-palladé de Liebeskind. Le complexe de cuivre de degré d'oxydation Cu(I) joue le rôle de co-catalyseur, son utilisation permettant de réaliser la réaction en absence de base dans le milieu.¹²⁶ (Schéma 54)

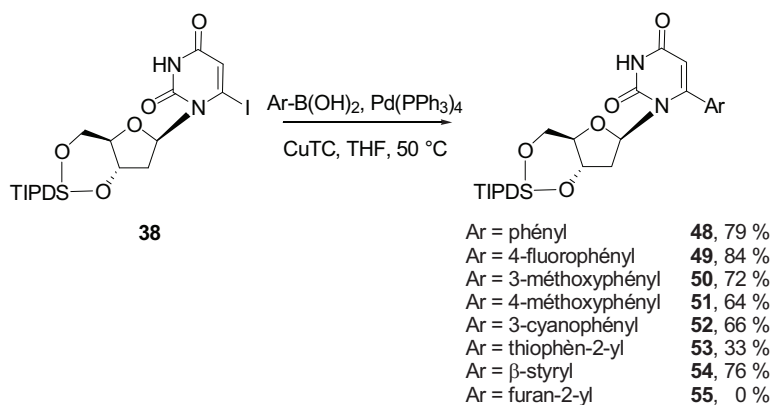


Schéma 54 : Synthèse de 6-aryl-2'-désoxyuridines.

Remarquons que, tout comme dans l'article de Chien et coll. le couplage croisé de Suzuki avec l'acide furan-2-ylboronique n'a pas non plus permis l'obtention du dérivé attendu, le 5-(furan-2-yl)-2'-désoxyuridine protégé (**55**).

¹²⁵ M. Kögler, S. De Jonghe, P. Herdewijn, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 253-255.

¹²⁶ C. Savarin, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2149-2152.

2. Conclusion

Les articles traitant de la formation d'une liaison C-C sur la position 6 de l'uridine sont assez rares dans la littérature. La réaction de Suzuki-Miyaura dans un solvant organique sur des substrats protégés donne de bons résultats. Elle a déjà été réalisée en condition aqueuse, en mélange avec un co-solvant organique dans des proportions allant jusqu'à 50:50 (v/v) .

On notera que, tout comme dans le cas du couplage C-C en position 5, la présence d'eau semble être bénéfique à la réaction. En effet, celle-ci permet de solubiliser les espèces peu solubles dans les solvants organiques, notamment la base.

Au vu de nos résultats et de notre expertise pour la formation de liaisons C-C en position 5 de l'uridine *via* la réaction de Suzuki dans l'eau, nous avons décidé d'étendre notre méthode et de l'éprouver à la position 6 en partant d'un composé déprotégé et donc soluble dans l'eau.

III. Etude méthodologique : Synthèse d'analogues de la 6-phényluridine dans l'eau pure

1. Premiers essais

Afin de réaliser le couplage de Suzuki en position 6 de l'uridine avec l'acide phénylboronique, nous avons tout d'abord synthétisé le produit de départ : la 6-iodouridine . Cette molécule a été préparée selon la procédure décrite par Kotra et coll.¹²¹ Les rendements des différents intermédiaires sont identiques à ceux rapportés dans cette publication. La 6-iodouridine (**37**) est ainsi obtenue avec un rendement de 56 % sur quatre étapes.

Disposant du produit halogéné sous sa forme déprotégée et de l'acide phénylboronique, utilisé comme molécule modèle pour les études méthodologiques, nous avons tout d'abord expérimenté les méthodes optimisées (**A** et **B**) décrites dans le chapitre précédent. En effet, elles permettent la synthèse des analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine et 5-aryluridine dans l'eau pure comme solvant, à 100 °C en présence d'hydroxyde de potassium, de Na₂PdCl₄ et d'un ligand (méthode **A**) ou non (méthode **B**).^{97,98} La 6-iodouridine déprotégée (**37**) a été mise en présence d'acide phénylboronique en suivant les conditions opératoires de ces deux méthodes. Dans les deux cas, aucun produit de couplage (**56**) n'a été caractérisé. Seule l'uridine (**34**), issue de la réaction de déshalogénéation du produit de départ a pu être observée par HPLC. (Schéma 55) Les conditions de température et de basicité pourraient donc être la raison d'un tel résultat. La littérature rapporte en effet la faible stabilité du composé **37**, ceci est probablement dû au fort encombrement stérique inhérent à la présence de l'iode en position 6.^{123,124,125,127,128}

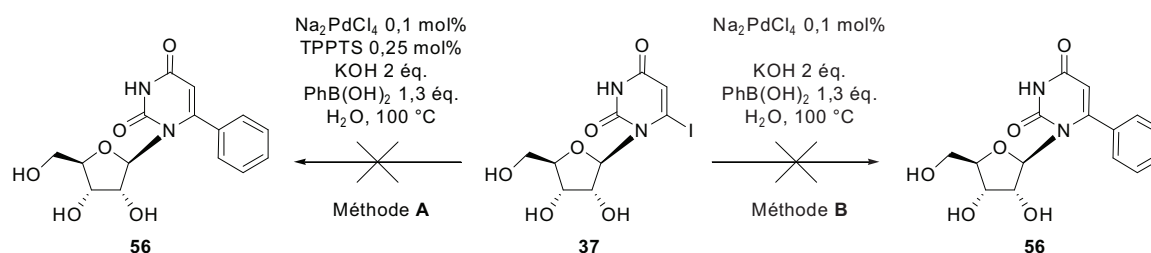


Schéma 55 : Application des méthodes **A** et **B** à la synthèse de la 6-phényluridine.

¹²⁷ W. H. Prusoff, *Biochem. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 295-296.

¹²⁸ P. K. Chang, A. Welch, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 428-430.

2. Réactions à température ambiante

a. Etude de la température et de la quantité de catalyseur

Etant donné le manque de réactivité de la 6-iodouridine (**37**) et son instabilité à 100 °C, nous avons décidé de limiter les phénomènes de dégradation en nous plaçant à température ambiante. En accord avec les résultats obtenus en position 5 de l'uridine lors du couplage croisé de Suzuki sans ligand (méthode **B**), aucun ligand n'a été utilisé dans les réactions suivantes.

Dans ces conditions, aucun produit de couplage n'a pu être détecté après une heure. Seul le produit de départ est présent dans le milieu réactionnel. Dans le cas présent, aucun produit issu de la réaction de déshalogénéation (**34**) n'a pu être caractérisé, cela confirmant la plus grande stabilité du produit de départ à température ambiante. (Schéma 56)

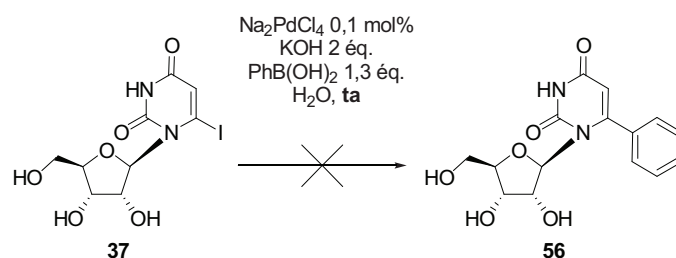
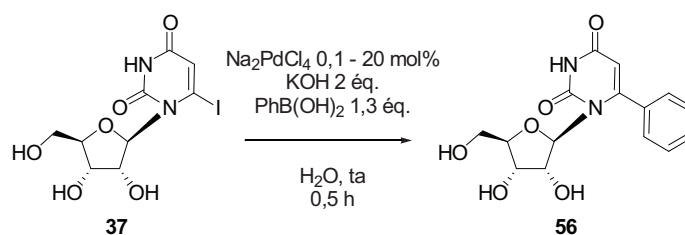


Schéma 56 : Synthèse de la 6-phényluridine à température ambiante.

La réaction ne donnant pas de résultats significatifs en 24 heures, nous avons augmenté la quantité de catalyseur d'accélérer la cinétique de la réaction. L'ajout supplémentaire de palladium (5 mol%) a été réalisé en présence et absence d'azote. Il en découle qu'à cette charge de catalyseur, l'oxydation de Pd(0) en Pd(II) ne requiert pas une atmosphère inerte. (Tableau 21)

Tableau 21 : Variation de la quantité de Na_2PdCl_4 .



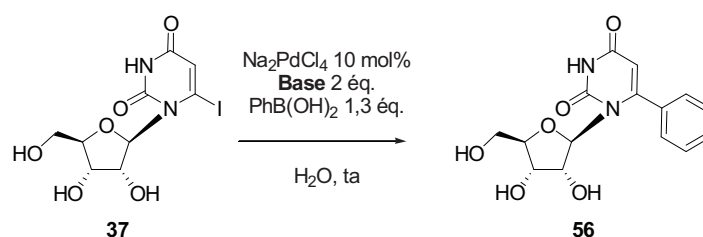
entrée	Na_2PdCl_4 (mol%)	air	temps (h)	rendement (%)
1	5	AVEC	2	43
2	5	SANS	2	43
3	10	SANS	0,5	81
4	20	SANS	0,5	80

L'utilisation de 5 mol% de catalyseur a permis d'observer la formation du produit de couplage (**56**) à température ambiante avec un rendement de 43 % en deux heures (Tableau 21, entrée 1 et 2), ceci en utilisant ou non une atmosphère inerte. Nous avons par la suite, de par la charge de palladium utilisée, réalisé les réactions en conditions aérobiques. L'augmentation de la quantité de catalyseur (10 mol%) a permis de diminuer le temps de réaction par quatre tout en augmentant le rendement en produit de couplage (81%) (Tableau 21, entrée 3). Cette quantité de semble optimale dans nos conditions réactionnelles puisque son accroissement (20 mol%) n'apporte aucun bénéfice en terme de temps de réaction ou de rendement en produit de couplage (Tableau 21, entrée 4).

b. Etude sur la nature de la base

Tout comme nous l'avons fait dans le cas de la 5-phényl-2'-désoxyuridine (**4**), nous avons tout d'abord fait varier la nature de la base afin de déterminer les meilleures conditions possibles pour ce couplage. (Tableau 22)

Tableau 22 : Variation de la nature de la base.



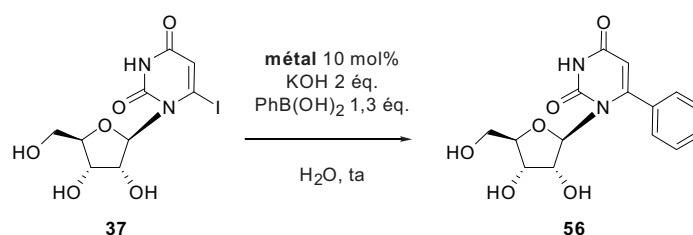
entrée	base	temps (h)	rendement (%)
1	Na_2CO_3	1	73
2	K_2CO_3	2	60
3	Cs_2CO_3	2	73
4	NaOH	1	75
5	KOH	0,5	81
6	CsF	2	23
7	AcONa	2	10
8	K_3PO_4	1	75

Il est notable que toutes les bases utilisées ont permis d'isoler le produit de couplage. Les rendements sont modérés, voire bons (60-81 %) à l'exception du fluorure de césium et de l'acétate de sodium avec respectivement 23 % et 10 % (Tableau 22, entrées 6 et 7). L'hydroxyde de potassium s'avère être la base la plus efficace comme dans le cas des couplages C-C en position 5 (Tableau 22, entrée 5).

c. Etude sur la nature de catalyseur au palladium.

Par la suite, nous avons étudié l'impact que peut avoir la nature du catalyseur au palladium sur cette réaction. Plusieurs Pd(II) ont été testés en conservant une quantité de 10 mol% pour chaque réaction. L'utilisation de Pd(0) a aussi été envisagée. (Tableau 23)

Tableau 23 : Variation de la nature du catalyseur au palladium.



entrée	catalyseur	temps (h)	rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂	1	80
2	PdI ₂	0,5	76
3	PdCl ₂	0,5	79
4	Pd(PPh ₃) ₄	5	0
5	Pd/C	6	2
6	Na ₂ PdCl ₄	0,5	81
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	6	0
8	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1,5	77
9	Pd ₂ ((PhCHCH) ₂ CO) ₃	6	0

Au vu de ces résultats, nous pouvons tout d'abord constater la non-réactivité des catalyseurs Pd(0) : Pd(PPh₃)₄; Pd/C et Pd(II) : PdCl₂(PPh₃)₂; Pd₂((PhCHCH)₂CO)₃ sont insolubles dans l'eau (Tableau 23, entrées 4, 5, 7 et 9). Il est à noter que les autres catalyseurs ont permis l'obtention du produit de couplage avec des rendements similaires. Les catalyseurs au palladium de type PdI₂, PdCl₂ et Na₂PdCl₄ présentent la meilleure cinétique de réaction avec une conversion totale obtenue en seulement 30 minutes (Tableau 23, entrées 2, 3 et 6). Le Na₂PdCl₄ a été choisi en raison de sa grande solubilité dans l'eau.

L'optimisation de la synthèse de la 6-phényluridine (**56**) dans l'eau pure nécessite de travailler à température ambiante, en présence de KOH et de 10 mol% de Na₂PdCl₄. Cette méthode sera désormais nommée « méthode **D** ». (Schéma 57)

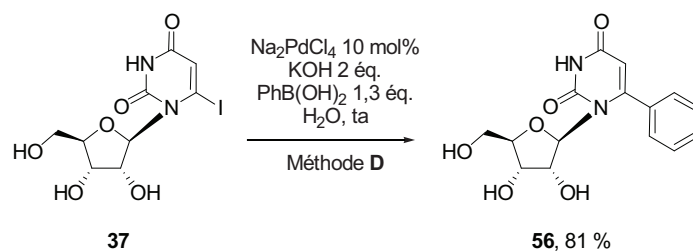


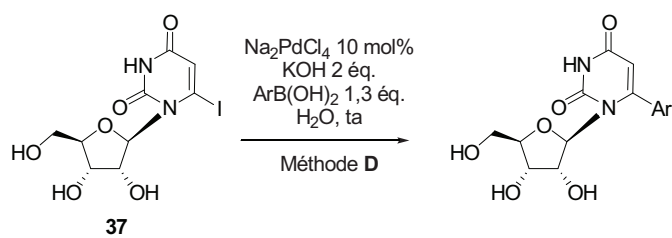
Schéma 57 : Méthode **D** : optimisée à la synthèse de la 6-phényluridine.

En application de la méthode **D**, la nature de l'acide arylboronique a été étudiée afin de vérifier son adaptabilité pour la synthèse d'autres analogues de la 6-phényluridine.

3. Synthèse d'analogues de la 6-phényluridine.

La méthode optimisée (méthode **D**) a été appliquée au couplage entre des analogues de l'acide phénylboronique et la 6-iodouridine. Différents groupements avec des caractéristiques électroniques et stériques variées ont été testés. (Tableau 24)

Tableau 24 : Variation de la nature des acides boroniques.



entrée	Ar	produit	temps (h)	rendement (%)
1		56	0,5	81
2		57	1	71
3		58	24	0
4		59	24	0
5		60	24	0
6		61	1,5	84
7		62	1,5	61
8		63	1,5	80
9		64	24	0
10		65	4	traces ^a
11		66	24	0
12		67	2	72

^a : Milieu réactionnel complexe, produit détecté en LC-MS

Il est tout d'abord intéressant de noter que dans le cas des composés possédant des groupements électro-donneurs (Tableau 24, entrées 1, 2, 6 et 12) ou des groupements électro-attracteurs en position *para* (Tableau 24, entrées 7 et 8), la méthode **D** s'est révélée être efficace, permettant l'obtention des produits de couplage avec de bons rendements (61 - 84 %) avec des temps de réaction raisonnables (0,5 - 2 h). Ceci à l'exception du 4-méthoxyphényl (Tableau 24, entrée 3) qui n'a montré aucune formation du produit de couplage **58** après 24 heures de réaction. Nous n'expliquons pas à l'heure actuelle cette non-réactivité du composé qui contraste avec les résultats obtenus pour les réactions de couplage en position 5 de l'uridine.

Les composés substitués par les groupements méthyle et formyle sur la position *ortho* du phényle n'ont pas été observés (Tableau 24, entrées 4, 5 et 9). L'encombrement stérique généré par ces fonctions sur les acides boroniques explique probablement la non-réactivité de ces molécules. D'ailleurs, à notre connaissance, aucun article de la littérature ne rapporte la synthèse de composés de type 6-aryluridine substitués en *ortho* via la réaction de Suzuki. Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors de nos travaux sur les 5-iodo-2'-désoxyuridine et 5-iodouridine en chauffage classique : à l'exception des composés de type 2-méthylphényl (**59**) et 2-méthoxyphényl (**60**) le couplage des autres réactifs substitués en *ortho* n'a pas été observé *via* ce type d'activation.

En ce qui concerne les groupements hétérocycliques, la littérature rapporte des rendements modestes.^{123,129} Dans cette étude, les composés de type thiophène-2-yl (**65**) et 4-pyridin-4-yl (**66**) n'ont pas pu être mis en évidence (Tableau 24, entrées 10 et 11).

¹²⁹ U. Hennecke, D. Kuch, T. Carell, *Synthesis* **2007**, 929-935.

IV. Conclusion

En parallèle des travaux effectués sur le développement d'une méthodologie de synthèses d'analogues de type 5-aryluridine et 5-aryl-2'-désoxyuridine réalisée dans l'eau pure *via* la réaction de Suzuki, nous avons mis au point une méthode similaire pour la synthèse d'analogues de type 6-aryluridine.

Cette méthode a permis la synthèse de plusieurs analogues nucléosidiques dans l'eau comme seul solvant, à température ambiante mais avec une charge en Pd(II) élevée. De plus, l'activation sélective en position 6 ne pouvant être effectuée sans les séquences de protection/déprotection, le couplage croisé développé lors de cette thèse n'est pas la méthode de choix. Néanmoins, notre méthode ouvre des perspectives importantes lorsque l'activation sélective en position 6 sans protection de l'uridine sera accessible. A notre connaissance aucun travail ne fait état de tels rendements dans des conditions proches de celles décrites par les principes de la Chimie Verte et du Développement Durable. Cette méthodologie a été acceptée pour publication dans *Tetrahedron Letters*.¹³⁰

¹³⁰ G. Enderlin, G. Sartori, G. Hervé, C. Len, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3374-3377.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre 3 : Synthèse des 5-allyluridine et 5-allyl-2'- désoxyuridine

I. Introduction

Parallèlement à mon sujet de thèse, une collaboration scientifique avec le Professeur Virinder S. Parmar (Université de Dehli, département de Chimie) a été initiée. L'objectif de ce travail est la synthèse de dérivés nucléosidiques possédant une fonction allyle greffée à la nucléobase par une liaison C-C en position 5. La molécule cible obtenue est un synthon clé pour la synthèse d'intermédiaires nucléosidiques obtenus par bioconversion *via* l'époxyde correspondant.

Dans cette optique, deux molécules cibles, telles que la 5-allyluridine (**68**) et la 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**), ont été déterminées. (Schéma 58)

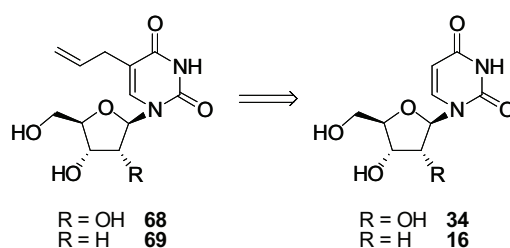


Schéma 58 : Schéma rétro-synthétique.

Nous décrivons dans un premier temps la synthèse du composé de type 2'-désoxyuridine puis, dans un second temps, celle du composé de type uridine. La synthèse de ces composés a été testée par deux méthodes différentes. Nous avons tout d'abord envisagé ce type de synthèse *via* une réaction de couplage telle la réaction de Suzuki en appliquant certaines méthodes développées pendant ces travaux de thèse. Dans un deuxième temps, un intermédiaire mercurique couramment décrit dans la littérature a été utilisé.

II. Synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine *via* la réaction de Suzuki.

Au vu des résultats obtenus pour la synthèse des composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine, nous avons envisagé d'utiliser les méthodes optimisées pour synthétiser l'analogue allylique. Cette méthode présente l'avantage d'utiliser l'eau comme solvant avec une très faible quantité de catalyseur. Pour la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**), la réaction de Suzuki présente beaucoup d'avantages au niveau de la toxicité des réactifs par rapport aux autres méthodes rapportées dans la littérature qui décrivent le plus souvent l'utilisation de complexes mercuriques comme intermédiaires réactionnels.

1. Vers la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine dans l'eau pure

a. Selon nos conditions par chauffage classique : méthodes A et B.

Afin de synthétiser la 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**), nous avons tout d'abord utilisé les méthodes **A** et **B**, optimisées lors de la synthèse des composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine. Dans notre cas, l'ester pinacole allylboronique commercial a été utilisé comme réactif. Cependant, aucune des deux méthodes n'a permis d'obtenir le produit de couplage même après vingt-quatre heures d'agitation au reflux de l'eau. L'absence de réactivité est probablement liée à la nature du dérivé boronique. En effet, ce dernier présente une liaison Csp^3-B qui est moins réactive qu'une liaison Csp^2-B . De plus, ce dernier est très peu soluble dans l'eau, ce qui doit fortement ralentir la cinétique de réaction. (Schéma 59)

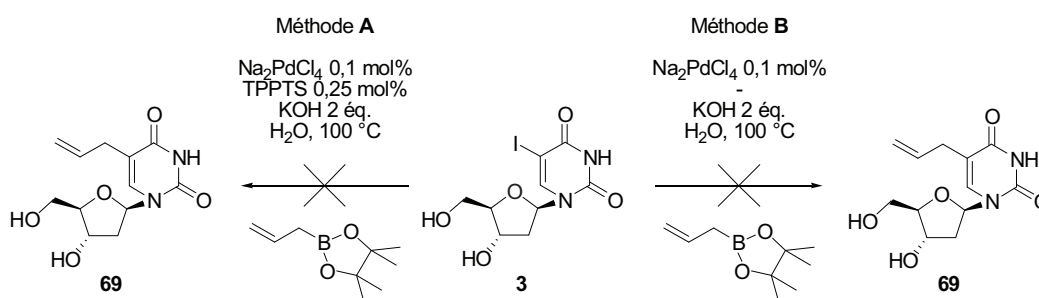


Schéma 59 : Tentative de synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**) avec les méthodes **A** et **B**.

b. Selon des conditions adaptées de la méthode de Shaughnessy.

Nous avons ensuite envisagé des conditions utilisant une plus grande quantité de catalyseur (2,5 mol%). Ainsi, nous avons mis en œuvre la réaction développée par Shaughnessy et coll.⁷⁷ à ceci près que nous avons conservé l'eau comme unique solvant. Le produit de couplage n'a toujours pas été observé. (Schéma 60)

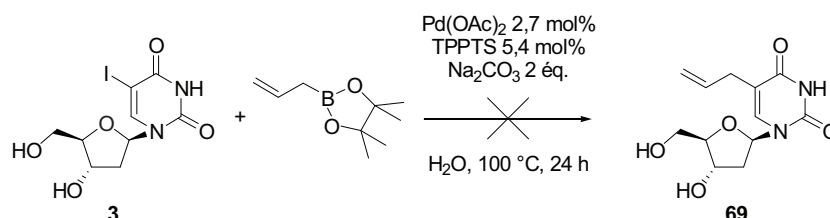


Schéma 60 : Tentative de synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine dans l'eau pure.

c. Selon nos conditions par irradiation micro-ondes.

Etant donné la faible réactivité du réactif boronique dans les conditions de nos réactions optimisées, nous avons testé ce couplage en utilisant l'activation par irradiation micro-ondes (méthode C). L'utilisation du ligand TPPTS a aussi été envisagée. Ces deux modes opératoires ne nous ont pas toujours permis d'isoler le produit de couplage. (Schéma 61)

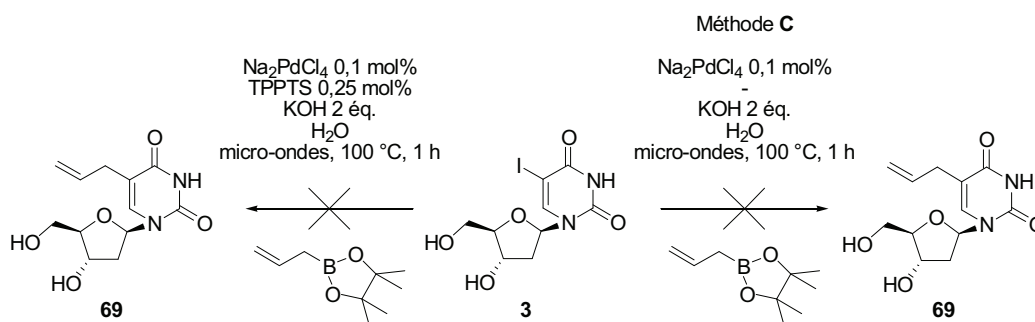


Schéma 61 : Tentative de synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine par activation micro-ondes.

Les conditions qui donnaient de très bons résultats dans l'eau pure avec les dérivés aryles n'ont pas été efficaces dans le cas présent. Nous avons donc envisagé d'autres conditions de couplage en ajoutant tout d'abord un co-solvant organique au milieu réactionnel.

2. Vers la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine *via* d'autres conditions de couplage

a. Réaction de couplage dans un mélange eau + cosolvant.

Comme nous venons de le voir, les réactions de couplage dans l'eau pure inspirées des travaux de Shaughnessy et des méthodes **A**, **B** et **C**, décrites dans la partie Résultats et Discussions (Chapitre 1) de cette thèse, n'ont pas fonctionné. La méthode originale de Shaughnessy présente l'avantage d'utiliser l'acétonitrile comme cosolvant qui permettrait en théorie de faciliter la solubilisation de l'ester pinacole allylboronique. Ainsi, la réaction est réalisée en présence d'acétate de palladium en présence du ligand TPPTS et de carbonate de sodium dans un mélange eau/acétonitrile (2:1) à 80 °C. Le produit de couplage n'a pas pu être observé. Le seul produit visible par RMN et HPLC est la 2'-désoxyuridine. (Schéma 62)

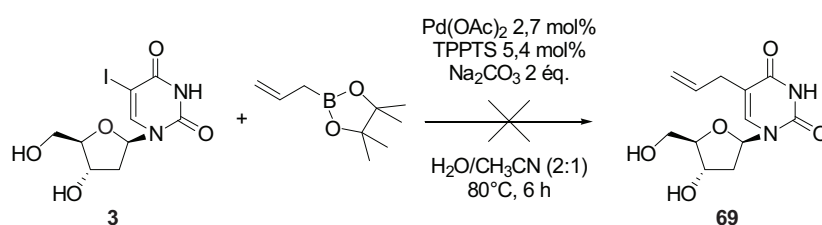


Schéma 62 : Réaction de Suzuki en milieu aqueux (méthode de Shaughnessy).

Hocek et coll. ont également décrit des réactions de couplage sur la 5-iodo-2'-désoxyuridine dans un mélange eau/acétonitrile.⁸³ La réaction est réalisée à reflux du solvant en présence d'acétate de palladium et de carbonate de césium. Ces conditions opératoires n'ont pas permis de caractériser la 5-allyl-2'-désoxyuridine. (Schéma 63)

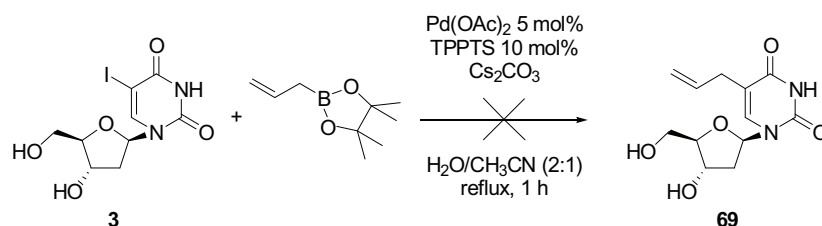


Schéma 63 : Réaction de Suzuki en milieu aqueux (méthode de Hocek).

Enfin, nous avons adapté la méthode développée par Wagenknecht et coll.^{30,87} Nous remarquons que, hormis la nature de la base, les conditions sont similaires à celles rapportées ci-dessus. Dans ce cas le seul produit observé est à nouveau la 2'-désoxyuridine. (Schéma 64)

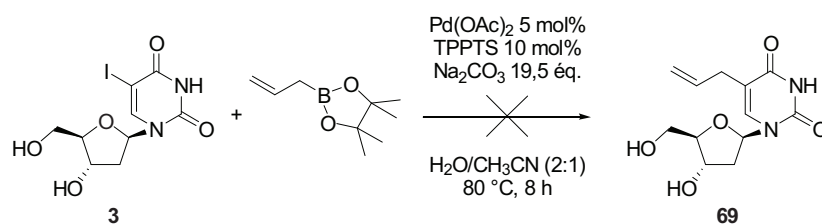


Schéma 64 : Réaction de Suzuki en milieu aqueux (méthode de Wagenknecht).

b. Réaction de couplage dans un solvant organique.

Les réactions précédentes utilisant l'eau, ou un mélange d'eau et d'un solvant organique, n'ont pas permis l'obtention du produit de couplage. L'utilisation d'un solvant organique et la protection des groupements hydroxyles de la partie glycone du substrat ont donc été envisagées.

Nous avons tout d'abord suivi un protocole décrit par Sophie Vuong permettant la protection du substrat par des groupements TBDMS.¹³¹ Cette réaction est réalisée en présence d'imidazole dans le dichlorométhane à température ambiante. Le produit protégé (**70**) est obtenu avec un rendement de 95 % en 16 heures. (Schéma 65)

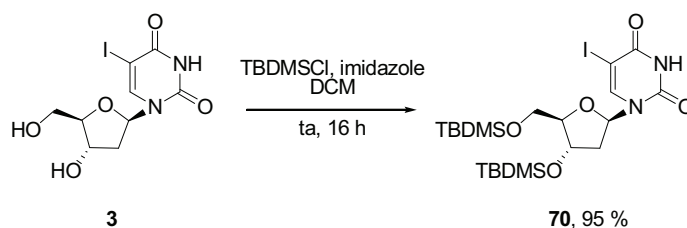


Schéma 65 : Réaction de protection de la 5-iodo-2'-désoxyuridine par des groupements TBDMS.

Ce composé a ensuite été engagé dans un couplage de Suzuki. Les conditions opératoires de choix sont celles rapportées par Shah et coll.¹³² En effet, dans cet article, les auteurs décrivent une réaction de couplage mettant en jeu un composé aromatique et l'ester pinacole allylboronique avec de bons rendements. Cependant, dans le cas présent, ce mode opératoire n'a pas permis de caractériser le produit de couplage. (Schéma 66)

¹³¹ Synthèse totale d'un inhibiteur de phosphatases : TMC-69-6H, Thèse de S. Vuong, Université de Poitiers, **2008**.

¹³² S. Kotha, V. R. Shah, Eur. J. Org. Chem. **2008**, 39, 1054-1064.

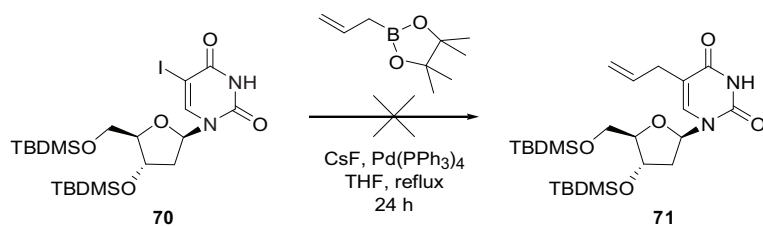


Schéma 66 : Réaction de Suzuki sur le composé protégé.

Cela peut en partie s'expliquer par le choix de la base utilisée. En effet le fluorure de césium peut dans certains cas enlever les groupements protecteurs au silicium.¹³³ Dans le cas présent le traitement consiste à faire une extraction eau/dichlorométhane. Si une partie du produit a été déprotégée, elle a pu passer en phase aqueuse et être éliminée.

Afin d'empêcher cette réaction de déprotection, nous pourrions envisager, soit de changer de base pour éviter la déprotection, soit de déprotéger le composé *in situ* pour obtenir le composé déprotégé après la réaction. Cette méthode n'a pas permis d'observer la formation de la liaison C-C.

Au vu des différents échecs rencontrés, nous avons conclu que le manque de réactivité de l'ester pinacole allylboronique n'a pas permis la synthèse de la 5-allyl-2'-désoxyuridine *via* la réaction de Suzuki-Miyaura. Une autre réaction de couplage croisé organo-palladée pourrait être étudiée, à l'exemple de la réaction de Stille.

¹³³ Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290-11291.

III. Synthèse de la 5-allyluridine

La synthèse de la 5-allyluridine a été réalisée selon deux voies. La première requiert l'utilisation d'un sel de mercure et la seconde un réactif boronique dans le cas de la réaction de Suzuki largement étudiée durant cette thèse. Dans l'optique d'être plus efficient dans la collaboration entre notre groupe et le Pr V. Parmar, la séquence réactionnelle utilisant le sel mercurique a été réalisée dans un premier temps.

1. Synthèse du 5-allyluridine *via* la 5-chloromercuriuridine.

La synthèse de la 5-allyluridine a été décrite dans la littérature dès les années 1970.^{134,135,136} Elle consiste tout d'abord en la formation d'un sel de mercure sur la position 5 de l'uridine. Dans un deuxième temps, le couplage palladé est réalisé en présence de Li_2PdCl_4 et de chlorure d'allyle dans l'eau. Cette méthode permet d'obtenir la 5-allyluridine (**68**) avec un rendement de 49 % sur deux étapes. Shi Zong a rapporté son utilisation dans sa thèse avec les mêmes rendements en 2007.¹³⁷ (Schéma 67)

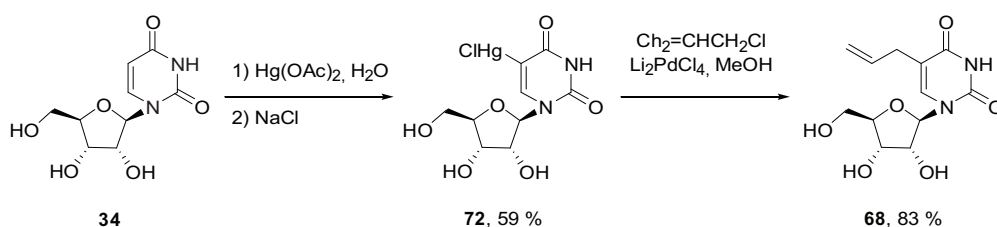


Schéma 67 : Synthèse de la 5-allyluridine *via* un complexe du mercure.

Le protocole opératoire utilisé pour la synthèse de l'intermédiaire mercurique est difficile. En effet, des problèmes de solubilité du produit de couplage ont été constatés lors du traitement de la réaction. Toutes nos tentatives pour contourner le problème se sont avérées peu satisfaisantes. (Schéma **68**)

¹³⁴ R. M. K. Dale, E. Martin, D. C. Livingston, D. C. Ward, *Biochemistry* **1975**, *14*, 2447-2457.

¹³⁵ J. L. Ruth, D. E. Bergstrom, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2870-2876.

¹³⁶ M. E. Perlman, K. A. Watanabe, R. F. Schinazi, J. J. Fox, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 741-748.

¹³⁷ Vers la synthèse de cyclonucléosides à conformation restreinte, Thèse de S. Zhong, Université de Poitiers, **2007**.

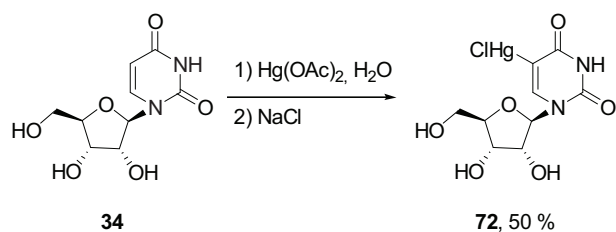


Schéma 68 : Synthèse de la 5-chloromercuriuridine.

L'étape suivante consiste à faire réagir le sel mercurique (**72**) avec le chlorure d'allyle et également le bromure d'allyle, plus réactif, en présence d'un catalyseur au palladium (Li_2PdCl_4) dans le méthanol pour former la 5-allyluridine (**68**). Le catalyseur est formé préalablement en mélangeant du chlorure de lithium avec du chlorure de palladium. En utilisant ces conditions, le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 18 %. Ce faible rendement peut s'expliquer par les difficultés que nous avons rencontrées pour purifier ce composé par chromatographie sur gel de silice.

Le produit cible **68** n'a pu être obtenu pur que dans de très faibles quantités. Nous avons donc envisagé de protéger la partie glycone afin de faciliter l'étape de purification. Tout d'abord, nous avons envisagé la protection des hydroxyles en position 2' et 3' par un groupement isopropylidène.¹³⁸ La réaction de protection a été réalisée sur le brut réactionnel contenant la 5-allyluridine, dans l'acétone en présence d'acide sulfurique. La purification du produit protégé ainsi formé est ainsi beaucoup plus aisée. Le produit a été obtenu avec un rendement de 24 % sur deux étapes à partir du composé organo-mercurique (**72**), soit un rendement de 12 % à partir de l'uridine. (Schéma 69)

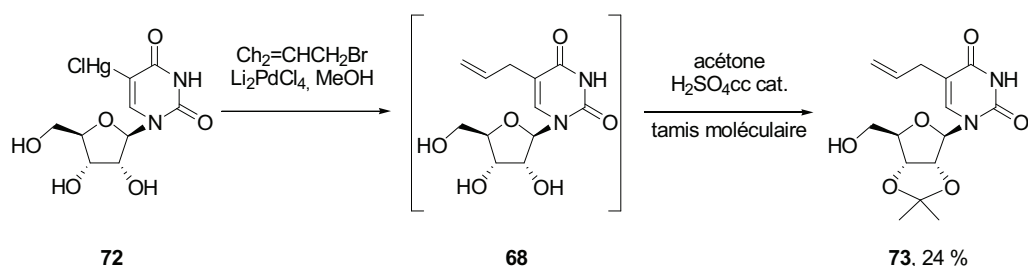


Schéma 69 : Couplage organo-palladé suivi d'une réaction de protection de la partie glycone.

La déprotection du diol en 2',3' sera réalisée par traitement acide en présence d'eau.

¹³⁸ H. R. Moon, W. J. Choi, H. O. Kim, L. S. Jeong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189-1193.

La voie de synthèse mettant un jeu un sel mercurique de l'uridine s'est révélée très peu efficace au vu des rendements et des difficultés rencontrées lors de la purification des milieux réactionnels. Nous avons donc également envisagé de synthétiser la 5-allyluridine *via* une autre réaction organo-palladée : la réaction de Suzuki-Miyaura.

2. Synthèse de la 5-allyluridine *via* la réaction de Suzuki.

a. Tentative de synthèse de la 5-allyluridine *via* les méthodes **A** et **B**.

Les méthodes **A** et **B** décrites dans la partie Résultats et Discussions (Chapitre 1) ont permis la synthèse de nombreux analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine mais aussi de type 5-aryluridine. Ces deux méthodes ont donc été envisagées dans le but de synthétiser la molécule cible. De même que pour l'analogue de type 2'-désoxy, le produit de couplage n'a pas été caractérisé. (Schéma 70)

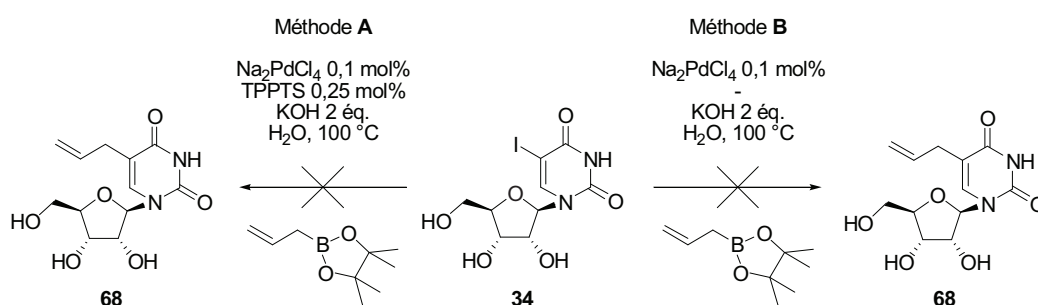


Schéma 70 : Tentatives de synthèse de la 5-allyluridine *via* les méthodes **A** et **B**.

Au vu de ces résultats nous avons décidé de protéger l'uridine avant la réaction d'iodation. Le composé une fois protégé est ainsi soluble dans des solvants organiques.

b. Tentative de synthèse de la 5-allyluridine *via* la réaction de Suzuki sur un substrat protégé.

La présence de groupements protecteurs permet d'améliorer la solubilité du composé dans les solvants organiques tels l'acétonitrile ou le dichlorométhane. Il est à noter que les réactions utilisant l'acide allylboronique ou un de ses analogues sous forme d'ester sont généralement décrites dans un solvant organique. Le couplage de Suzuki pourra être réalisé sur le composé iodé protégé qui peut être obtenu soit à partir de la 5-iodouridine commerciale, soit à partir de l'uridine. Dans notre cas, le produit de départ utilisé est l'uridine.

- Protection de l'uridine par des groupements acétates et iodation sélective.

Tout d'abord les trois fonctions hydroxyles de l'uridine ont été acétylées. Le protocole utilisé est celui décrit dans la thèse de Nicolas Joubert.¹³⁹ Cette étape de protection a permis d'obtenir l'uridine protégée **74** de manière quantitative. (Schéma 71)

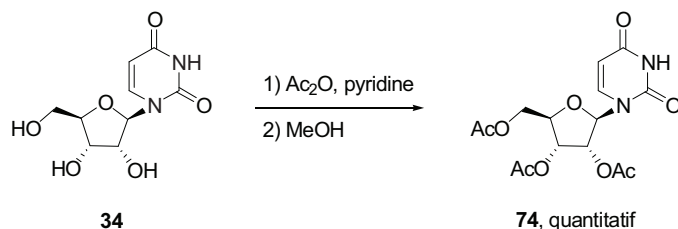


Schéma 71 : Protection de l'uridine par des groupements acétates.

Une fois l'uridine protégée, le nucléoside a été halogéné. Le composé protégé **74** a été mis en présence de diiode et de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) dans l'acétonitrile.^{68,69} La 5-iodouridine protégée **75** a été obtenue avec un rendement de 75 %. L'avantage de travailler sur un composé protégé est que celui-ci n'est plus soluble dans l'eau, contrairement aux autres réactifs utilisés. Une simple extraction permet donc d'isoler le produit après que la conversion complète du produit de départ a été observée. (Schéma 72)

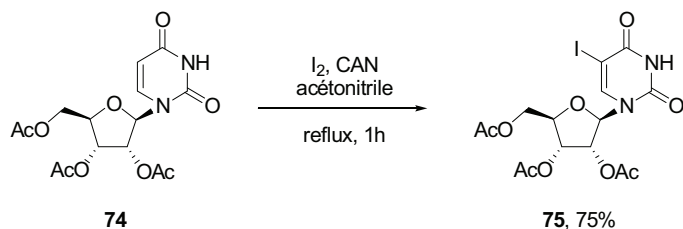


Schéma 72 : Synthèse de la 5-iodouridine protégée **75**.

¹³⁹ Synthèse et évaluation de nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite C dans un système réplincon, Thèse de N. Joubert, Université d'Orléans, 2005.

- Réactions de couplage de Suzuki sur l'uridine per-acétylée.

Nous avons envisagé la méthode décrite par Macolino et coll. qui est réalisée en présence d'un solvant organique : le toluène.¹⁴⁰ Cette méthode nous a semblé intéressante car elle a montré une bonne efficacité dans la synthèse d'analogues nucléosidiques.¹³¹ Cette réaction est réalisée dans le toluène à reflux en présence de Pd(0) (Pd(PPh₃)₄) et d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. La présence, sous forme de traces, du produit de couplage (**76**) dans le milieu réactionnel a été déterminée par RMN. (Schéma 73)

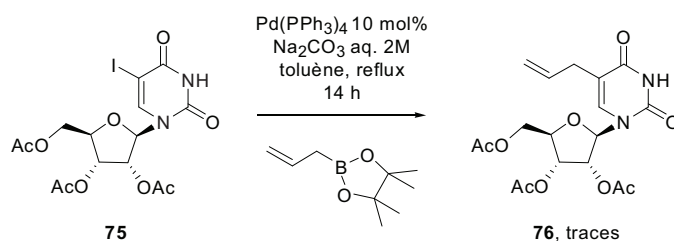


Schéma 73 : Couplage de Suzuki dans le toluène à reflux.

Il est à noter que les réactions de couplage précédentes étaient réalisées en présence d'eau. Nous avons donc décidé de tester cette réaction de couplage en milieu anhydre et anaérobique. Shah et coll. ont décrit en 2008 une réaction de Suzuki avec laquelle ils ont fonctionnalisé un aryle par la fonction allyle. Cette réaction se déroule dans un solvant organique : le THF, en présence de Pd(PPh₃)₄ et de fluorure de césium.¹³² (Schéma 74)

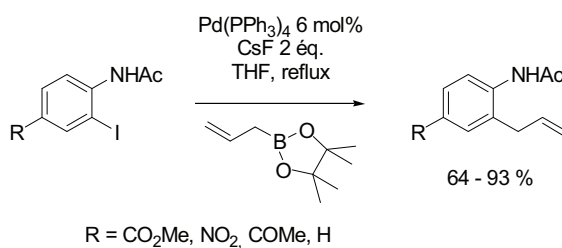


Schéma 74 : Couplage de l'ester pinacole allylboronique en milieu anhydre.

¹⁴⁰ G. T. Crisp, V. Macolino, *Synth. Communications* **1990**, 20, 413-422.

Cette réaction a donc été adaptée à notre substrat en respectant toutes les précautions nécessaires de manière à disposer d'un milieu réactionnel exempt de toutes traces d'eau et d'oxygène. Le produit, caractérisé par RMN et spectrométrie de masse, a été obtenu avec un rendement de 27 %. (Schéma 75)

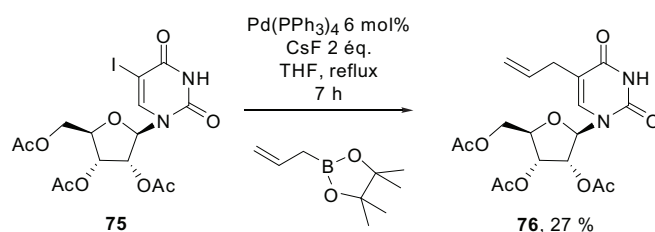


Schéma 75 : Synthèse de la 5-allyluridine protégée **76** en milieu anhydre et anaérobie.

Le produit **76** a ensuite été mis en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol dans le but de déprotéger les groupements hydroxyles.¹⁴¹ La 5-allyluridine déprotégée (**68**) a pu être caractérisée par RMN et spectrométrie de masse, cependant la purification d'une si faible quantité de produit n'a pas été possible. (Schéma 76)

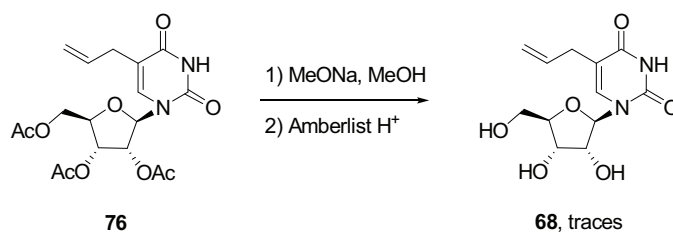


Schéma 76 : Déprotection des groupements acétates.

Finalement, la 5-allyluridine (**68**) a été synthétisée *via* la réaction de Suzuki à partir de l'uridine en quatre étapes avec un faible rendement.

¹⁴¹ M. Lopez, N. Drillaud, L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2811-2816.

IV. Conclusion.

La tentative de synthèse du 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**) n'a pas conduit au nucléoside cible dans le temps imparti. Toutefois d'autres méthodes de couplage pourraient être envisagées si la collaboration avec le Pr. V. Parmar est maintenue.

La synthèse de la 5-allyluridine (**68**) quant à elle a pu être réalisée selon une réaction organo-palladée *via* la 5-chloromercuriuridine, utilisant des sels de mercure, très toxiques et polluants. Le rendement de 12 % avant l'étape de déprotection du groupement isopropylidène est faible.

L'obtention de la 5-allyluridine (**68**) sous forme de traces a été réalisée *via* la réaction de Suzuki. Toutefois la voie de synthèse nécessite de passer par des réactions de protection/déprotection. Le groupement acétate s'est révélé efficace en tant que groupement protecteur lors de la réaction de couplage entre la 5-iodouridine protégée (**75**) et l'ester pinacole allylboronique. Cette méthode donne des rendements plus faibles que celle utilisant le composé mercurique mais présente l'avantage d'éviter l'emploi de sels mercuriques.

Conclusion Générale

Au cours de ces travaux, de nouvelles méthodologies de synthèse éco-compatible d'analogues de l'uridine (**34**) et de la 2'-désoxyuridine (**16**) ont été développées. La réaction étudiée consiste en la formation d'une liaison C-C entre un groupement aryle et les positions 5 et 6 respectivement de la nucléobase. Afin de respecter au maximum les principes de la Chimie Verte et du Développement Durable, la réaction catalytique organo-palladée de Suzuki a été choisie. Pour ce faire, le solvant de la réaction est l'eau, qui par essence est un solvant non polluant et non toxique.

Lors de l'étude méthodologique réalisée, une voie de synthèse inspirée des conditions rapportées dans la littérature a tout d'abord été mise en place (méthode **A**). Cette méthode présente les avantages d'être réalisée dans l'eau et d'utiliser une très faible quantité de catalyseur (Na_2PdCl_4 0,1 mol%, TPPTS 0,25 mol%). La synthèse de divers analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine et 5-aryluridine s'est avérée être efficace pour la plupart des réactifs organo-borés, à l'exception des groupements présentant un fort encombrement stérique qui ont montré une réactivité limitée. Dans un deuxième temps, nous avons remis en cause l'intérêt du ligand utilisé lors des réactions principalement pour des raisons d'économie d'atome mais également de coût. La méthode dite « sans ligand » (méthode **B**) (Na_2PdCl_4 0,1 mol%) a aussi été proposée et a permis la formation des analogues nucléosidiques avec des rendements et des temps de réactions améliorés par rapport à la méthode **A**. Par la suite, avec une optique de gain énergétique, l'activation par irradiation micro-ondes a été étudiée. Cette méthode de chauffage nous a permis d'obtenir les produits de couplage avec des temps de conversion bien plus courts que ceux nécessaires *via* un chauffage thermique classique (méthode **C**) (Na_2PdCl_4 0,1 mol%). Par la suite il serait envisageable d'appliquer ces méthodes à la synthèse d'autres analogues nucléosidiques, en changeant la nature du réactif boronique et/ou en changeant la nature de la base nucléosidique.

La formation d'une liaison C-C sur la position 6 de l'uridine a également été réalisée. Le composé halogéné de départ étant instable thermiquement, la réaction a dû être réalisée à température ambiante. Dans ce cas, l'utilisation d'une plus forte quantité de catalyseur a été nécessaire afin d'améliorer la vitesse de conversion (méthode **D**). Différents analogues de la 6-phényluridine ont été ainsi obtenus avec de bons rendements. Il est à noter que la faible réactivité des réactifs boroniques comportant un encombrement stérique important a aussi été constatée.

Enfin, la synthèse des dérivés de type 5-allyluridine (**68**) et 5-allyl-2'-désoxyuridine (**69**) a été entreprise. Les méthodes **A**, **B** et **C** développées au laboratoire se sont révélées inefficaces pour la préparation de ces composés. Le passage par des étapes de protection/déprotection s'est avéré nécessaire pour former le composé souhaité *via* la réaction de Suzuki. De manière générale, les réactions organo-palladées n'ont montré qu'une très faible efficacité pour la synthèse de ces composés notamment à cause de la faible réactivité du réactif allylboronique. Le recours à une réaction de chimie organique classique, utilisant des sels mercuriques très toxiques, a été nécessaire. Par la suite, il serait envisageable d'utiliser un autre type d'acide boronique plus réactif, ce qui pourrait permettre la formation du composé *via* des méthodes éco-compatibles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Matériels et méthodes

I. Produits chimiques et solvants

La majorité des réactifs et des solvants proviennent de chez Acros Organics (division de Fischer Bioblock Scientific), Sigma-Aldrich, Strem et SDS Carlo-Erba, et ont été utilisés sans traitements spécifiques.

L'eau utilisée pour les analyses est de l'eau Ultra Pure de résistance 18,2 M Ω , obtenue avec un système VEOLIA Elga Purelab Flex. Cette eau est aussi utilisée comme solvant pour les synthèses en milieu aqueux. L'eau utilisée lors des traitements des réactions est obtenue par distillation.

II. Chromatographie

1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

Pour le suivi des réactions par CCM, nous avons utilisé les plaques Merck Kieselgel 60F₂₅₄, épaisseur de silice : 0,2 mm. Suivant leur nature, les composés ont été caractérisés avec plusieurs systèmes de révélations : (i) irradiation UV, (ii) immersion de la plaque dans une solution d'acide sulfurique à 10 % dans le méthanol, puis chauffage de la plaque au décapeur thermique, ou (iii) immersion dans une solution de KMnO₄, puis chauffage de la plaque au décapeur thermique.

2. Chromatographie flash

a. Purification sur gel de silice.

Les séparations chromatographiques flash sont effectuées dans des colonnes en verre remplies de gel de silice (SDS, granulométrie : 40-63 μ m). Le système d'élution varie selon les composés.

b. Purification sur gel de silice C18.

Les séparations chromatographiques flash en phase inverse sont effectuées par chromatographie phase liquide avec un appareillage de chez Grace : Reveleris® constitué d'un mélangeur d'éluants, d'un passeur de tubes et des détecteurs UV et DEDL.

Les colonnes utilisées avec cet appareil sont des cartouches pré-conditionnées contenant de la silice greffée C18 de la marque Grace : Reveleris® et de référence : «C18 Reversed Phase», 40 g.

3. Chromatographie liquide (LC)

L'analyse de certains composés et le suivi de conversion des réactifs lors des réactions ont été conduits par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en utilisant un appareil Shimadzu équipé d'un détecteur à barrettes de diodes (SDP-M20A, Shimadzu), d'un DEDL-LTII (Shimadzu) et d'un spectromètre de masse (LCMS-2020, Shimadzu). Les absorbances ont été enregistrées entre 190 et 800 nm. Les échantillons (5 µl) ont été injectés sur une colonne Prevail C18 (GRACE). L'élution a été réalisée à un débit de 0,5 mL/min en utilisant un mélange isocratique eau/méthanol (50:50). L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés par le logiciel Labsolutions (Shimadzu).

III. Lyophilisation

Après une congélation préalable, les échantillons lyophilisés ont été obtenus à l'aide d'un lyophilisateur Cryotec Cosmos-80 équipé d'une pompe Edwards RV12.

IV. Spectrométrie de Masse

Les produits à analyser sont dissous ($0,1 \text{ mg.mL}^{-1}$) dans de l'eau ultra pure ou du méthanol. Avant injection, la solution est filtrée sur filtre micropore. Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées sur un spectromètre LCMS-2020 (Shimadzu) équipé d'une source électro-spray (ESCI). Les spectres de masse ont été enregistrés dans les modes d'ionisation positif et négatif avec des tensions de capillaire et des tensions de cône optimisées avec le tune automatique. Le balayage en masse a été effectué en utilisant une gamme de 100-1000 Da. La température du gaz de désolvatation a été fixée à $250 \text{ }^\circ\text{C}$. L'azote a été utilisé comme gaz de désolvatation et de nébulisation à des débits de 15 et $1,5 \text{ L/min}$, respectivement. L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés par le logiciel Labsolutions (Shimadzu).

V. Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton et du carbone 13 ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker UltraShield 400 MHz/54 mm Ultra long hold (UTC, Compiègne), ou sur un spectromètre équivalent de chez Clariant (Trosly-Breuil). Les déplacements chimiques (δ) sont notés en ppm et basés sur le signal du tétraméthylsilane (TMS) comme étalon interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire les signaux observés :

s : singulet

t : triplet

se : singulet élargi

q : quadruplet

d : doublet

m : massif complexe

dd : doublet de doublet

H_{arom} : proton aromatique

dt : doublet de triplet

Cq : carbone quaternaire

ddd : doublet de doublet de doublet

Cq_{arom} : carbone aromatique quaternaire

quint : quintuplet

CH_{arom} : carbone aromatique tertiaire

VI. Ultra-violet

Les longueurs d'onde maximum d'absorption (λ_{\max}), exprimées en nm, ont été déterminées avec le détecteur à barrettes de diodes (SDP-M20A, Shimadzu) branché sur la chaîne HPLC.

VII. Point de fusion

Les points de fusion ont été réalisés sur un appareil Stuart SMP 10.

VIII. Activation par micro-ondes

Les réactions activées par micro-ondes ont été réalisées sur un appareillage Anton Paar Monowave 300 d'une puissance de 850 W. La rampe de montée en température est fixée à 2 minutes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèses et caractérisations

I. Procédures générales des réactions de Suzuki dans l'eau

1. Synthèse des analogues de type 5-aryl-2'-désoxyuridine

a. Mode opératoire

Suite à l'étude méthodologique, trois méthodes peuvent être utilisées pour synthétiser les analogues de la 5-phényl-2'-désoxyuridine. Ces méthodes diffèrent par l'ajout ou non du ligand TPPTS dans le milieu.

Méthode A : Sous atmosphère d'azote, la 5-iodo-2'-désoxyuridine (100 mg ; 0,28 mmol ; 1 éq.), l'hydroxyde de potassium (31 mg ; 0,56 mmol ; 2 éq.) et l'acide boronique (0,37 mmol ; 1,3 éq.) sont placés dans un ballon de 25 mL. Sont ensuite ajoutées successivement des solutions aqueuses saturées à l'azote de Na_2PdCl_4 (1 mL ; $2,8 \cdot 10^{-4}$ mmol ; 0,1 mol%), de TPPTS (1 mL ; $7,1 \cdot 10^{-4}$ mmol ; 0,25 mol%) et enfin de l'eau (0,6 mL). Le mélange est ensuite chauffé à 100 °C. La conversion est suivie par HPLC. Quand il n'y a plus d'avancement dans la conversion du produit de départ, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et évaporé à l'évaporateur rotatif.

Méthode B : Cette méthode est similaire à la **Méthode A** mais la solution aqueuse contenant le ligand TPPTS est remplacée par une quantité équivalente d'eau.

Méthode C : Cette méthode est similaire à la **Méthode B** mais la réaction est activée par micro-ondes. La montée en température jusqu'à 100 °C est réalisée en 2 minutes. Les réactions dont le produit de départ était toujours présent après une heure de réaction ont été stoppées et traitées.

b. Purification

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice utilisant la méthode du dépôt solide (Gradient d'éluant : de 100% CH_2Cl_2 à un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). La purification est suivie par CCM (mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 85:15).

2. Synthèse des analogues de type 5-aryluridine.

a. Mode opératoire

Les analogues de type 5-aryluridine ont été synthétisés en utilisant la **Méthode A**. Dans ce cas le produit de départ est la 5-iodouridine (105 mg, 0,28 mmol, 1 éq.).

b. Purification

Le produit brut est purifié selon la méthode décrite ci-dessus.

3. Synthèse des analogues de type 6-aryluridine.

a. Mode opératoire

Les analogues de type 6-aryluridine ont été synthétisés avec la **Méthode D**.

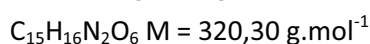
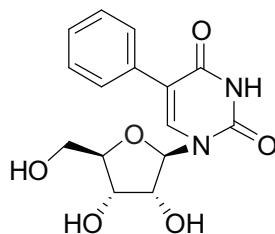
Méthode D : La 6-iodouridine (50 mg ; 0,14 mmol ; 1 éq.), l'hydroxyde de potassium (18 mg ; 0,32 mmol ; 2 éq.) et l'acide boronique (0,17 mmol ; 1,3 éq.) sont placés dans un ballon de 25 mL. Sont ensuite ajoutées successivement des solutions de Na_2PdCl_4 (0,5 mL ; $1,4 \cdot 10^{-2}$ mmol ; 10 mol%), et de l'eau (0,5 mL). Le mélange est agité à température ambiante. La conversion est suivie par HPLC. Quand il n'y a plus d'avancement dans la conversion du produit de départ, le milieu réactionnel est évaporé à l'évaporateur rotatif ou lyophilisé.

b. Purification

Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur des cartouches contenant de la silice greffées C18. (Gradient d'éluant : de 100% d'eau à un mélange eau/MeOH, 20:80). La purification est suivie à l'aide de détecteurs UV et DEDL.

II. Molécules et caractéristiques physico-chimiques.

5-phényluridine (2)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 47 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 52 %, 2 h.

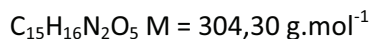
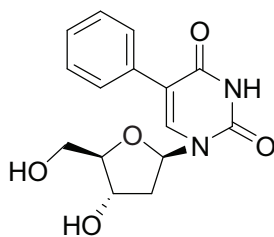
Rf : 0,48 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 210 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,75 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,88 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 4,04 (m, 1H, H-4') ; 4,22 (m, 1H, H-3') ; 4,27 (m, 1H, H-2') ; 5,99 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,30 (m, 1H, H_{arom}) ; 7,36 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,55 (m, 2H, H_{arom}) ; 8,34 (s, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 60,8 (CH_2-5') ; 71,2 ($CH-3'$) ; 76,1 ($CH-2'$) ; 86,3 ($CH-4'$) ; 91,0 ($CH-1'$) ; 116,1 ($Cq-5$) ; 128,7 (Cq_{arom}) ; 129,3 (2 CH_{arom}) ; 129,4 (2 CH_{arom}) ; 134,3 (Cq_{arom}) ; 140,0 ($CH-6$) ; 152,2 ($Cq-2$) ; 164,7 ($Cq-4$).

5-phényl-2'-désoxyuridine (4)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 73 mg, 85 %, 30 min.

Rendement méthode **B** : 69 mg, 80 %, 15 min.

Rendement méthode **C** : 73 mg, 85 %, 5 min.

Rf : 0,68 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 187 °C.

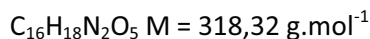
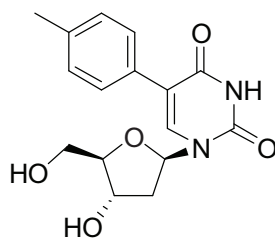
UV : $\lambda_{max} = 236,7 \text{ nm}$; 281,6 nm.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 2,19 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,57 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,62 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,82 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,28 (m, 1H, H-3') ; 5,12 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 5,26 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 6,24 (t, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,30 (m, 1H, H_{arom}) ; 7,36 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,55 (m, 2H, H_{arom}) ; 8,20 (s, 1H, H-6) ; 11,51 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm (CH_2-2' dans le pic du solvant) ; 60,8 (CH_2-5') ; 70,0 ($CH-3'$) ; 84,4 ($CH-1'$) ; 87,4 ($CH-4'$) ; 113,4 ($Cq-5$) ; 127,1 (Cq_{arom}) ; 127,8 (2 CH_{arom}) ; 128,0 (2 CH_{arom}) ; 133,1 (Cq_{arom}) ; 137,9 ($CH-6$) ; 149,8 ($Cq-2$) ; 161,2 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 305,10 [M+H]^+$, $m/z = 327,10 [M+Na]^+$, $m/z = 303,05 [M-H]^-$.

5-(4-méthylphényl)-2'-désoxyuridine (5)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 70 mg, 78 %, 1 h.

Rendement méthode **B** : 72 mg, 80 %, 30 min.

Rendement méthode **C** : 71 mg, 79 %, 5 min.

Rf : 0,65 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 206 °C.

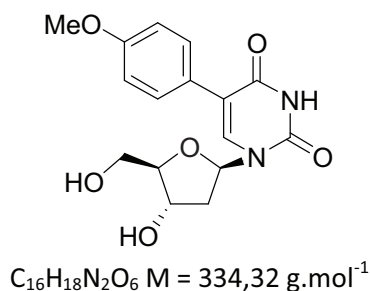
UV : $\lambda_{max} = 238,9 \text{ nm}$; 284,1 nm.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,32 (m, 2H, CH_2-2') ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 3,73 (dd, $J_{5'a-5'b} = 11,6 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'}$ = 3,0 Hz, 1H, H-5') ; 3,81 (dd, H-5'b, $J_{5'a-5'b} = 11,6 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'}$ = 3,0 Hz, 1H, H-5') ; 3,95 (m, $J = 3,0 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,44 (q, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H, H-3') ; 6,35 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,18 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 7,43 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 8,23 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 21,3 (CH_3) ; 41,7 (CH_2-2') ; 62,6 (CH_2-5') ; 72,2 ($CH-3'$) ; 86,8 ($CH-1'$) ; 89,1 ($CH-4'$) ; 116,2 ($Cq-5$) ; 129,3 (2 CH_{arom}) ; 130,0 (2 CH_{arom}) ; 131,4 (Cq_{arom}) ; 138,6 (Cq_{arom}) ; 139,4 ($CH-6$) ; 152,0 ($Cq-2$) ; 164,8 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 341,10 [M+Na]^+$, $m/z = 317,05 [M-H]^-$.

5-(4-méthoxyphényl)-2'-désoxyuridine (6)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 62 mg, 66 %, 6 h.

Rendement méthode **B** : 60 mg, 64 %, 7 h.

Rendement méthode **C** : 77 mg, 82 %, 30 min.

Rf : 0,66 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 186 °C.

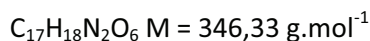
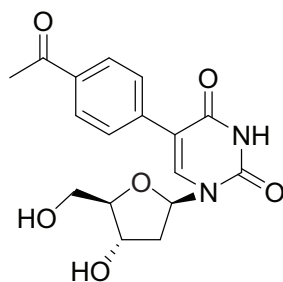
UV : $\lambda_{max} = 242,7 \text{ nm} ; 287,5 \text{ nm}$.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,32 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,74 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,80 (s, 3H, CH_3) ; 3,82 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,95 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,44 (m, 1H, H-3') ; 6,36 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 6,92 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 7,48 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 8,21 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 41,7 (CH_2-2') ; 55,7 (CH_3O) ; 62,6 (CH_2-5') ; 72,2 ($CH-3'$) ; 86,7 ($CH-1'$) ; 89,1 ($CH-4'$) ; 114,8 (2 CH_{arom}) ; 116,0 ($Cq-5$) ; 120,0 (Cq_{arom}) ; 126,6 (Cq_{arom}) ; 130,6 (2 CH_{arom}) ; 138,9 ($CH-6$) ; 152,0 ($Cq-2$) ; 160,8 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 357,15 [M+Na]^+$, $m/z = 333,05 [M-H]^-$.

5-(4-acétylphényl)-2'-désoxyuridine (7)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 68 mg, 70 %, 1 h.

Rendement méthode **B** : 67 mg, 69 %, 30 min.

Rendement méthode **C** : 76 mg, 78 %, 15 min.

Rf : 0,56 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 249 °C.

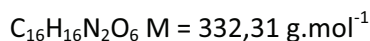
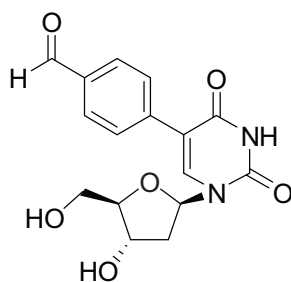
UV : $\lambda_{max} = 207,6 \text{ nm}$; 219,0 nm.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,35 (m, 2H, CH_2-2') ; 2,61 (s, 3H, CH_3) ; 3,76 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'}$ = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 3,85 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'}$ = 2,8 Hz, 1H, H-5') ; 3,97 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,46 (m, 1H, H-3') ; 6,35 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,76 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 8,00 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 8,51 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 26,7 (CH_3) ; 42,0 (CH_2-2') ; 62,5 (CH_2-5') ; 72,0 ($CH-3'$) ; 87,0 ($CH-1'$) ; 89,1 ($CH-4'$) ; 114,7 ($Cq-5$) ; 129,3 (2 CH_{arom}) ; 129,5 (2 CH_{arom}) ; 137,1 (Cq_{arom}) ; 139,7 (Cq_{arom}) ; 141,0 ($CH-6$) ; 151,8 ($Cq-2$) ; 164,4 ($Cq-4$) ; 200,1 (CH_3-CO).

MS (ESI) : $m/z = 369,15 [M+Na]^+$, $m/z = 345,05 [M-H]^-$.

5-(4-formylphényl)-2'-désoxyuridine (8)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 79 mg, 84 %, 4 h.

Rendement méthode **B** : 16 mg, 17 %, 6 h.

Rendement méthode **C** : 62 mg, 66 %, 30 min.

Rf : 0,61 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 250 °C.

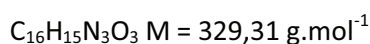
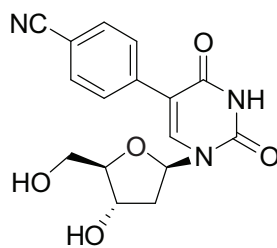
UV : $\lambda_{max} = 219,6 \text{ nm}$; 302,6 nm.

RMN 1H (400 MHz $DMSO-d_6$) : δ ppm 2,24 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,63 (m, 2H, H-5') ; 3,83 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,30 (m, 1H, H-3') ; 5,21 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 5,28 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 6,22 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,82 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 7,90 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}) ; 8,45 (s, 1H, H-6) ; 10,00 (s, 1H, $\underline{C}HO$) ; 11,63 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm (CH_2-2' dans le pic du solvant) ; 60,6 (CH_2-5') ; 69,8 ($CH-3'$) ; 84,7 ($CH-1'$) ; 87,5 ($CH-4'$) ; 111,9 ($Cq-5$) ; 128,0 (2 CH_{arom}) ; 129,2 (2 CH_{arom}) ; 134,6 ($CH-6$) ; 139,4 (Cq_{arom}) ; 139,6 (Cq_{arom}) ; 149,6 ($Cq-2$) ; 161,7 ($Cq-4$) ; 192,5 ($\underline{C}HO$).

MS (ESI) : $m/z = 355,15 [M+Na]^+$, $m/z = 331,05 [M-H]^-$.

5-(4-cyanophényl)-2'-désoxyuridine (9)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 24 mg, 26 %, 30 min.

Rendement méthode **B** : 36 mg, 39 %, 1 h.

Rendement méthode **C** : 30 mg, 33 %, 15 min.

Rf : 0,62 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

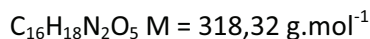
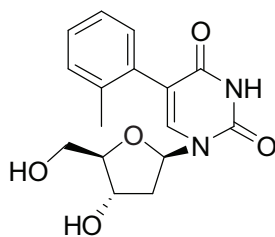
Point de fusion : supérieur à 250 °C.

UV : $\lambda_{max} = 290,0 \text{ nm}$.

RMN 1H (400 MHz DMSO- d_6) : δ ppm 2,24 (m, 2H, CH_2 -2') ; 3,62 (m, 2H, H-5') ; 3,82 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,29 (m, 1H, H-3') ; 5,20 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 5,27 (d, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H, OH) ; 6,21 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, , H-1') ; 7,81 (m, 4H, H_{arom}) ; 8,43 (s, 1H, H-6) ; 11,65 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm (CH_2 -2' dans le pic du solvant) ; 60,6 (CH_2 -5') ; 69,8 (CH-3') ; 84,7 (CH-1') ; 87,5 (CH-4') ; 109,3 (CN), 111,4 (Cq-5), 128,2 (CH_{arom}) ; 131,9 (CH_{arom}) ; 138,2 (Cq $_{arom}$) ; 139,7 (CH-6) ; 149,6 (Cq-2) ; 161,6 (Cq-4) ; 188,1 (Cq $_{arom}$).

5-(2-méthylphényl)-2'-désoxyuridine (10)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 32 mg, 36 %, 24 h.

Rendement méthode **B** : 20 mg, 22 %, 24 h.

Rendement méthode **C** : 27 mg, 30 %, 1 h.

Rf : 0,58 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : supérieur à 250 °C.

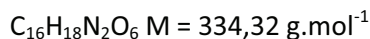
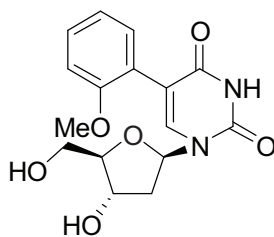
UV : $\lambda_{max} = 209,1 \text{ nm}$; 271,6 nm.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,24 (s, 3H, CH_3) ; 2,30 (m, 2H CH_2-2') ; 3,67 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'}$ = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 3,85 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'}$ = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 3,92 (q, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,39 (m, 1H, H-3') ; 6,35 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,17 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,25 (m, 2H, H_{arom}) ; 8,00 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 20,2 (CH_3) ; 41,6 (CH_2-2') ; 62,7 (CH_2-5') ; 72,3 ($CH-3'$) ; 86,7 ($CH-1'$) ; 89,0 ($CH-4'$) ; 117,0 ($Cq-5$) ; 126,9 (CH_{arom}) ; 129,4 (CH_{arom}) ; 131,1 (CH_{arom}) ; 131,8 (CH_{arom}) ; 133,4 (Cq_{arom}) ; 139,1 (Cq_{arom}) ; 140,9 ($CH-6$) ; 152,2 ($Cq-2$) ; 164,7 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 341,05 [M+Na]^+$, $m/z = 317,05 [M-H]^-$.

5-(2-méthoxyphényl)-2'-désoxyuridine (11)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 34 mg, 36 %, 24 h.

Rendement méthode **B** : 22 mg, 23 %, 24 h.

Rendement méthode **C** : 43 mg, 45 %, 1 h.

Rf : 0,60 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : supérieur à 250 °C.

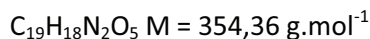
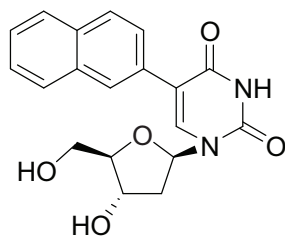
UV : $\lambda_{max} = 210,5 \text{ nm}$; 274,4 nm.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,29 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,67 (dd, $J_{5'a-5'b} = 11,6 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 3,6 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,74 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,80 (s, 3H, CH_3) ; 3,92 (m, 1H, H-4') ; 4,39 (m, 1H, H-3') ; 6,35 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 6,95 (dt, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,02 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,0 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,25 (dd, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,32 (ddd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 8,03 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 41,5 (CH_2-2') ; 56,1 (CH_3) ; 62,8 (CH_2-5') ; 72,3 ($CH-3'$) ; 86,6 ($CH-1'$) ; 88,9 ($CH-4'$) ; 112,2 (CH_{arom}) ; 113,7 ($Cq-5$) ; 121,4 (CH_{arom}) ; 123,0 (Cq_{arom}) ; 130,7 (CH_{arom}) ; 132,5 (CH_{arom}) ; 141,0 ($CH-6$) ; 152,2 ($Cq-2$) ; 159,0 ($Cq-OCH_3$) ; 164,7 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 357,15 [M+Na]^+$, $m/z = 333,10 [M-H]^-$.

5-(2-naphtyl)-2'-désoxyuridine (12)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 77 mg, 77 %, 5 h.

Rendement méthode **B** : 80 mg, 80 %, 2 h.

Rendement méthode **C** : 84 mg, 84 %, 30 min.

Rf : 0,61 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 205 °C.

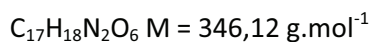
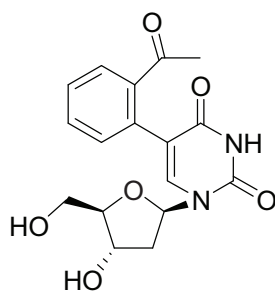
UV : $\lambda_{max} = 214,0 \text{ nm}$; 239,3 nm.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,35-2,38 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,76 (dd, $J_{5'-5'} = 12 \text{ Hz}$, $J_{5'-4'} = 3,2 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,84 (dd, $J_{5'-5'} = 12 \text{ Hz}$, $J_{5'-4'} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,97 (m, 1H, H-4') ; 4,47 (m, 1H, H-3') ; 6,39 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,47 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,68 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,85 (m, 3H, H_{arom}) ; 8,10 (se, 1H, H_{arom}) ; 8,44 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 41,8 (CH_2-2') ; 62,6 (CH_2-5') ; 72,1 (CH-3') ; 86,9 (CH-1') ; 89,1 (CH-4') ; 116,0 ($Cq-5$) ; 127,2 (2 CH_{arom}) ; 127,3 (CH_{arom}) ; 128,3 (CH_{arom}) ; 128,6 (CH_{arom}) ; 128,8 (CH_{arom}) ; 129,3 (CH_{arom}) ; 131,9 (Cq_{arom}) ; 134,2 (Cq_{arom}) ; 134,8 (Cq_{arom}) ; 140,2 (CH-6) ; 151,9 ($Cq-2$) ; 164,8 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 377,05 [M+Na]^+$, $m/z = 353,10 [M-H]^-$.

5-(2-acétylphényl)-2'-désoxyuridine (13)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 22 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode C : 23 %, 1 h.

Rf : 0,51 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

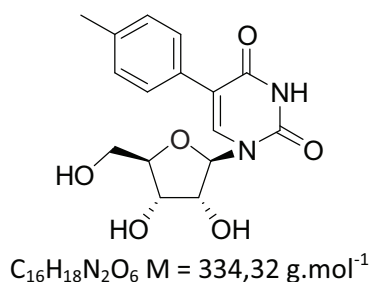
Point de fusion : supérieur à 250 °C.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 1,65 (s, 3H, CH_3) ; 2,08-1,99 (m, 2H, CH_2-2') ; 3,41-3-48 (m, 2H, H-5') ; 3,51 (d, 2H, $J = 2 \text{ Hz}$) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,78 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$) ; 4,21 (d, 1H, $J = 6,8 \text{ Hz}$) ; 7,12 (t, 1H, $J = 6,8 \text{ Hz}$, H-1') ; 7,62-7,55 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H, $J = 5,2\text{Hz}$) ; 11,26 (s, 1H)

RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 40,19 (CH_2-2') ; 61,2 (CH_2-5') ; 61,3 ; 70,2 ; 70,3 ; 74,1 ; 84,1 ; 84,4 ; 86,7 ; 87,2 ; 101,8 ; 139,9 ; 142,5 ; 152,0 ; 156,6 (Cq-2) ; 165,5 (Cq-4) ; 168,3 (C=O).

MS (ESI) : $m/z = 369,34 [M+Na]^+$, $m/z = 345,35 [M-H]^-$.

5-(4-méthylphényl)-uridine (17)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 90 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 95 %, 3 h.

Rf : 0,48 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

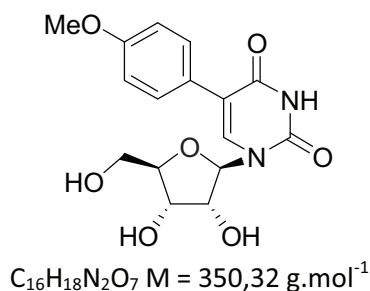
Point de fusion : 156 °C.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 2,31 (CH_3) ; 3,58 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, $J_{5'a-4'} = 2,8$ Hz, 1H, H-5') ; 3,68 (dd, $J_{5'a-5'b} = 11,6$ Hz, $J_{5'b-4'} = 2,4$ Hz, 1H, H-5') ; 3,89 (dt, $J = 4,4$ Hz, $J_{4'-5'} = 2,4$ Hz, 1H, H-4') ; 4,04 (se, 1H, H-3') ; 4,13-4,16 (m, 1H, H-2') ; 5,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-1') ; 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 8,24 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 20,7 (CH_3) ; 60,4 (CH_2-5') ; 69,6 ($CH-3'$) ; 73,9 ($CH-2'$) ; 84,7 ($CH-4'$) ; 88,2 ($CH-1'$) ; 113,4 ($Cq-5$) ; 127,7 (2 CH_{arom}) ; 128,7 (2 CH_{arom}) ; 130,1 (Cq_{arom}) ; 136,4 (Cq_{arom}) ; 137,6 ($CH-6$) ; 150,2 ($Cq-2$) ; 162,1 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 335,10$ [$M+H$] $^+$, $m/z = 357,05$ [$M+Na$] $^+$, $m/z = 333,00$ [$M-H$] $^-$.

5-(4-méthoxyphényl)-uridine (18)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 65 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode A : 66%, 4 h.

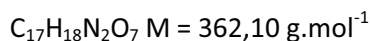
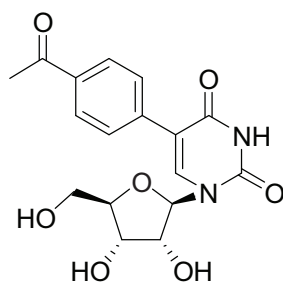
Rf : 0,49 (CH₂Cl₂/MeOH 85:15).

Point de fusion : 215 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) : δ ppm 3,75 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, $J_{5'a-4'} = 2,4$ Hz, 1H, H-5') ; 3,80 (s, 1H, CH₃) ; 3,87 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, $J_{5'b-4'} = 2,4$ Hz, 1H, H-5') ; 4,04 (dt, $J_{4'-3'} = 4,8$ Hz, $J_{4'-5'} = 2,4$ Hz, 1H, H-4') ; 4,22 (dd, $J_{3'-2'} = 5,2$ Hz, $J_{3'-4'} = 4,8$ Hz, 1H, H-3') ; 4,26 (dd, $J_{2'-3'} = 5,2$ Hz, $J_{2'-1'} = 4,4$ Hz, 1H, H-2') ; 5,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H-1') ; 7,30 (m, 1H) ; 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 8,26 (s, 1H, H-6).

RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) : δ ppm 55,7 (CH₃) ; 62,0 (CH₂-5') ; 71,2 (CH-3') ; 76,1 (CH-2') ; 86,3 (CH-4') ; 91,0 (CH-1') ; 114,8 (2 CH_{arom}) ; 115,9 (Cq-5) ; 126,6 (Cq_{arom}) ; 130,6 (2 CH_{arom}) ; 139,0 (CH-6) ; 152,2 (Cq-2) ; 160,8 (Cq_{arom}) ; 164,9 (Cq-4).

5-(4-acétylphényl)-uridine (19)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 26 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 28 %, 24 h.

Rf : 0,41 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

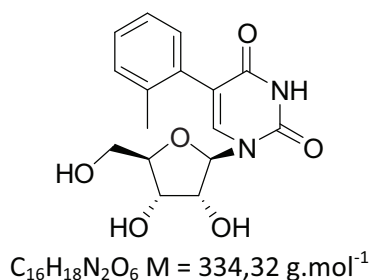
Point de fusion : Dégradation à 200 °C.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 2,56 (CH_3) ; 3,60 (d, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, 1H, H-5') ; 3,71 (d, $J_{5'a-5'b} = 12$ Hz, 1H, H-5') ; 3,90 (dt, $J = 5,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-4') ; 4,06 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-3') ; 4,14 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 4,4$ Hz, 1H, H-2') ; 5,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H-1') ; 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{arom}) ; 8,49 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 26,7 (CH_3) ; 60,0 (CH_2-5') ; 69,3 ($CH-3'$) ; 74,2 ($CH-2'$) ; 84,5 ($CH-4'$) ; 88,6 ($CH-1'$) ; 112,1 ($Cq-5$) ; 127,7 (2 CH_{arom}) ; 128,7 (2 CH_{arom}) ; 130,1 (Cq_{arom}) ; 136,4 (Cq_{arom}) ; 137,6 ($CH-6$) ; 150,1 ($Cq-2$) ; 162,0 ($Cq-4$) ; 197,4 (CH_3-CO).

MS (ESI) : $m/z = 363,05 [M+H]^+$, $m/z = 361,00 [M-H]^-$.

5-(2-méthylphényl)-uridine (22)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 40 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode A : 43 %, 7 h.

Rf : 0,41 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

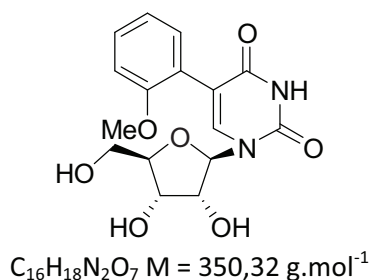
Point de fusion : 220 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,24 (CH_3) ; 3,67 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,79 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,02 (dt, $J = 4,8 \text{ Hz}$, $J_{4'-5'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-4') ; 4,17 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-3') ; 4,25 (dd, $J = 5,2 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-2') ; 5,99 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,14-7,20 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,22-7,27 (m, 2H, H_{arom}) ; 8,05 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 20,2 (CH_3) ; 60,1 (CH_2-5') ; 71,4 ($CH-3'$) ; 76,0 ($CH-2'$) ; 86,4 ($CH-4'$) ; 90,7 ($CH-1'$) ; 116,9 ($Cq-5$) ; 126,8 (CH_{arom}) ; 129,4 (CH_{arom}) ; 131,1 (CH_{arom}) ; 131,8 (CH_{arom}) ; 133,8 (Cq_{arom}) ; 139,0 (Cq_{arom}) ; 141,0 ($CH-6$) ; 152,5 ($Cq-2$) ; 164,7 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 335,10 [M+H]^+$, $m/z = 333,00 [M-H]^-$.

5-(2-méthoxyphényl)-uridine (23)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 25 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode **A** : 27 %, 22 h.

Rf : 0,43 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

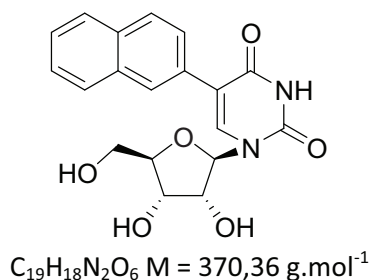
Point de fusion : Dégradation à 240 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,68 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,80 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,81 (CH_3) ; 4,07-4,17 (m, 1H, H-4') ; 4,15-4,18 (m, 1H, H-3') ; 4,24 (dd, $J = 5,2 \text{ Hz}$, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-2') ; 5,99 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 6,95 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,02 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,25 (dd, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,32 (dt, $J = 8,8 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 8,07 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 56,1 (CH_3) ; 62,3 (CH_2-5') ; 71,5 ($CH-3'$) ; 75,9 ($CH-2'$) ; 86,4 ($CH-4'$) ; 90,7 ($CH-1'$) ; 112,2 (CH_{arom}) ; 113,8 ($Cq-5$) ; 121,4 (CH_{arom}) ; 123,0 (Cq_{arom}) ; 130,7 (CH_{arom}) ; 132,5 (CH_{arom}) ; 141,2 ($CH-6$) ; 152,5 ($Cq-2$) ; 159,0 ($Cq-OCH_3$) ; 164,8 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 351,10 [M+H]^+$, $m/z = 349,05 [M-H]^-$.

5-(naphht-2-yl)-uridine (24)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 80 mg d'un solide blanc.

Rendement méthode A : 80%, 4 h.

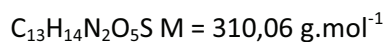
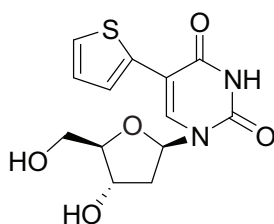
Rf : 0,55 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 85:15).

Point de fusion : 174 °C.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 3,77 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 3,90 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'} = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-5') ; 4,06 (m, 1H, H-4') ; 4,24-4,32 (m, 2H, H-2' et H-3') ; 6,01 (d, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 7,45-7,48 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,68 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 7,82-7,88 (m, 3H, H_{arom}) ; 8,10 (d, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}) ; 8,50 (s, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 61,8 (CH_2-5') ; 71,1 ($CH-3'$) ; 76,2 ($CH-2'$) ; 86,3 ($CH-4'$) ; 91,1 ($CH-1'$) ; 115,9 ($Cq-5$) ; 127,2 (CH_{arom}) ; 127,3 (CH_{arom}) ; 128,3 (CH_{arom}) ; 128,6 (CH_{arom}) ; 128,7 (CH_{arom}) ; 129,3 (CH_{arom}) ; 131,8 (Cq_{arom}) ; 132,4 (CH_{arom}) ; 134,2 (Cq_{arom}) ; 134,8 (Cq_{arom}) ; 140,3 ($CH-6$) ; 152,2 ($Cq-2$) ; 164,8 ($Cq-4$).

5-(thiophén-2-yl)-2'-désoxyuridine (25)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général sous la forme d'une mousse blanche très hygroscopique.

Rendement méthode **B** : 32 %, 6 h.

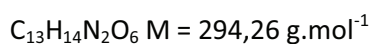
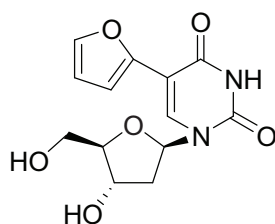
Rendement méthode **C** : 40 %, 1 h.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 2,06-2,04 (m, 2H, H-2') ; 3,56 (m, 2H, H-5') ; 3,75 (m, 1H, H-3') ; 4,21 (m, 1H, H-4') ; 6,11 (t, 1H, $J = 6,4 \text{ Hz}$, H-1') ; 7,02-7,14 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,28-7,31 (m, 1H, H_{arom}) ; 8,18 (s, 1H, H-6) ; 11,66 (s, 1H).

Le produit se dégrade très rapidement dans le DMSO. Des analyses actuellement sont en cours afin de déterminer le spectre ^{13}C de ce composé.

MS (ESI) : $m/z = 335,35 [M+\text{Na}]^+$, $m/z = 309,35 [M-\text{H}]^-$.

5-(furan-2-yl)-2'-désoxyuridine (26)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général sous la forme d'une mousse blanche très hygroscopique.

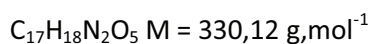
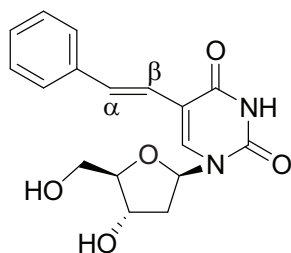
Rendement méthode **C** : 75 %, 1 h.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 2,14-2,17 (m, 2H, H-2') ; 3,71-3,88 (m, 2H, H-5') ; 3,92-3,94 (m, 1H, H-3') ; 4,39-4,42 (m, 1H, H-4') ; 6,22 (t, 1H, $J = 6,4 \text{ Hz}$, H-1') ; 6,80-6,89 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,33-7,37 (m, 1H, H_{arom}) ; 8,18 (d, 1H, H-6) ; 11,61 (s, 1H).

Le produit se dégrade très rapidement dans le DMSO. Des analyses actuellement sont en cours afin de déterminer le spectre ^{13}C de ce composé.

MS (ESI) : $m/z = 317,25$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $m/z = 293,25$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5-(*trans*-beta-styryl)-2'-désoxyuridine (27)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 79 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **B** : 58 %, 2 h.

Rendement méthode **C** : 85 %, 1 h.

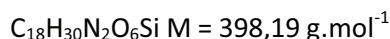
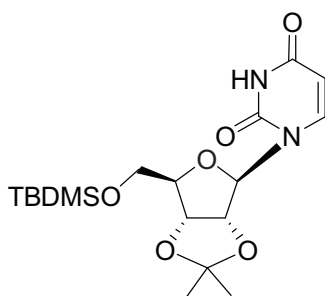
Rf : 0,56 (CH_2Cl_2 /MeOH 85:15).

Point de fusion : 180 °C.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 2,23-2,12 (m, 2H, H-2') ; 3,62 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'a-4'}$ = 2,4 Hz, 1H, H-5') ; 3,68 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0 \text{ Hz}$, $J_{5'b-4'}$ = 2,4 Hz, 1H, H-5') ; 4,25-4,32 (m, 2H, H-3' et H-4') ; 6,19 (d, $J = 4,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1') ; 6,89 (d, 1H, $J = 16,0 \text{ Hz}$, H_β vinyl) ; 7,20-7,25 (m, 1H, H_{arom}) ; 7,32-7,37 (m, 2H, H_{arom}) ; 7,41 (d, 1H, $J = 16,0 \text{ Hz}$, H_α vinyl) ; 7,42-7,49 (d, 2H, H_{arom}) ; 8,23 (CH-6) ; 11,50 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm (CH_2 -2' dans le pic du solvant) ; 60,3 (CH_2 -5') ; 69,9 (CH-3') ; 84,3 (CH-4') ; 87,4 (CH-1') ; 110,7 (CH-5) ; 121,2 (CH_β vinyl) ; 125,9 (1 CH_{arom}) ; 127,2 (2 CH_{arom}) ; 127,5 (2 CH_{arom}) ; 137,4 (CH_α vinyl) ; 137,4 (Cq-6) ; 138,1 (Cq_{arom}) ; 149,4 (Cq-2) ; 162,2 (Cq-4).

5'-O-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-2',3'-O-isopropylidèneuridine (35)



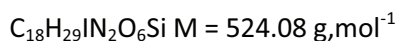
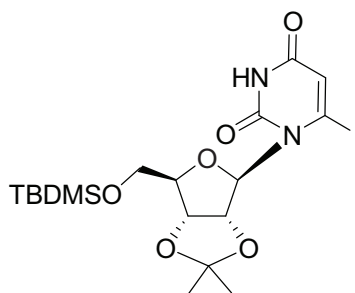
A une solution d'uridine (1 g ; 4,10 mmol ; 1 éq.) dans de l'acétone anhydre (50 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (0,5 mL) à reflux en présence de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure puis est neutralisé avec de la triéthylamine. Le brut réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice. (Gradient d'éluant : MeOH/CHCl₃ (5:95) - MeOH/CHCl₃ (8:92)). Le 2',3'-O-isopropylidèneuridine est obtenu de manière quantitative sous la forme de 1,15 g d'un solide blanc.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1,36 (s, 3H, CH₃) ; 1,57 (s, 3H, CH₃) ; 3,80 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, $J_{5'a-4'}$ = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 3,91 (dd, $J_{5'a-5'b} = 12,0$ Hz, $J_{5'a-4'}$ = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 4,26-4,30 (m, 1H, H-4') ; 4,95 (dd, 1H, H-3') ; 5,02 (dd, 1H, H-2') 5,56 (d, 1H, H-1') ; 5,72 (d, 1H, H-5) ; 7,36 (d, 1H, H-6).

A une solution de 2',3'-O-isopropylidèneuridine (200 mg ; 0,70 mmol ; 1 éq.) dans du CH₂Cl₂ anhydre (50 mL) sont ajoutés à 0 °C de l'imidazole (95 mg ; 1,40 mmol ; 2 éq.) et du TBDMSCl (200 mg ; 0,70 mmol ; 1 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une heure. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le produit brut est solubilisé dans de l'acétate d'éthyle (30 mL), lavé avec de l'eau (15 mL) et une solution saturée en NaCl (15 mL). Le solvant est séché avec du Na₂SO₄, filtré, puis évaporé sous pression réduite. Le produit ensuite est purifié par chromatographie sur gel de silice, (Eluant : MeOH/CHCl₃ (5:95)). Le produit est obtenu avec un rendement de 96 % sous la forme de 268 mg d'un solide blanc.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 0,10 (s, 6H, CH₃) ; 0,90 (s, 9H, CH₃) ; 1,36 (s, 3H, CH₃) 1,59 (s, 3H, CH₃) ; 3,79 (dd, 1H, H-5') ; 3,92 (dd, 1H, H-5') ; 4,30-4,33 (m, 1H, H-4') ; 4,67 (dd, 1H, H-3') ; 4,75 (dd, 1H, H-2') ; 5,66 (d, 1H, H-5) ; 5,96 (d, 1H, H-1') ; 7,68 (d, 1H, H-6) ; 8,47 (se, 1H, NH).

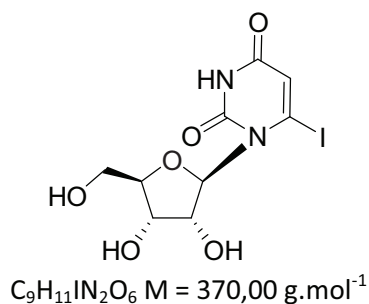
5'-O-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-6-iodo-2',3'-O-isopropylidèneuridine (36)



A une solution de LDA (0,62 mL ; 1,3 mmol ; 2,2 éq. ; solution 2M dans le THF) dans du THF anhydre (2 ml) à -78 °C est ajoutée une solution de 5'-O-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-2',3'-O-isopropylidèneuridine (**35**) (250 mg ; 0,60 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (1,5 mL). Après une 1 heure d'agitation à cette température, une solution d'iode (160 mg ; 0,6 mmol ; 1 éq.) dans le THF anhydre (2 mL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à la même température (-78 °C) pendant 5 heures. De l'acétate d'éthyle (0,3 mL) est ajouté puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans de l'acétate d'éthyle (25 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL) puis avec une solution à 5 % de Na₂S₂O₃ (10 mL) et enfin avec une solution saturée en NaCl (10 mL). Le milieu est séché avec Na₂SO₄. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice, (Eluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70:30)). Le produit est obtenu avec un rendement de 68 % sous la forme de 213 mg d'une mousse jaunâtre.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 0,06 (s, 6H, CH₃) ; 0,89 (s, 9H, CH₃) ; 1,35 (s, 3H, CH₃) ; 1,56 (s, 3H, CH₃) ; 3,76-3,86 (m, 2H, H-5') ; 4,15-4,20 (m, 1H, H-4') ; 4,81 (dd, 1H, $J = 4,2 \text{ Hz}$, $J = 6,3 \text{ Hz}$, H-3') ; 5,18 (dd, 1H, $J = 2,0 \text{ Hz}$, $J = 6,3 \text{ Hz}$, H-2') ; 6,09 (d, 1H, $J = 2,0 \text{ Hz}$, H-1') ; 6,45 (s, 1H, H-5) ; 8,78 (se, 1H, NH).

6-iodouridine (37)

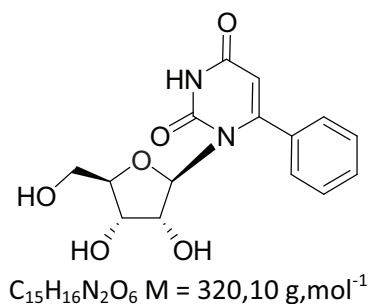


A une solution de 5'-O-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-6-iodo-2',3'-O-isopropylidèneuridine (**36**) (300 mg ; 0,57 mmol ; 1 éq.) dans l'eau (2 mL) est ajoutée une solution aqueuse de TFA à 50 % (3 mL) à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante dans l'obscurité pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice, (Gradient d'éluant : EtOH/CHCl₃ (10:90) - EtOH/CHCl₃ (15:85)). Le produit est obtenu avec un rendement de 68 % sous la forme de 182 mg d'un solide brun-jaune.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ ppm 3,77 (dd, 1H, H-5') ; 3,91 (dd, 1H, H-5') ; 3,98-4,03 (m, 1H, H-4') ; 4,43 (t, 1H, H-3') ; 4,84 (dd, 1H, H-2') ; 6,06 (d, 1H, H-1') ; 6,67 (s, 1H, H-5).

Le produit se dégrade très rapidement en solution. Des analyses actuellement sont en cours afin de déterminer le spectre ¹³C de ce composé.

6-phényluridine (56)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 73 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 81 %, 0,5 h.

Rf : 0,27 (CH_2Cl_2 /MeOH 90:10).

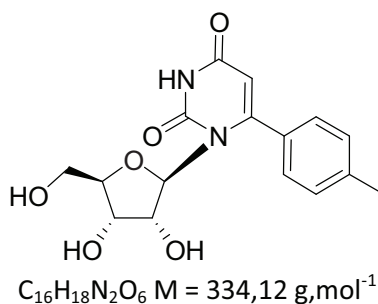
Point de fusion : 196 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,46-3,42 (m, 1H, H-5') ; 3,59-3,52 (m, 2H, H-4' et H-5') ; 4,01 (dd, 1H, $J = 5,9 \text{ Hz}$, $J = 11,7 \text{ Hz}$, H-3') ; 4,62-4,57 (m, 2H, OH et H-2') ; 4,82 (d, 1H, $J = 6,0 \text{ Hz}$, OH) ; 5,06-5,04 (m, 2H, H-1' et OH) ; 5,51 (s, 1H, H-5) ; 7,54-7,50 (m, 5H, H_{arom}) ; 11,49 (s, 1H, NH) ;

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 62,2 (CH_2) ; 69,9 ($CH-3'$) ; 70,9 ($CH-2'$) ; 84,9 ($CH-4'$) ; 93,6 ($CH-1'$) ; 103,6 ($CH-5$) ; 128,1 (2 CH_{arom}) ; 128,8 (2 CH_{arom}) ; 130,2 (Cq_{arom}) ; 133,1 (Cq_{arom}) ; 150,6 ($Cq-2$) ; 156,1 ($Cq-6$) ; 162,1 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 343,20$ [$M+Na$] $^+$, $m/z = 318,95$ [$M-H$] $^-$.

6-(4-méthylphényl)uridine (57)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 67 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 71 %, 1 h.

Rf : 0,27 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10).

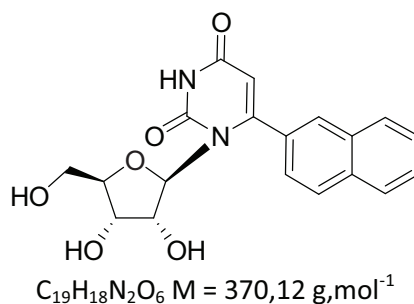
Point de fusion : 210 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 3,82-3,67 (m, 3H, H-4' et H-5') ; 4,31 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-3') ; 4,78 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, $J = 6,4$ Hz, H-2') ; 5,30 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-1') ; 5,55 (s, 1H, H-5) ; 7,30 (d, 2H, H_{arom}) ; 7,40 (d, 2H, H_{arom}).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 20,9 (CH_3) ; 63,3 (CH_2) ; 71,1 (CH-3') ; 72,4 (CH-2') ; 85,7 (CH-4') ; 94,9 (CH-1') ; 104,4 (CH-5) ; 128,9 ($C_{q_{arom}}$) ; 129,9 (4 CH_{arom}) ; 132,0 ($C_{q_{arom}}$) ; 141,0 (C_{q-2}) ; 157,9 (C_{q-6}) ; 171,6 (C_{q-4}).

MS (ESI) : $m/z = 373,15$ [$M+K$] $^+$, $m/z = 332,95$ [$M-H$] $^-$.

6-(2-naphtyl)uridine (61)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 88 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 84 %, 1,5 h.

Rf : 0,28 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10).

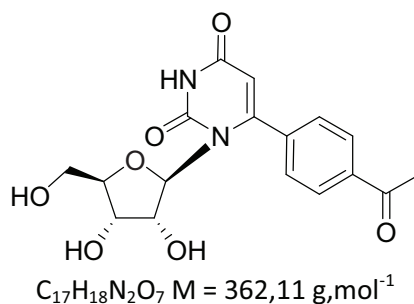
Point de fusion : supérieur à 250 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,48-3,43 (m, 1H, H-5') ; 3,60-3,50 (m, 2H, H-4' et H-5') ; 4,02 (dd, 1H, $J = 5,6 \text{ Hz}$, $J = 12,0 \text{ Hz}$, H-3') ; 4,63 (m, 2H, H-2' et OH) ; 4,79 (d, 1H, $J = 6,1 \text{ Hz}$, OH) ; 5,05 (d, 1H, $J = 5,3 \text{ Hz}$, OH) ; 5,11 (d, 1H, $J = 3,5 \text{ Hz}$, H-1') ; 5,65 (s, 1H, H-5) ; 7,64-7,57 (m, 3H, H_{arom}) ; 8,09-8,0 (m, 4H, H_{arom}) ; 11,54 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 62,1 (CH_2) ; 69,9 (CH-3') ; 70,9 (CH-2') ; 84,9 (CH-4') ; 93,7 (CH-1') ; 104,0 (CH-5) ; 127,1 (CH_{arom}) ; 127,6 (2 CH_{arom}) ; 127,7 (CH_{arom}) ; 128,2 (CH_{arom}) ; 128,4 (2 CH_{arom}) ; 130,5 (Cq_{arom}) ; 132,3 (Cq_{arom}) ; 133,1 (Cq_{arom}) ; 150,6 ($Cq-2$) ; 156,1 (CH-6) ; 162,1 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 393,15 [M+Na]^+$, $m/z = 368,95 [M-H]^-$.

6-(4-acétylphényl)uridine (62)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 62 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 61 %, 1,5 h.

Rf : 0,26 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10).

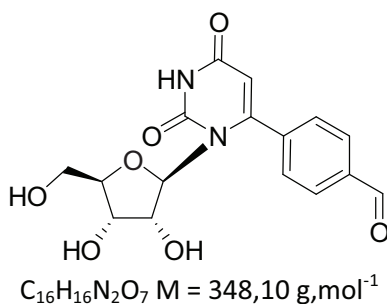
Point de fusion : 130 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 2,65 (s, 3H, CH_3) ; 3,80-3,57 (m, 3H, H-4' et H-5') ; 4,26 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-3') ; 4,75 (dd, 1H, $J = 4,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, H-2') ; 5,13 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, H-1') ; 5,64 (s, 1H, H-5) ; 7,68 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_{arom}) ; 8,12 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{arom}).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 26,8 (CH_3) ; 63,8 (CH_2) ; 71,5 ($CH-3'$) ; 72,8 ($CH-2'$) ; 86,3 ($CH-4'$) ; 95,6 ($CH-1'$) ; 104,9 ($CH-5$) ; 129,9 (4 CH_{arom}) ; 138,8 (Cq_{arom}) ; 139,7 (Cq_{arom}) ; 152,3 ($Cq-2$) ; 157,9 ($Cq-6$) ; 164,9 ($Cq-4$) ; 199,4 (Cq_{CO}).

MS (ESI) : $m/z = 385,20$ [$M+Na$] $^+$, $m/z = 360,90$ [$M-H$] $^-$.

6-(4-formylphényl)uridine (63)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 79 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 80 %, 1,5 h.

Rf : 0,25 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10).

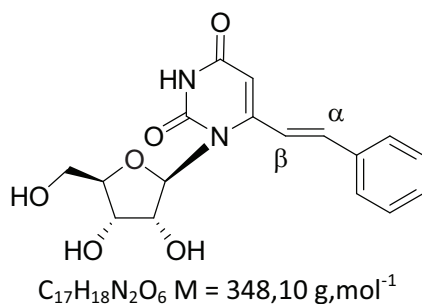
Point de fusion : 152 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,80-3,67 (m, 3H, H-4' et H-5') ; 4,26 (m, 1H, H-3') ; 4,75 (m, 1H, H-2') ; 5,58 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-1') ; 5,66 (s, 1H, H-5) ; 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ph) ; 7,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}) ; 7,76 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{arom}) ; 8,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H_{arom}) ; 10,07 (s, 1H, \underline{CHO}).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 63,8 (CH_2) ; 71,4 ($CH-3'$) ; 72,8 ($CH-2'$) ; 86,3 ($CH-4'$) ; 98,2 ($CH-1'$) ; 105,1 ($CH-5$) ; 127,8 (2 CH_{arom}) ; 130,9 (2 CH_{arom}) ; 139,1 (Cq_{arom}) ; 139,9 (Cq_{arom}) ; 152,3 ($Cq-2$) ; 157,6 ($Cq-6$) ; 164,9 ($Cq-4$) ; 193,2 (\underline{CHO}).

MS (ESI) : $m/z = 371,20$ [$M+Na$] $^+$, $m/z = 346,90$ [$M-H$] $^-$.

6-(*trans*-beta-styryl)uridine (67)



La réaction a été effectuée selon le mode opératoire général donnant 79 mg d'un solide blanc,

Rendement méthode **D** : 80 %, 1,5 h.

Rf : 0,27 (CH_2Cl_2 /MeOH 90:10).

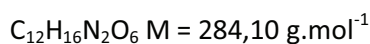
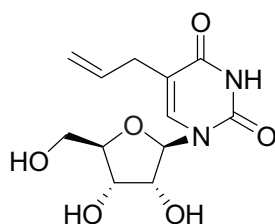
Point de fusion : 187 °C.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) : δ ppm 3,56 (m, 1H, H-5') ; 3,72-3,67 (m, 2H, H-4' and H-5') ; 4,01 (m, 1H, H-3') ; 4,34 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, H-2') ; 4,78 (m, 1H, OH) ; 4,97 (m, 1H, OH) ; 5,04 (m, 1H, OH) ; 5,25 (m, 1H, OH) ; 5,84 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-1') ; 5,89 (s, 1H, H-5) ; 7,20 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, H_β vinyl) ; 7,31 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, H_α vinyl) ; 7,43-7,33 (m, 3H, H_{arom}) ; 7,69 (d, 2H, H_{arom}) ; 11,43 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) : δ ppm 60,3 (CH_2) ; 68,15 ($CH-3'$) ; 70,7 ($CH-2'$) ; 83,9 ($CH-4'$) ; 90,7 ($CH-1'$) ; 100,5 ($CH-5$) ; 119,7 (CH_β vinyl) ; 127,8 (2 CH_{arom}) ; 128,8 (2 CH_{arom}) ; 129,4 (Cq_{arom}) ; 135,1 (CH_{arom}) ; 137,5 (CH_α vinyl) ; 151,0 ($Cq-2$) ; 153,1 ($Cq-6$) ; 162,3 ($Cq-4$).

MS (ESI) : $m/z = 369,20 [M+Na]^+$, $m/z = 345,90 [M-H]^-$.

5-allyluridine

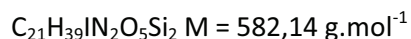
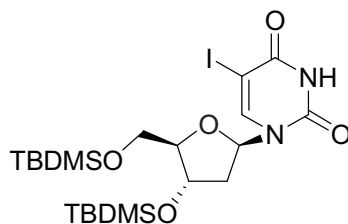


Dans un premier ballon, du bromure d'allyle (1,05 mL ; 12,21 mmol ; 10 éq.) est additionné au 5-chloromercuriuridine (**72**) (581 mg, 1,21 mmol, 1 éq.) en solution dans le méthanol (12,5 mL). Dans un second ballon, du chlorure de lithium (51 mg ; 1,21 mmol ; 1 éq.) et du chlorure de palladium (106 mg ; 0,60 mmol ; 0,5 éq.) sont solubilisés dans du méthanol (7 mL) sous bullage d'azote. Après 15 minutes, la solution palladée est additionnée goutte à goutte à l'aide d'une canule à la solution contenant le dérivé nucléosidique. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis de l'éthanedithiol (0,5 mL, 45 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est filtré sur silice et le filtrat est évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. ((Eluant : MeOH/CH₂Cl₂ (5:95))). 62 mg du produit sont obtenus sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 18 %

RMN ¹H (90 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1,36 (s, 3H, CH₃) ; 1,57 (s, 3H, CH₃) ; 3,03 (m, 2H, CH₂CH=CH₂) ; 3,47-3,70 (m, 2H, H-5') ; 3,77 (m, 1H, H-4') ; 4,01 (m, 1H, H-3') ; 4,17 (m, 1H, H-2') ; 5,12 (m, 2H, CH₂=) ; 5,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H1') ; 5,88 (m, 1H, -CH=CH₂) ; 7,82 (s, 1H, H-6).

RMN ¹³C (22,5 MHz, CD₃OD) : δ ppm 31,5 (NCH₂CH=) ; 62,3 (CH-5') ; 71,4 (CH-2') ; 75,4 (CH-3') ; 86,4 (CH-4') ; 90,5 (CH-1') ; 114,28 (CH-5) ; 117,1 (CH₂=) ; 136,0 (NCH₂CH=) ; 139,0 (C-6) ; 152,4 (Cq-2) ; 165,5 (Cq-4).

2',3',5'-tri-*O*-diméthyl-*tert*-butylsilyl-5-iodo-2'-désoxyuridine (70)

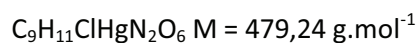
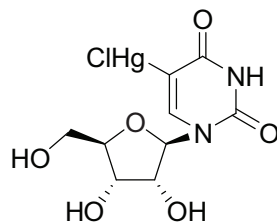


De l'imidazole (538 mg ; 7,91 mmol ; 14 éq.) est ajouté à une solution de 5-iodo-2'-désoxyuridine (200 mg ; 0,56 mmol ; 1 éq.) dans du DMF (6 mL) fraîchement distillé. Le milieu est agité jusqu'à la solubilisation complète de l'imidazole. Du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (418 mg ; 3,95 mmol ; 7 éq.) est ajouté puis la solution est agitée pendant 16h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant : CH/AcOEt 50:50). Le milieu réactionnel est neutralisé avec de l'eau puis extrait avec un mélange de toluène/AcOEt 1/2. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient CH -> CH/AcOEt 90:10) pour donner 312 mg d'une huile jaunâtre et un rendement de 95%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 0,08 (s, 6H, CH₃) ; 0,15 (s, 6H, CH₃) ; 0,89 (s, 9H, CH₃) ; 0,94 (s, 9H, CH₃) ; 3,75 (dd, *J*_{5'-5'} = 12 Hz, *J*_{5'-4'} = 3,2 Hz, 1H, H-5') ; 3,88 (dd, *J*_{5'-5'} = 12 Hz, *J*_{5'-4'} = 2,8 Hz, 1H, H-5') ; 3,97 (m, 1H, H-4') ; 4,39 (m, 1H, H-3') ; 6,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, H-1') ; 8,08 (s, 1H, H-6).

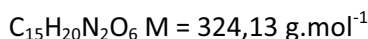
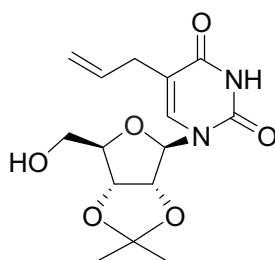
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ ppm -5,3 (CH₃) ; -5,1 (CH₃) ; -4,9 (CH₃) ; -4,7 (CH₃) ; 18,0 (Cq) ; 18,5 (Cq) ; 25,7 (4 CH₃) ; 26,1 (2 CH₃) ; 42,0 (CH₂-2') ; 63,0 (CH₂-5') ; 72,5 (CH-3') ; 85,8 (CH-1') ; 88,4 (CH-4') ; 144,4 (CH-6) ; 149,9 (Cq-2) ; 160,0 (Cq-4).

5-Chloromercuriuridine (72)



A une solution d'uridine (5 g ; 20,5 mmol ; 1 éq.) dans l'eau (30 mL) est ajoutée une solution d'acétate de mercure (6,6 g ; 0.021 mmol, 1,1 éq.) dans l'eau (50 mL). Le milieu est chauffé à 70°C pendant 24 h. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL) est additionnée. Après 6h le milieu réactionnel est filtré. La gomme obtenue est séchée sous vide pour donner 5 g d'une gomme blanche (52%) qui sera utilisée sans purification supplémentaire dans les étapes suivantes.

5-allyl-2',3'-O-isopropylidèneuridine (73)



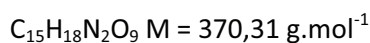
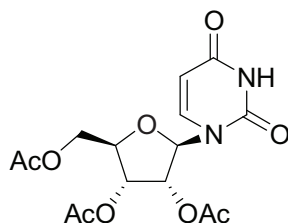
Dans un premier ballon, du bromure d'allyle (7,94 mL ; 91,60 mmol ; 10 éq.) est additionné au 5-chloromercuriuridine (**72**) (4,497 mg, 9,16 mmol, 1 éq.) en solution dans le méthanol (95 mL). Dans un second ballon, du chlorure de lithium (385 mg ; 9,16 mmol ; 1 éq.) et du chlorure de palladium (800 mg ; 4,58 mmol ; 0,5 éq.) sont solubilisés dans du méthanol (45 mL) sous bullage d'azote. Après 15 minutes, la solution palladée est additionnée goutte à goutte à l'aide d'une canule à la solution contenant le dérivé nucléosidique. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis de l'éthanedithiol (5,7 mL ; 45 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est filtré sur silice et le filtrat est évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. ((Eluant : MeOH/CH₂Cl₂ (5:95))). La fraction contenant majoritairement le produit sous la forme d'une pâte est mise en réaction dans le protocole ci-dessous sans autres formes de purifications.

A une solution de 5-allyluridine non purifié (2 g ; 7,01 mmol ; 1 éq.) dans de l'acétone anhydre (40 mL) est ajouté goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (0,25 mL) à température ambiante en présence de tamis moléculaire (30 billes). Le milieu réactionnel est porté à reflux puis agité pendant 24 heures. Le milieu est ramené à température ambiante puis 8 spatules de NaHCO₃ sont ajoutées. Après une filtration sur coton, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice. (Eluant : MeOH/CH₂Cl₂ (2:98)). Le produit est obtenu sous la forme de 548 g d'un solide blanc. Le rendement sur deux étapes à partir de la 5-chloromercuriuridine est de 24 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1,36 (s, 3H, CH₃) ; 1,57 (s, 3H, CH₃) ; 3,07 (dd, J = 6,7 Hz, J = 0,9 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂) ; 3,46 (se, 1H, OH) ; 3,80 (dd, J_{5'a-5'b} = 11,8 Hz, J_{5'a-4'} = 3,0 Hz, 1H, H-5'b) ; 3,89 (dd, J_{5'a-5'b} = 11,8 Hz, J_{5'a-4'} = 3,0 Hz, 1H, H-5'a) ; 4,27 (m, 1H, H-4') ; 4,96 (dd, J = 6,5 Hz, J = 3,6 Hz, 1H, H-3') ; 5,08 (dd, J = 6,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,19 (m, 2H, CH₂=) ; 5,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H1') ; 5,84 (m, 1H, -CH=CH₂) ; 7,19 (s, 1H, H-6) ; 10,0 (se, 1H, NH).

RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) : δ ppm 25,2 (CH₃) ; 27,2 (CH₃) ; 30,3 (NCH₂CH=) ; 62,6 (CH-5') ; 80,4 (CH-3') ; 83,5 (CH-2') ; 87,1 (CH-4') ; 96,1 (CH-1') ; 113,7 (C(CH₃)₂) ; 114,4 (CH-5) ; 117,9 (CH₂=) ; 134,0 (NCH₂CH=) ; 139,7 (C-6) ; 150,5 (Cq-2) ; 163,6 (Cq-4).

2',3',5'-tri-O-acétyl-uridine (74)



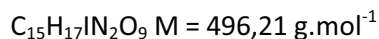
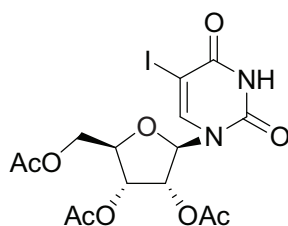
De l'uridine (1g ; 4,10 mmol ; 1 éq.) est solubilisée dans de la pyridine (10 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C puis de l'anhydride acétique (15,5 mL ; 40 éq.) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 5 h à 0 °C. Du méthanol (7,0 mL ; 40 éq.) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 4h à 0 °C. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit est obtenu quantitativement sous la forme d'un solide blanc. Le produit est utilisé sans être purifié dans l'étape suivante.

Rf : 0,42 (AcOEt/CH 8:2)

RMN ^1H (90 MHz, CDCl_3) : 2,04 (s, 3H, OAc) ; 2,11 (s, 3H, OAc) ; 2,24 (s, 3H, OAc) ; 4,08-4,19 (m, 2H, H-5') ; 4,37-4,40 (m, 2H, H-2' et H-3') ; 5,35-5,39 (m, 2H, H-4' et H-5) ; 6,07 (m, 1H, H-1') ; 8,60 (m, 1H, H-6) ; 9,72 (se, 1H, NH).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) : δ ppm 20,4 (COCH_3) ; 20,5 (COCH_3) ; 20,8 (COCH_3) ; 63,1 ($\text{CH}_2\text{-5}'$) ; 70,1 (C-2') ; 72,8 (CH-3') ; 80,0 (CH-4') ; 87,5 (CH-1') ; 103,4 (CH-5) ; 124,0 (CH-6) ; 149,1 (Cq-2) ; 163,1 (Cq-4) ; 169,7 ($\text{C}=\text{O}$) ; 170,2 ($\text{C}=\text{O}$) ; 175,7 ($\text{C}=\text{O}$).

2',3',5'-tri-*O*-acétyl-5-iodouridine (75)



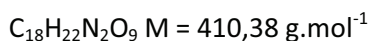
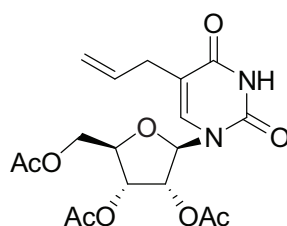
Dans un ballon de 50 mL de la 2',3',5'-tri-*O*-acétyl-uridine (**74**) (500 mg ; 1,35 mmol ; 1 éq.) est dissoute dans 13,5 mL d'acétonitrile. Du CAN (444 mg ; 0,81 mmol ; 0,6 éq.) et du diode (207 mg ; 0,81 mmol ; 0,6 éq.) sont ajoutés successivement. Le milieu est porté à reflux (réglage de la sonde sur 90 °C) et est agité pendant 1h. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite puis le milieu est solubilisé dans un mélange eau/AcOEt 1/3. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ jusqu'à ce qu'elle perde sa couleur jaune. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est évaporée sous pression réduite pour donner un solide blanc (500 mg, 75%). Le produit est utilisé tel quel.

Rf : 0,67 (AcOEt/CH 8:2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 2,07 (s, 3H, OAc) ; 2,09 (s, 3H, OAc) ; 2,20 (s, 3H, OAc) ; 4,28-4,38 (m, 3H, H-4' et H-5') ; 5,29-5,33 (m, 2H, H-2' et H-3') ; 6,04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-1') ; 8,55 (s, 1H, H-6) ; 9,81 (se, 1H, NH).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ ppm 20,3 (COCH₃) ; 20,4 (COCH₃) ; 21,0 (COCH₃) ; 62,9 (CH₂-5') ; 70,0 (C-2') ; 73,0 (CH-3') ; 80,1 (CH-4') ; 87,1 (CH-1') ; 143,7 (CH-6) ; 152,0 (Cq-2) ; 159,8 (Cq-4) ; 169,5 (C=O) ; 169,6 (C=O) ; 170,1 (C=O).

2',3',5'-tri-*O*-acétyl-5-allyluridine (76)



Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'azote, de la 2',3',5'-tri-*O*-acétyl-5-iodouridine (**75**) (120 mg ; 0,24 mmol ; 1 éq.) est solubilisée dans 5 mL de THF distillé. Le milieu est saturé à l'azote pendant 2 minutes. Du fluorure de césium (74 mg ; 0,48 mmol ; 2 éq.) et du Pd(PPh₃)₄ (16 mg ; 6 mol%) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est ensuite dégazé puis agité pendant 30 minutes. Dans un autre ballon de l'ester pinacole allylboronique (100 mg ; 0,60 mmol ; 2,5 éq.) est dissous dans 5 mL de THF distillé. La solution contenant l'ester boronique est ensuite canulée dans la solution contenant le nucléoside. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 7h. Le THF est alors évaporé sous pression réduite. Le milieu réactionnel est ensuite solubilisé dans un mélange eau/CH₂Cl₂ puis extrait. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient CH -> CH/AcOEt 85:15). Le produit pur est obtenu sous la forme d'un solide gris (27 mg, 27%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 2,09 (s, 3H, OAc) ; 2,13 (s, 3H, OAc) ; 2,14 (s, 3H, OAc) ; 3,09-3,11 (m, 2H, CH₂CH=CH₂) ; 4,30-4,35 (m, 3H, H-4' et H-5') ; 5,12-5,14 (m, 2H, CH₂=) ; 5,32-5,33 (m, 2H, H-2' et H-3') ; 5,81-5,89 (m, 1H, -CH=CH₂) ; 6,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H-1') ; 7,17 (s, 1H, H-6) ; 8,94 (se, 1H, NH).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ ppm 20,4 (COCH₃) ; 20,5 (COCH₃) ; 20,8 (COCH₃) ; 30,5 (NCH₂CH=) ; 63,3 (CH-5') ; 70,4 (CH-3') ; 72,4 (CH-2') ; 79,9 (CH-4') ; 87,1 (CH-1') ; 114,4 (CH-5) ; 117,8 (CH₂=) ; 133,9 (NCH₂CH=) ; 135,5 (C-6) ; 150,1 (Cq-2) ; 162,6 (Cq-4) ; 169,6 (C=O) ; 169,7 (C=O) ; 170,1 (C=O).

Liste des références bibliographiques

- ¹ A. Matsuda, T. Sasaki, *Cancer Science* **2004**, *95*, 105-111.
- ² C. M. Galmarini, J. R. Mackey, C. Dumontet, *The Lancet Oncology* **2002**, *3*, 415-424.
- ³ E. De Clercq, *Journal of Clinical Virology* **2004**, *30*, 115-133.
- ⁴ G. Gumina, G.-Y. Song, C. K. Chu, *FEMS Microbiology Letters* **2001**, *202*, 9-15.
- ⁵ E. De Clercq, *Med. Res. Rev.*, **2005**, *25*, 1-20.
- ⁶ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, 30.
- ⁷ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- ⁸ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964-967.
- ⁹ G. M. Blackburn, M. J. Gait, D. Loakes, D. M. Williams, *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*, 3ème édition, RSC publishing, **2006**.
- ¹⁰ H. Vorbrüggen, B. Bennua, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *15*, 1339-1342.
- ¹¹ D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2000**, *100*, 57-70.
- ¹² D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2011**, *144*, 646-674.
- ¹³ Collection Rapport et Synthèse, ouvrage collectif édité par l'Institut Nationale du Cancer, *La situation du cancer en France en 2011*, Boulogne-Billancourt, octobre **2011**.
- ¹⁴ Institut National du Cancer, *Analyse économique des coûts du cancer en France*, mars **2007**, 23.
- ¹⁵ Numéro thématique du Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 18 septembre **2007**, 35-36, Surveillance épidémiologique des causes de décès en France – InVS.
- ¹⁶ Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, *Traité de Chimie Thérapeutique*, **2003**, 6.
- ¹⁷ E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2012**, *31*, 339-352.
- ¹⁸ E. De Clercq, *Antiviral Research* **2005**, *67*, 56-75.
- ¹⁹ E. De Clercq, *Current Opinion in Microbiology* **2005**, *8*, 552-560.
- ²⁰ E. De Clercq, *Journal of Clinical Virology* **2004**, *30*, 115-133.
- ²¹ Communiqué de presse ONUSIDA **2012**.
- ²² Des avancées dans le traitement de l'hépatite C, *Le point*, 7 janvier 2011.
- ²³ T. Poynard, P. Marcellin, S. S. Lee, C. Niederau, G. S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht, *Lancet* **1998**, *352*, 1426-1432.
- ²⁴ M. Schäferling, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3532-3554.

- ²⁵ R. W. Sinkeldam, N. J. Greco, Y. Tor, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579-2619.
- ²⁶ J. A. McCloskey, P. F. Crain, C. G. Edmonds, R. Gupta, T. Hashizume, D. W. Phillipson, K. O. Stetter, *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 683-693.
- ²⁷ J. Peon, A. H. Zewail, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *348*, 255-262.
- ²⁸ L. Serrano-Andrés, M. Merchán, *J. Photochem. Photobiol.* **2009**, *10*, 21-32.
- ²⁹ E. Mayer, L. Valis, R. Huber, N. Amann, H.-A. Wagenknecht, *Synthesis* **2003**, *15*, 2335-2340.
- ³⁰ C. Wanninger-Weiß, H.-A. Wagenknecht, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64-71.
- ³¹ J. N. Wilson, J. Gao, E. T. Kool, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3427-3433.
- ³² J. Bárta, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5432-5443.
- ³³ J. Riedl, P. Ménová, R. Pohl, P. Orság, M. Fojta, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8287-8293.
- ³⁴ L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916.
- ³⁵ E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
- ³⁶ C. E. Castro, R. Havlin, V. K. Honwad, A. M. Malte, S. W. Moje, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6464-6470.
- ³⁷ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
- ³⁸ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc.* **1972**, 144.
- ³⁹ E. Thiery, S. Vincent, *Revue des Questions Scientifiques*, **2011**, *182*, 119-130.
- ⁴⁰ C. Amatore, A. Jutand, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 314-321.
- ⁴¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ⁴² A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- ⁴³ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- ⁴⁴ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- ⁴⁵ C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276-2282.
- ⁴⁶ C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.
- ⁴⁷ L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 765-768.
- ⁴⁸ Y. Deng, L. Gong, A. Mi, H. Liu, Y. Jiang, *Synthesis* **2003**, *3*, 0337-0339.
- ⁴⁹ T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.
- ⁵⁰ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- ⁵¹ J. Wu, Q. Zhu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 670-673.
- ⁵² G. A. Molander, I. Shin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3138-3141.

- ⁵³ V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065.
- ⁵⁴ H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami, *Chemistry Letters* **1987**, *16*, 751-754.
- ⁵⁵ A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.
- ⁵⁶ A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.
- ⁵⁷ W.-J. Yoo, G. C. Tsui, W. Tam, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1044-1051.
- ⁵⁸ A. Thakur, K. Zhang, J. Louie, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 203-205.
- ⁵⁹ N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
- ⁶⁰ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
- ⁶¹ T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.
- ⁶² B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.
- ⁶³ C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.
- ⁶⁴ A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.
- ⁶⁵ C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616-6625.
- ⁶⁶ C. Hwang, J. Park, J. Won, J. Kim, E. Ryu, *Arch. Pharmacol Res.* **1992**, *15*, 69-72.
- ⁶⁷ R. Kumar, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2005-2010.
- ⁶⁸ J. Asakura, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2855-2858.
- ⁶⁹ J. Asakura, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928-4933.
- ⁷⁰ L. Paolini, E. Petricci, F. Corelli, M. Botta, *Synthesis*, **2003**, *7*, 1039-1042.
- ⁷¹ V. Kumar, J. Yap, A. Muroyama, S. V. Malhotra, *Synthesis*, **2009**, *23*, 3957-3962.
- ⁷² R. F. Schinazi, W. H. Prusoff, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 841-847.
- ⁷³ M. Mizuta, J.-I. Banba, T. Kanamori, A. Ohkubo, M. Sekine, K. Seio, *Nucleic Acids Symposium Series* **2007**, *51*, 25-26.
- ⁷⁴ L. Kalachova, R. Pohl, M. Hocek, *Synthesis* **2009**, *1*, 105-112.
- ⁷⁵ M. Fukuda, M. Nakamura, T. Takada, K. Yamana, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1732-1735.
- ⁷⁶ M. Segal, B. Fischer, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1571-1580.
- ⁷⁷ E. C. Western, J. R. Daft, E. M. Johnson, P. M. Gannett, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767-6774.
- ⁷⁸ E. C. Western, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6378-6388.
- ⁷⁹ E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6877-6880.

- ⁸⁰ P. Čapek, H. Cahová, R. Pohl, M. Hocek, C. Gloeckner, A. Marx, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6196-6203.
- ⁸¹ T. Ehrenschwender, H.-A. Wagenknecht, *Synthesis* **2008**, *22*, 3657,3662.
- ⁸² J. Riedl, R. Pohl, L. Rulíšek, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1026-1044.
- ⁸³ V. Raindlová, R. Pohl, M. Šanda, M. Hocek, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1064-1066.
- ⁸⁴ H. Macíčková-Cahová, R. Pohl, P. Horáková, L. Havran, J. Špaček, M. Fojta, M. Hocek, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 5833-5841.
- ⁸⁵ A. Okamoto, T. Inasaki, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 791-795.
- ⁸⁶ N. Amann, H.-A. Wagenknecht, *Synlett* **2002**, *33*, 687-691.
- ⁸⁷ N. Amann, E. Pandurski, T. Fiebig, H.-A. Wagenknecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2978-2980.
- ⁸⁸ C. Wagner, H.-A. Wagenknecht, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1871-1876.
- ⁸⁹ M. F. Jacobsen, E. E. Ferapontova, K. V. Gothelf, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 905-908.
- ⁹⁰ V. Aucagne, S. Berteina-Raboin, P. Guenot, L. A. Agrofoglio, *J. Comb. Chem* **2004**, *6*, 717-723.
- ⁹¹ S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, L. A. Agrofoglio, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1395-1398.
- ⁹² A. Collier, G. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4526-4532.
- ⁹³ A. Collier, G. K. Wagner, *Chem. Commun.* **2008**, 178-180.
- ⁹⁴ K. M. Lawson Daku, R. F. Newton, S. P. Pearce, J. Vile, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5095-5098.
- ⁹⁵ T. Pesnot, G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2884-2891.
- ⁹⁶ N. Fresneau, M.-A. Hiebel, L. A. Agrofoglio, S. Berteina-Raboin, *Molecules*, **2012**, *17*, 14409-14417.
- ⁹⁷ G. Sartori, G. Enderlin, G. Hervé, C. Len, *Synthesis* **2012**, *44*, 767-772.
- ⁹⁸ G. Sartori, G. Hervé, G. Enderlin, C. Len, *Synthesis* **2013**, *45*, 330-333.
- ⁹⁹ S. Gallagher-Duval, G. Hervé, G. Sartori, G. Enderlin, C. Len, *N. J. Chem.* DOI: 10.1039/c3nj00174a.
- ¹⁰⁰ F. E. Goodson, T. I. Wallow, B. M. Novak, *Organic Syntheses*, **2004**, *10*, 501-507.
- ¹⁰¹ F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047-3101.
- ¹⁰² C.O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger in *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, 2nd, completely revised and enlarged* (Eds.: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**.
- ¹⁰³ A. Loupy in *Microwaves in Organic Synthesis, 2nd Eds;* (Eds.: A. Loupy), Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- ¹⁰⁴ M. Larhed in *Microwaves in Organic Synthesis* (Eds.: M. Larhed, K. Olofsson), Springer, Berlin, **2006**.

- ¹⁰⁵ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.
- ¹⁰⁶ N. Kuhnert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866.
- ¹⁰⁷ C.R. Strauss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589-3590.
- ¹⁰⁸ B.L. Hayes, *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 66-76.
- ¹⁰⁹ C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- ¹¹⁰ B.A. Roberts, C.R. Strauss, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653-661.
- ¹¹¹ A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.
- ¹¹² C.O. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 71-193.
- ¹¹³ S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325-3355.
- ¹¹⁴ P. Capek, M. Hocek, *Synlett* **2005**, 3005-3007.
- ¹¹⁵ J. Wan, R. Zhu, Y. Xia, F. Qu, Q. Wu, G. Yang, J. Neyts, L. Peng, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6727-6731.
- ¹¹⁶ G-R. Qu, P-Y. Xin, H-Y. Niu, X. Jin, X-T. Guo, X-N. Yang, H-M. Guo, *Tetrahedron* **2001**, *67*, 9099-9103.
- ¹¹⁷ H. Tao, Y. Kang, T. Taldone, G. Chiosis *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 415-417.
- ¹¹⁸ P. Capek, R. Pohl, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2278-2284.
- ¹¹⁹ P. Capek, M. Vrabel, Z. Hasnik, R. Pohl, M. Hocek, *Synthesis* **2006**, *20*, 3515-3526.
- ¹²⁰ H. Tanaka, H. Hayakawa, T. Miyasaka, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2635-2642.
- ¹²¹ A. M. Bello, E. Poduch, M. Fujihashi, M. Amani, Y. Li, I. Crandall, R. Hui, P. I. Lee, K. C. Kain, E. F. Pai, L. P. Kotra, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 915-921.
- ¹²² H. Tanaka, H. Hayakawa, S. Iijima, K. Haraguchi, T. Miyasaka, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 861-866.
- ¹²³ R. Nencka, D. Sinnaeve, I. Karalic, J. C. Martins, S. Van Calenbergh, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5234-5246.
- ¹²⁴ Y.-C. Shih, T.-C. Chien, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3915-3923.
- ¹²⁵ M. Kögler, S. De Jonghe, P. Herdewijn, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 253-255.
- ¹²⁶ C. Savarin, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149-2152.
- ¹²⁷ W. H. Prusoff, *Biochem. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 295-296.
- ¹²⁸ P. K. Chang, A. Welch, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 428-430.
- ¹²⁹ U. Hennecke, D. Kuch, T. Carell, *Synthesis* **2007**, 929-935.
- ¹³⁰ G. Enderlin, G. Sartori, G. Hervé, C. Len, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3374-3377.

- ¹³¹ Synthèse totale d'un inhibiteur de phosphatases : TMC-69-6H, Thèse de S. Vuong, Université de Poitiers, **2008**.
- ¹³² S. Kotha, V. R. Shah, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 39, 1054-1064.
- ¹³³ Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11290-11291.
- ¹³⁴ R. M. K. Dale, E. Martin, D. C. Livingston, D. C. Ward, *Biochemistry* **1975**, 14, 2447-2457.
- ¹³⁵ J. L. Ruth, D. E. Bergstrom, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2870-2876.
- ¹³⁶ M. E. Perlman, K. A. Watanabe, R. F. Schinazi, J. J. Fox, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 741-748.
- ¹³⁷ Vers la synthèse de cyclonucléosides à conformation restreinte, Thèse de S. Zhong, Université de Poitiers, **2007**.
- ¹³⁸ H. R. Moon, W. J. Choi, H. O. Kim, L. S. Jeong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1189-1193.
- ¹³⁹ Synthèse et évaluation de nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite C dans un système réplicon, Thèse de N. Joubert, Université d'Orléans, **2005**.
- ¹⁴⁰ G. T. Crisp, V. Macolino, *Synth. Communications* **1990**, 20, 413-422.
- ¹⁴¹ M. Lopez, N. Drillaud, L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2811-2816.

Highly Effective Synthesis of C-5-Substituted 2'-Deoxyuridine Using Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Water

Guillaume Sartori, Gérald Enderlin, Gwénaelle Hervé, Christophe Len*

Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable, UTC-ESCOM, Centre de recherche Royallieu, BP 20529, 60205 Compiègne, France

Fax +33(3)44971591; E-mail: christophe.len@utc.fr

Received 22 November 2011; revised 30 December 2011

Abstract: An efficient protocol to provide a series of C-5-substituted 2'-deoxyuridine derivatives using a palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in water has been established. Starting from 2'-deoxyuridine derivatives, the target nucleoside analogues were obtained in good yields with low levels of palladium loading without protection of any hydroxyl group of the glycone moiety.

Key words: cross-coupling, Suzuki–Miyaura, nucleosides, green chemistry

Natural nucleosides are of great biological importance in metabolic pathways. Various structural modifications of natural nucleosides have been reported and several nucleoside analogues have been shown to be effective in the development of antiviral, antimetabolic, and antibacterial agents.¹ Introduction of different functionalities including halogeno, N₃, CF₃, CN, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, thio and seleno groups have been described, and some of the obtained nucleoside analogues, such as 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT, zidovudine),² are approved US FDA drugs. Other groups of nucleoside analogues exhibiting biological activities are acyclic nucleosides,³ L-isomers,⁴ thio or amino analogues,⁵ C-nucleosides,⁶ and nucleosides having restricted conformations such as bicyclonucleosides,⁷ cyclonucleosides⁸ and cyclic phosphoesters.⁹

Among the large number of modified nucleoside analogues, incorporation of an aryl group via a C–C bond coupling with the nucleobase or the glycone moiety has been used to obtain biological activity and fluorescent nucleobase analogues that respond to changes in their microenvironment (Figure 1).¹⁰ In general, the most efficient methods for the syntheses of biaryls and heterobiaryls are palladium-catalyzed Stille and Suzuki–Miyaura reactions using different types of solvent.¹¹ Recently, the C–C coupling reactions in water as a green solvent were reported.¹² Concerning the coupling of phenyl groups on the nucleobase, the general palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction was studied.¹³ Application of this important and useful method to nucleoside chemistry has also furnished a range of C-6 and C-5 pyrimidine derivatives (e.g., compound **1**).^{13a} Concerning the modification

of the sugar moiety, Tanaka et al. reported the synthesis of 3'-phenyl derivatives of uridine, thymine and adenine by application of the Stille methodology (e.g., compound **2**).¹⁴ Our group developed the total synthesis of the benzo[*c*]furan analogues of d4T (e.g., compound **3**) by a convergent route starting from phthalaldehyde.¹⁵

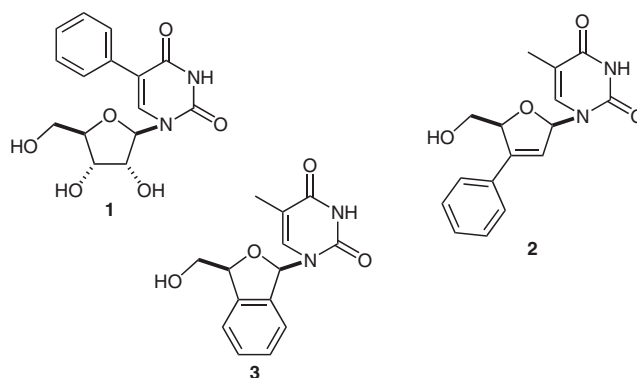


Figure 1 Nucleoside analogues **1–3** having an aryl group

In order to develop a sustainable nucleoside chemistry strategy for the Suzuki–Miyaura reaction, catalysis has recently been reported to take place in mixtures of a cosolvent in water,^{10c,d,g,16} or safer solvents such as neat water.^{10b,17} This development permits at least two steps (protection/deprotection) to be avoided. In an attempt to expand the sustainable aspect of the Suzuki–Miyaura reaction, we report the development of a successful water-based method starting from commercially available 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**), sodium triphenylphosphine trisulfonate (TPPTS) as a water-soluble phosphine ligand, and various arylboronic acids. Among the wide range of hydrophilic ligand structures,¹⁸ TPPTS was chosen as a commercial reference.

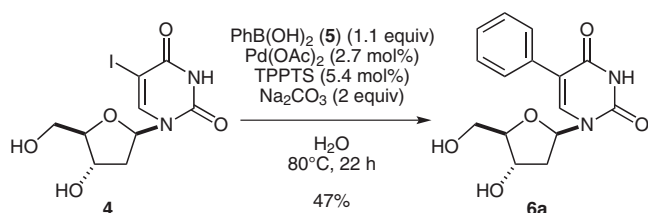
Initial studies were performed for 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**; 1 equiv) and phenylboronic acid (**5**; 1.1 equiv) as a model reaction in neat water at 80 °C with Na₂CO₃ (2 equiv) using TPPTS (5.4 mol%) and Pd(OAc)₂ (2.7 mol%) as the catalyst according to the work of Shaughnessy (Scheme 1).^{16a} Under our conditions, the target aryl nucleoside analogue **6a** was obtained in 47% yield after 22 hours, whereas Shaughnessy described an 83% yield when the reaction was performed in a 2:1 mixture of water and acetonitrile.^{16a} In the presented work, the course of the reactions were monitored by HPLC. The time of reaction

SYNTHESIS 2012, 44, 767–772

Advanced online publication: 14.02.2012

DOI: 10.1055/s-0031-1289709; Art ID: Z109411SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 1 Formation of 5-phenyl-2'-deoxyuridine **6a**

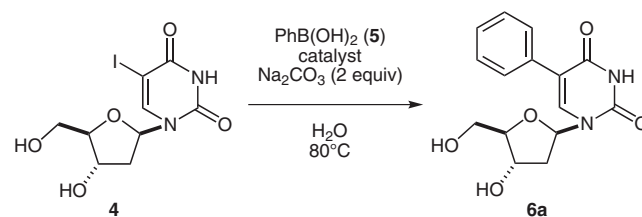
was determined by monitoring the reaction until no more conversion of the starting material **4** was observed.

In our hands, water was used instead of organic solvent because it is non-toxic, inexpensive, readily available, and environmentally benign. It was notable that, in water as sole solvent, the 5-iodonucleoside analogue **4**, the boronic acid, and the inorganic base were all soluble. Increasing the amount of phenylboronic acid (1.3–1.5 equiv vs. 1.1 equiv) increased the yield substantially and permitted shorter reaction times (Table 1, entries 3 and 4). Decreasing the catalyst loading to 1.0 mol% Pd(OAc)₂ gave the nucleoside analogue **6a** in 68 and 65% yields using 1.3 and 1.5 equivalents of phenylboronic acid, respectively, but the reaction time was longer (Table 1, entries 5 and 6). Using the same amount of catalyst (1.0 mol%), palladium sources were screened using PdI₂, PdCl₂, PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, and Na₂PdCl₄. The use of Na₂PdCl₄ gave compound **6a** in 73% yield after four hours (Table 1, entry 11). By lowering the catalyst loading from 1.0 to 0.5 mol%, the Suzuki–Miyaura coupling reaction gave the same yield (Table 1, entry 12). The use of 0.1 mol% Na₂PdCl₄ furnished the nucleoside analogue **6a** in 50% yield after 30 hours (Table 1, entry 13).

Different bases, including Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, CsF, K₃PO₄, NaOH, Et₃N, and KOH, were tested with the optimized conditions described in Table 1 (entry 12). As shown in Table 2, KOH and Et₃N were found to be the best bases and their use delivered the target nucleoside analogue **6a** in 84% yield at 80 °C in two hours (Table 2, entries 7 and 8). One can notice that NaOH gave a lower yield (62 vs. 84%) for the same reaction time (Table 2, entry 6). Lowering the temperature from 80 to 60 and 40 °C decreased the yield of the target nucleoside analogue **6a** and the reaction rate (Table 2, entries 9 and 10). Using the catalyst Na₂PdCl₄/TPPTS (1:2.5) 0.5 mol%, the model reaction resulted in total conversion at 100 °C with a rapid rate of reaction to generate **6a** in 83% yield (Table 2, entry 11). Because of this observation, a reduction in the amount of catalyst (0.1 mol%) was investigated. The reaction reached completion in shorter reaction times (30 min) at 100 °C in 87% yield (Table 2, entry 13) while it required four hours and gave a lower yield at 80 °C (Table 2, entry 12).

With our optimized reaction conditions in hand, a range of arylboronic acids having different electronic and steric demands in the Suzuki–Miyaura reaction was screened. All the reactions were performed using 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**; 0.280 mmol, 1 equiv), arylboronic acid (0.360

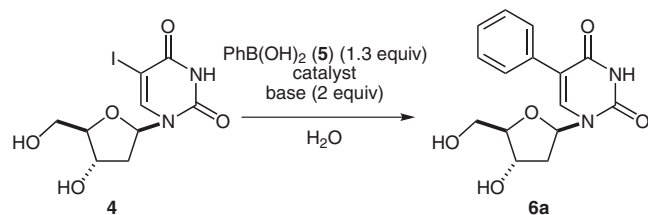
Table 1 Catalysts and Conditions Screened for Ring-Closing Metathesis of Acylated Compounds **4**



Entry	PhB(OH) ₂ (equiv)	Catalyst	[Pd] (mol%)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	1.1	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2)	2.7	22	47
2	1.2	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2)	2.7	3	51
3	1.3	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2)	2.7	2	58
4	1.5	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2)	2.7	1	60
5	1.3	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	4	68
6	1.5	Pd(OAc) ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	4	65
7	1.3	PdI ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	4	71
8	1.3	PdCl ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	5	69
9	1.3	PdCl ₂ (PhCN) ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	24	55
10	1.3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /TPPTS (1:2.5)	1.0	24	36
11	1.3	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	1.0	4	73
12	1.3	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	4	75
13	1.3	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.1	30	50

^a The yield was calculated from HPLC analysis with a calibration curve.

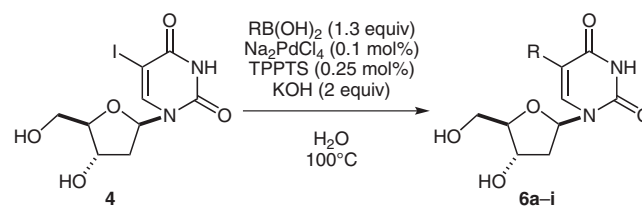
mmol, 1.3 equiv), KOH (0.560 mmol, 2 equiv), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) and TPPTS (0.25 mol%) at 100 °C with degassing of water prior to use. Substituent effects in arylboronic acids did not appear to be significant, with the exception of compound **6f**, which had a nitrile substituent in the *para* position. Concerning the synthesis of nucleoside analogue **6f**, no hydrolysis was detected under our aqueous basic conditions and the reaction was stopped after no more conversion was detected. Aryl boronic acid with diverse electron-donating and electron-withdrawing substituents delivered the cross-coupled products in good yields (Table 3). The sterically demanding 2-methyl- and 2-methoxyphenyl boronic acids (Table 3, entries 7 and 8) proved to be difficult substrates for the Suzuki–Miyaura reaction. However, after extended reaction times, the target nucleoside analogues **6g** and **6h** were isolated in high (94%) and modest (36%) yield, respectively. Good conversion with 2-naphthylboronic acid furnished the nucleoside analogue **6i** in 77% yield after five hours. Aryl boronic acids with an electron-withdrawing group are known to be less nucleophilic and hence transmetalate more slowly than their neutral analogues. Such compounds are prone to homocoupling and protodeboronation side reactions.

Table 2 Variations of the Nature of the Base and the Temperature for the Suzuki–Miyaura Coupling Starting from 5-Iodouridine **4**

Entry	Base (2 equiv)	Catalyst	[Pd] (mol%)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Na ₂ CO ₃	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	75
2	K ₂ CO ₃	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	72
3	Cs ₂ CO ₃	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	71
4	CsF	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	5	69
5	K ₃ PO ₄	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	77
6	NaOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	62
7	Et ₃ N	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	84
8	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	80	2	84
9	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	40	24	33
10	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	60	7	79
11	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.5	100	0.3	83
12	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.1	80	4	82
13	KOH	Na ₂ PdCl ₄ /TPPTS (1:2.5)	0.1	100	0.5	87

^a The yield was calculated from HPLC analysis with a calibration curve.

The Suzuki–Miyaura reaction, as a method for C–C bond formation in nucleoside chemistry, could potentially be used to obtain a large range of antiviral and antitumoral compounds or fluorescent nucleobase analogues with diverse photophysical properties. From the viewpoint of green chemistry, different 2'-deoxyuridine analogues having various aryl groups in the 5-position have been obtained in good yield. Our optimization furnished a new, efficient method for the cross-coupling Suzuki–Miyaura reaction that uses a low loading of catalyst Na₂PdCl₄/TPPTS with 0.1 mol% palladium and neat water as sol-

Table 3 Variations of the Nature of the Boronic Acid for the Suzuki–Miyaura Coupling Starting from 5-Iodouridine **4**

Entry	R	Time (h)	Target compound	Yield (%)
1		0.5	6a	85
2		1	6b	78
3		6	6c	66
4		1	6d	70
5		4	6e	84
6		0.5	6f	26
7		24	6g	94
8		24	6h	36
9		5	6i	77

vent. Under our conditions, the yields were often higher than those previously reported using a mixture of water with organic solvents (neat water vs. H₂O/THF/MeOH, H₂O, MeCN or H₂O/MeOH) and higher amounts of catalyst (0.1 mol% vs. 2.7–11.0 mol%). To the best of our knowledge, this is the first time in nucleoside chemistry that the Suzuki–Miyaura reaction has been used under such green conditions.

All products were purchased either from Acros or Sigma Aldrich depending on their availability. All Solvents were purchased from Carlo Erba. All reactions were monitored by TLC analysis (Kieselgel 60F₂₅₄ MERCK aluminium sheet) with detection by UV light and/or by developing with sulfuric acid in EtOH (90:10, v/v). Flash column chromatography was performed on silica gel SiOH 40–60 m. HPLC analysis was conducted with a Shimadzu instrument fitted with a GRACE Prevail C18 column and a SPD-M20A photo diode array detector (Shimadzu). MS measurements were recorded with LCMS-2020 (Shimadzu) and ELSD-LTII (Shimadzu) mass spec-

trometers (mobile phase: H₂O–MeOH, 50:50), or with a Shimadzu LCMS-2020 mass spectrometer equipped with an electrospray source (ESCI). High-resolution electrospray mass spectra (HRMS-ESI) in the positive ion mode were obtained with a Waters-Micro-mass Q-TOF Ultima Global hybrid quadrupole/time-of-flight instrument, equipped with a pneumatically assisted electrospray (Z-spray) ion source (Waters-Micro-mass, Manchester, UK). ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded with a 400 MHz Bruker Ultra-Shield 400 MHz/54 mm Ultra long hold. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and are referenced to TMS as an internal standard. Coupling constants (*J*) are quoted in Hz. Melting points were recorded with a Stuart SMP 10 and are uncorrected.

Synthesis of 5-Aryl-2'-deoxyuridine 6; General Procedure

Under a nitrogen atmosphere, 2'-deoxy-5-iodouridine (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv), KOH (31 mg, 0.56 mmol, 2 equiv) and the boronic acid (0.37 mmol, 1.3 equiv) were placed in a 25 mL flask. Nitrogen-flushed solutions of Na₂PdCl₄ in H₂O (1 mL, 2.8 × 10⁻⁴ mmol, 0.1 mol%), TPPTS (pure in 85%) in H₂O (1 mL, 7.6 × 10⁻⁴ mmol, 0.25 mol%) and H₂O (0.6 mL) were added. The mixture was then heated to 100 °C. Conversion was followed by HPLC analysis. After no more conversion of the starting material was observed, the mixture was cooled to r.t. and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂–MeOH, 95:5) to afford the target 5-aryl nucleoside 6.

5-Phenyl-2'-deoxyuridine (6a)^{16a}

Yield: 73 mg (85%); white solid; mp 187 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.19 (m, 2 H), 3.57 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.82 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 5.12 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, OH), 5.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, OH), 6.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 11.51 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 60.8, 70.0, 84.4, 87.4, 113.4, 127.1, 127.8, 128.0, 133.1, 137.9, 149.8, 161.9 (CH₂-2' hidden in solvent peak).

MS (ESI): *m/z* = 305.10 [M + H]⁺, 327.10 [M + Na]⁺, 303.05 [M – H]⁻.

5-(4-Methylphenyl)-2'-deoxyuridine (6b)¹⁹

Yield: 70 mg (78%); white solid; mp 206 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.32 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.73 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 11.6 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.0 Hz, 1 H), 3.81 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 11.6 Hz, *J*_{5'b-4'} = 3.0 Hz, 1 H, H-5'b), 3.95 (m, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 4.44 (q, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 6.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 21.3, 41.7, 62.6, 72.2, 86.8, 89.1, 116.2, 129.3, 130.0, 131.4, 138.6, 139.4, 152.0, 164.8.

MS (ESI): *m/z* = 341.10 [M + Na]⁺, 317.05 [M – H]⁻.

5-(4-Methoxyphenyl)-2'-deoxyuridine (6c)^{16a}

Yield: 62 mg (66%); white solid; mp 186 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.32 (m, 2 H), 3.74 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'b-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.95 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 6.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.21 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 41.7, 55.7, 62.6, 72.2, 86.7, 89.1, 114.8, 116.0, 120.0, 126.6, 130.6, 138.9, 152.0, 160.8.

MS (ESI): *m/z* = 357.15 [M + Na]⁺, 333.05 [M – H]⁻.

5-(4-Acetylphenyl)-2'-deoxyuridine (6d)

Yield: 68 mg (70%); white solid; mp 249 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.35 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 3.76 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.85 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'b-4'} = 2.8 Hz, 1 H), 3.97 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 6.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.51 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 26.7, 42.0, 62.5, 72.0, 87.0, 89.1, 114.7, 129.3, 129.5, 137.1, 139.7, 141.0, 151.8, 164.4, 200.1.

MS (ESI): *m/z* = 369.15 [M + Na]⁺, 345.05 [M – H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₈N₂O₆Na: 369.1063; found: 369.1064.

5-(4-Formylphenyl)-2'-deoxyuridine (6e)^{10d}

Yield: 79 mg (84%); white solid; mp 250 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.24 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 3.83 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 5.21 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, OH), 5.28 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, OH), 6.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 11.63 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 60.6, 69.8, 84.7, 87.5, 111.9, 128.0, 129.2, 134.6, 139.6, 149.6, 161.7, 192.5 (CH₂-2' hidden in solvent peak).

MS (ESI): *m/z* = 355.15 [M + Na]⁺, 331.05 [M – H]⁻.

5-(4-Cyanophenyl)-2'-deoxyuridine (6f)¹⁹

Yield: 24 mg (26%); white solid; mp >260 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.24 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.82 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 5.20 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, OH), 5.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, OH), 6.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.81 (m, 4 H), 8.43 (s, 1 H), 11.65 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 60.6, 69.8, 84.7, 87.5, 109.3, 111.4, 128.2, 131.9, 138.2, 139.7, 149.6, 161.6, 188.1 (CH₂-2' hidden in solvent peak).

MS (ESI): *m/z* = 328.00 [M – H]⁻.

5-(2-Methylphenyl)-2'-deoxyuridine (6g)

Yield: 84 mg (94%); white foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.24 (s, 3 H), 2.30 (m, 2 H), 3.67 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.85 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'b-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.92 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 6.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 20.2, 41.6, 62.7, 72.3, 86.7, 89.0, 117.0, 126.9, 129.4, 131.1, 131.8, 133.4, 139.1, 140.9, 152.2, 164.7.

MS (ESI): *m/z* = 341.05 [M + Na]⁺, 317.05 [M – H]⁻.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈N₂O₅Na: 341.1113; found: 369.1104.

5-(2-Methoxyphenyl)-2'-deoxyuridine (6h)²⁰

Yield: 34 mg (36%); white foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.29 (m, 2 H), 3.67 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 11.6 Hz, *J*_{5'a-4'} = 3.6 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J*_{5'a-5'b} = 12.0 Hz, *J*_{5'b-4'} = 3.2 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.92 (q, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 6.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.95 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1 H, ArH), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.32 (ddd, *J* = 8.4, 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 41.5, 56.1, 62.8, 72.3, 86.6, 88.9, 112.2, 113.7, 121.4, 123.0, 130.7, 132.5, 141.0, 152.2, 159.0, 164.7.

MS (ESI): *m/z* = 357.15 [M + Na]⁺, 333.10 [M – H]⁻.

5-(2-Naphthyl)-2'-deoxyuridine (6i)

Yield: 77 mg (77%); white solid; mp 205 °C.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.36 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.37 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J_{5'-5''}$ = 12 Hz, $J_{5'-4'}$ = 3.2 Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J_{5'-5''}$ = 12 Hz, $J_{5'-4'}$ = 2.8 Hz, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 6.39 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (m, 3 H), 8.11 (br s, 1 H), 8.44 (s, 1 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ = 41.8, 62.6, 72.1, 86.9, 89.1, 116.0, 127.1, 127.2, 127.3, 128.3, 128.6, 128.8, 129.3, 131.9, 134.2, 134.8, 140.2, 151.9, 164.8.

MS (ESI): m/z = 377.05 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 353.10 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$: 377.1113; found: 377.1108.

Acknowledgment

This work was supported by the regional program of Région Picardie, France.

References

- (1) (a) Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 39. (b) De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 19. (c) De Clercq, E. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2010**, *10*, 507.
- (2) (a) Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; StClair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 7096. (b) Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; StClair, M. H.; Weinhold, K. J.; Rideout, L.; Freeman, G. A.; Lehrman, S. N.; Bolognesi, D. P.; Broder, S.; Mitsuya, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 8333.
- (3) (a) Andrei, G.; Snoeck, R. *Viruses* **2010**, *2*, 2803. (b) De Clercq, E.; Antonin, H. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 928. (c) Holy, A. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2567. (d) Gao, H.; Mitra, A. K. *Synthesis* **2000**, 329. (e) Chu, C. K.; Cutler, S. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 289.
- (4) (a) Mathe, C.; Gosselin, G. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 276. (b) Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G. Y.; Chu, C. K. *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2002**, *2*, 1065. (c) Cheng, Y. C. *Antiviral Chem. Chemother.* **2001**, *12*, 5. (d) Gumina, G.; Song, G. Y.; Chu, C. K. *FEMS Microbiol. Lett.* **2001**, *202*, 9. (e) Dutschman, G. E.; Bridges, E. G.; Liu, S. H.; Gullen, E.; Guo, X.; Kukhanova, M.; Cheng, Y. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1799. (f) Wang, P.; Hong, J. H.; Cooperwood, J. S.; Chu, C. K. *Antiviral Res.* **1998**, *40*, 19. (g) Schinazi, R. F.; McMillan, A.; Cannon, D.; Mathis, R.; Lloyd, R. M.; Peck, A.; Sommadossi, J. P.; StClair, M. H.; Wilson, J.; Furman, P. A.; Painter, G.; Choi, W. B.; Liotta, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2423.
- (5) (a) Yokoyama, M. *Synthesis* **2000**, 1637. (b) Merino, P.; Tejero, T.; Delso, I. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 954. (c) Merino, P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 539. (d) De Muys, J. M.; Gourdeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard, N.; Wainberg, M. A.; Rando, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835.
- (6) (a) Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729. (b) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8388. (c) Shaban, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 223. (d) Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163. (e) Hacksell, U.; Daves, G. D. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 1. (f) Hanessian, S.; Pernet, A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 111. (g) Daves, G. D.; Cheng, C. C. *Prog. Med. Chem.* **1976**, *13*, 304.
- (7) (a) Lebreton, J.; Escudier, J. M.; Arzel, L.; Len, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3371. (b) Mathe, C.; Perigaud, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1489. (c) Jørgensen, A. S.; Shaikh, K. I.; Enderlin, G.; Ivarsen, E.; Kumar, S.; Nielsen, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1381. (d) Enderlin, G.; Nielsen, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6891.
- (8) (a) Mieczkowski, A.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1828. (b) Mieczkowski, A.; Peltier, P.; Zevaco, T.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4053. (c) Len, C.; Mondon, M.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7453. (d) Zhong, S.; Mondon, M.; Pilard, S.; Len, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7828.
- (9) (a) Bilenko, V.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Komarov, I.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2082. (b) Maier, M.-E.; Reuter, S. *Synlett* **1995**, 1029. (c) Behr, S.; Hegemann, K.; Schimanski, H.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3884. (d) Gourdel, Y.; Pellon, P.; Toupet, L.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1197. (e) Schmidt, B.; Staude, L.; Kelling, A.; Schilde, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1721.
- (10) (a) Wilhelmsson, L. M. *Quarterly Rev. Biophys.* **2010**, *43*, 159. (b) Pesnot, T.; Wagner, G. K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2884. (c) Wanninger-Weib, C.; Wagenknecht, H. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64. (d) Ehrenschröder, T.; Wagenknecht, H. A. *Synthesis* **2008**, 3657. (e) Srivatsan, S. G.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2044. (f) Greco, N. J.; Tor, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3515. (g) Mayer, E.; Valis, L.; Huber, R.; Amann, N.; Wagenknecht, H. A. *Synthesis* **2003**, 2335.
- (11) (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (b) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. (c) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. (d) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (e) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (f) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; Springer: New York, **2002**.
- (12) (a) Hapiot, F.; Ponchel, A.; Tilloy, S.; Monflier, E. C. R. *Chim.* **2011**, *14*, 149. (b) Fihri, A.; Luart, D.; Len, C.; Solhi, A.; Chevrin, C.; Polshettiwar, V. *Dalton Trans.* **2011**, 3116. (c) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *5*, 502.
- (13) (a) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875. (b) Lakshman, M. K. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 234. (c) Abeijon, P.; Blanco, J. M.; Caamano, O.; Fernandez, F.; Garcia, M. D.; Garcia-Mera, X.; Rodriguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Synthesis* **2009**, 2766.
- (14) (a) Onuma, S.; Kumamoto, H.; Kawato, M.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2497. (b) Haraguchi, K.; Itoh, Y.; Tanaka, H.; Akita, M.; Miyasaka, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1371. (c) Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9085.
- (15) (a) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P.; Shaw, G. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 2613. (b) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3561. (c) Lipka-Belloli, E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Bonte, J. P.; Vaccher, C. *J. Chromatogr., A* **2001**, *943*, 91. (d) Ewing, D. F.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4995. (e) Selouane, A.; Vaccher, C.; Villa, P.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 407. (f) Pilard, S.; Riboul, D.; Glaçon, V.; Moitessier, N.; Chapleur, Y.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 529. (g) Egron, D.; Perigaud, C.; Aubertin, A. M.; Faraj, A.; Selouane, A.; Postel, D.; Len, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4473.

- (16) (a) Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767. (b) Okamoto, A.; Inasaki, T.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 791. (c) Mizuta, M.; Banba, J. I.; Kanamori, T.; Ohkubo, A.; Sekine, M.; Seio, K. *Nucleic Acids Symp. Ser. Synthesis* **2009**, 105. (d) Kalachova, L.; Pohl, R.; Hocek, M.; De Jonghe, S.; Rozenski, J.; Van Belle, K.; Herman, J.; Louat, T.; Parchina, A.; Sibley, C.; Lescrinier, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4847. (f) Hasnik, Z.; Pohl, R.; Hocek, M. *Synthesis* **2009**, 1309.
- (17) Qu, G. R.; Xin, P. Y.; Niu, H. Y.; Jin, X.; Guo, X. T.; Yang, X. N.; Guo, H. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9099.
- (18) Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643.
- (19) Chand, G.; Mertes, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3625.
- (20) Aucagne, V.; Berteina-Raboin, S.; Guenot, P.; Agrofoglio, L. A. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 717.

New, Efficient Approach for the Ligand-Free Suzuki–Miyaura Reaction of 5-Iodo-2'-deoxyuridine in Water

Guillaume Sartori, Gwénaëlle Hervé, Gérald Enderlin, Christophe Len*

Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable, UTC-ESCOM, Centre de recherche Royallieu, BP 20529, 60205 Compiègne, France
Fax +33(3)44971591; E-mail: christophe.len@utc.fr

Received: 14.10.2012; Accepted after revision: 19.11.2012

Abstract: A series of 5-aryl-2'-deoxyuridines was prepared, using ligandless Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in neat water, starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine as totally deprotected starting material. This ligand-free process gave good to high isolated yields within short reaction times and with low loadings of palladium.

Key words: Suzuki–Miyaura reaction, ligandless, nucleosides, green chemistry

Nucleoside analogues have attracted much attention due to their potential biological activities as antiviral and anti-tumoral agents and their use as building blocks for oligonucleotides with promising therapeutic and diagnostic applications. *C*-Aryl-substituted nucleosides are an important class of nucleoside analogues which have received considerable attention in recent years (e.g., compound **1**,^{1a} d4T analogue **2**^{1b,c} and benzo[*c*]furan derivative **3**,^{1d-k} Figure 1). Very recently, compounds with a *C*-aryl group in the aglycone part have been used as a biosensor for the detection of uridine-related protein targets,² and as fluorescent probes for the study of electron transfer in DNA.^{3–16}

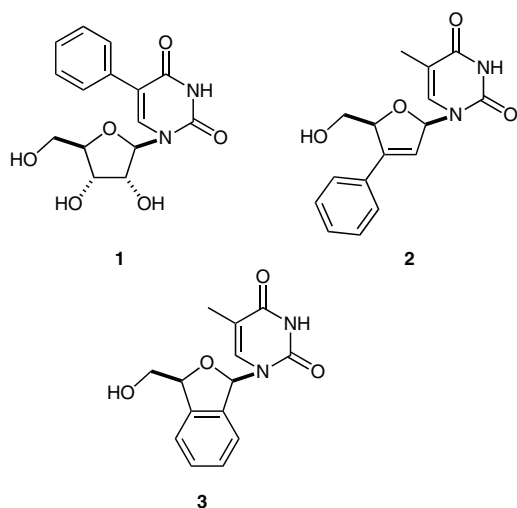


Figure 1 Nucleoside analogues 1–3 having an aryl group

The synthesis of 5-arylruidines and the corresponding 2'-deoxyuridines was usually readily achieved by the palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura^{10,17,18} or Stille reaction

in organic solvents, starting from protected 5-halouridines and 2'-deoxyuridine, respectively.^{9,12,14,19–29} In regard to the development of green chemistry, academic and industrial research has permitted the establishment of a catalytic Suzuki–Miyaura protocol based on atom economy, less hazardous chemical syntheses, and safer solvents and auxiliaries. In this respect, the Suzuki–Miyaura reaction has been developed with or without ligand in safe, economical and environmentally benign aqueous media such as a cosolvent mixture in water^{30,31} or neat water.³² Recently, aqueous-phase Suzuki–Miyaura reactions of unprotected 5-halo-2'-deoxyuridines with boronic acids have been developed either in water/various organic cosolvent mixtures^{3,5–8,11,13–16,33–40} or, to a lesser extent, in sole water.^{2,41,42} In order to prepare 5-aryl-2'-deoxynucleoside derivatives, our group developed an efficient, sustainable protocol starting from the corresponding iodo analogue in neat water in the presence of a low loading of catalyst [Na_2PdCl_4 (0.1 mol%) and sodium triphenylphosphine trisulfonate (TPPTS, 0.25 mol%)].⁴¹ It is notable that this strategy permitted the target nucleoside analogues to be obtained without any protection/deprotection steps. In order to have a 'greener' protocol, atom-economy should be examined and unnecessary derivatization (use of blocking groups, protection/deprotection, temporary modification of physical/chemical processes) should be minimized or avoided if possible because each step requires additional reagents and can generate waste. Here, we report on an efficient extension of this work in order to establish whether the presence of the ligand influences the reaction results.

For this purpose, 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) and phenylboronic acid were engaged in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions with different amounts of palladium (0.01–0.5 mol%) either in the presence or absence of TPPTS (2.5 equiv/Pd) at 100 °C (Table 1). In the presented work, the reaction time was determined by monitoring the reaction until full conversion of the starting material was observed. Our results clearly show that the presence of TPPTS in the mixture is not necessary at 100 °C. Whatever the amount of palladium (0.01–0.5 mol%), the absence of TPPTS had no inhibiting effect on the reaction course. In our hands, no significant differences in reaction time and/or yields were observed with 0.5 mol%, 0.1 mol% and 0.05 mol% of palladium(II). Indeed, using those catalytic conditions (Table 1, entries 1–6), the desired cross-coupling products were obtained in very good yields (79–86%) within 30 minutes maximum. Upon dramatically decreasing the amount of palladium, the expect-

SYNTHESIS 2013, 45, 0330–0333

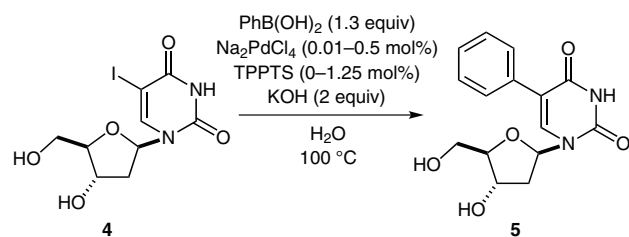
Advanced online publication: 04.01.2013

DOI: 10.1055/s-0032-1317847; Art ID: SS-2012-Z0801-OP

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

ed increase in reaction times was observed, but 5-phenyl-2'-deoxyuridine (**5**) was still obtained after 24 hours in good yield even with only 0.01 mol% of palladium (Table 1, entries 9 and 10). These encouraging preliminary experiments (Table 1, entries 4 and 6) led us to define two ligand-free methods in order to (i) establish different optimized reaction conditions (variation of the nature of the boronic acids having different electronic and steric demands, and the time) and (ii) have a large and coherent library of nucleoside analogues.

Table 1 Coupling of 5-Iodo-2'-deoxyuridine (**4**) and Phenylboronic Acid with or without Ligand (TPPTS)



Entry	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	Time (h)	Yield ^a (%)
1	0.5	0.25	79 ^b
2	0.5	0.08	82 ^c
3	0.1	0.25	80 ^b
4	0.1	0.25	80 ^c
5	0.05	0.50	84 ^b
6	0.05	0.50	86 ^c
7	0.02	4	73 ^b
8	0.02	4	72 ^c
9	0.01	24	60 ^b
10	0.01	24	58 ^c

^a Isolated yields.

^b In the presence of TPPTS (2.5 equiv/Pd).

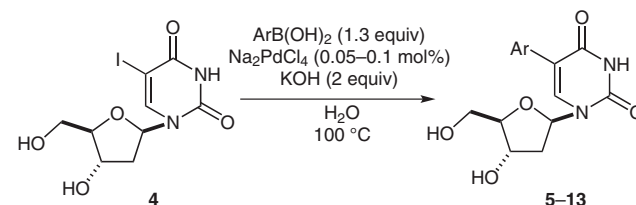
^c Without TPPTS.

All reactions were performed using 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**, 0.28 mmol), an arylboronic acid (1.3 equiv) and potassium hydroxide (2 equiv) at 100 °C with degassing of neat water (18.2 MΩ) prior to use. Coupling products were all isolated from the crude reaction mixtures by flash chromatography on C18-phase silica gel.

Using various boronic acids (Table 2), the reaction times and yields in the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) were often shorter and higher, respectively, than those observed in the presence of a lower loading of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) (Table 2, entries 3–18). Arylboronic acids with an electron-donating substituent in the *para* position delivered the cross-coupling products, **6** and **7**, in good yields either with 0.1 mol% or with 0.05 mol% Na₂PdCl₄ (Table 2, entries 3–6). When comparing with compound **5**, the

presence of a methyl group in the *para* position of the aromatic ring does not change the reaction result much, since compound **6** was isolated in a similar range of yield and time (Table 2, entries 1–4). On the contrary, when a heteroatom is directly bound to the arylboronic acid in the *para* position, an extended reaction time was needed to reach completion (Table 2, entries 5 and 6). Due to less nucleophilic properties, reactions using arylboronic acids with electron-withdrawing groups, particularly with nitrile and formaldehyde groups, were less efficient (Table 2, entries 7–12). In our hands, no hydrolysis was detected with our basic reaction conditions (Table 2, entries 7–10). Among the reactions of arylboronic acids with an electron-withdrawing group, product **10** is an exception and was obtained in a 69% yield in 30 minutes when 0.1 mol% of palladium was used (Table 2, entry 11). Its formation was slowed in the presence of only 0.05 mol% of palladium as a reaction time of 24 hours was necessary to reach a full conversion of starting material (Table 2, entry 12), compared to five hours for compounds **8** and **9** (Table 2, entries 8 and 10).

Table 2 Variation of the Nature of the Boronic Acid for the Ligand-Free Suzuki–Miyaura Coupling of 5-Iodo-2'-deoxyuridine (**4**)



Entry	Ar	Product	Time (h)	Yield ^a (%)
1	Ph	5	0.25	80 ^b
2	Ph	5	0.50	86 ^c
3	4- MeC ₆ H ₄	6	0.50	79 ^b
4	4- MeC ₆ H ₄	6	2	80 ^c
5	4-MeOC ₆ H ₄	7	7	64 ^b
6	4-MeOC ₆ H ₄	7	24	57 ^c
7	4-NCC ₆ H ₄	8	1	39 ^b
8	4-NCC ₆ H ₄	8	5	13 ^c
9	4-HC(O)C ₆ H ₄	9	6	17 ^b
10	4-HC(O)C ₆ H ₄	9	5	13 ^c
11	4-AcC ₆ H ₄	10	0.5	69 ^b
12	4-AcC ₆ H ₄	10	24	49 ^c
13	2- MeC ₆ H ₄	11	24	22 ^b
14	2- MeC ₆ H ₄	11	24	19 ^c
15	2-MeOC ₆ H ₄	12	24	23 ^b
16	2-MeOC ₆ H ₄	12	24	18 ^c
17	2-Naph	13	2	80 ^b
18	2-Naph	13	24	70 ^c

^a Isolated yields.

^b In the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%).

^c In the presence of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%).

The sterically demanding 2-methyl- and 2-methoxyphenylboronic acid proved to be difficult substrates for the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of nucleosides even under ‘standard’ conditions. Both methods permitted isolation of the product in modest yields (Table 2, entries 13–16); however, this time, no matter what the atom directly bound to the aromatic part of the boronic acid (methyl or methoxy group), no difference in the length of the reaction time was observed. Steric restrictions may take over from electronic effects in these cases. Once again, an exception has to be mentioned as 2-naphthylboronic acid reacted with 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) in the presence of 0.1 mol% of Na₂PdCl₄ to give compound **13** in a very good yield (80%) within two hours (Table 2, entry 17). The use of 0.05 mol% of Na₂PdCl₄ gave the corresponding nucleoside analogue **13** in 70% yield, with an extended reaction time (Table 2, entry 18). Our group was the first to describe this compound⁴¹ and, at that time, our optimized reaction catalyst was Na₂PdCl₄ (0.1 mol%)–TPPTS (0.25 mol%). Under these previous conditions, a reaction time of five hours was necessary to observe a full conversion of 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) and compound **13** was isolated in 77% yield.

It is important to note that, using our current reaction conditions, we have never observed any loss of the aglycone moiety of compounds **5–13**.

In summary, a simple and efficient procedure for the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) in neat water has been developed using a ligandless palladium catalyst. The ligand was not necessary even with very low loadings of palladium (0.05 mol% Na₂PdCl₄). Our new reaction conditions allowed us to obtain 5-arylated nucleoside derivatives with substituents with various steric and electronic demands in yields which are at least equal to those previously reported reactions using organic solvents or a mixture of water/organic solvents in the presence of higher loadings of palladium and expensive ligands. To the best of our knowledge, this is the first time in nucleoside chemistry that the Suzuki–Miyaura reaction has been used under such green and economical conditions.

Reagents were purchased from either Acros or Sigma Aldrich, depending on availability. All solvents were purchased from Carlo Erba. All reactions were monitored by TLC [Merck Kieselgel 60F₂₅₄ aluminum sheets, detection by UV light and/or with H₂SO₄ in EtOH (9:1, v/v)] and by HPLC [Shimadzu; column: Grace Prevail C18; mobile phase: H₂O–MeOH, 1:1; detectors: SPD-M20A photo diode array detector (Shimadzu), LCMS-2020 mass spectrometer (Shimadzu) and ELSD-LTII detector (Shimadzu)].

5-Aryl-2'-deoxyuridines **5–13**; General Procedure

Under nitrogen atmosphere, 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**; 100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv), KOH (31 mg, 0.56 mmol, 2 equiv) and the arylboronic acid (0.37 mmol, 1.3 equiv) were placed in a 25 mL flask. Nitrogen-flushed solutions of Na₂PdCl₄ in H₂O (1 mL, 0.28 μmol, 0.1 mol%) and H₂O (1 mL) were added. The mixture was then heated to 100 °C. Conversion was followed by HPLC. After complete conversion, the mixture was cooled to r.t. and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on C18 silica gel (H₂O–MeOH, 95:5 to 5:95) to afford the

target 5-arylated nucleoside **5–13**. All the synthesized compounds have been reported in the literature and were characterized by comparing the corresponding spectroscopic data.⁴¹

Acknowledgment

G.S. thanks Dr G. Santini and ESCOM for financial support. This work was supported in part by the regional program of Région Picardie, France.

References

- (1) (a) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875. (b) Onuma, S.; Kumamoto, H.; Kawato, M.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2497. (c) Haraguchi, K.; Itoh, Y.; Tanaka, H.; Akita, M.; Miyasaka, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1371. (d) Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9085. (e) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P.; Shaw, G. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 2613. (f) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3561. (g) Lipka-Belloli, E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Bonte, J. P.; Vaccher, C. *J. Chromatogr., A* **2001**, *943*, 91. (h) Ewing, D. F.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4995. (i) Selouane, A.; Vaccher, C.; Villa, P.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 407. (j) Pilard, S.; Riboul, D.; Glacon, V.; Moitessier, N.; Chapleur, Y.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 529. (k) Egron, D.; Périgaud, C.; Gosselin, G.; Aubertin, A.-M.; Faraj, A.; Sélouane, M.; Postel, D.; Len, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4473.
- (2) Pesnot, T.; Wagner, G. K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2884.
- (3) Segal, M.; Fischer, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1571.
- (4) Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Dzubak, P.; Hajdich, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460.
- (5) Fukuda, M.; Nakamura, M.; Takada, T.; Yamana, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1732.
- (6) Jacobsen, M. F.; Ferapontova, E. E.; Gothelf, K. V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 905.
- (7) Wanninger-Weiß, C.; Wagenknecht, H.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64.
- (8) Ehrenschwender, T.; Wagenknecht, H.-A. *Synthesis* **2008**, 3657.
- (9) Capobianco, M. L.; Cazzato, A.; Alesi, S.; Barbarella, G. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 171.
- (10) Okamoto, A.; Tainaki, K.; Unzai, T.; Saito, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3465.
- (11) Okamoto, A.; Inasaki, T.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 791.
- (12) Greco, N. J.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10784.
- (13) Hubert, R.; Fiebig, T.; Wagenknecht, H.-A. *Chem. Commun.* **2003**, 1878.
- (14) Amann, N.; Wagenknecht, H.-A. *Synlett* **2002**, 687.
- (15) Amann, N.; Pandurski, E.; Fiebig, T.; Wagenknecht, H.-A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4877.
- (16) Amann, N.; Pandurski, E.; Fiebig, T.; Wagenknecht, H.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2978.
- (17) Aucagne, V.; Berteina-Raboin, S.; Guenot, P.; Agrofoglio, L. A. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 717.
- (18) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Agrofoglio, L. A. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1398.
- (19) Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734.

- (20) Sadler, J. M.; Ojewoye, O.; Seley-Radtke, K. L. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2008**, *52*, 571.
- (21) Srivatsan, S. G.; Tor, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2044.
- (22) Peyron, C.; Benhida, R.; Bories, C.; Loiseau, P. M. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 439.
- (23) Wüst, F. R.; Kniess, T. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 457.
- (24) Haouz, A.; Vanheusden, V.; Munier-Lehmann, H.; Froeyen, M.; Herdewijn, P.; Van Calenbergh, S.; Delarue, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 4963.
- (25) Netzel, T. L.; Zhao, M.; Nafisi, K.; Headrick, J.; Sigman, M. S.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9119.
- (26) Gutierrez, A. J.; Terhost, T. J.; Matteucci, M. D.; Froehler, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5540.
- (27) Wigerinck, P.; Kerremans, L.; Claes, P.; Snoeck, R.; Maudgal, P.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 538.
- (28) Hassan, M. E. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1944.
- (29) Crips, G. T.; Flynn, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1347.
- (30) Saughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643.
- (31) (a) Del Zotto, A.; Amoroso, F.; Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 110. (b) de Souza, A. L. F.; Silva, A. D. C.; Antunes, O. A. C. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 5. (c) Silva, A. D. C.; Senra, J. D.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C.; de Souza, A. L. F.; Malta, L. F. B.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3883. (d) Qiu, J.; Wang, L.; Liu, M.; Shen, Q.; Tang, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6489. (e) Alimardanov, A.; Schmieder-van de Vonderwoort, L.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1812. (f) de Vries, J. G.; de Vries, A. H. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 799. (g) Hu, H.; Ge, C.; Zhang, A.; Ding, L. *Molecules* **2009**, *14*, 3153.
- (32) (a) Polshettivar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502. (b) Fihri, A.; Luat, D.; Len, C.; Solhy, A.; Chevrin, C.; Polshettivar, V. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3116.
- (33) Riedl, J.; Pohl, R.; Rulisek, L.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1026.
- (34) Kogler, M.; Vanderhoydonck, B.; De Jonghe, S.; Rozenski, J.; Van Belle, K.; Herman, J.; Louat, T.; Parchina, A.; Sibley, C.; Lescrinier, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4847.
- (35) Shih, Y. C.; Chien, T. C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3915.
- (36) Kalachova, L.; Pohl, R.; Hocek, M. *Synthesis* **2009**, 105.
- (37) Mizuta, M.; Banba, J.-i.; Kanamori, T.; Ohkubo, A.; Sekine, M.; Seio, K. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2007**, *51*, 25.
- (38) Čapek, P.; Cahová, H.; Pohl, R.; Hocek, M.; Gloeckner, C.; Marx, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6196.
- (39) Wagner, C.; Wagenknecht, H.-A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1871.
- (40) Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Saughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767.
- (41) Sartori, G.; Enderlin, G.; Hervé, G.; Len, C. *Synthesis* **2012**, *44*, 767.
- (42) Lawson Daku, K. M.; Newton, R. F.; Pearce, S. P.; Vile, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5095.

Improved microwave-assisted ligand-free Suzuki–Miyaura cross-coupling of 5-iodo-2'-deoxyuridine in pure water†

Cite this: DOI: 10.1039/c3nj00174a

Shawn Gallagher-Duval,[‡] Gwénaëlle Hervé, Guillaume Sartori, Gérald Enderlin and Christophe Len*Received (in Montpellier, France)
13th February 2013,
Accepted 4th April 2013

DOI: 10.1039/c3nj00174a

www.rsc.org/njc

A facile and efficient methodology for direct synthesis of 5-aryl-2'-deoxyuridines was developed through ligand-free Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions starting from totally deprotected 5-iodo-2'-deoxyuridine and various boronic acids. Reactions were performed, in pure water, in the presence of very low loading of palladium either by classical thermal heating or with the assistance of microwave irradiation yielding 5-arylated uridine derivatives in moderate to good yields within short reaction times.

Introduction

Synthetic nucleosides have attracted considerable attention due to their potential biological properties. Various structural modifications of natural nucleosides have been reported and several nucleoside analogues, either in the pyrimidine or the purine series, have been shown to be effective in the development of antiviral, antimetabolic and antibacterial agents.¹ Among modified nucleosides, those having a C-aryl group on the glycone part^{2,3} (e.g. d4T analogue **1**,² benzo[*c*]furan derivative **2**³) or on the aglycone part⁴ (e.g. compound **3**⁴) have been particularly studied recently (Fig. 1).

Concerning the modification of the nucleobase, the synthesis of 5-aryl derivatives of the (2'-deoxy)uridine series involved the palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura and Stille reactions in organic solvents starting from a totally protected starting material.^{4*h–m,5*} With regard to the development of green chemistry, aqueous-phase Suzuki–Miyaura reactions of unprotected 5-halo-2'-deoxyuridine have been described in various water–organic co-solvent mixtures^{4*b,d,g,i,l,o,6*} or more recently in sole water.^{4*a,7*} In order to prepare 5-aryl-2'-deoxynucleoside derivatives, our group published efficient sustainable protocols starting from the corresponding iodo-

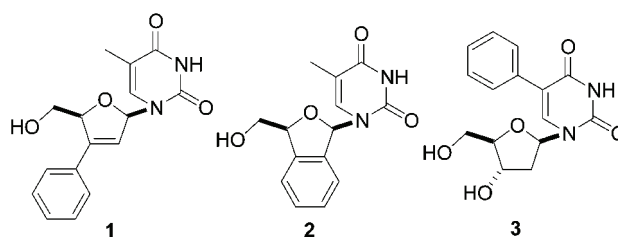


Fig. 1 Nucleoside analogues 1–3 having an aryl group.

analogue in neat water (18.2 MΩ) under conventional heating.^{7*a,b*} With its high dielectric constant, water is potentially a very useful solvent for microwave-mediated synthesis.⁸ Indeed, microwave heating has been widely recognized as an efficient synthetic tool and its benefits have been well-documented.^{8,9} Many reactions are known to result in higher yield and/or shorter reaction times under microwave heating compared with the conventional one. Using this alternative technology, Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction has been much documented in the literature.¹⁰ To the best of our knowledge, there are only few reports on using microwave irradiation as a heating source for the introduction of an aromatic moiety on the heterocyclic part of nucleosides.^{7*f,11*} Based on our preliminary work on various uridine analogues obtention,^{7*a,b*} we now report a novel and efficient ligandless Suzuki–Miyaura cross coupling for the synthesis of 5-aryl-2'-deoxyuridine derivatives with the assistance of microwave irradiation.

Results and discussion

For this purpose, 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) and phenylboronic acid were engaged in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions

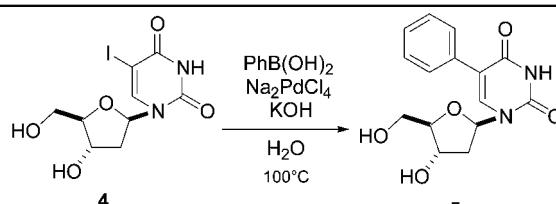
Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable, UTC-ESCOM, Centre de Recherche Royallieu, BP 20529, F-60200 Compiègne, France.

E-mail: christophe.len@utc.fr; Web: <http://www.utc.fr/recherche-innovation/ea4297-transformation-matiere-renouvelable.php>; Fax: +33 (0)3 44 97 15 91;

Tel: +33 (0)3 44 23 88 28

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c3nj00174a

‡ Present address: Université de Sherbrooke, 2500 bd de l'Université, Sherbrooke, J1K 2R1, Canada.

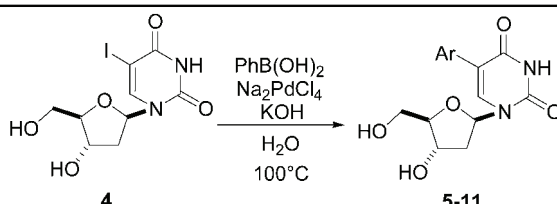
Table 1 Four optimized reaction conditions for the ligandless Suzuki–Miyaura coupling starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine


Entry	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	Time (h)	Yield ^a (%)
1	0.1	0.08 ^b (0.25) ^c	85 ^b (80) ^c
2	0.05	0.25 ^d (0.50) ^e	82 ^d (86) ^e

^a Isolated yields. ^b Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^c Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^d Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^e Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C.

in the presence of a small amount of palladium Pd^{II} (0.1 mol% and 0.05 mol%) in pure water at 100 °C using either thermal heating or microwave irradiation (monowave 850 W) (Table 1). As we have already demonstrated that the presence of a ligand was absolutely not necessary^{7b} we made the choice of avoiding it. In the present work, the time of reaction was determined by monitoring the reaction until full conversion of the starting material was observed. When the kinetics was slow, the reaction was stopped after a maximum of twenty-four hours of thermal heating and only one hour of microwave assistance as one of the main features of this tool lies in a drastic decrease of reaction time. With our methods most of the reactions arrived at completion within one hour under microwave activation. After reaction, coupling compounds were all isolated from the crude reaction mixture by flash chromatography on a C18 phase. Our results showed that when using microwave irradiation the desired cross-coupling products could be obtained up to three times faster compared to classical heating (0.08 hours vs. 0.25 hours) (Table 1, entry 1). One has to note that considering the reaction efficiency, no fundamental difference was observed between the two ways of heating whatever the amount of palladium Pd^{II} was (0.1–0.05 mol%). Indeed, 5-phenyl-2'-deoxyuridine was still obtained in very good yields.

To probe the scope of the methodology, the influence of both thermal heating and microwave heating assistance on the cross-coupling reactions of 5-iodo-2'-deoxyuridine (4) with other boronic acids was examined. For this purpose 4-substituted boronic acids presenting different electronic and/or steric effects were engaged in the presence of, respectively, 0.1 mol% and 0.05 mol% of Na₂PdCl₄ as a Pd^{II} source (Table 2). In general, the reaction time and yields in the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) were always shorter and higher, respectively, than those observed in the presence of lower loading of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) independently of heating. Microwave irradiation assistance allowed us to considerably

Table 2 Variation of the nature of the *para*-substituted boronic acid for the ligandless Suzuki–Miyaura coupling starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine


Entry	Ar	Products	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	Time (h)	Yield ^a (%)
1		5	0.1	0.08 ^b (0.25) ^c	85 ^b (80) ^c
2		5	0.05	0.25 ^d (0.50) ^e	82 ^d (86) ^e
3		6	0.1	0.08 ^b (0.50) ^c	79 ^b (79) ^c
4		6	0.05	0.50 ^d (2.00) ^e	79 ^d (80) ^e
5		7	0.1	1.00 ^b (7.00) ^c	84 ^b (64) ^c
6		7	0.05	1.00 ^d (24.00) ^e	67 ^d (57) ^e
7		8	0.1	0.50 ^b (2.00) ^c	84 ^b (80) ^c
8		8	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	36 ^d (70) ^e
9		9	0.1	0.25 ^b (1.00) ^c	33 ^b (39) ^c
10		9	0.05	0.50 ^d (5.00) ^e	10 ^d (13) ^e
11		10	0.1	0.50 ^b (6.00) ^c	66 ^b (17) ^c
12		10	0.05	1.00 ^{d,f} (5.00) ^e	56 ^d (13) ^e
13		11	0.1	0.25 ^b (0.50) ^c	78 ^b (69) ^c
14		11	0.05	0.50 ^d (24.00) ^e	57 ^d (49) ^e

^a Isolated yields. ^b Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^c Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^d Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^e Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^f Reaction did not go to completion.

shorten the reaction times whatever the palladium loading was (0.05 mol% or 0.1 mol%) with similar or higher yields than those obtained by thermal heating. Considering boronic acids with electron donating group in the *para* position (Table 2, entries 1–8), reaction times can be divided at least by two for the same coupling efficiency.

Indeed the cross-coupling products 5–8 were generally obtained in similar or higher yields. The presence of a methyl group in the *para* position of the aromatic ring did not change the reaction result since compound 6 was obtained in similar yield compared with reference 5 (Table 2, entries 1–4). In the presence of 4-methoxyphenyl boronic acid, extended reaction time was needed to reach completion under both heating conditions (Table 2, entries 5 and 6). Once again the desired product was isolated in better yields when reaction was done under microwave irradiation assistance. The most amazing effect was obtained for this reaction in the presence of 0.05 mol% of palladium since the reaction time was divided by 24 with the yield increasing by 10% (Table 2, entry 6). Starting from the 2-naphthylboronic acid in the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), the corresponding cross-coupling product was obtained in a very good yield (80–84%) within 0.5–2.0 hours depending on the heating source (Table 2, entries 7 and 8). The use of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%)

furnished compound **8** in 70% and 36% yields after 24 hours and 1 hour, respectively. It was notable that this time the cross-coupling reaction did not go to completion. Our previous report showed that an extended reaction time could be necessary when lower loading of palladium was used.^{7b} The applicability of the optimized reaction conditions to boronic acids with electron-withdrawing groups was then studied (Table 2, entries 9–14). The cyano derivative **9** was obtained in moderate yield (10–40%) whatever the methodology used, but microwave irradiation still permitted us to considerably decrease the reaction times (Table 2, entries 9 and 10). One has to note that no hydrolysis of the cyano function was observed under our aqueous basic conditions. The most remarkable microwave effect was noticed in the case of 5-(4-formylphenyl)-2'-deoxyuridine (**10**). In the presence of 0.1 mol% of Na₂PdCl₄, this compound was isolated in 17% yield after 6 hours of reflux when thermal heating was used (Table 2, entry 11) while microwave irradiation assistance allowed us to have a full conversion of the starting material in half an hour and to isolate the target compound **10** in 66% yield (Table 2, entry 11). In the presence of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) the yield of compound **10** was low (13%) after 5 hours of thermal heating. One can note that the cross-coupling reaction of 4-formylboronic acid with 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) was not completed within one hour using microwave irradiation assistance in the presence of 0.05 mol% of palladium. However the desired compound **10** was isolated in 56% yield (Table 2, entry 12). Under microwave irradiation, 4-acetylboronic acid reacted in a similar way *i.e.* increase of the yields (78% *vs.* 69%) and better efficiency of the cross-coupling (Table 2, entry 14) compared to thermal heating. In our hands, no 2'-deoxyuridine was detected during the cross-coupling reaction using those seven boronic acids.

Steric effects were also studied. For this purpose, 2-tolylboronic acid, 2-methoxyphenylboronic acid, 2-formylphenylboronic acid and 2-acetylphenylboronic acid were engaged in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions with 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) using the previously described methodologies (Table 3). Among those four reagents, three allowed us to obtain the desired cross-coupling compounds in modest yields (Table 3, entries 1–4 and 7). In our hands, microwave irradiation heating conditions did not permit us to have a full conversion in one hour. As already reported by our group, those sterically demanding boronic acids proved to be difficult substrates for the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction under standard conditions.^{7b} As observed in Table 2, the use of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) permitted us to reduce the reaction times and to increase the yields compared with the use of lower loading of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) under thermal as well as microwave heating conditions. Using the alternative technology, both shorter reaction times and higher yields were obtained whatever the palladium loading was (0.05 mol% or 0.1 mol%). Indeed 24 hours were necessary to obtain compounds **12** and **13** in moderate yields (18–23%) when using thermal heating (Table 3, entries 1–4). When the Suzuki cross-couplings were done under microwave irradiation assistance, reactions were not finished within 1 hour (*maximum defined reaction times chosen*), however, compounds **12** and **13** were isolated, respectively, in 30% and 45% yields when using 0.1 mol% of Pd^{II} and in 21% and 23% yields

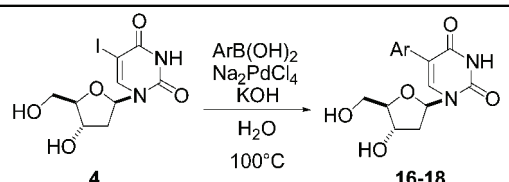
Table 3 Variation of the nature of the *ortho* substituted boronic acid for the ligandless Suzuki–Miyaura coupling starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine

Entry	Ar	Products	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	Time (h)	Yield ^a (%)
1		12	0.1	1.00 ^{b,f} (24.00) ^c	30 ^b (22) ^c
2		12	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	21 ^d (19) ^e
3		13	0.1	1.00 ^{b,f} (24.00) ^c	45 ^b (23) ^c
4		13	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	23 ^d (18) ^e
5		14	0.1	1.00 ^{b,f} (24.00) ^c	0 ^b (0) ^c
6		14	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	0 ^d (0) ^e
7		15	0.1	0.50 ^b (24.00) ^c	23 ^b (0) ^c
8		15	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	0 ^d (0) ^e

^a Isolated yields. ^b Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^c Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^d Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^e Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^f Reaction did not go to completion.

when using 0.05 mol% of Pd^{II} (Table 3, entries 1–4). This improvement of the reaction efficiency was more moderate when we used boronic acids which cumulated both steric effects and electron withdrawing substituents such as 2-acetylphenylboronic acid and 2-formylphenylboronic acid (Table 3, entries 5–8). In general, no cross-coupling product was obtained when reactions were performed with thermal as well as microwave heating for the same amount of palladium Pd^{II} (Table 3, entries 5–8). Only compound **15** could be isolated in 23% yield using Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) under microwave irradiation for one hour. Using 2-acetylphenylboronic acid and 2-formylphenylboronic acid, the main product was the dehalogenated 2'-deoxyuridine (20 mg, 31%).

In order to expand the array of substrates, 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) was coupled with a variety of heteroarylboronic acids (Table 4, entries 1–4) and with the (*E*) styrylboronic acid (Table 4, entries 5 and 6). Concerning heteroarylboronic acids, only thiophen-2-boronic acid was reactive enough to give the desired cross-coupling product **16** in a modest yield of 32% in 5 hours when using 0.1 mol% of palladium Pd^{II} under thermal heating (Table 4, entry 1). Furan-2-ylboronic acid was in turn totally nonreactive as only the starting nucleoside and the dehalogenated nucleoside were obtained (Table 4, entries 3 and 4). Once again, microwave irradiation assistance in the presence of Na₂PdCl₄ (0.05–0.1 mol%) was beneficial as it allowed us to conduct the Suzuki cross-coupling reactions starting from both the two heteroarylboronic acids and the styrenyl one. In our hands, the target compounds **16–17** were obtained in the presence of

Table 4 Variation of the nature of the aryl boronic acid for the ligandless Suzuki–Miyaura coupling starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine


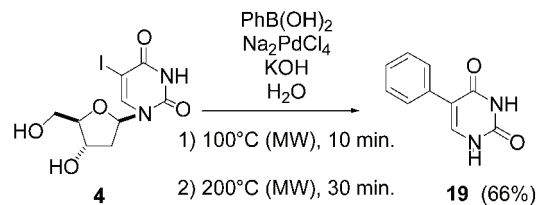
Entry	Ar	Products	Na ₂ PdCl ₄ (mol%)	Time (h)	Yield ^a (%)
1		16	0.1	1.00 ^{f,b} (6.00) ^c	40 ^b (32) ^c
2		16	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	45 ^d (0) ^e
3		17	0.1	1.00 ^{b,f} (24.00) ^c	75 ^b (0) ^c
4		17	0.05	1.00 ^{d,f} (24.00) ^e	18 ^d (0) ^e
5		18	0.1	0.5 ^b (2.00) ^c	85 ^b (58) ^c
6		18	0.05	1.00 ^d (4.00) ^e	66 ^d (33) ^e

^a Isolated yields. ^b Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^c Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.1 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^d Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C, MW irradiation. ^e Reaction conditions: 5-iodo-2'-deoxyuridine (0.28 mmol), arylboronic acid (0.364 mmol), Na₂PdCl₄ (0.05 mol%), KOH (0.56 mmol), water (2 mL), 100 °C. ^f Reaction did not go to completion.

Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) after one hour in 40% and 75% yield, respectively, without a full conversion of the starting material. Our methodology furnished those two target nucleoside analogues in similar yields to those described in the literature but using a lower amount of palladium and without any ligand.^{6h,7f} Regarding compound **18**, it was prepared with a full conversion after one hour in 85% yield in the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) and in 66% yield in the presence of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) (Table 4, entries 7 and 8). Compound **18** has already been described in the literature *via* Heck coupling.¹² To the best of our knowledge, our methodology permitted us, for the first time, to obtain it using Suzuki–Miyaura reaction.

In an attempt to improve reaction efficiency we tested the effect of an increase of temperature (120 °C, 140 °C, 160 °C, 180 °C and 200 °C) on our model reaction (5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) and phenylboronic acid). By increasing the temperature, we gradually observed formation of side-products due to dehalogenation of the starting material and deglycosylation of both the dehalogenated substrate and the cross-coupled product. Moreover it was noticed that at 200 °C only uracil was obtained indicating that at this temperature dehalogenation of the starting material was faster than cross-coupling reaction. This result prompted us to try to deglycosylate our previously isolated cross-coupled product **5**. Compound **19** was then obtained. Starting from 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**), 5-phenyluracil (**19**) was isolated in 66% yield by original “one-pot, two-step” synthesis conducted in water as sole solvent (Scheme 1).

Most of the known methodologies for obtaining 5-substituted uracil derivatives started from N₁- and N₃-protected uracil and were accomplished in organic solvents.¹³ Exemplification of this reaction is currently being studied.

**Scheme 1** “One-pot, two-step” synthesis of 5-phenyluracil.

Conclusions

In summary, new, simple and efficient ligandless procedures for Suzuki–Miyaura cross-coupling of 5-iodo-2'-deoxyuridine (**4**) in neat water have been developed using low loading of palladium (0.05–0.1 mol%) in moderate to good yields using either thermal heating or microwave irradiation assistance. Our optimized reaction conditions allowed us to obtain various 5-aryl-2'-deoxyuridine derivatives. The aryl moieties were *para* and *ortho* substituted phenyl rings having electron-donating or -withdrawing substituents and an aromatic heterocyclic core. The reaction time and yields in the presence of Na₂PdCl₄ (0.1 mol%) were always shorter and higher than those observed in the presence of lower loading of Na₂PdCl₄ (0.05 mol%) under thermal as well as microwave irradiation conditions. In addition, the cross-coupling reactions were more efficient when the microwave irradiation was the heating source. The presented work permitted the synthesis of the sterically hindered and electronically disadvantageous compound **15**, the aromatic heterocyclic derivatives **16–17** and the styrenyl compound **18** in good yields compared with the literature. To the best of our knowledge in the area of nucleoside chemistry, our green and economic conditions having no protection–deprotection steps, no ligand, low loading of palladium, water as sole solvent, thermal and microwave irradiation conditions were the most efficient ones.

Experimental

All products were purchased either from Acros or Sigma Aldrich depending on their availability. All solvents were purchased from Carlo Erba. All reactions were monitored by TLC (Kieselgel 60F254 MERCK aluminium sheet) with detection by UV light and/or with sulfuric acid in ethanol (90 : 10, v/v) and by HPLC (Shimadzu). The column used is a GRACE Prevail C18. The detectors used are an SPD-M20A photo diode array detector (Shimadzu), an LCMS-2020 mass spectrometer (Shimadzu) and an ELSD-LTII (Shimadzu). The mobile phase is a mixture of water and MeOH (50 : 50). Mass spectrometry analyses were performed on a Shimadzu LCMS-2020 mass spectrometer equipped with an electrospray source (ESCI). ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a 400 MHz Bruker UltraShield 400 MHz/54 mm Ultra long hold. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and are referenced to TMS as an internal standard. Coupling constants (J) are quoted in Hz. Melting points are recorded on a Stuart SMP 10 and are uncorrected.

Synthesis of 5-aryl-2'-deoxyuridine 5-18

General procedure for thermal heating. Under nitrogen atmosphere, 2'-deoxy-5-iodo-uridine (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.), potassium hydroxide (31 mg, 0.56 mmol, 2 equiv.) and the boronic acid (0.37 mmol, 1.3 equiv.) were placed in a 25 mL flask. Nitrogen flushed solutions of Na_2PdCl_4 in water (1 mL, 2.8×10^{-4} mmol, 0.1 mol%) and water (1 mL) were added. The mixture was then heated to 100 °C. Conversion is followed by HPLC. After complete conversion, the mixture was cooled down to room temperature and evaporated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash-chromatography on C18 silica ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ 92:5 to 5:95). The fractions were combined and methanol was removed under reduce pressure. The remaining solution was frozen with liquid nitrogen and lyophilised.

General procedure for microwave heating. 2'-Deoxy-5-iodo-uridine (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.), potassium hydroxide (31 mg, 0.56 mmol, 2 equiv.) and the boronic acid (0.37 mmol, 1.3 equiv.) were placed in a 10 mL vial. Nitrogen flushed solutions of Na_2PdCl_4 in water (1 mL, 2.8×10^{-4} mmol, 0.1 mol%) and water (1 mL) were added. The mixture was stirred under microwave irradiation heating (AntonPaar Monowave 300) at 100 °C for the indicated times. The crude residue was purified by flash-chromatography on C18 silica ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ 92:5 to 5:95). The fractions were combined and methanol was removed under reduced pressure. The remaining solution was frozen with liquid nitrogen and lyophilised.

Procedure for obtention of compound 19. 2'-Deoxy-5-iodo-uridine (100 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.), potassium hydroxide (31 mg, 0.56 mmol, 2 equiv.) and phenylboronic acid (0.37 mmol, 1.3 equiv.) were placed in a 10 mL vial. Nitrogen flushed solutions of Na_2PdCl_4 in water (1 mL, 2.8×10^{-4} mmol, 0.1 mol%) and water (1 mL) were added. The mixture was stirred under microwave irradiation heating (AntonPaar Monowave 300) at 100 °C for 10 minutes and then at 200 °C for 30 minutes. The crude residue was then diluted in water (20 mL) and pH was adjusted to 5 using acetic acid 95%. Aqueous phase was then extracted with AcOEt (3 × 20 mL). Organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude brown solid was then recrystallized from EtOH to give (19).

5-Phenyl-2'-deoxyuridine (5). White solid, mp = 187 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.38–7.28 (m, 3H), 6.24 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.26 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.11 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.29 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.64–3.56 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.28–2.13 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 161.9, 149.7, 137.9, 133.0, 128.0, 127.8, 127.0, 113.3, 87.3, 84.3, 70.1, 70.0, 60.8, 60.7, (one signal hidden in solvent peaks) MS (ESI): m/z = 305.10 [$\text{M} + \text{H}^+$], 327.10 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 303.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(4-Tolyl)-2'-deoxyuridine (6). White solid, mp = 206 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.18 (s, 2H), 6.24 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.28 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.64–3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25–2.14 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 162.3, 149.9, 137.3, 136.3,

130.2, 128.6, 127.6, 113.3, 83.3, 84.3, 70.1, 60.9, 20.6 (one signal hidden in solvent peaks). MS (ESI): m/z = 341.10 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 317.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(4-Methoxyphenyl)-2'-deoxyuridine (7). White solid, mp = 186 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.24 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.20 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.60 (qd, 2H, J = 12.0, 2.8 Hz), 3.54 (s, 2H), 2.27–2.12 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 166.5, 155.1, 153.1, 86.9, 84.4, 73.2, 73.1, 73.1, 70.2, 61.1, 48.5, 40.1. MS (ESI): m/z = 357.15 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 333.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(2-Naphthyl)-2'-deoxyuridine (8). White solid, mp = 205 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03–8.49 (m, 7H), 6.27 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.19 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.33 (s, 1H), 3.84 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.63 (q, 2H, J = 10.4 Hz), 2.34–2.18 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 164.8, 151.9, 140.2, 134.8, 134.2, 131.8, 129.2, 128.7, 128.5, 128.2, 127.3, 127.2, 127.1, 115.9, 89.1, 86.8, 72.0, 62.5, 41.8 (one signal hidden in solvent peaks). MS (ESI): m/z = 377.05 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 353.1 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(4-Cyanophenyl)-2'-deoxyuridine (9). White solid, mp > 260 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03–8.49 (m, 7H), 6.27 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.19 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.33 (s, 1H), 3.84 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.63 (q, 2H, J = 10.4 Hz), 2.34–2.18 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 188.1, 161.6, 149.6, 139.7, 138.1, 131.9, 128.2, 111.3, 109.2, 87.4, 84.7, 69.7, 60.6 (1 signal hidden in solvent peaks). MS (ESI): 328 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(4-Formylphenyl)-2'-deoxyuridine (10). White solid, mp = 250 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.61 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.23 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.31 (q, 1H, J = 2.4 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 3.64 (qd, 2H, J = 12.0, 2.8 Hz), 3.35 (s, 2H), 2.31–2.16 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 192.5, 162.1, 149.9, 139.3, 139.5, 134.5, 129.3, 128.0, 11.9, 87.5, 84.7, 69.8, 60.7, 40.2. MS (ESI): m/z = 355.15 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 331.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(4-Acetylphenyl)-2'-deoxyuridine (11). White solid, mp = 249 °C. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.28 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.24 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.39 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.82 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.67–3.60 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27–2.16 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 197.3, 163.3, 150.8, 138.9, 138.8, 134.9, 127.7, 127.6, 112.1, 87.4, 84.6, 69.9, 60.7, 40.2, 26.6. MS (ESI): m/z = 369.15 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 345.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(2-Tolyl)-2'-deoxyuridine (12). White foam. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.79 (s, 1H), 7.21–7.10 (m, 4H), 6.24 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.24 (s, 1H), 3.76 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.51 (t, 3H, J = 12.8 Hz), 2.14–2.08 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 163.4, 151.4, 138.2, 137.0, 133.7, 130.5, 129.6, 127.4, 125.3, 114.6, 87.2, 84.2, 70.3, 61.0, 19.7. MS (ESI): m/z = 341.05 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 317.05 [$\text{M} - \text{H}^-$].

5-(2-Methoxyphenyl)-2'-deoxyuridine (13). White foam. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 7.2, 0.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz),

6.93 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.24 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.08 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.78 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 3.43 (s, 2H), 2.18–2.11 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 162.3, 156.9, 150.5, 138.7, 131.2, 128.8, 122.1, 119.8, 111.2, 111.1, 87.2, 84.0, 70.4, 61.2, 55.3$. MS (ESI): $m/z = 357.15$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 333.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5-(2-Acetylphenyl)-2'-deoxyuridine (15). White solid, mp > 250 °C. NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.26$ (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.12 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.21 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 3.43 (s, 2H), 2.08–1.99 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.3, 165.5, 156.6, 152, 142.5, 139.9, 101.8, 87.2, 86.7, 84.4, 84.1, 74.1, 70.3, 70.2, 61.3, 61.2$. MS (ESI): 369.34 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 345.35 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5-(Thiophen-2-yl)-2'-deoxyuridine (16). White foam (very hygroscopic). NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.66$ (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.11 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.21 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.75 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.56 (qd, 2H, $J = 10$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 2.06–2.04 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 165.6, 163.0, 154.3, 150.2, 142.8, 140.0, 101.2, 86.5, 84.0, 72.2, 69.7, 60.6$ (1 signal hidden in solvent peaks). MS (ESI): 333.35 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 309.35 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5-(Furan-2-yl)-2'-deoxyuridine (17). White foam (very hygroscopic). NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.61$ (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.51 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz), 6.23 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.30–5.09 (m, 2H), 4.28–4.20 (m, 2H), 2.17–2.14 (m, 2H). MS (ESI): 317.25 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 293.25 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5-(trans- β -Styryl)-2'-deoxyuridine (18). White solid, mp = 145 °C. NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.50$ (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.35 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 6.19 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.28 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.68 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 2.23–2.12 (m, 2H). NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 162.20, 149.49, 138.08, 137.48, 128.69, 127.55, 127.27, 125.96, 121.22, 110.74, 87.42, 84.38, 69.95, 60.97$ (one signal hidden in solvent peaks). MS (ESI): 353.35 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 329.35 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

5-Phenyluracile (19). Beige solid (35 mg, 66%) mp > 260 °C. NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.25$ (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.2$ Hz). NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 163.1, 150.9, 139.7, 133.3, 128.0, 127.9, 126.9, 112.07$. MS (ESI): 211.05 $[\text{M} + \text{Na}^+]$, 187.05 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Acknowledgements

GS thanks Dr G. Santini and ESCOM for their financial support. This work was supported in part by regional program of Region Picardie, France.

Notes and references

- (a) T. Cihlar and A. S. Ray, *Antiviral Res.*, 2010, **85**, 39; (b) E. De Clercq, *Antiviral Res.*, 2010, **85**, 19; (c) E. De Clercq, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010, **10**, 507.
- (a) S. Onuma, H. Kumamoto, M. Kawato and H. Tanaka, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 2497; (b) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, M. Akita and T. Miyasaka, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 1371.
- (a) C. Len and G. Mackenzie, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 9085; (b) D. F. Ewing, N. Fahmi, C. Len, G. Mackenzie, G. Ronco, P. Villa and G. Shaw, *Nucleosides Nucleotides*, 1999, **18**, 2613; (c) D. F. Ewing, N. Fahmi, C. Len, G. Mackenzie and A. Pranzo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 3561; (d) E. Lipka-Belloli, C. Len, G. Mackenzie, G. Ronco, J. P. Bonte and C. Vaccher, *J. Chromatogr., A*, 2001, **943**, 91; (e) D. F. Ewing, C. Len, G. Mackenzie, G. Ronco and P. Villa, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 4995; (f) A. Selouane, C. Vaccher, P. Villa, D. Postel and C. Len, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 407.
- (a) T. Pesnot and G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 2884; (b) M. Segal and B. Fischer, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 1571; (c) P. Naus, R. Pohl, I. Votruba, P. Dzubak, M. Hajdich, R. Ameral, G. Birkus, T. Wang, A. S. Ray, R. Mackman, T. Cihlar and M. Hocek, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 460; (d) M. Fukuda, M. Nakamura, T. Takada and K. Yamana, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 1732; (e) M. F. Jacobsen, E. E. Ferapontova and K. V. Gothelf, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 905; (f) C. Wanninger-Weiß and H.-A. Wagenknecht, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 64; (g) T. Ehrenschwender and H.-A. Wagenknecht, *Synthesis*, 2008, 3657; (h) M. L. Capobianco, A. Cazzato, S. Alesi and G. Barbarella, *Bioconjugate Chem.*, 2008, **19**, 171; (i) A. Okamoto, K. Tainaki, T. Unzai and I. Saito, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3465; (j) A. Okamoto, T. Inasaki and I. Saito, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 791; (k) N. J. Greco and Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10784; (l) R. Hubert, T. Fiebig and H.-A. Wagenknecht, *Chem. Commun.*, 2003, 1878; (m) N. Amann and H.-A. Wagenknecht, *Synlett*, 2002, 687; (n) N. Amann, E. Pandurski, T. Fiebig and H.-A. Wagenknecht, *Chem.-Eur. J.*, 2002, **8**, 4877; (o) N. Amann, E. Pandurski, T. Fiebig and H.-A. Wagenknecht, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2978.
- (a) V. Aucagne, S. Berteina-Raboin, P. Guenot and L. A. Agrofoglio, *J. Comb. Chem.*, 2004, **6**, 717; (b) S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin and L. A. Agrofoglio, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 2007, **26**, 1395; (c) J. M. Sadler, O. Ojewoye and K. L. Seley-Radtke, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 2008, **52**, 571; (d) S. G. Srivatsan and T. Tor, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 2044; (e) C. Peyron, R. Benhida, C. Bories and P. M. Loiseau, *Bioorg. Chem.*, 2005, **33**, 439; (f) F. R. Wüst and T. Kniess, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2004, **47**, 457; (g) A. Haouz, V. Vannheusden, H. Munier-Lehman, M. Froeyen, P. Herdewijn, S. Van Calenberg and M. Delarue, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 4963; (h) T. L. Netzel, M. Zhao, K. Nafisi, J. Headrick, M. S. Sigman and B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 9119; (i) A. J. Gutierrez, T. J. Terhost, M. D. Matteucci and B. C. Froehler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 5540; (j) P. Wigerinck, L. Kerremans, P. Claes, R. Snoeck, P. Maudgal, E. De Clercq and P. Herdewijn, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 538; (k) M. E. Hassan, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1991, **56**, 1944; (l) G. T. Crips and B. L. Flynn, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1347.

- 6 (a) J. Riedl, R. Pohl, L. Rulisek and M. Hocek, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1026; (b) M. Kogler, B. Vanderhoydonck, S. De Jonghe, J. Rozenski, K. Van Belle, J. Herman, T. Louat, A. Parchina, C. Sibley, E. Lescrinier and P. Herdewijn, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 4847; (c) Y. C. Shih and T. C. Chien, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3915; (d) L. Kalachova, R. Pohl and M. Hocek, *Synthesis*, 2009, 105; (e) M. Mizuta, J.-I. Banba, T. Kanamori, A. Ohkubo, M. Sekine and K. Seio, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 2007, **51**, 25; (f) P. Čapek, H. Cahová, R. Pohl, M. Hocek, C. Gloeckner and A. Marx, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 6196; (g) C. Wagner and H.-A. Wagenknecht, *Chem.-Eur. J.*, 2005, **11**, 1871; (h) E. C. Western, J. R. Daft, E. M. Johnson, P. M. Gannett and K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6767.
- 7 (a) G. Sartori, G. Enderlin, G. Hervé and C. Len, *Synthesis*, 2012, 767; (b) G. Sartori, G. Hervé, G. Enderlin and C. Len, *Synthesis*, 2013, 330; (c) K. M. L. Daku, R. F. Newton, S. P. Pearce, J. Vile and J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5095; (d) A. Collier and G. K. Wagner, *Chem. Commun.*, 2008, 178; (e) A. Collier and G. K. Wagner, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 4526; (f) N. Fresneau, M.-A. Hiebel, L. A. Agrofoglio and S. Berteina-Raboin, *Molecules*, 2012, **17**, 14409; (g) L. M. Tadaldi, M. Pierce and G. K. Wagner, *Carbohydr. Res.*, 2012, **364**, 22.
- 8 F. Alonso, I. P. Beletskaya and M. Yus, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 3047.
- 9 (a) *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, 2nd, completely revised and enlarged*, ed. C. O. Kappe, A. Stadler and D. Dallinger, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2012; (b) *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, 2006; (c) *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. M. Larhed, Springer, Berlin, 2006; (d) L. Perreux and A. Loupy, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9199; (e) N. Kuhnert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 1863; (f) C. R. Strauss, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 3589; (g) B. L. Hayes, *Aldrichimica Acta*, 2004, **37**, 66; (h) C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 6250; (i) B. A. Roberts and C. R. Strauss, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 653; (j) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz and A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 164; (k) C. O. Kappe and D. Dallinger, *Mol. Diversity*, 2009, **13**, 71; (l) S. Caddick and R. Fitzmaurice, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3325.
- 10 (a) N. E. Leadbeater and M. Marco, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2973; (b) N. E. Leadbeater and M. Marco, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 888; (c) N. E. Leadbeater, V. A. Williams, T. M. Barnard and M. J. Collins Jr., *Org. Process Res. Dev.*, 2006, **10**, 833; (d) R. K. Arvela and N. E. Leadbeater, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2101; (e) K. W. Anderson and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 6173; (f) I. D. Kostas, G. A. Heropoulos, D. Kovalas-Demertzi, P. N. Yadav, J. P. Jasinski, M. A. Demertzis, F. J. Andreadaki, G. Vo-Thranh, A. Petit and A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 4403; (g) R. Lépine and J. Zhu, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2981; (h) J. Wannberg, Y. A. Sabnis, L. Vrang, B. Samuelsson, A. Karlen, A. Hallberg and M. Larhed, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 5303; (i) P. Appukkuttan, W. Dehaen and E. van des Eycken, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2723; (j) P. Appukkuttan, W. Dehaen and E. van des Eycken, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 6452; (k) K. M. Dawood, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 9642; (l) E. De Clercq, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2002, **1**, 13; (m) E. De Clercq, *Antiviral Res.*, 2005, **67**, 56; (n) R. Zhu, F. Qu, G. Quévêler and L. Peng, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2389; (o) *Microwaves assisted coupling reactions in aqueous media synthesis and catalysis*, ed. A. Fihri and C. Len, Royal Society of Chemistry, RSC Green Chemistry, Cambridge, UK, 2010.
- 11 (a) P. Čapek and M. Hocek, *Synlett*, 2005, 3005; (b) J. Wan, R. Zhu, Y. Xia, F. Qu, Q. Wu, G. Yang, J. Neyts and L. Peng, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 6727; (c) G.-R. Qu, P.-Y. Xin, H.-Y. Niu, X. Jin, X.-T. Guo, X.-N. Yang and H.-M. Guo, *Tetrahedron*, 2001, **67**, 9099; (d) H. Tao, Y. Kang, T. Taldone and G. Chiosis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 415; (e) P. Čapek, R. Pohl and M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 2278; (f) P. Čapek, M. Vrabel, Z. Hasnik, R. Pohl and M. Hocek, *Synthesis*, 2006, 3515.
- 12 (a) S. Ogasawara and M. Maeda, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 2008, **52**, 369; (b) J. H. Cho and K. H. Shaughnessy, *Synlett*, 2011, 2963.
- 13 (a) M. M. Morshed, Q. Wang, S. Islam and M. M. Hossain, *Synth. Commun.*, 2007, **37**, 4173; (b) D. Villemin, M. J. Gomez-Escalonilla and J.-F. Saint-Clair, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 635; (c) M. Carnova, R. Pohl and M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 3698; (d) K. H. Kim, H. S. Lee and J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6228; (e) M. Cernova, I. Cerna, R. Pohl and M. Hocek, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 5309.



Synthesis of 6-aryluridines via Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction at room temperature under aerobic ligand-free conditions in neat water

Gérald Enderlin, Guillaume Sartori, Gwénaëlle Hervé, Christophe Len*

Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable, UTC-ESCOM, Centre de recherche de Royallieu, BP 20529, 60205 Compiègne, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2013

Revised 12 April 2013

Accepted 16 April 2013

Available online 24 April 2013

Keywords:

Nucleoside

Suzuki–Miyaura

Green chemistry

Homogeneous catalysis

ABSTRACT

A new and efficient ligandless cross-coupling reaction of 6-iodouridine with various boronic acids in the presence of Na_2PdCl_4 was performed at room temperature in aerobic water. The target 6-aryl analogues were obtained in moderate to good yields depending on the boronic acid nature.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Research on nucleoside and nucleotide analogues has led to the discovery of very potent drugs against a huge range of diseases as they act as antivirals, antibiotics, or anti-tumorals.^{1–3} In addition they have proved to be very efficient tools for diagnostic and examination of biological processes. To have a structure–activity relationship, three main modifications of the canonical nucleosides and nucleotides either on the phosphate part, on the sugar moiety, or on the nucleobase are generally considered. Among the nucleoside analogues, those having C-aryl group on the glycone moiety (e.g., d4T analogues **1**,⁴ benzo[c]furan derivative **2**⁵) or on the aglycone moiety (e.g., compound **3**⁶) have been particularly studied (Fig. 1).

In particular, the C-5-aryl nucleoside analogues were studied for their potent activities as fluorescent probes,^{7–11} as antiviral drugs (e.g., Brivudin, BVDU),^{12–14} and for the study of electron-transfer in DNA.^{15–17,6,18–20} In the case of C-5 modification, different successful techniques were performed such as photochemical route,²¹ C–H activation^{22,23} or palladium cross-coupling methodologies,²⁴ mainly Stille^{10,13,25–32} or Suzuki–Miyaura^{7,15,16,6,33–40} reactions. Concerning the 6-position, only few examples were reported in the literature.^{41–49} In general, the main methodologies have been developed in organic solvent starting from fully protected uridine such as 6-stannyl^{42,44} and 6-iodo nucleoside analogues.^{43,45–48} In 2011, Shih et al. have also reported the synthesis of 6- and 5-aryluridine via the Suzuki–Miyaura reaction in refluxing toluene or DME starting from fully protected 6- or 5-halouridine with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ as the catalyst, PPh_3 as the ligand, and sodium carbonate as the base.⁴⁸

Recently, Nencka et al. described a methodology starting from fully protected vinylphosphonate 6-iodouridine by standard Suzuki–Miyaura cross-coupling with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and K_3PO_4 under aerobic and ligandless conditions in a mixture of propanol and water (ratio 1:1).⁴⁵ Finally very recently Kögler et al. reported the synthesis of 6-aryl-2'-deoxyuridine nucleosides under base free conditions via a Liebeskind cross-coupling methodology which necessitates stoichiometric use of copper thiophene carboxylate as the co-reagent at slightly elevated temperatures (50 °C).⁴³ Taking advantage of our first reports concerning the synthesis of 5-aryl nucleoside analogues via Suzuki–Miyaura cross-coupling in neat water,⁴⁰ development of a new green methodology for the substitution in position six was investigated. The aim of the presented work was to develop green and economic conditions starting from totally deprotected 6-iodouridine (**4**)^{47,50,51} for the synthesis of 6-aryl nucleoside analogues having no protection/deprotection steps, no ligand, aerobic conditions in water as sole solvent.

First, application of our general procedure optimized for the synthesis of 5-arylnucleoside analogues was attempted:⁴⁰ nucleoside **4** (1.0 equiv), phenylboronic acid (1.3 equiv), Na_2PdCl_4 (0.1 mol %), and KOH (2.0 equiv) in the presence or not of TPPTS (0.25 mol %) at 100 °C with degassing of neat water (18.2 M). Unfortunately those previously described methods were not transposable to the 6-iodo analogue **4**. It is noteworthy that under these conditions the substitution of KOH by K_3PO_4 did not permit to obtain the cross-coupling analogue. The instability of the starting material **4** under thermal conditions and alkaline media could be the cause of this non reactivity.^{43,45,48,52,53} In order to avoid this phenomenon and to develop greener conditions, room temperature without addition of any ligand has been explored. First,

* Corresponding author. Tel.: +33 344 23 8 828; fax: +33 644 971 591.

E-mail address: christophe.len@utc.fr (C. Len).

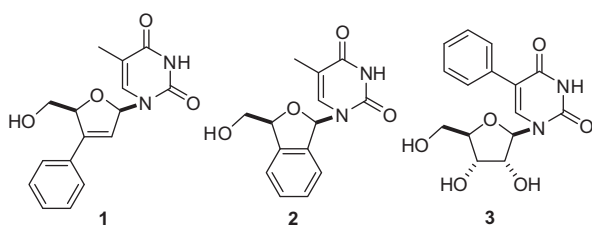
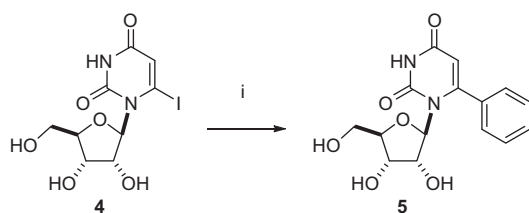


Figure 1. Nucleoside analogues 1–3 having an aryl group.

variation of the palladium loadings was realized to develop the cross-coupling reaction in water. At 20 °C, the ligandless cross-coupling Suzuki–Miyaura reaction starting from nucleoside analogue **4** was effective with phenylboronic acid (1.3 equiv), Na₂PdCl₄ (10 mol %), KOH (2.0 equiv) in aerobic water. The target 6-aryl uridine derivative **5** was obtained in 81% yield (Scheme 1).⁵⁴ Unfortunately, lower amount of palladium did not furnish the target compound **5** in acceptable yield. Compared with our previous work,⁴⁰ the actual amount of palladium (10 mol % vs 0.1 mol %) is due to both lower temperature (rt vs 100 °C) and less reactive starting nucleoside analogue **4**. In the presented work, the time of reaction was determined by monitoring the reaction until full conversion of the starting material was observed.

Different bases, including Na₂CO₃, K₂CO₃, CsCO₃, NaOH, KOH, CsF, AcONa, and K₃PO₄, were tested with the optimized conditions described above. Interestingly in all cases the yields were moderate to good (60–81%) (Table 1, entries 1–5 and 8) with the exception of CsF and AcONa (Table 1, entries 6 and 7). In those cases, compound **5** was isolated only in respectively, 23% and 10% yields. The best result was obtained when using KOH (Table 1, entry 5). This base permitted both a full conversion in a shorter reaction time (0.5 h vs 1.5–2.0 h) and a higher yield. It is noteworthy that the use of such a strong base did not furnish a detrimental effect on the stability of C-6 iodouridine such as deglycosylation or dehalogenation at this temperature (20 °C).

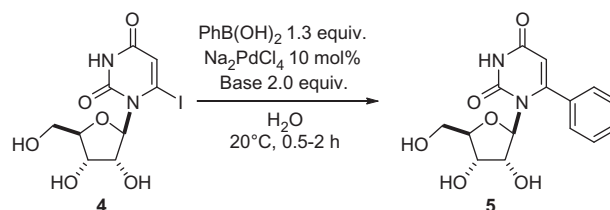
In search of a more efficient catalyst, the next step consisted in examining different palladium sources which are soluble or give colloidal suspensions in water. For this purpose Pd(OAc)₂, PdI₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd/C, Na₂PdCl₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(PhCN)₂, Pd₂((PhCHCH)₂CO)₃ were screened by using each time the same amount of catalyst (10 mol %). Even though all the water soluble palladium derivatives promoted the formation of the target nucleoside **5**, slight differences were observed in reaction times (0.5–1.5 h) for similar yields (76–80%) (Table 2, entries 1–3, 6, and 8). In our hands, PdI₂, PdCl₂, Na₂PdCl₄ afforded the 6-phenyl analogue **5** in 0.5 h while in the presence of Pd(OAc)₂ and PdCl₂(PhCN)₂ the reaction was completed in 1 and 1.5 h, respectively. On the other hand, when water insoluble catalysts such as Pd(PPh₃)₄, Pd/C, PdCl₂(PPh₃)₂, and Pd₂((PhCHCH)₂CO)₃ were employed, heterogeneous cross-coupling catalysis failed even after longer reaction time (Table 2, entries 4, 5, 7, and 9). Among the palladium sources, Na₂PdCl₄ (10 mol %) was kept due to its greatest solubility



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) PhB(OH)₂ (1.3 equiv), Na₂PdCl₄ (10 mol %), KOH (2.0 equiv), H₂O, rt, 81% yield.

Table 1

Variation of the nature of the base for the Suzuki–Miyaura cross-coupling starting from 6-iodouridine (**4**)

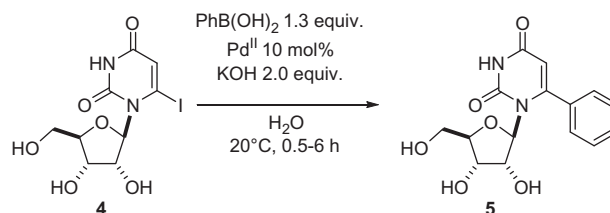


Entry	Base	Time (h)	Yield ^a (%)
1	Na ₂ CO ₃	1	73
2	K ₂ CO ₃	2	60
3	CsCO ₃	2	73
4	NaOH	1	75
5	KOH	0.5	81
6	CsF	2	23
7	AcONa	2	10
8	K ₃ PO ₄	1	75

^a Isolated yield.

Table 2

Variation of the nature of palladium-based species for the Suzuki–Miyaura cross-coupling starting from 6-iodouridine (**4**)



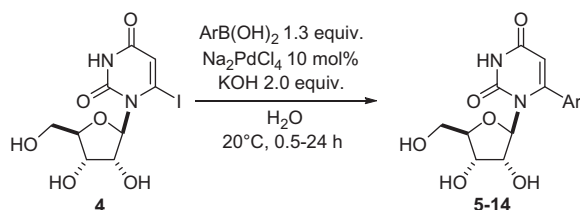
Entry	Pd	Time (h)	Yield ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂	1	80
2	PdI ₂	0.5	76
3	PdCl ₂	0.5	79
4	Pd(PPh ₃) ₄	5	0
5	Pd/C	6	≤2
6	Na ₂ PdCl ₄	0.5	81
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	6	0
8	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1.5	77
9	Pd ₂ ((PhCHCH) ₂ CO) ₃	6	0

^a Isolated yield.

in water, fast reaction time, and good yield (Table 2, entry 6). In our hands, the catalytic system cannot be recycled due to the polarity of the target nucleoside analogues.

In order to validate the utility of the method, a series of arylboronic acids with different electronic and steric demands were tested. Application of our optimized conditions using 6-iodouridine (**4**) as the starting material, Na₂PdCl₄ (10 mol %) as the catalyst in the presence of KOH (2 equiv) and arylboronic acid (1.3 equiv) in water as the sole solvent was performed at 20 °C without taking care of an inert atmosphere. It is interesting to note that starting from arylboronic acid having either electron-donating (Table 3, entries 1, 2, 4, and 10) or electron-withdrawing substituents (Table 3, entries 5 and 6) in *para* position the catalyst system was very efficient. Using our optimized method, the less hydrosoluble 2-naphthylboronic acid furnished the corresponding nucleoside analogue in 84% yield. The presence of a withdrawing group in *para* position gave similar yield (Table 3, entry 6) with the exception of the methylketone (Table 3, entry 5). To the best of our knowledge, the cross-coupling Suzuki–Miyaura reaction in

Table 3
Suzuki–Miyaura cross-coupling starting from various arylboronic acids and 6-iodouridine (**4**)



Entry	Ar	Compound	Time (h)	Yield ^a (%)
1		5	0.5	81 ⁵⁴
2		6	1	71
3		7	24	0
4		8	1.5	84
5		9	1.5	61
6		10	1.5	80
7		11	24	0
8		12	4	Traces ^b
9		13	24	0
10		14	2	72

^a Isolated yield.

^b Complex reaction mixture detected by LC–MS.

position six of uridine analogue using *ortho*-substituted phenylboronic acid was not reported in the literature. Also application of our methodology to the steric hindered 2-methylphenylboronic acid and 2-formylphenylboronic acid was tested but no cross-coupling reaction was observed (Table 3, entries 3 and 7). The biaryl derivatives **7** and **11** were not obtained even using excess amounts of catalyst and prolonged reaction time. As often mentioned in the literature,^{40,42,45} the Suzuki–Miyaura reaction using heteroarylboronic acid afforded the target nucleoside analogues in modest yield. In our hands, the use of 2-thienylboronic acid and 4-pyridinylboronic acid as coupling partners did not furnish the target nucleoside (Table 3, entries 8 and 9). Starting from the heteroarylboronic acid, poisoning palladium catalyst would be probably occurred affording a deactivation effect on the rate of the reaction.

A new, simple, and efficient ligand-free procedure for the Suzuki–Miyaura reaction cross-coupling of 6-iodouridine (**4**) in water at room temperature has been developed using Na₂PdCl₄ (10 mol %). To the best of our knowledge in nucleoside chemistry, our green and economic conditions having reduced derivatives with no protection/deprotection steps, no ligand, and water as solvent were one of the most efficient procedures.

Acknowledgments

G.S. thank Dr. G. Santini and ESCOM for their financial support. This work was supported in part by Regional Program of Region Picardie, France.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.04.066>.

References and notes

- Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 39–58.
- De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 19–24.
- De Clercq, E. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2010**, *10*, 507–515.
- (a) Onuma, S.; Kumamoto, H.; Kawato, M.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2497–2503; (b) Haraguchi, K.; Itoh, Y.; Tanaka, H.; Akita, M.; Miyasaka, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1371–1390.
- (a) Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9085–9107; (b) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P.; Shaw, G. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 2613–2630; (c) Ewing, D. F.; Fahmi, N.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3561–3565; (d) Lipka-Belloli, E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Bonte, J. P.; Vaccher, C. *J. Chromatogr., A* **2001**, *943*, 91–100; (e) Ewing, D. F.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4995–5002; (f) Selouane, A.; Vaccher, C.; Villa, P.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 407–413.
- For recent selected works, see: (a) Segal, M.; Fischer, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1571–1580; (b) Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Dzubak, P.; Hajduch, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460–470; (c) Fukuda, M.; Nakamura, M.; Takada, T.; Yamana, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1732–1735.
- Mayer, E.; Valis, L.; Huber, R.; Amann, N.; Wagenknecht, H.-A. *Synthesis* **2003**, 2335–2340.
- Greco, N. J.; Tor, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3515–3527.
- Pesnot, T.; Wagner, G. K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2884–2891.
- Capobianco, M. L.; Cazzato, A.; Alesi, S.; Barbarella, G. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 171–177.
- Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579–2619.
- Amann, N.; Pandurski, E.; Fiebig, T.; Wagenknecht, H.-A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4877–4883.
- Greco, N. J.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10784–10785.
- Okamoto, A.; Tainaka, K.; Unzai, T.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 3465–3470.
- Ehrenschwender, T.; Wagenknecht, H.-A. *Synthesis* **2008**, 3657–3662.
- Wanninger-Weiss, C.; Wagenknecht, H.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64–71.
- Jacobsen, M. F.; Ferapontova, E. E.; Gothelf, K. V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 905–908.
- Kumar, R.; Xu, L.; Knaus, E. E.; Wiebe, L. I.; Tovell, D. R.; Tyrrell, D. L.; Allen, T. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 717–723.
- De Clercq, E. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, *51*, 1–24.
- De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2012**, *31*, 339–352.
- Saito, I.; Ikehira, H.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1993–1994.
- Čerňová, M.; Pohl, R.; Hocek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3698–3701.
- Cernova, M.; Cerna, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5309–5319.
- (a) Shaughnessy, K. H.; DeVasher, R. B. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 585–604; (b) Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643–710; (c) Shaughnessy, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1827–1835.
- Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734–4736.
- Wigerinck, P.; Pannecouque, C.; Snoeck, R.; Claes, P.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2383–2389.
- Gutiérrez, A. J.; Terhorst, T. J.; Matteucci, M. D.; Froehler, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5540–5544.
- Rozners, E.; Smicius, R.; Uchiyama, C. *Chem. Commun.* **2005**, 5778–5780.
- Srivatsan, S. G.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2044–2053.
- Sadler, J. M.; Ojowoye, O.; Seley-Radtke, K. L. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2008**, *52*, 571–572.
- Srivatsan, S. G.; Tor, Y. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 419–427.
- Haouz, A.; Vanheusden, V.; Munier-Lehmann, H.; Froeyen, M.; Herdewijn, P.; Van Calenbergh, S.; Delarue, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 4963–4971.
- Kalachova, L.; Pohl, R.; Hocek, M. *Synthesis* **2009**, 105–112.
- Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- Crisp, G. T.; Macolino, V. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 413–422.
- Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767–6774.
- Okamoto, A.; Inasaki, T.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 791–795.
- Mizuta, M.; Banba, J. I.; Kanamori, T.; Ohkubo, A.; Sekine, M.; Seio, K. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2007**, *51*, 25–26.
- Kögler, M.; Vanderhoydonck, B.; De Jonghe, S.; Rozenski, J.; Van Belle, K.; Herman, J.; Louat, T.; Parchina, A.; Sibley, C.; Lescrier, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4847–4862.
- (a) Sartori, G.; Enderlin, G.; Hervé, G.; Len, C. *Synthesis* **2012**, 767–772; (b) Sartori, G.; Hervé, G.; Enderlin, G.; Len, C. *Synthesis* **2013**. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1317847>.
- Bardagi, J. I.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4491–4495.
- Hennecke, U.; Kuch, D.; Carell, T. *Synthesis* **2007**, 929–935.
- Kögler, M.; De Jonghe, S.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 253–255.
- Palmasano, G.; Santagostino, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2533–2542.
- Nencka, R.; Sinnaeve, D.; Karalic, I.; Martins, J. C.; Van Calenbergh, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5234–5246.

46. Satoh, K.; Tanaka, H.; Andoh, A.; Miyasaka, T. *Nucleosides Nucleotides* **1986**, *5*, 461–469.
47. Tanaka, H.; Hayakawa, H.; Shibata, S.; Haraguchia, K.; Miyasaka, T. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 319–328.
48. Shih, Y.-C.; Chien, T.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3915–3923.
49. Nguyen, N. H.; Len, C.; Castanet, A. S.; Mortier, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1228–1233.
50. Tanaka, H.; Hayakawaa, H.; Haraguchia, K.; Miyasakaa, T. *Nucleosides Nucleotides* **1985**, *4*, 607–612.
51. Bello, A. M.; Poduch, E.; Fujihashi, M.; Amani, M.; Li, Y.; Crandall, I.; Hui, R.; Lee, P. I.; Kain, K. C.; Pai, E. F.; Kotra, L. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 915–921.
52. Prusoff, W. H. *Biochem. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 295–296.
53. Chang, P. K.; Welch, A. J. *Med. Chem.* **1963**, *6*, 428–430.
54. *General procedure for 5*: ⁵¹I-6-iodouridine (50 mg, 0.135 mmol), Na₂PdCl₄·3H₂O (3.9 mg, 0.013 mmol), phenylboronic acid (25 mg, 0.202 mmol), and KOH (18 mg, 0.270 mmol) were dissolved and stirred in 1 ml of water. The reaction was performed at room temperature during 30 min. Then the solvent was evaporated or lyophilized. The residue was purified on flash reverse phase column chromatography (water/MeOH = 1:0–3:7) to yield 6-phenyluridine (**5**) (35 mg, 80%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.49 (s, 1H, NH), 7.54–7.50 (m, 5H, Ph), 5.51 (s, 1H, H-5), 5.06–5.04 (m, 2H, H-1' and OH), 4.82 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, OH), 4.62–4.57 (m, 2H, OH, and H-2'), 4.01 (dd, 1H, *J* = 5.9 and 11.7 Hz, H-3'), 3.59–3.52 (m, 2H, H-4' and H-5'), 3.46–3.42 (m, 1H, H-5'); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 162.1, 156.1, 150.6, 133.1, 130.2 (CH), 128.8 (CH), 128.05 (CH), 103.6 (CH), 93.6 (CH), 84.9 (CH), 70.9 (CH), 69.9 (CH), 62.15 (CH₂).

Résumé

De nombreux nucléosides modifiés sont rapportés dans la littérature comme ayant une activité antibactérienne, antitumorale ou antivirale. Parmi ces derniers, la BVDU, est utilisée pour lutter contre le virus de l'herpès. Dans l'optique de réaliser des analogues de ce composé nous avons mis au point des méthodes de synthèse de composés de type 5-aryl-2'-désoxyuridine. La synthèse de tels composés est souvent décrite *via* des réactions organo-palladées mais dans des conditions mettant en jeu des solvants organiques. La mise au point d'une méthodologie de synthèse de ces composés *via* la réaction de Suzuki-Miyaura dans l'eau pure a été réalisée. Des analogues de type 5-aryluridine et 6-aryluridine ont été synthétisés en utilisant des conditions similaires. L'importance du ligand, très souvent utilisé dans ce type de réaction, a été remise en cause, car nous avons montré que les composés peuvent être obtenus avec de très bons rendements en son absence. L'activation par irradiation micro-ondes a aussi été utilisée. Elle a permis d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements dans des temps de réactions très courts. En parallèle de ces travaux, dans l'optique d'une collaboration avec un laboratoire indien, la synthèse de composés de type 5-allyluridine et 5-allyl-2'-désoxyuridine a été étudiée.

Abstract

Many nucleosides analogues are reported in literature as antitumor, antibacterial or antiviral. Among them, the BVDU, is used as a drug against the herpes virus. In order to synthesize derivatives of this compound, we decided to develop new synthetic routes of 5-aryl-2'-deoxyuridine analogues. The synthesis of such compounds is widely described in literature using cross-coupling reaction with palladium but they often use organic solvents. A methodology to synthesize these analogues using the Suzuki-Miyaura reaction, in water, has been developed. 5-aryluridine and 6-aryluridine derivatives were also synthesized using a similar methodology. The relevance of the ligand, commonly used in organo-palladated reactions, was studied. In our hands, the target compounds were obtained in good yields using a free ligand methodology. Micro-wave activation was also studied. It allowed the synthesis of the nucleosides in good yields within very short reaction times. In collaboration with an Indian laboratory, the synthesis of 5-allyluridine and 5-allyl-2'-deoxyuridine was studied.