

UNIVERSITÉ PARIS SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 – Chimie Paris Sud

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD

Spécialité : Chimie Organique

par

Roxane VABRE

Fonctionnalisation directe de liaisons C-H et
couplages croisés pour la formation de liaisons C-C et C-N :
synthèse de purines 6,8,9-trisubstituées

Travaux effectués sous la direction du Dr Sandrine PIGUEL, au sein de l'Institut Curie - UMR 176
(Laboratoire de Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules)

Soutenance prévue le 15 Octobre 2013 devant la commission d'examen :

Pr. Isabelle GILLAIZEAU	ICOA, Université d'Orléans	Rapporteur
Pr. Christophe HOARAU	IRCOF, INSA - Université de Rouen	Rapporteur
Dr. Pierre-Yves CHAVANT	SERCO, Université Joseph Fourier, Grenoble	Examineur
Dr. Samir MESSAOUDI	BioCIS, Université Paris Sud, Châtenay-Malabry	Examineur
Dr. Emmanuelle SCHULZ	ICMMO, Université Paris Sud, Orsay	Examinatrice
Dr. Sandrine PIGUEL	Institut Curie, Université Paris Sud, Orsay	Directrice de thèse

SOMMAIRE

Remerciements.....	6
Résumé	8
Liste des abréviations	9

Introduction

I. Le noyau purine.....	12
II. Applications dans le domaine biologique	13
III. Propriétés et synthèse.....	15
IV. Présentation du sujet de thèse	17

Chapitre I : Fonctionnalisation directe de liaisons C-H en position 8 du noyau purine

Introduction	20
I. Intérêt de la fonctionnalisation directe.....	20
II. Application de la fonctionnalisation directe au noyau purine	21
Alcénylation directe de purines.....	25
I. Littérature.....	25
1. Catalyse au cuivre.....	26
2. Catalyse au palladium	27
3. Etat de l'art sur le noyau purine.....	29
II. Mise au point des conditions réactionnelles.....	30
III. Diversification	35
1. Synthèse des (<i>E</i>)-bromostyrènes.....	35
2. Tolérance fonctionnelle.....	36
3. Application à d'autres hétérocycles.....	37

IV. Vers une librairie de purines 6,8,9-trisubstituées : fonctionnalisation de la position 6 des 8-alcénylpurines.....	37
V. Etude mécanistique.....	39
1. Etude cinétique.....	41
2. Hypothèses concernant le mécanisme	44
a - Passage par une substitution électrophile aromatique S _E Ar	46
b - Passage par un mécanisme de type CMD ou n-CMD	46
3. Mécanisme proposé.....	48
VI. Etude des propriétés spectroscopiques de 8-styrylpurines.....	50
1. Introduction à la fluorescence	51
2. Etudes préliminaires.....	52
3. Vers des bases fluorescentes de l'ADN/ARN : synthèse de nouvelles molécules.....	54
VII. Conclusion	59
Alcynylation directe : couplage entre le noyau purine et des bromures d'alcynes	60
I. Littérature.....	61
1. Catalyse au cuivre.....	62
2. Catalyse au palladium	63
II. Mise au point des conditions réactionnelles.....	65
1. Nature du catalyseur et du ligand.....	67
2. Choix du solvant	69
3. Choix du partenaire acétylénique	70
4. Quantité des réactifs	70
III. Diversification.....	71
IV. Mécanisme	73
V. Conclusion	74
Alcynylation directe : couplage oxydant entre le noyau purine et des alcynes vrais	75
I. Littérature.....	75
1. Etat de l'art sur le noyau purine.....	76

2. Autres hétérocycles.....	78
II. Mise au point des conditions réactionnelles.....	80
1. Choix du solvant	81
2. Temps et température de réaction	82
3. Choix du catalyseur	82
4. Choix de l'acide.....	83
5. Choix de l'oxydant	84
6. Quantité des réactifs	85
III. Diversification	86
IV. Mécanisme	88
V. Conclusion	88

Chapitre II : Couplages croisés pour la formation de liaisons C-N et C-C sur le noyau purine

Amidation et amination en position 8 du noyau purine par couplage de Buchwald – Hartwig

Hartwig	90
I. Littérature.....	91
1. Amination	91
2. Amidation	95
II. Mise au point des conditions réactionnelles.....	98
III. Diversification	101
1. Réactivité des amides.....	101
2. Réactivité des amines.....	103
IV. Mécanisme	104
V. Conclusion	105

Couplage entre une 6-thioétherpurine et divers acides boroniques selon la méthode de Liebeskind – Srogl

I. Littérature.....	106
1. Formation de liaisons C-H	106

2. Formation de liaisons C-O et C-N	107
3. Formation de liaisons C-C.....	108
II. Mise au point des conditions réactionnelles.....	113
III. Diversification	116
1. Diversification sur différentes purines substituées en position 8.....	116
2. Diversification sur une 8-styrylpurine	117
3. Diversification sur une 8-alcynlpurine.....	121
4. Diversification sur une 8-phénylpurine	122
IV. Mécanisme	124
V. Conclusion	125
Conclusion et perspectives.....	127
Partie expérimentale	132
Publications.....	205

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury (présidente, rapporteurs et examinateurs) d'être venus évaluer mes travaux de thèse : Emmanuelle Schulz, Christophe Hoarau, Isabelle Gillaizeau, Pierre-Yves Chavant et Samir Messaoudi. La discussion que nous avons eue lors de ma soutenance a été enrichissante.

Je remercie tout particulièrement Sandrine, ma directrice de thèse. Comme tu l'as si bien souligné à la soutenance, tu as décidé de me présenter au concours de l'ED sans me rencontrer... Tu m'as donc rapidement fait confiance et je t'en remercie chaleureusement. Certes, il m'a fallu du temps pour me mettre « dans le bain » mais une fois lancée, j'ai pu m'épanouir à tes côtés. Merci de m'avoir guidée pendant ces trois années. Tu m'as appris à me poser, à prendre le temps de réfléchir et ainsi, j'ai pu grandir tant au niveau scientifique qu'au niveau personnel.

Michel, je te remercie également pour t'être intéressé à mon sujet de thèse même si la méthodologie de synthèse n'est pas ta première vocation.

Je tiens aussi à remercier Marie-Paule Teulade-Fichou, directrice de l'UMR 176 à Orsay, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

Je remercie tous les membres de l'UMR 176 anciens et actuels, que j'ai pu côtoyer tout au long de ces trois années... Daniela, ma petite italienne adorée ; Ana ou « Anita », toujours le sourire, toujours de bonne humeur, toujours là pour m'écouter ; Fabien, je n'oublierai pas tes « supers » blagues et nos « câlins de réconfort » ; Blaise, pour nos p'tites conversations dans ton labo ; Florian, pour avoir relu mon manuscrit, une publi et surtout pour avoir été d'une patience extrême durant ces derniers mois. Tu étais toujours disponible pour répondre à mes questions, aussi farfelues soient-elles, et je t'en remercie sincèrement. Je pense aussi à Guillaume «le boute-en-train », toujours prêt à rigoler et à détendre l'atmosphère ; Nathalie, toujours souriante ; Naoko, super rencontre (notamment à l'ESOC où nous avons appris à nous connaître), merci pour toutes nos conversations sur la vie de couple et ses problématiques ;-) ça me faisait beaucoup de bien ; Tom, je te souhaite bon courage pour la suite (je pense qu'on aurait pu bien déconner ensemble !) ; Franciane, pour ce que nous avons partagé à la paillasse ; et enfin ma Ténin chérie, ma voisine de paillasse pendant presque deux ans qui s'est transformée en amie. Que de délires et de fous rires nous avons pu avoir toutes les deux !! J'ai adoré te taquiner et tu es tellement bon public en même temps. Bref, l'essentiel est dans

le poirier, à La Rochelle... Merci également à Nicolas, Elodie, Xiao, Su, Chi-Hung, Philippe, Dilan, Rosa, petit Florian, Eric et Damien. Je remercie aussi toute l'équipe « chimiothèque » (Corinne, Marianne, Pauline, Florence, Delphine et Romain) pour leur bonne humeur, leur joie de vivre et leur don à vous redonner le sourire quand vous n'y croyez plus ! Heureusement que vous êtes là... Plus particulièrement, je tiens à remercier Florence pour m'avoir accordé son temps de nombreuses fois pour des discussions diverses et variées et pour m'avoir initiée au monde de la fluorescence. Romain, nous avons également beaucoup discuté, mais plus sur un terrain de squash que dans le labo... ;-) Merci pour tous ces moments sportifs et culturels passés ensemble ! Et enfin, Pauline, ma coupine... Que de moments, soirées passées ensemble ! Mais comment vais-je me motiver pour aller au sport sans toi ? Avec qui vais-je aller danser la salsa ? Comment vais-je pouvoir parfaire ta culture cinématographique de si loin ??? En tous cas, c'est une belle rencontre que j'ai faite et j'espère le début d'une belle et longue amitié.

Je remercie les stagiaires qui ont travaillé sur mon sujet, Julien et Simge, et ceux qui m'ont permis d'apprendre à encadrer, Alexandre et Vincent.

Enfin, je remercie toute ma famille et mes amis pour être venus de si loin m'encourager le jour J. Plus particulièrement, je tiens à remercier mes parents (qui ont beaucoup cuisiné les jours précédant la soutenance ;-)) et ma sœur, Christel, pour être toujours à mes côtés dans les bons moments comme les plus difficiles. Je remercie également Agnès, ma marraine, qui m'a fait énormément plaisir en venant me voir. J'ai également une pensée pour mes beaux-parents, Françoise et Henri, et mes belles-sœurs, Camile et Arielle, pour leur présence et leur soutien depuis plus de six ans maintenant. Merci à Anne, Xavier, Jojo, Sandy, Blandine d'être venus mais surtout à Aurélie, ma binôme, mon Amie, d'avoir fait l'aller-retour depuis Le Havre pour être avec moi le jour de la soutenance. Que de chemin parcouru depuis l'ENSI... Malgré tout, notre amitié perdure et j'en suis ravie.

En dernier, je souhaiterai remercier celui qui prend une place important dans ma vie, Romain. Je me souviens très bien de la tête que tu faisais quand je t'ai dit que je partais à Paris !! Mais finalement, tu as compris mon choix et tu m'as soutenue tout au long de ces trois ans même si notre situation géographique n'était pas des plus faciles. Cette expérience a consolidé notre amour et je suis sûre que nous en ressortons grandis et plus forts ! Antoine de St Exupéry a dit « Aimer ce n'est pas se regarder l'un l'autre mais regarder dans la même direction ». La recherche n'est pas un monde facile mais je suis sûre que tôt ou tard, nous arriverons à nous retrouver... Merci d'être à mes côtés.

Résumé

La grande variété de propriétés biologiques associées au noyau purine en fait une structure privilégiée pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Cette spécificité est étroitement liée à la grande diversité de substituants pouvant être introduits sur les différentes positions du noyau purine et en particulier sur C2, C6, C8 et N9. Par conséquent, le développement de méthodes de fonctionnalisation rapides de cette famille de composés est d'un grand intérêt synthétique. Nous nous sommes focalisés sur la formation de liaisons C-C et C-N sur les positions 6 et 8 du noyau purine pour pouvoir présenter de nouveaux outils de synthèse permettant d'introduire une plus grande diversité fonctionnelle.

D'une part, nous avons étudié la fonctionnalisation directe de liaisons C-H de purines, sujet encore peu exploré. En effet, de nos jours, le traditionnel couplage croisé (Negishi, Suzuki-Miyaura), utilisé pour la création de liaisons C-C, se voit de plus en plus concurrencé par ces réactions puisqu'elles ne nécessitent pas la préparation d'un partenaire organométallique. Ce sont des réactions dites à économie d'atomes. En nous basant sur l'expérience du laboratoire dans le domaine de la fonctionnalisation directe de liaisons C-H, nous avons envisagé l'alcénylation et l'alcynylation directes en position 8 de la purine, les motifs alcényle et alcynyle étant présents dans certaines purines d'intérêt biologique. D'autre part, nous nous sommes intéressés à deux méthodes de couplage croisé pallado-catalysé permettant la formation de liaisons C-N et C-C : le couplage de Buchwald – Hartwig entre une 8-iodopurine et des amides ou des amines aromatiques, et le couplage de Liebeskind – Srogl entre une 6-thioétherpurine et divers acides boroniques.

Liste des abréviations

ACN : acétonitrile

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

AMP : adénosine 5'-monophosphate

ATP : adénosine 5'-triphosphate

Bn : benzyle

CDK : cyclin-dépendant kinase

CMD : concerted metallation-deprotonation

CTC-Q-Phos : 1,2,3,4,5-pentaphényl-1'-(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène

CuMeSal : 3-méthylsalicylate de cuivre (I)

CuTC : Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)

DCM : dichlorométhane

DFT : density functional theory

DIAD : diisopropyle azodicarboxylate

DMA : *N,N*-diméthylacétamide

DMCDA : trans *N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine

DMEDA : *N,N'*-Diméthylethylenediamine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppb : diphénylphosphinobenzène

dppf : 1,1'-diphénylphosphinoferrocène

ECD : étape cinétiquement déterminante

EtOAc : acétate d'éthyle

FAD : flavine adénine dinucléotide

GMP : guanosine monophosphate

GP : groupe protecteur

GSK : glycogène synthase kinase

Hét : hétérocycle aromatique

IC₅₀ : concentration inhibant 50% de l'activité d'une enzyme

KIE : kinetic isotopic effect

LDA : lithium diisopropylamide

MAP : microtubule-associated protein

***m*-CPBA** : acide méta-chloroperoxybenzoïque
MW : micro-ondes
NAD : nicotinamide adéninedinucléotide
NADP : nicotinamide adéninedinucléotide phosphate
NBS : *N*-bromosuccinimide
NMP : *N*-méthylpyrrolidine
PMB : para-méthoxybenzène
SAM : S-adénosylméthionine
Src : proto-oncogene tyrosine-protein kinase
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyran-2-yle
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilyle

INTRODUCTION

I. Le noyau purine

Le noyau purine, constitué d'une pyrimidine fusionnée à un imidazole, est présent dans certaines molécules naturelles (Figure 1).

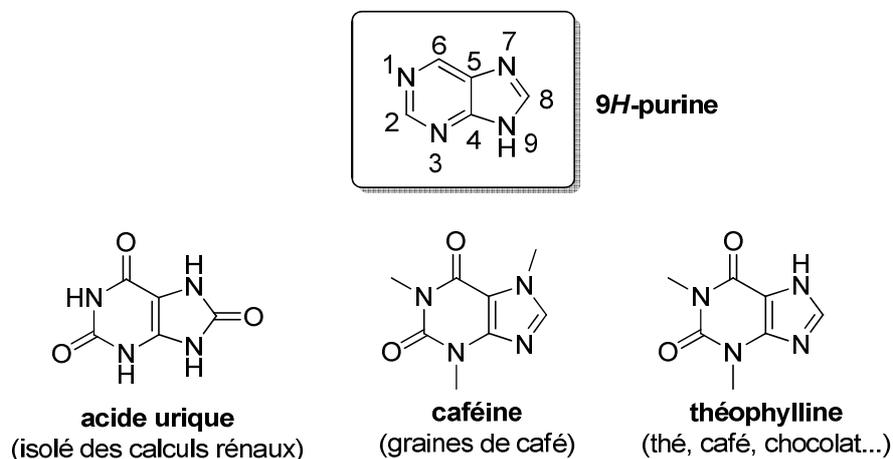


Figure 1 – Quelques exemples de molécules naturelles

En 1884, le chimiste allemand Emil Fischer donne le nom de « purine » à cet hétérocycle et réalise la première synthèse en 1898 (Schéma 1).¹ L'acide urique est mis en réaction avec PCl_5 pour donner la 2,6,8-trichloropurine, qui est convertie en 2,6-diiodopurine en présence de HI et PH_4I . Cet intermédiaire est réduit avec du zinc pour conduire à la purine, isolée sous forme de cristaux incolores.

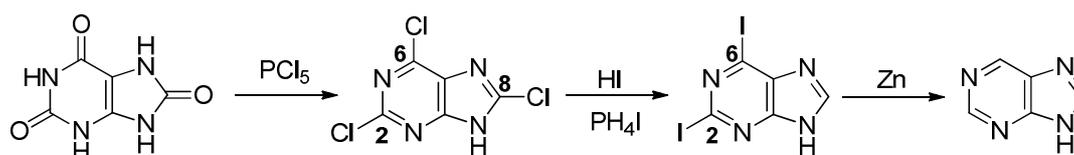


Schéma 1

Le noyau purine est l'hétérocycle azoté le plus répandu dans la nature.² Par contre, il n'existe pas tel quel, sans substituant. On trouve souvent de nombreux dérivés aminés, hydroxylés ou méthylés sous forme de nucléosides. De fait, deux des bases des acides nucléiques sont des purines : l'adénine et la guanine.

¹ Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1899**, 32, 2550.

² Rosemeyer, H. *Chem. Biodivers.* **2004**, 1, 361.

Dans l'ADN, ces bases forment des liaisons hydrogènes avec des pyrimidines complémentaires, la thymine et la cytosine (Figure 2).

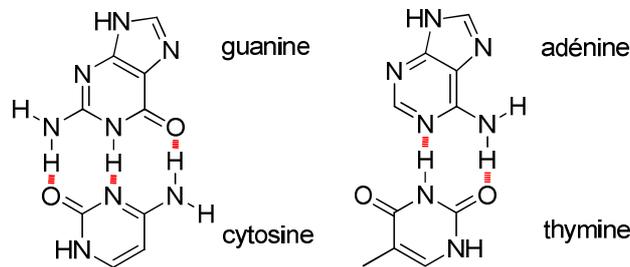


Figure 2

II. Applications dans le domaine biologique

Les purines jouent un rôle important au niveau de l'ADN et l'ARN. Mais elles sont également impliquées dans de nombreux processus métaboliques en tant que cofacteurs associés à un grand nombre d'enzymes et de récepteurs tels que l'ATP (réserve d'énergie de la cellule et donneur de phosphate pour les protéines kinases), la GTP (participe à l'activation de protéines G), les AMP et GMP cycliques (seconds messagers hormonaux), la SAM (impliquée dans les réactions de transfert de méthyle) ou les cofacteurs de transports d'électrons (NAD, NADP, FAD) (Figure 3).

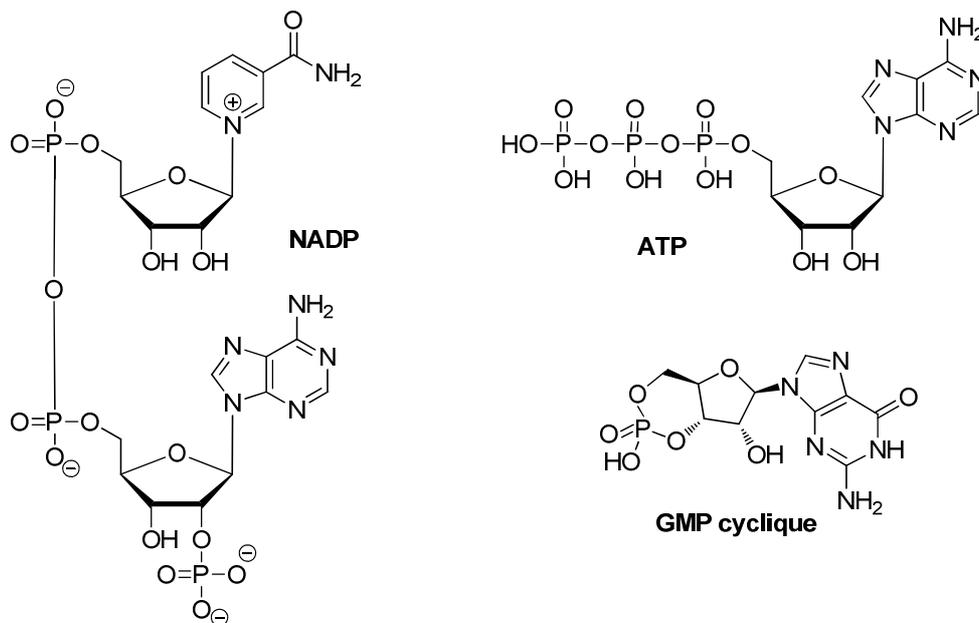


Figure 3

Du point de vue biologique, l'intérêt porté au noyau purine a été considérablement renforcé par l'analyse du génome humain. Il est associé aux fonctions de 4 à 7% des protéines (récepteurs et enzymes) codées par le génome. Ainsi, les dérivés de purines ont le potentiel d'interférer avec des fonctions cellulaires importantes et de réguler de nombreuses protéines cibles. Il convient de noter que toutes ces protéines associées contiennent une poche de reconnaissance du noyau purine et, par conséquent, les dérivés de purine sont souvent développés pour inhiber sélectivement ou être des antagonistes de ces enzymes et ces récepteurs. En effet, une grande variété de purines di-, tri-ou tétrasubstituées décrites dans la littérature sont des inhibiteurs de la protéine HSP90, de protéines kinases (MAP, Src et Cdk), de sulfotransférases, de phosphodiesterases ou des antagonistes des récepteurs à l'adénosine...(Figure 4). De plus, le noyau purine est déjà présent dans des médicaments comme l'Acyclovir ou le Ganciclovir, impliqués dans la lutte contre l'herpès ou le zona. Toutes ces propriétés biologiques sont liées à la position et à la nature des substituants du noyau purine.^{2,3}

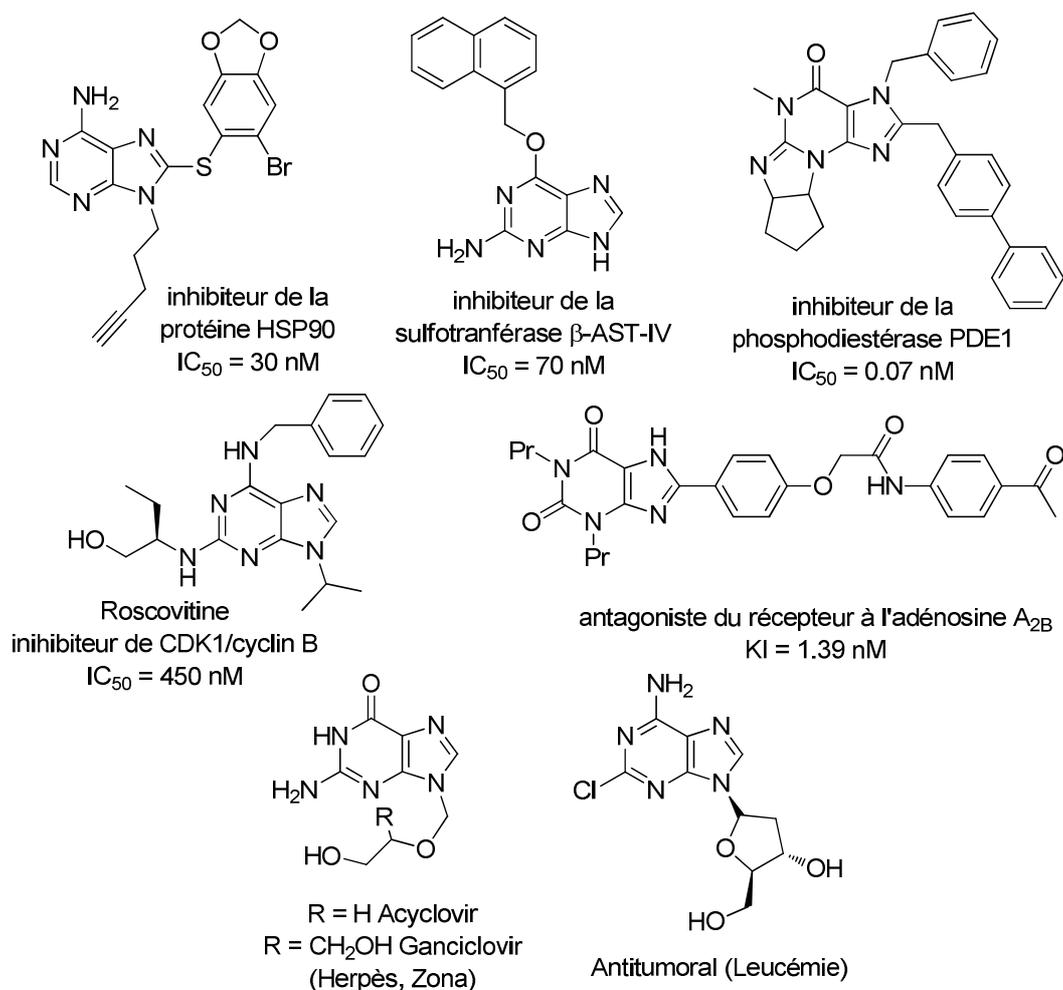


Figure 4 – Quelques exemples de purines présentant un intérêt biologique

³ Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987.

Depuis plusieurs années, ce noyau est étudié au sein de notre laboratoire et diverses applications en chimie médicinale ont été mises en avant.⁴ Des exemples d'inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes CDK-1 et CDK-5, de la glycogène synthase kinase GSK-3 et de la sous-famille TAM des protéines kinases sont présentés ci-dessous (Figure 5).

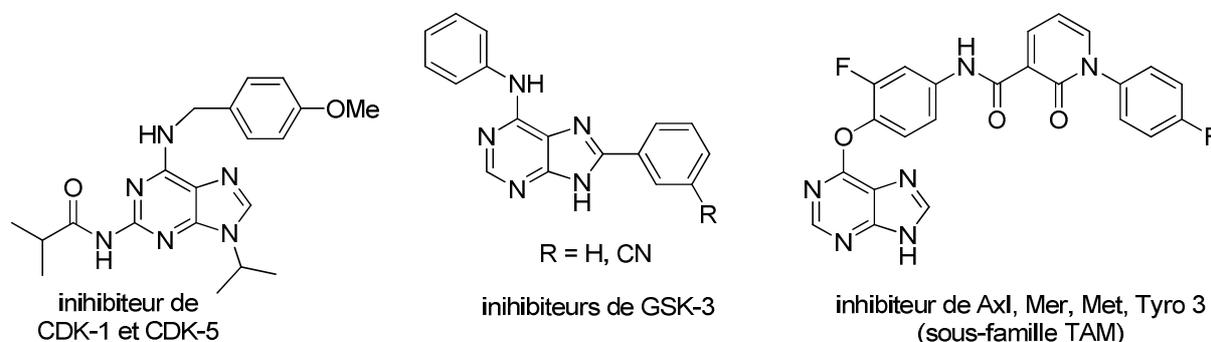
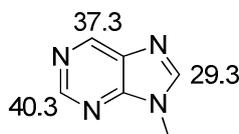


Figure 5

III. Propriétés et synthèse

Le noyau purine possède quatre atomes d'azote qui attirent les électrons par effet inductif et rendent ainsi les carbones C2, C6 et C8 peu nucléophiles. De plus, seul le doublet de l'azote N9 est engagé dans l'aromaticité.

La purine possède trois liaisons C-H, à savoir sur les positions 2, 6 et 8 (Figure 6). Le proton H8 est le plus acide alors que le pKa des protons H2 et H6 est équivalent.

Figure 6 - Valeurs des pKa dans le DMSO⁵

⁴ a) Legraverend, M.; Ludwig, O.; Bisagni, E.; Leclerc, S.; Meijer, L.; Giocanti, N.; Sadri, R.; Favaudon, V. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1281. b) Legraverend, M.; Tunnah, P.; Ducrot, P.; Ludwig, O.; Grierson, D. S.; Leost, M.; Meijer, L.; Endicott, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1282. c) Meijer, L.; Bisagni, E.; Legraverend, M. Patent number US 6316456 B1, Nov. 13, **2001**. d) Ibrahim, N.; Mouawad, L.; Legraverend, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3389. e) Vandromme, L.; Legraverend, M.; Kreimerman, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 130. f) Suárez, R. M.; Chevot, F.; Cavagnino, A.; Saettel, N.; Radvanyi, F.; Piguel, S.; Bernard-Pierrot, I.; Stoven, V.; Legraverend, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *61*, 2.

⁵ Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568.

Du point de vue synthétique, il existe de nombreuses façons d'obtenir un noyau purine polysubstitué qui se résument à deux stratégies : l'une consiste à introduire des modifications directement sur un noyau purine préformé par couplage croisé ou substitution nucléophile aromatique, l'autre passe par l'utilisation de précurseurs imidazoles ou pyrimidines substitués avant de former le deuxième cycle par cyclisation.⁶ Une sélection de méthodes existantes pour la fonctionnalisation des positions 2, 6 et 8 est présentée ci-dessous (Schéma 2). Des purines 8-substituées peuvent être obtenues par cyclisation d'un noyau imidazole en présence d'urée ou d'amidine mais des températures de réaction élevées sont nécessaires.⁷ L'utilisation d'une 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine permet la synthèse de purines polysubstituées par réduction du groupement nitro, suivie d'une substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore en C4 et d'une cyclisation intramoléculaire.⁶ Le noyau 4,5-diaminopyrimidine peut également amener à la formation de purines par réaction avec un aldéhyde suivie d'une cyclisation sous air.⁸ Des couplages croisés traditionnels ou des substitutions nucléophiles aromatiques peuvent aussi avoir lieu en position 2, 6 ou 8.^{9,10}

⁶ Legraverend, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8585.

⁷ Hirota, K.; Kazaoka, K.; Niimoto, I.; Sajiki, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1354.

⁸ Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2006**, *21*, 3715.

⁹ a) Nolsøe, J. M.; Gundersen, L-L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366. b) Firth, A. G.; Fairlamb, I. J.S.; Darley, K.; Baumann, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3529. c) Lagisetty, P.; Zhang, L.; Lakshmann, M. K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 602. d) Ogasawara, S.; Saito, I.; Maeda, M. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2479. e) Dang, Q.; Brown, B. S.; Liu, Y.; Rydzewski, R. M.; Robinson, E. D.; Van, P. P. D.; Reddy, M. R.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2880. f) Piguel, S.; Legraverend, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7026.

¹⁰ a) Véliz, E. A.; Beal, P. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8592. b) Ijzerman, A. P. *et coll. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 139.

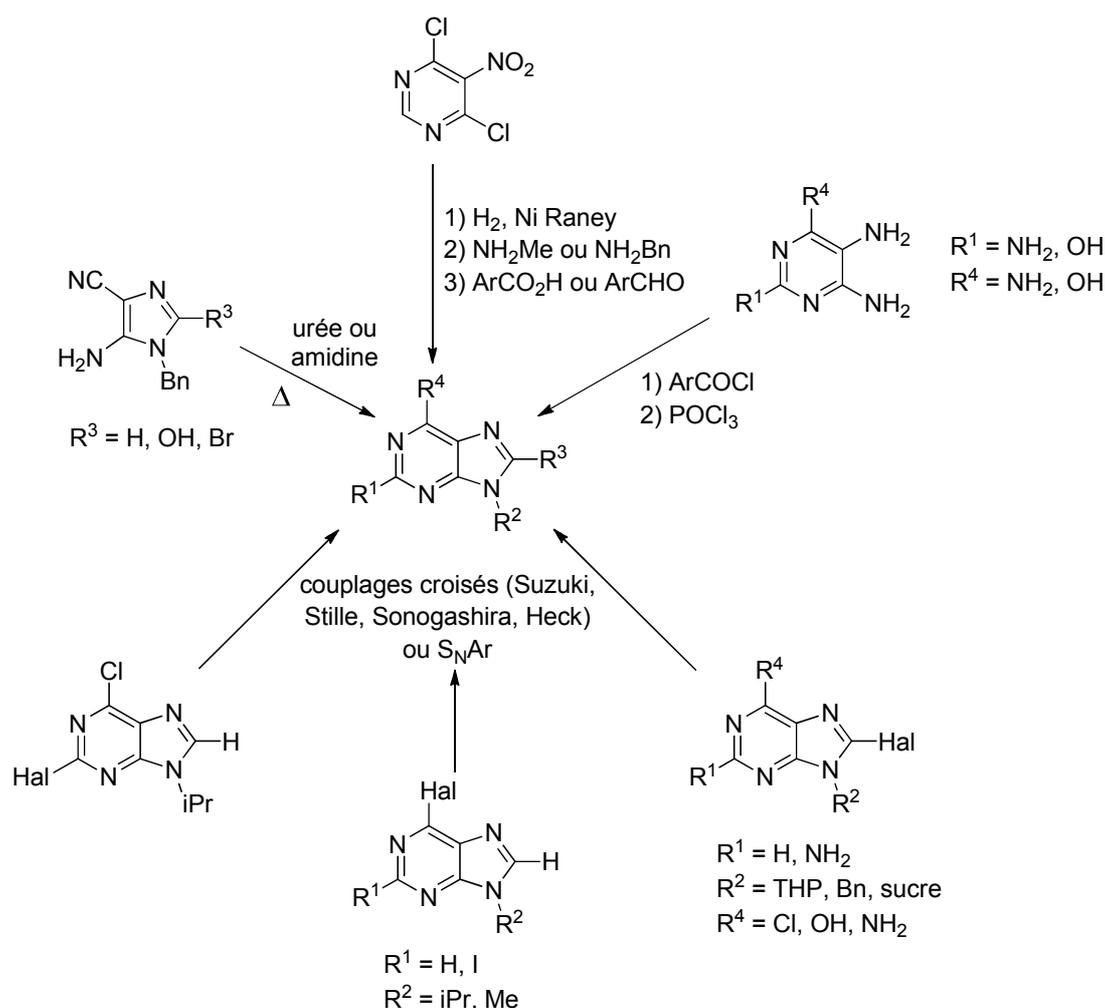


Schéma 2

IV. Présentation du sujet de thèse

La grande variété de propriétés biologiques associées au noyau purine en fait une structure privilégiée pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Comme explicité précédemment, cette spécificité est étroitement liée à la grande diversité de substituants pouvant être introduits sur les différentes positions du noyau purine et en particulier sur C2, C6, C8 et N9. Par conséquent, le développement de méthodes de fonctionnalisation rapides de cette famille de composés est d'un grand intérêt synthétique.

Nous avons décidé de nous focaliser sur la formation de liaisons C-C et C-N sur les positions 6 et 8 du noyau purine pour pouvoir présenter de nouveaux outils de synthèse permettant d'introduire une plus grande diversité fonctionnelle.

Le premier chapitre abordera des réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C-H pour la formation de liaisons C-C en position 8 (Schéma 3). Le couplage entre divers bromostyrènes et le noyau purine conduira à la formation de 8-styrylpurines par une réaction dite d'alcénylation directe co-catalysée par le cuivre et le palladium. Suivant ce modèle, des 8-alcynylpurines seront synthétisées par alcynylation directe en couplant le noyau purine avec des bromoalcynes (catalyse au cuivre) ou des alcynes vrais (catalyse au palladium).

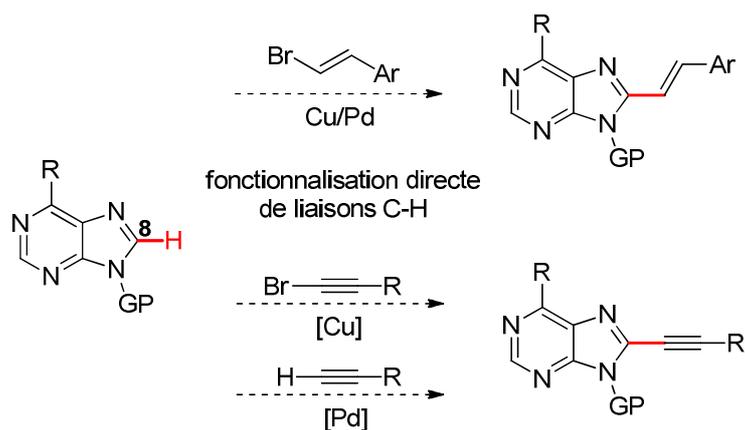


Schéma 3

Le deuxième chapitre traitera de deux méthodes de couplage croisé pallado-catalysé (Schéma 4). La première méthode permettra la formation de liaisons C-N en position 8 par couplage de Buchwald – Hartwig entre une 8-iodopurine et des amides ou des amines. La deuxième conduira à la création de liaisons C-C en position 6 par couplage de Liebeskind – Srogl entre une 6-thioétherpurine et différents acides boroniques.

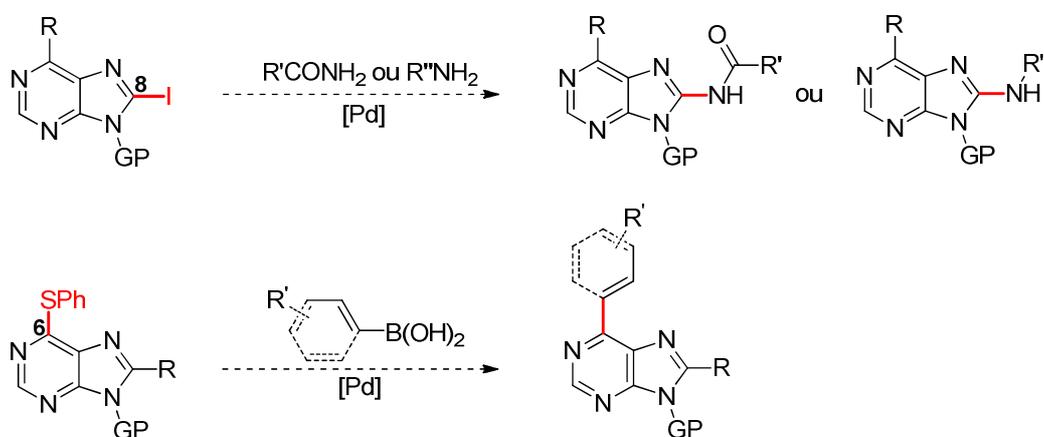


Schéma 4

CHAPITRE I :

Fonctionnalisation directe
de liaisons C-H en position 8 du
noyau purine

Introduction

I. Intérêt de la fonctionnalisation directe

La formation de liaisons carbone-carbone, un des défis permanents du chimiste organicien, est traditionnellement effectuée par des réactions de couplage croisé (Suzuki, Negishi, Stille...).¹¹ Elles consistent en une réaction entre un dérivé de type halogénoïde et une espèce organométallique catalysée par un métal de transition tel que le palladium, le cuivre, le nickel, le fer... (Schéma 5)

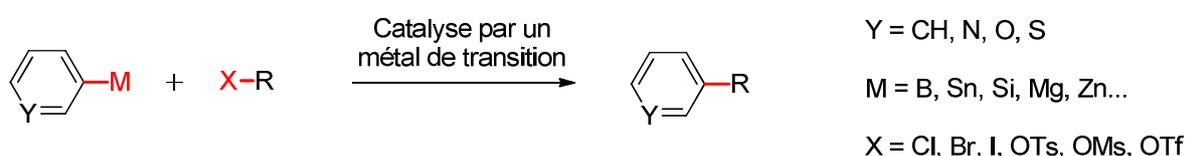


Schéma 5

Cependant, plusieurs étapes de synthèse sont souvent nécessaires pour l'élaboration des composés de départ telles que l'halogénéation du substrat ou la préparation d'espèces organométalliques pouvant impliquer des espèces toxiques (ex : étain). Afin de pallier à ces inconvénients, de nouvelles stratégies ont été développées où l'entité organométallique est remplacée par l'hétérocycle ou le dérivé benzénique correspondant, ce qui permet de réaliser une économie d'atomes et de temps. Deux types de couplage où la liaison carbone-hydrogène est utilisée comme groupement fonctionnel peuvent être distingués :

- le couplage s'effectue entre un dérivé halogéné et un composé qui n'est plus pré-fonctionné par un métal (Schéma 6).¹²

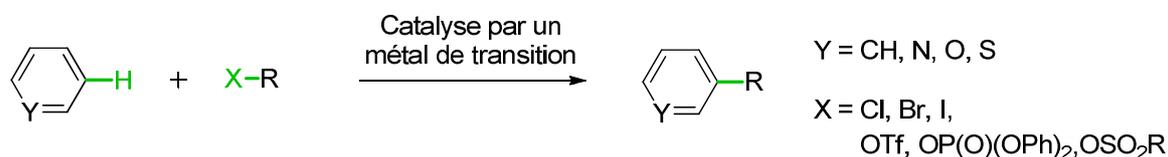


Schéma 6

¹¹ Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.

¹² a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. b) Seregin, I.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. c) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6495. d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. e) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, *2010*, 4131. f) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, *2011*, 294.

- le couplage s'effectue entre deux espèces non pré-fonctionnalisées (Schéma 7). Il s'agit d'une réaction de couplage oxydant, où deux liaisons C-H vont réagir ensemble pour former une liaison C-C, ce qui constitue un défi considérable.¹³ En général, cette réaction a lieu en présence d'un système catalytique, d'un oxydant et souvent d'un additif.



Schéma 7

Dans les deux cas, il est possible de parler de fonctionnalisation directe de liaison C-H. Néanmoins, ce type de réaction constitue un nouveau challenge pour plusieurs raisons. D'une part, la liaison C-H est très peu réactive. D'autre part, il faut pouvoir activer sélectivement une liaison C-H sans altérer les autres liaisons C-H ou les autres fonctions de la molécule.

II. Application de la fonctionnalisation directe au noyau purine

Comme présenté dans l'introduction de ce manuscrit, nous avons décidé de travailler sur le noyau purine et de développer des méthodes de fonctionnalisation rapides afin de pouvoir introduire de la diversité moléculaire. De cette manière, de nouvelles bibliothèques de purines polysubstituées pourront être obtenues.

Les réactions de fonctionnalisation directe de liaison C-H de purines ont été étudiées récemment, à savoir l'arylation directe¹⁴ et dans une moindre mesure l'alcénylation¹⁵ et la benzylation directes (Schéma 8).¹⁶

¹³ a) Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062. b) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068. c) Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1736. d) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704.

¹⁴ a) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5389. b) Čerňa, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4729. c) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449. d) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4271. e) Storr, T. E.; Baumann, C. G.; Thatcher, R. J.; De Ornellas, S.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810. f) Vaňková, B.; Krchňák, V.; Soural, M.; Hlaváč, J. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 496.

¹⁵ a) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7279. b) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6097.

¹⁶ Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 893.

Il convient de noter que dans le cas de réactions d'arylation et d'alcénylation directes sur l'adénine, la réaction est chimiosélective puisqu'aucun produit de N-arylation ou N-alcénylation n'a été observé.

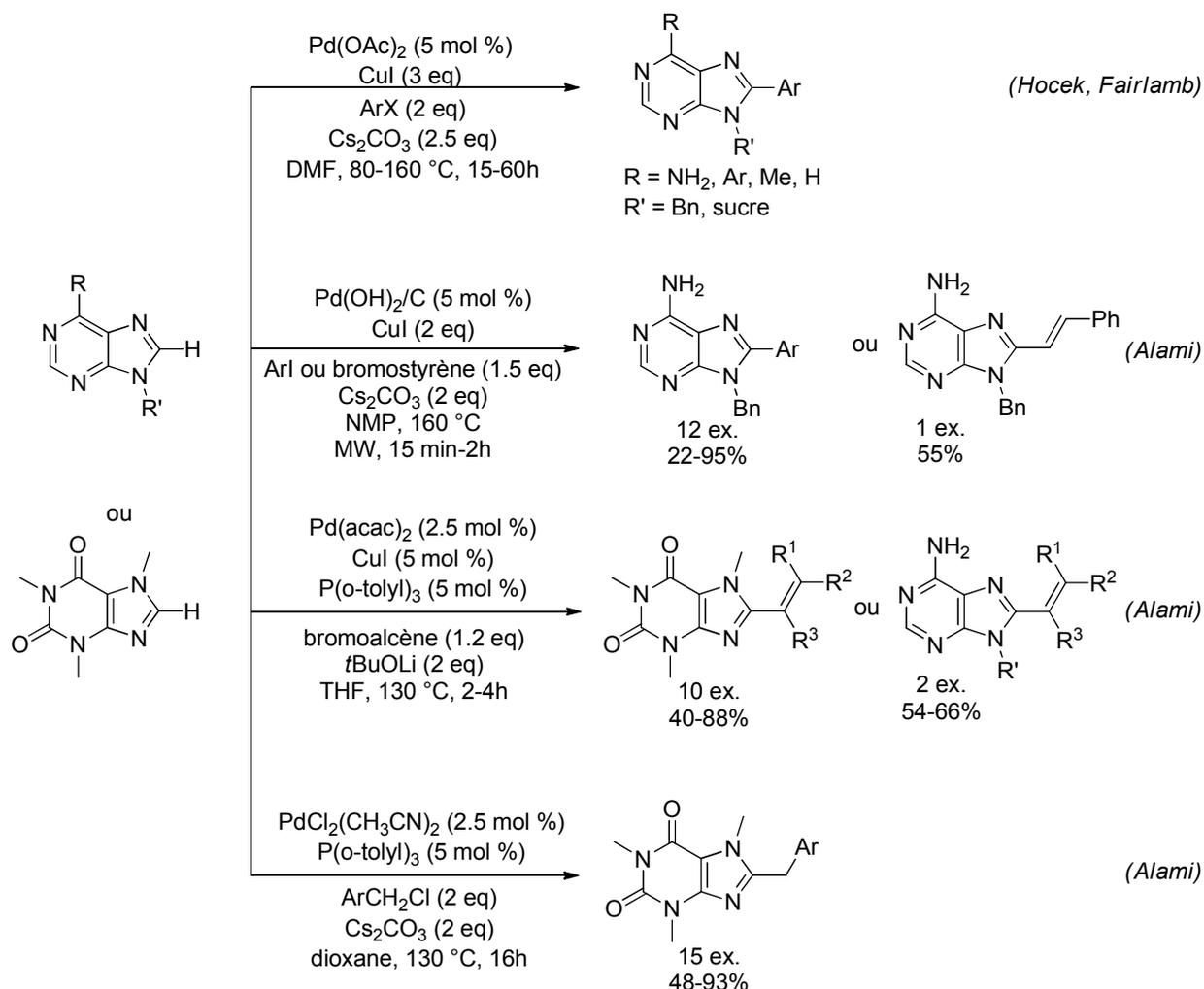


Schéma 8

Par conséquent, nous avons décidé de porter notre attention sur des réactions de fonctionnalisation directe du noyau purine peu ou pas décrites, à savoir l'alcénylation et l'alcynylation directes. De plus, les motifs alcényle et alcynyle sont présents dans des purines d'intérêt biologique, dont plusieurs exemples sont présentés ci-dessous, et peuvent donc être utiles pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Les dérivés de caféine et d'adénosine sont susceptibles d'être des antagonistes de récepteur à l'adénosine qui constituent une nouvelle classe de médicaments contre la maladie de Parkinson et autres maladies neurodégénératives (Figure 7).¹⁷

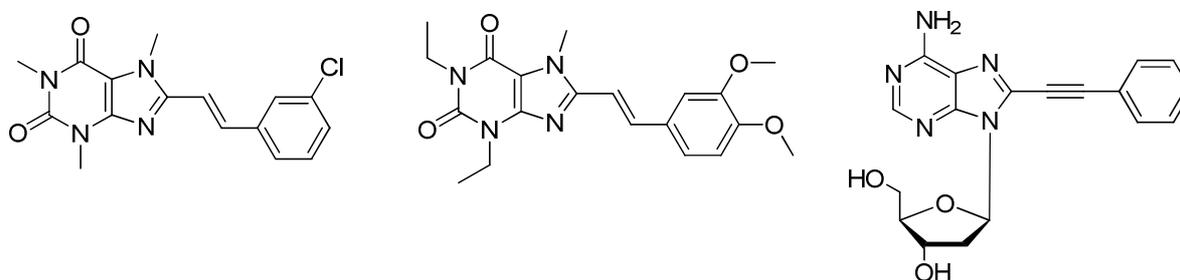


Figure 7

Les dérivés de guanosine sont des nucléosides fluorescents, utilisés comme outils pour l'étude structurale d'acides nucléiques. Ils peuvent donc jouer le rôle de sonde fluorescente ou marqueur de l'ADN (Figure 8).¹⁸

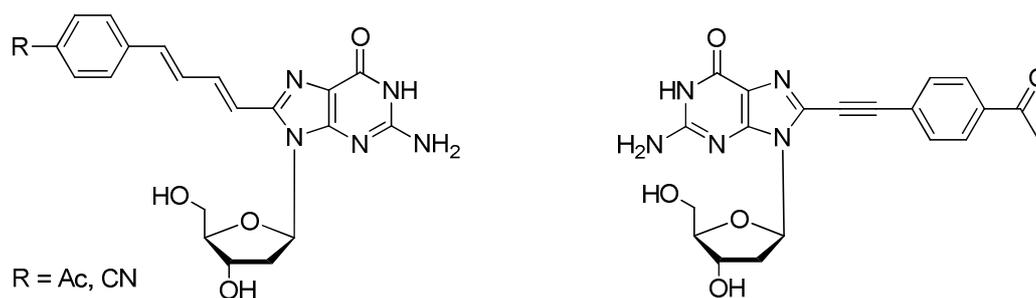


Figure 8

¹⁷ a) Vlok, N.; Malan, S. F.; Castagnoli, N.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3512. b) Volpini, R.; Costanzi, S.; Lambertucci, C. Vittori, S.; Klotz, K.-N.; Lorenzen, A.; Cristalli, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1931.

¹⁸ a) Saito, Y.; Koda, M.; Shinohara, Y.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 491. b) Shinohara, Y.; Matsumoto, K.; Kugenuma, K.; Morii, T.; Saito, Y.; Saito, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2817.

Ce chapitre se compose de trois parties et chacune sera introduite par les travaux de la littérature les plus significatifs à mes yeux. Une première partie portera sur l'alcénylation directe du noyau purine et sur l'étude des propriétés physico-chimiques des molécules de la librairie obtenue. Ensuite, deux méthodes d'alcynylation directe seront discutées. Elles diffèrent par leur partenaire acétylénique et leurs conditions réactionnelles : l'une s'effectue avec un bromure d'alcyne et l'autre avec un alcyne vrai (Schéma 9).

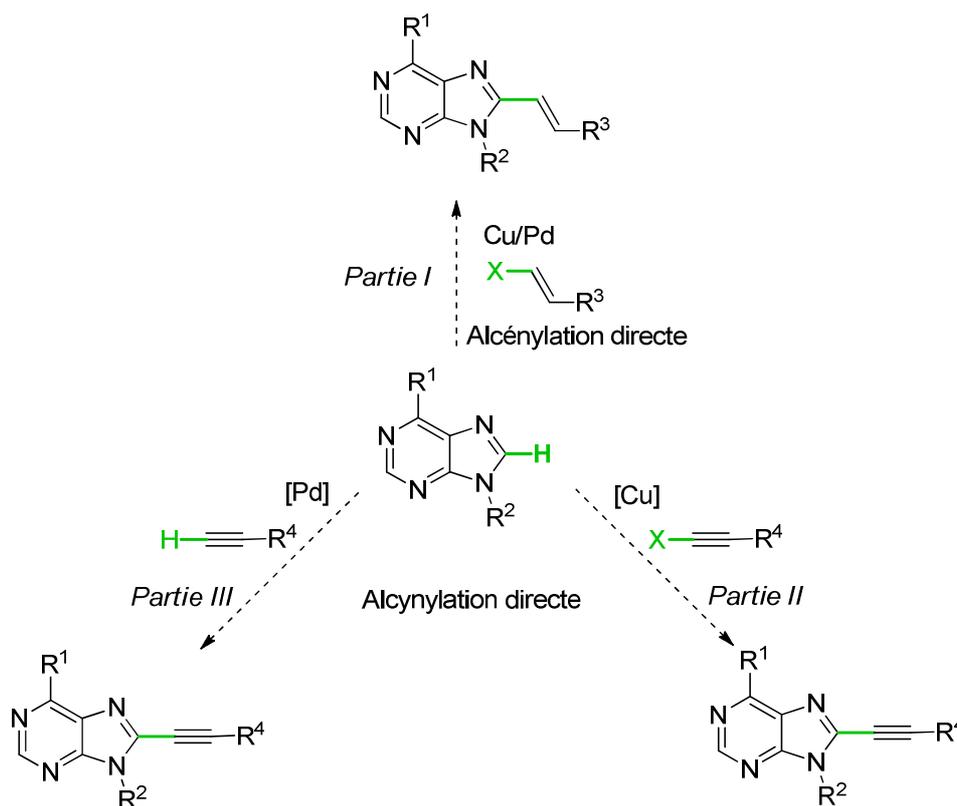


Schéma 9

Alcénylation directe de purines

I. Littérature

Durant les dix dernières années, l'alcénylation directe d'hétérocycles s'est largement développée.^{12c-f} Le premier exemple d'alcénylation directe, décrit par Inoue en 2001, présente l'ortho-alcénylation d'une 2-phénylpyridine en présence d'un catalyseur au ruthénium (Schéma 10).¹⁹ Ces travaux ont été poursuivis sur une 2-aryloxazoline avec des alcènes uniquement substitués par un groupement méthyle ou phényle.²⁰ Cependant, cette méthode ne permet pas de conserver la géométrie (*Z*) car lorsque la réaction est effectuée avec un alcène (*Z*), le produit obtenu est majoritairement de configuration (*E*).

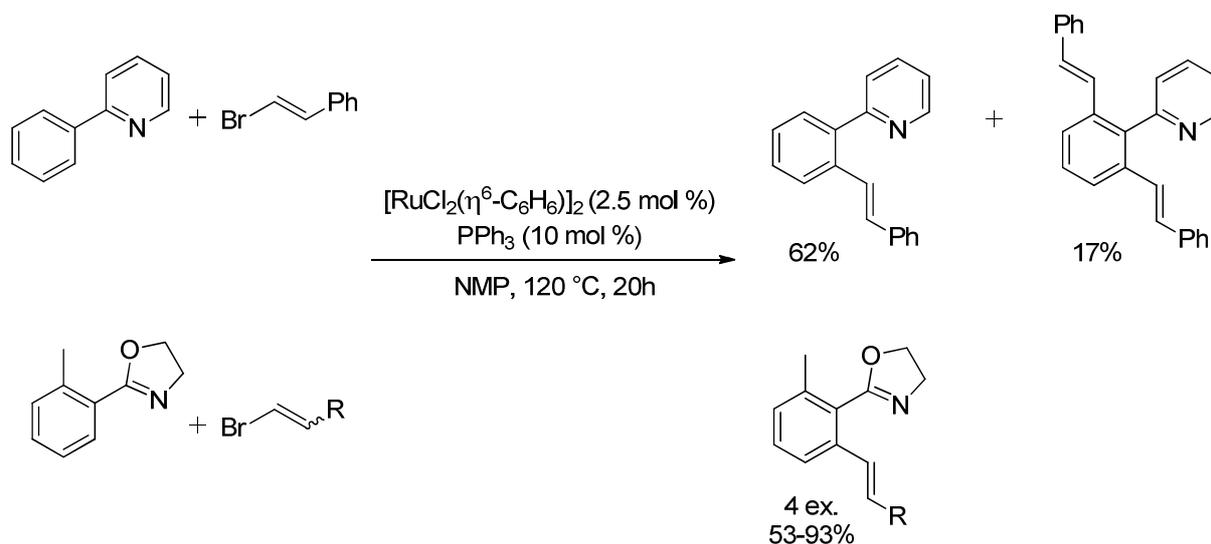


Schéma 10

Certaines méthodes emploient également des catalyses au rhodium²¹ ou au fer²² mais de tous les métaux utilisés pour ce type de réaction, le cuivre et le palladium restent des catalyseurs de choix notamment pour leur coût mais aussi pour leur réactivité, leur sélectivité et leur tolérance vis-à-vis d'une vaste étendue de groupes fonctionnels. C'est pourquoi les travaux présentés ci-dessous porteront sur des réactions mises au point avec ces deux métaux de transition.

¹⁹ Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanuki, N.; Mitano, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579.

²⁰ Oi, S.; Aizawa, E.; Ogino, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113.

²¹ Ye, W.; Luo, N.; Yu, Z. *Organometallics* **2010**, *29*, 1049.

²² Qian, B.; Xie, P.; Xie, Y.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2580.

1. Catalyse au cuivre

Charette a mis en évidence qu'en absence de ligand, l'utilisation de bromure de cuivre (II) permettait l'alcénylation d'ylures de N-iminopyridinium (Schéma 11).²³

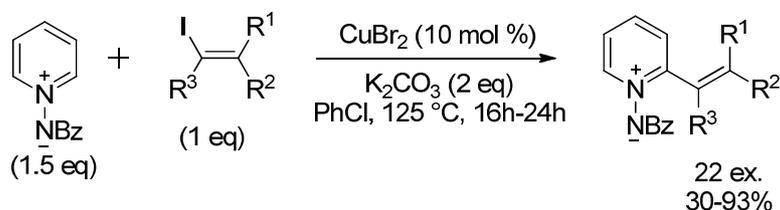


Schéma 11

Une autre méthode a été développée au sein de notre laboratoire pour alcényler la position 2 de 5-phényloxazoles, uniquement en présence d'iodure de cuivre et d'un ligand azoté (Schéma 12).²⁴ Les conditions utilisées tolèrent une grande diversité fonctionnelle et permettent d'obtenir un seul composé de manière stéréosélective.

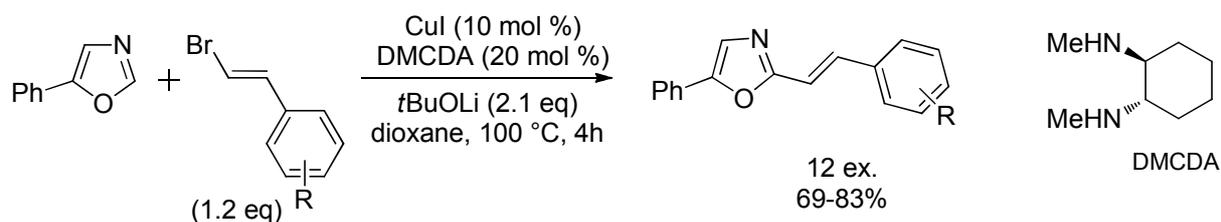


Schéma 12

²³ Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115.

²⁴ Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.

2. Catalyse au Palladium

Toujours au sein de notre laboratoire, Besselièvre a décrit une méthode pour l'introduction d'alcènes de configuration (*Z*) et (*E*) de manière régiosélective et stéréospécifique sur la position 2 de 5-phényloxazoles, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et de tert-butylate de lithium (Schéma 13).²⁵ De plus, des aryles diversement substitués ont été couplés dans les mêmes conditions réactionnelles.

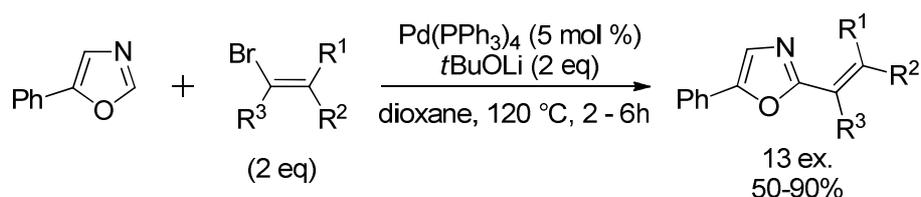


Schéma 13

Doucet a montré que l'introduction d'alcènes substitués par des groupements alkyles sur des benzoxazoles et benzothiazoles pouvait être réalisée en présence de palladium (Schéma 14).²⁶ Le (*E*)-bromostyrène a également été utilisé mais il n'y a pas d'exemples avec des (*E*)-bromostyrènes substitués.

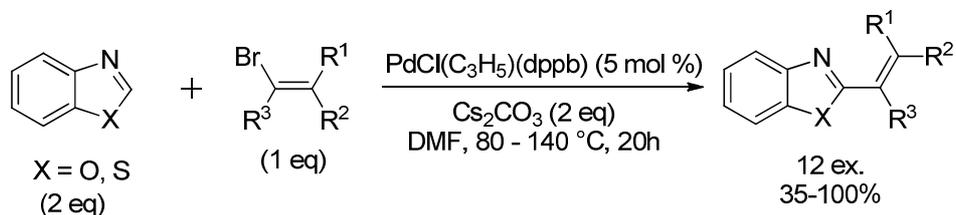


Schéma 14

Des travaux de Guillaumet ont porté sur l'alcénylation directe d'imidazo[1,2-a]pyridines catalysée par le palladium sachant que la sélectivité était exclusive pour la position 3 (Schéma 15).²⁷

²⁵ Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis*, **2009**, 20, 3511.

²⁶ Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 2926.

²⁷ Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **2008**, 16, 2537.

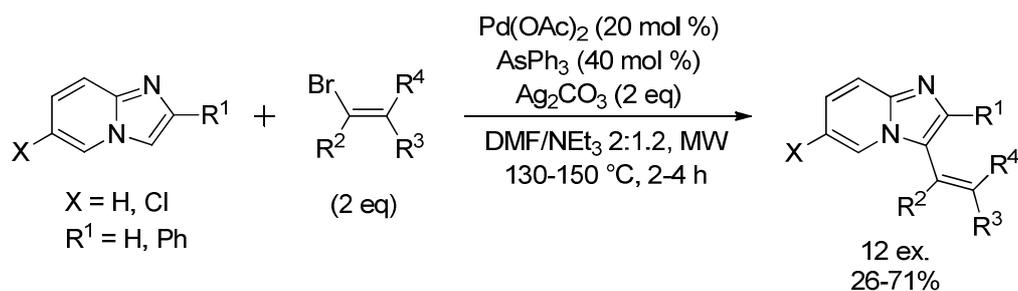


Schéma 15

Willis a rapporté une méthode pallado-catalysée permettant essentiellement d'alcényler des benzoxazoles (Schéma 16).²⁸ Cette réaction est rapide, stéréosélective et a l'avantage d'avoir lieu en milieu aqueux. Néanmoins, un excès d'hétérocycle est nécessaire.

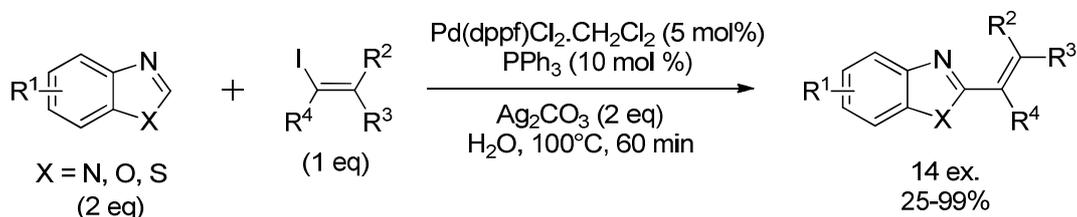


Schéma 16

Hoarau a été le premier à décrire une réaction d'alcénylation directe avec des dihaloalcènes (Schéma 17). Plus précisément, le couplage s'effectue entre divers azoles (oxadiazoles, oxazoles, thiazoles) et des *gem*-bromofluoroalcènes.²⁹ La réaction est chimiosélective puisque seule la liaison C-Br est réactive. De plus, aucun produit alcynylé dû à la déshydrofluorination n'est observé. Par ailleurs, l'utilisation d'une co-catalyse Pd/Cu permet de diminuer le temps de réaction.

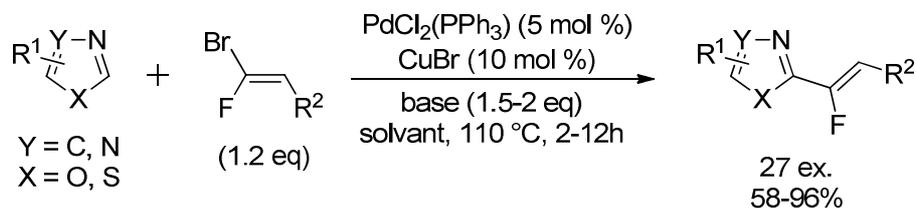


Schéma 17

²⁸ Gerelle, M.; Dalencon, A. J.; Willis, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1954.

²⁹ Schneider, C.; Masi, D.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X.; Hoarau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3246.

3. Etat de l'art sur le noyau purine

Actuellement, seule l'équipe d'Alami a publié des méthodes d'alcénylation directe du noyau purine. Un premier exemple d'alcénylation directe de la 9-benzyladénine a été réalisé par chauffage sous irradiation micro-ondes, en utilisant le catalyseur de Pearlman et un excès d'iodure de cuivre (Schéma 18).^{15a}

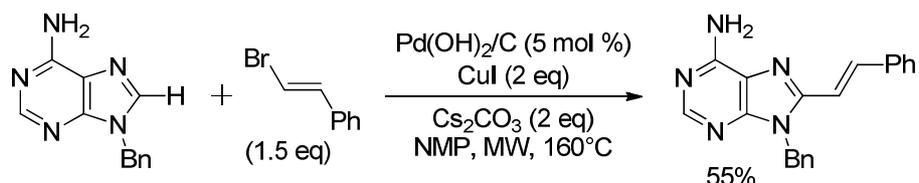


Schéma 18

Le même groupe a employé un système co-catalytique cuivre/palladium pour introduire des alcènes en position 8 sur la caféine et la 9-benzyladénine avec de bons rendements mais aucun bromostyrène de configuration (*E*) portant un groupement électroattracteur ou électrodonneur n'a été utilisé (Schéma 19).^{15b}

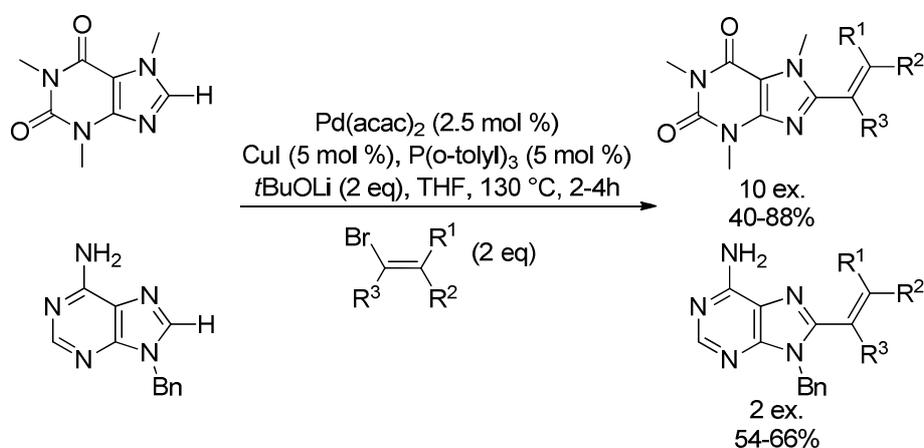


Schéma 19

II. Mise au point des conditions réactionnelles

Le premier objectif était de trouver des conditions de réaction en présence d'un catalyseur au cuivre, métal moins onéreux que le palladium, car jusqu'à présent ces conditions n'avaient pas été décrites sur le noyau purine dans la littérature. De plus, des conditions de catalyse au cuivre avaient déjà été mises au point au laboratoire sur les oxazoles (CuI/DMCDA en présence de *t*BuOLi).²⁴

Nous avons souhaité travailler sur une purine fonctionnalisable, à savoir la 6-chloropurine **1** commerciale, dont l'atome de chlore peut subir des réactions de substitution nucléophile aromatique ou des couplages croisés. Le manque de réactivité de la 6-chloropurine **1** vis-à-vis de la réaction d'alcénylation directe, probablement dû à des problèmes de solubilité, nous a amené à protéger la position 9. Un groupement benzyle a été introduit par réaction entre la purine **1** et l'alcool benzylique en présence de PPh₃ et DIAD, suivant la réaction de Mitsunobu (Schéma 20).³⁰ Afin de faciliter le travail d'optimisation, nous avons choisi de coupler la purine **2** ainsi protégée avec le bromostyrène, composé commercial. Dans un premier temps, nous avons tenté d'appliquer les conditions développées au laboratoire sur le noyau oxazole, puis d'autres combinaisons cuivre/ligand mais sans succès. De fait, une réaction secondaire se produit plus rapidement que l'alcénylation directe. Il s'agit d'une substitution nucléophile aromatique du chlore par l'anion *tert*-butylate issu de la base *t*BuOLi. Le composé **3** a été isolé avec des rendements variant de 20 à 70%.

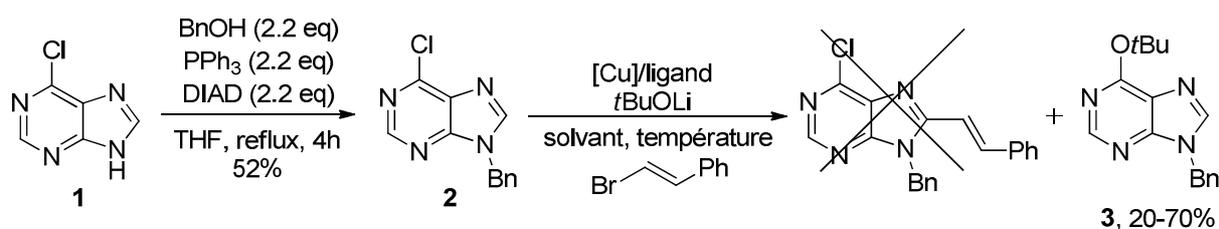
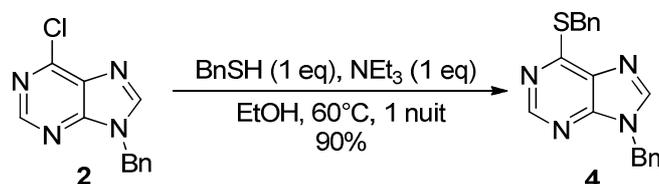


Schéma 20

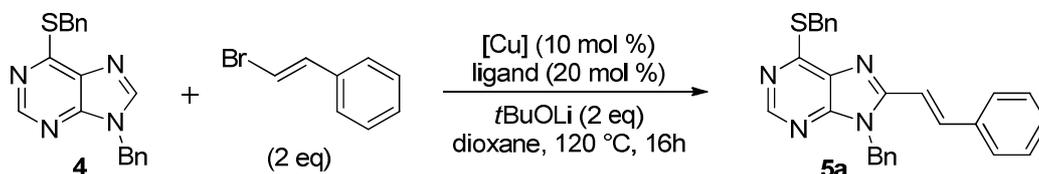
Nous avons alors considéré un autre groupement en position 6 pour éviter cette réaction parasite et avons choisi le groupement thiobenzyle, qui permet également une fonctionnalisation ultérieure par substitution de la sulfone, obtenue par oxydation du soufre, par des nucléophiles appropriés.

³⁰ Lu, W.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5012.

Le groupement thiobenzyle a été introduit par substitution nucléophile aromatique du chlore présent en position 6, qui a conduit à la formation de la 6-thiobenzylpurine **3** avec un très bon rendement.



A nouveau, nous avons tenté d'appliquer les conditions développées au laboratoire sur le noyau oxazole mais sans succès (Tableau 1, Ligne 1). De nombreuses combinaisons de dérivés de cuivre et de ligands ont alors été testées en utilisant le dioxane comme solvant et le tert-butylate de lithium comme base, cette dernière étant suffisamment basique pour que la réaction ait lieu. En effet, les pKa du proton H8 et de *t*BuOLi sont environ de 29 dans le DMSO. Seuls certains exemples sont présentés dans le tableau ci-dessous et l'on peut noter que seule l'utilisation de la phénanthroline comme ligand a permis d'obtenir la molécule souhaitée avec toutefois des rendements faibles de 16 et 18% après 16 heures de chauffage (Tableau 1, Lignes 9 et 12).



Ligne	Catalyseur	Ligand	Rdt (%)
1	CuI	DMCDA	-
2	CuI	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	-
3	CuI	dppf	-
4	CuI	XantPhos	-
5	CuI	JohnPhos	-
6	CuI	Xphos	-
7	CuI	CTC-Q-Phos	-
8	CuI	DMEDA	-
9	CuI	1,10-phénanthroline	18
10	CuI	BINAM	-
11	CuBr-SMe ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	-
12	CuBr-SMe ₂	1,10-phénanthroline	16
13	Cu(OTf) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	-
14	Cu(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	-

Tableau 1

Nous avons alors envisagé l'utilisation d'une co-catalyse cuivre/palladium, système déjà utilisé pour l'alcénylation directe de la caféine par Alami,^{15b} en combinant différentes sources de palladium avec le couple [Cu]/ligand qui donnait le meilleur résultat, soit CuI/phénanthroline (Tableau 1, Ligne 9). En ajoutant de l'acétate de palladium à ce milieu réactionnel (Schéma 22, méthode A), la purine **5a** est obtenue avec un rendement similaire (22%). Néanmoins, la pré-complexation de l'iodure de cuivre et de la phénanthroline pendant 30 minutes (Schéma 22, méthode B) a conduit au composé **5a** avec un meilleur rendement de 65%. L'utilisation d'autres catalyseurs au palladium, tels que Pd(acac)₂ ou PdCl₂(CH₃CN)₂, n'a pas permis d'améliorer ce résultat.

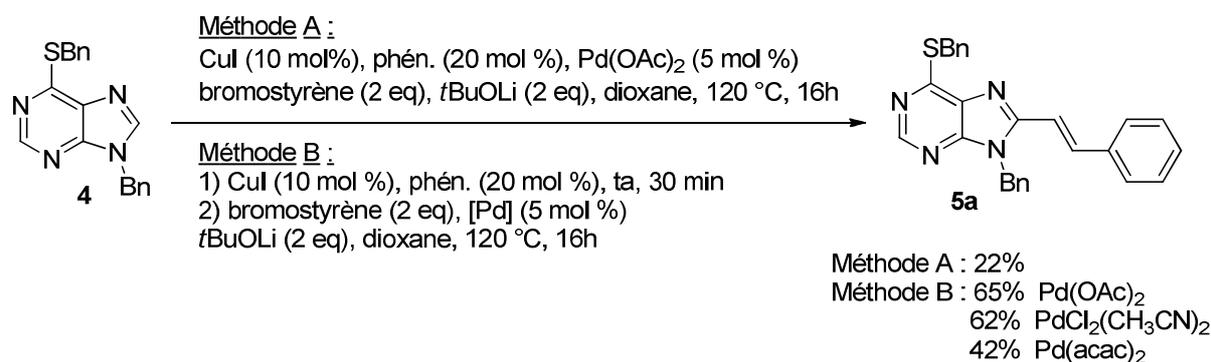


Schéma 22

Pour comparaison, lorsque les conditions développées par Alami ont été appliquées à la purine **4**, le produit souhaité a été formé avec un rendement de 37% (Schéma 23).

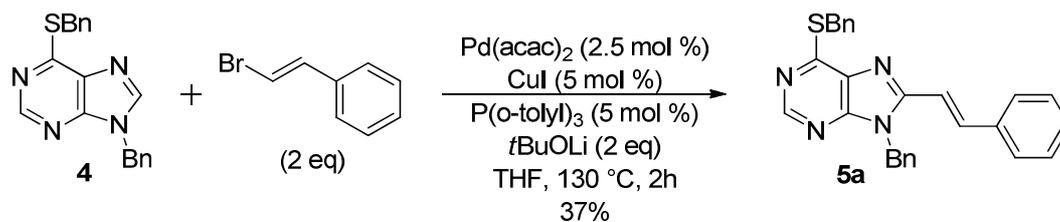
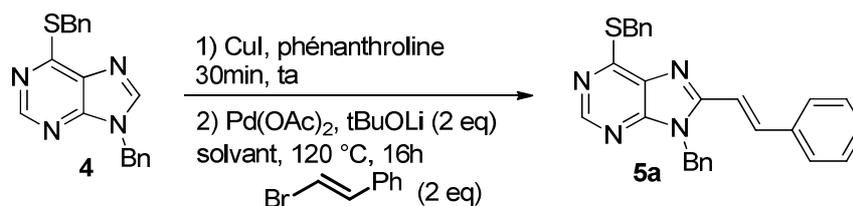


Schéma 23

De plus, lorsque le ratio de catalyseurs/ligand a été modifié, la 8-styrylpurine **5a** a été obtenue avec un très bon rendement de 83% (Tableau 2, Ligne 4). Par contre, dans des solvants plus ou moins polaires que le dioxane, le rendement a été considérablement diminué (Tableau 2, Lignes 6 et 7).



Ligne	CuI (mol %)	Phén. (mol %)	Pd(OAc) ₂ (mol %)	Solvant	Rdt (%)
1	10	20	5	dioxane	65
2	5	10	5	dioxane	51
3	10	10	2,5	dioxane	75
4	10	20	2,5	dioxane	83
5	10	20	10	dioxane	73
6	10	20	2,5	DMF	38
7	10	20	2,5	toluène	43

Tableau 2

Utilisation du chauffage sous irradiation micro-ondes ?

Au cours de la dernière décennie, l'utilisation du chauffage sous irradiation micro-ondes par les chimistes organiciens s'est généralisée.³¹

Deux effets seraient à l'origine de l'efficacité de cette méthode de chauffage :³²

- **l'effet thermique** selon lequel les micro-ondes ne chauffent pas par conduction thermique et convection (c'est-à-dire depuis les surfaces en contact avec le récipient vers le centre de la source de chaleur, grâce à l'agitation) mais par rayonnement, ce qui permettrait un chauffage rapide et uniforme de tout le mélange réactionnel.

- **les effets non-thermiques** liés au choix du solvant (les « effets micro-ondes » devraient augmenter dans les solvants non polaires et dans les réactions sans solvant) ou à la stabilisation d'intermédiaires réactionnels qui permettrait d'abaisser la barrière énergétique nécessaire pour que la réaction fonctionne. Nonobstant, beaucoup de réserves sont émises à ce sujet³³ mais il n'en reste pas moins important que les micro-ondes ont l'avantage d'apporter un gain de temps et d'énergie.

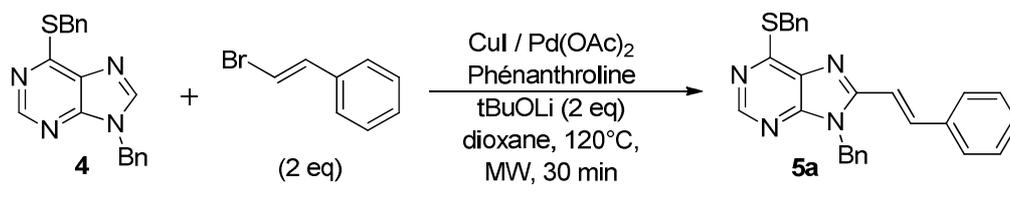
Dans notre cas, lorsque le chauffage thermique a été remplacé par un chauffage sous irradiation micro-ondes, le produit **5a** a été synthétisé avec un rendement de 65%. Ce mode de chauffage a ainsi permis de diminuer le temps de réaction de 16 heures à 30 minutes, tout en conservant un bon rendement.

³¹ a) Sharma, A.; Vacchani, D.; Van der Eycken, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1158. b) Manvar, A.; Shah, A. *Tetrahedron* **2013**, doi.org/10.1016/j.tet.2013.06.034.

³² De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

³³ Kappe, O. C.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

De plus, grâce au chauffage sous irradiation micro-ondes, la pré-complexation n'a plus été nécessaire puisque le composé **5a** a été obtenu avec un rendement équivalent de 70% (Tableau 3, Ligne 1). Il est important de remarquer que lorsqu'une base plus faible telle que Cs₂CO₃ a été employée, la réaction n'a pas eu lieu (Tableau 3, Ligne 2). La présence d'iodure de cuivre et de phénanthroline est primordiale à la réaction (Tableau 3, Lignes 3 et 4).



Ligne	CuI (mol %)	Phén. (mol %)	Pd(OAc) ₂ (mol %)	Rdt (%)
1	10	20	2,5	70
2	10	20	2,5	<5 (base = Cs ₂ CO ₃)
3	0	20	10	<5
4	10	0	10	<5
5	10	20	5	74

Tableau 3

Finalement, les conditions optimales, permettant l'obtention de la molécule souhaitée avec un très bon rendement de 74%, sont les suivantes : purine **4**, bromostyrène (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), CuI (10 mol %), phénanthroline (20 mol%), tBuOLi (2 eq) dans le dioxane à 120 °C pendant 30 minutes par chauffage sous irradiation micro-ondes (Schéma 24).

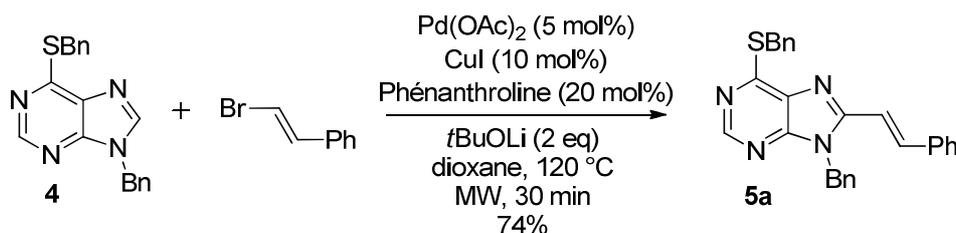


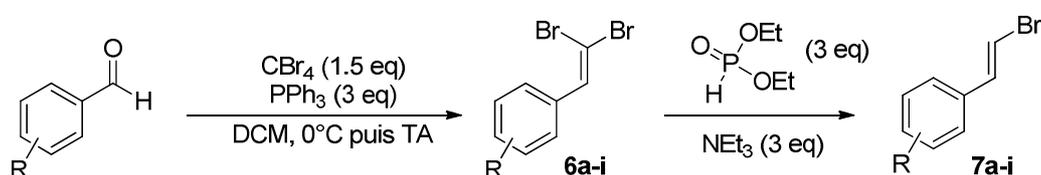
Schéma 24

III. Diversification

Les rendements présentés dans les parties 2 et 3 correspondent à la moyenne sur deux expériences.

1. Synthèse des (*E*)-bromostyrènes

Afin de pouvoir montrer la généralité et la tolérance fonctionnelle de cette méthode, il fallait synthétiser des bromostyrènes diversement substitués par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs. Cette synthèse, décrite dans la littérature, s'effectue simplement en deux étapes à partir des aldéhydes commerciaux. La réaction de Ramirez³⁴ permet l'obtention de gem-dibromooléfines, qui sont réduites selon la procédure de Hirao³⁵ pour conduire majoritairement aux bromostyrènes de géométrie (*E*) avec de bons rendements (Tableau 4).



	Dibromooléfine	Rdt (%)		Bromostyrène	Rdt (%) – E/Z
6a		80%	7a		75% – 97/3
6b		94%	7b		75% – 93/7
6c		65%	7c		99% – 94/6
6d		80%	7d		39% – 95/5
6e		73%	7e		79% – 93/7
6f		83%	7f		83% – 92/8
6g		83%	7g		78% – 92/8
6h		89%	7h		88% – 93/7
6i		73%	7i		73% – 93/7

Tableau 4

³⁴ Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745.

³⁵ Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745.

2. Tolérance fonctionnelle

Une fois les conditions réactionnelles mises au point et les bromostyrènes synthétisés, il ne nous restait plus qu'à les utiliser pour montrer la tolérance fonctionnelle de cette réaction. Cette méthode s'est avérée généralisable puisque des groupements électroattracteurs (**5e-5i**) et électrodonneurs (**5d**) sont tolérés en position ortho, méta ou para par rapport à la double liaison. Toutefois, la réaction est difficile avec le bromostyrène substitué par deux groupements méthoxy (**5d**) car un rendement faible de 24% est obtenu. De manière plus précise, ces conditions sont compatibles avec des groupements fonctionnels pouvant subir des transformations ultérieures : nitrile, nitro, acétal, halogènes. Nous pouvons tout de même noter que la réaction a lieu avec un α -bromostyrène (**5k**) avec un rendement correct de 50%. Avec un bromostyrène de configuration (*Z*) (**5l**), un mélange *Z/E* est obtenu avec un rendement faible de 26%. Par contre, la réaction est inefficace avec un alcène substitué par un groupement alkyle (**5m**).

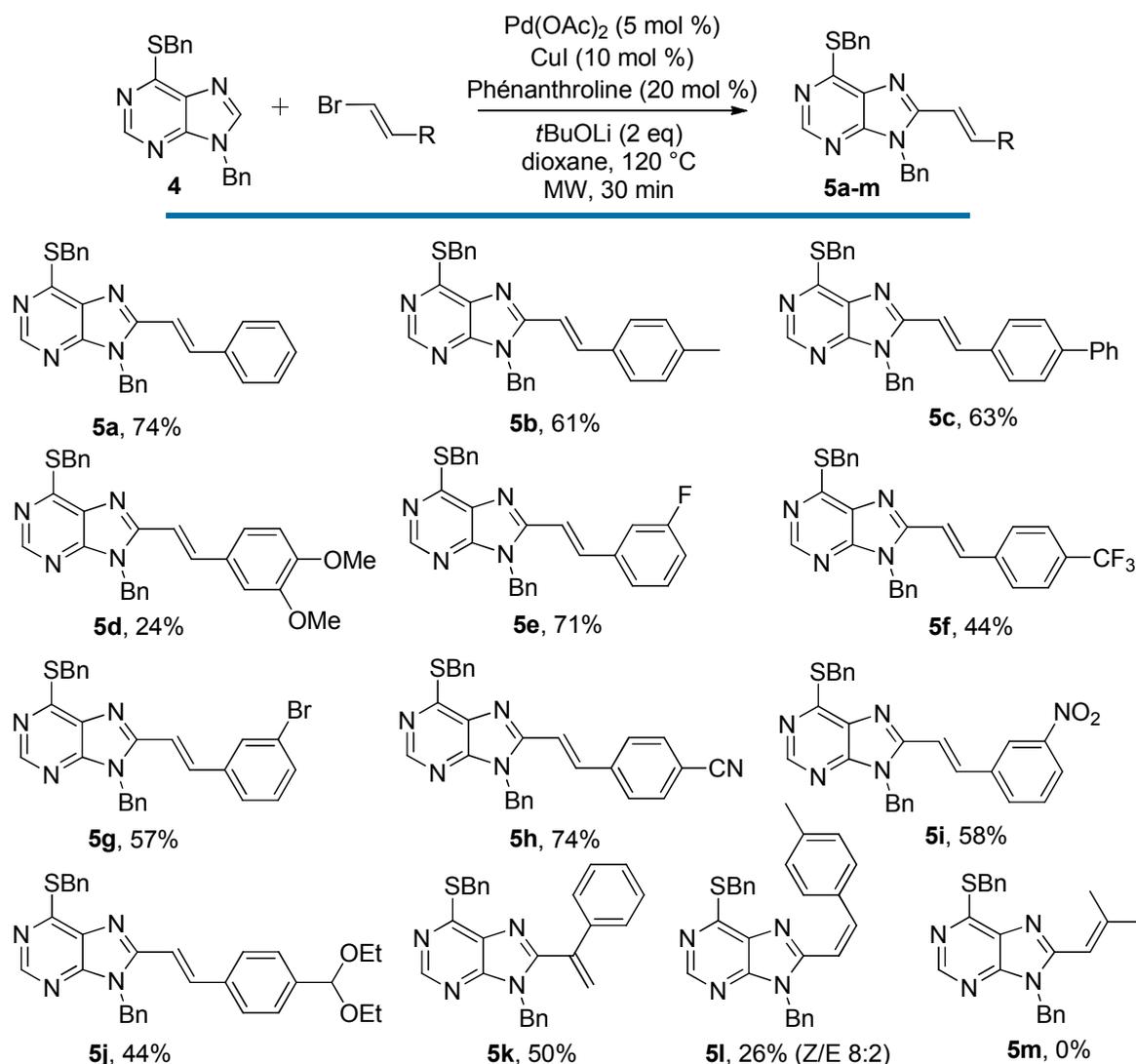


Schéma 25

3. Application à d'autres à hétérocycles

D'autres hétérocycles peuvent être soumis à ces conditions de réaction bien que leur réactivité varie (Schéma 26). Étonnamment, la 8-styrylcaféine n'est obtenue qu'avec un rendement faible de 32%. L'oxazole est régiosélectivement alcénylé en position 2 (**8**, **11**). D'autres noyaux tels que le benzimidazole (**10**), le triazole (**14**) ou le benzothiophène (**13**) sont couplés avec des rendements corrects. Par contre, l'oxadiazole (**12**) n'est alcénylé qu'avec un rendement faible de 29%.

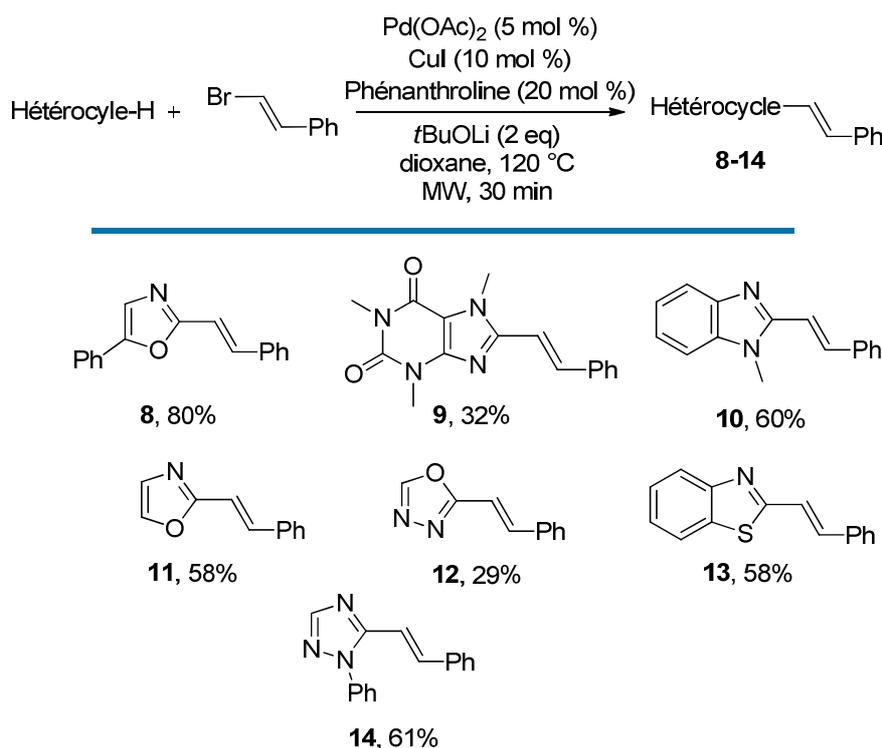


Schéma 26

IV. Vers une librairie de purines 6,8,9-trisubstituées : fonctionnalisation de la position 6 des 8-alcénylpurines

Une fois la méthode d'alcénylation mise au point, nous nous sommes concentrés sur la fonctionnalisation de la position 6 afin de vérifier si les conditions d'activation du groupement thiobenzyle étaient compatibles avec la double liaison éthylénique. Une méthode connue pour la fonctionnalisation de thioéthers consiste en l'oxydation de l'atome de soufre pour conduire à la sulfone correspondante, plus labile, qui peut ensuite subir une substitution nucléophile aromatique.

De fait, ce procédé a souvent été utilisé sur le noyau purine, que ce soit en solution ou sur support solide.^{4e,36} Il a été applicable dans notre cas et nous avons agréablement constaté qu'il était possible d'oxyder sélectivement l'atome de soufre, en utilisant du *m*-CPBA, sans former d'époxyde au niveau de la double liaison (Schéma 27). La sulfone obtenue, suffisamment pure pour pouvoir être utilisée directement, a ensuite subi une substitution nucléophile aromatique par des amines primaires (**15a-b**, **15d-f**) et secondaires (**15c,g**). Les 6-amino-8-styrylpurines ont donc été synthétisées en deux étapes à partir de la molécule **5a** avec de bons rendements allant de 48 à 79%.

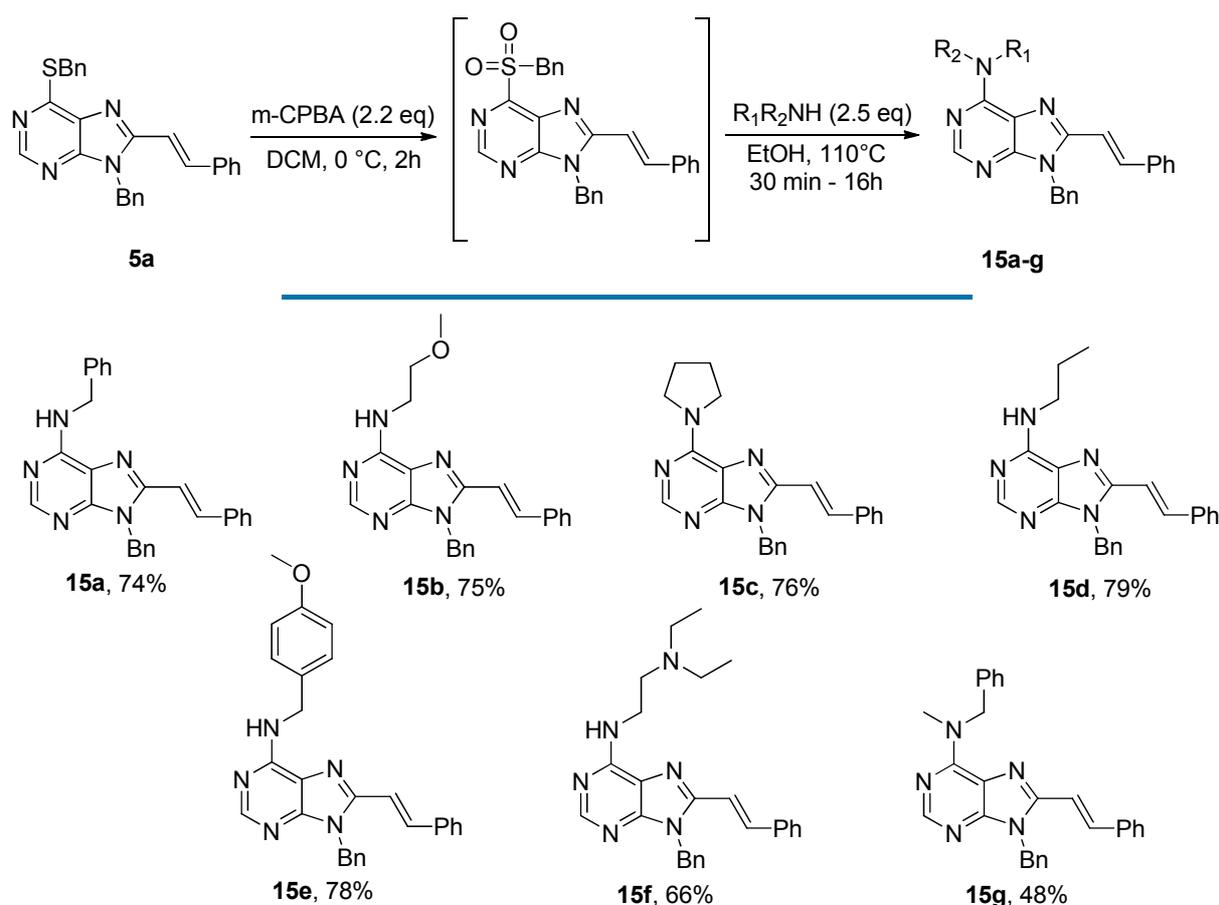


Schéma 27

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication.³⁷

³⁶ a) Ding, S.; Gray, N. S.; Ding, Q.; Schultz, P. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8273. b) Brun, V.; Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7911. c) Ding, S.; Gray, N. S.; Ding, Q.; Wu, X.; Schultz, P. G. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 183. d) Liu, J.; Dang, Q.; Wei, Z.; Zhang, H.; Bai, X. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 627.

³⁷ Vabre, R.; Chevot, F.; Legraverend, M.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9542.

V. Etude mécanistique

Avant d'aborder de manière plus précise le mécanisme de co-catalyse, il convient de présenter les quatre mécanismes possibles de la fonctionnalisation directe : ³⁸

A) la carbométallation, que l'on peut assimiler à un mécanisme de Heck

B) la métallation électrophile, que l'on peut comparer à une substitution électrophile aromatique

C) la métallation-déprotonation non concertée, qui s'apparente à un couplage croisé

D) l'activation C-H, incluant la métallation-déprotonation concertée, l'addition oxydante dans la liaison C-H ou la « σ -bond metathesis »

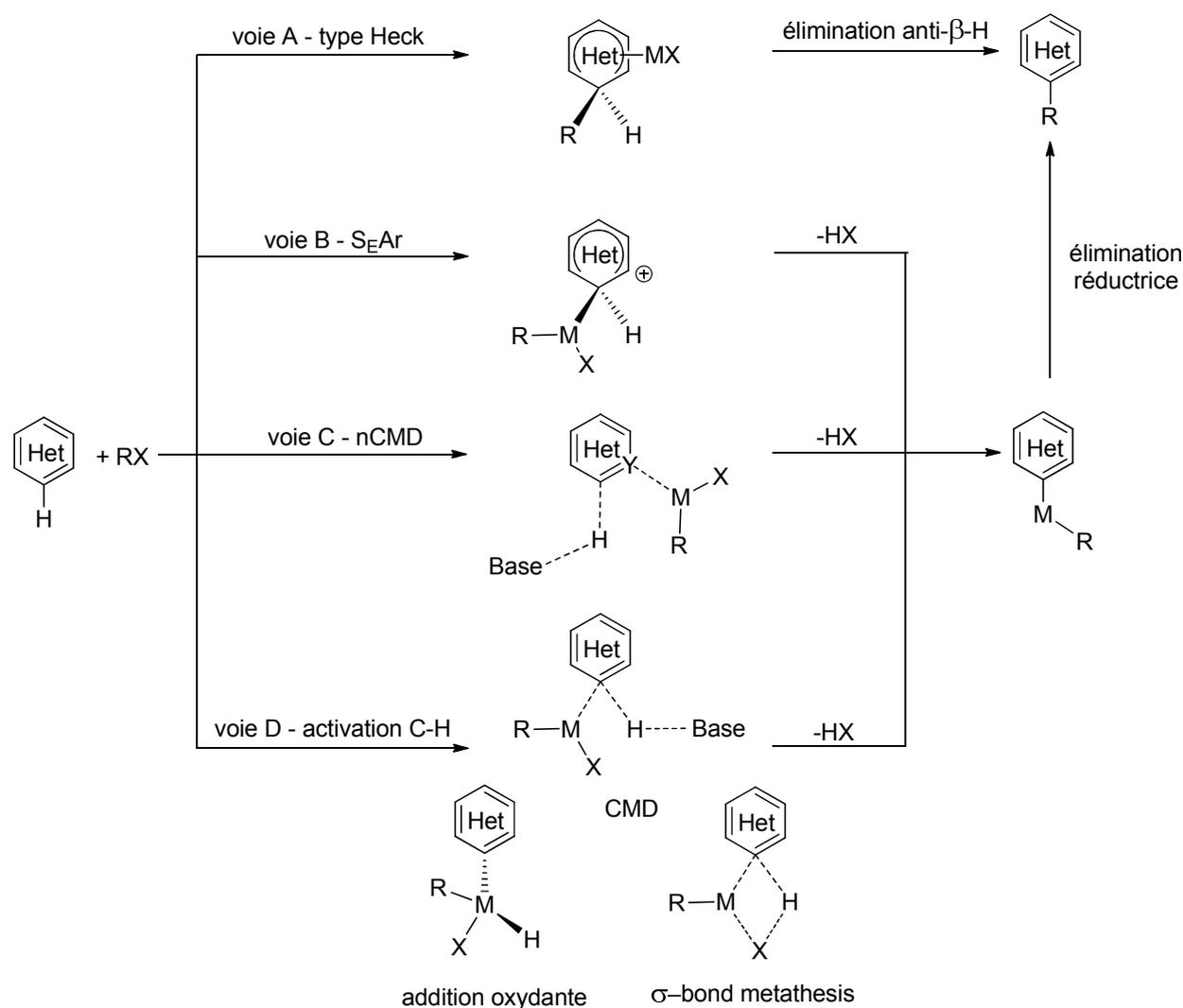


Schéma 28

³⁸ a) Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180. b) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450.

En général, le mécanisme proposé pour une réaction de fonctionnalisation directe co-catalysée par le cuivre et le palladium est constitué de quatre étapes-clé :³⁹

- 1) l'addition oxydante de la liaison C-X sur le palladium,
- 2) la coupure de la liaison C-H permet de générer l'intermédiaire organocuvriqueux,
- 3) la transmétallation avec un échange de ligands entre le cuivre et le palladium,
- 4) l'élimination réductrice permet la formation de la liaison C-C et donc du produit désiré.

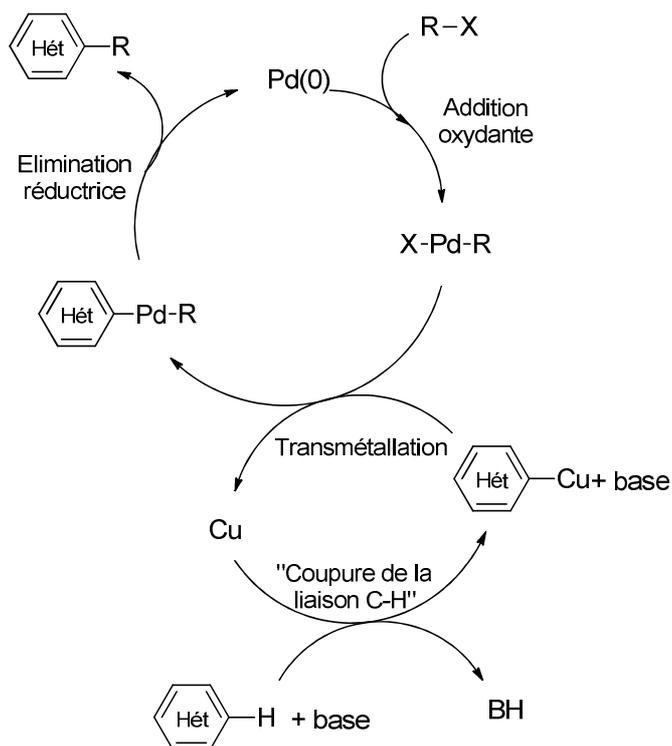


Schéma 29

Pour des raisons de commodités en termes de synthèse, l'étude mécanistique a été effectuée sur la 6-chloropurine **16** protégée par un groupement THP, introduit par réaction entre la 6-chloropurine et du dihydrophyrane en milieu acide (Schéma 30).⁴⁰ De fait, nous nous sommes rendu compte qu'il était possible d'utiliser les conditions d'alcénylation directe développées au laboratoire sur la 6-chloropurine **16** avec un rendement correct, mais légèrement inférieur à celui obtenu pour la 6-thiobenzylpurine **4**. Dans ce cas, le produit secondaire, obtenu par substitution nucléophile aromatique du chlore par la base, a également été observé mais seulement à l'état de traces.

³⁹ a) De Ornellas, S.; Storr, T. E.; Williams, T. J.; Baumann, C. G.; Fairlamb, I. J. S. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 79.

b) Pérez-Temperano, M. H.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1864.

⁴⁰ Robins, R. K.; Godefroi, E. F.; Taylor, E. C.; Lewis, L. R.; Jackson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2574.

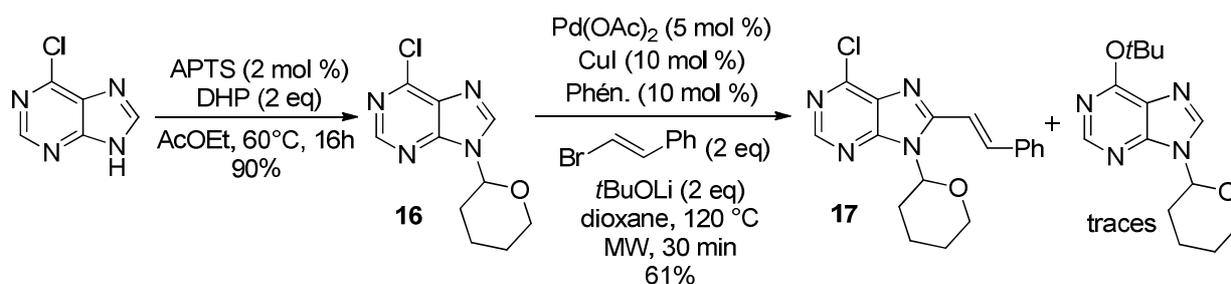


Schéma 30

1. Etude cinétique

Une étude cinétique a été effectuée afin de déterminer quelle était l'étape cinétiquement déterminante (notée ci-dessous ECD) dans cette réaction.⁴¹

ECD : addition oxydante ?

Si la première étape du cycle catalytique était l'ECD, alors un comportement de premier ordre serait observé pour le bromostyrène. L'ordre en bromostyrène a été établi en traçant la vitesse de réaction en fonction de la concentration en bromostyrène (Figure 9). L'ordre zéro observé indiquerait une addition oxydante rapide et permettrait de conclure que l'ordre global de la réaction serait de 1 et ne dépendrait que de la concentration en substrat. Par conséquent, il est peu probable que l'ECD soit l'addition oxydante.

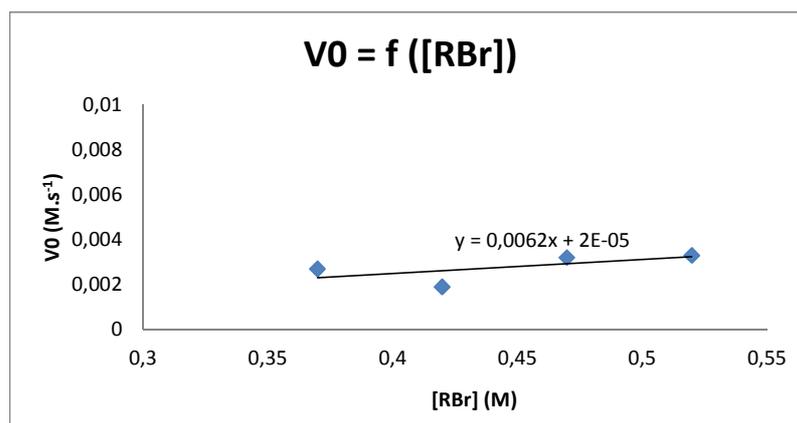


Figure 9 – Evolution de la vitesse de réaction en fonction de la concentration en bromostyrène

⁴¹ Tous les détails de cette étude sont explicités dans la partie expérimentale.

ECD : coupure de la liaison C-H ?

Les détails mécanistiques de cette étape peuvent être déterminés en mesurant les effets cinétiques isotopiques (KIE). La mesure des variations de la vitesse de réaction lors du remplacement d'un atome (en général H) par un isotope (généralement D) fournit des informations très précieuses sur l'ECD. Comme les KIE sont exprimés sous forme de rapport des constantes de vitesse, l'effet de la substitution isotopique doit être relativement grand pour être mesuré, et pour cette raison, les KIE H/D sont les plus étudiés. Les KIE avec d'autres atomes que le deutérium sont connus mais ils sont généralement petits, nécessitent des techniques expérimentales précises, et sont parfois difficiles à quantifier.⁴²

Théoriquement, l'atome D étant plus lourd que l'atome H, l'énergie au point zéro de la liaison C-D est plus basse et c'est pourquoi la dissociation d'une liaison C-D requiert plus d'énergie que la liaison C-H correspondante dans le même environnement. Si une liaison C-H n'est pas rompue pendant la réaction ou est rompue pendant une étape non cinétiquement déterminante, la substitution d'un hydrogène par un deutérium n'aura pas de conséquences sur la vitesse de réaction.⁴³

Dans cette étude, le KIE a été déterminé en menant deux réactions en parallèle : l'une avec la purine **16** et l'autre avec la purine **16-d** deutérée en C8 (Schéma 31). Il existe d'autres méthodes pour mesurer un KIE mais celle-ci est la seule qui fournit des informations concluantes et qui permet d'éviter des faux positifs.⁴⁴ De plus, afin d'avoir des résultats fiables, le KIE a été calculé lorsque la réaction a été effectuée sous irradiation micro-ondes et par chauffage thermique.

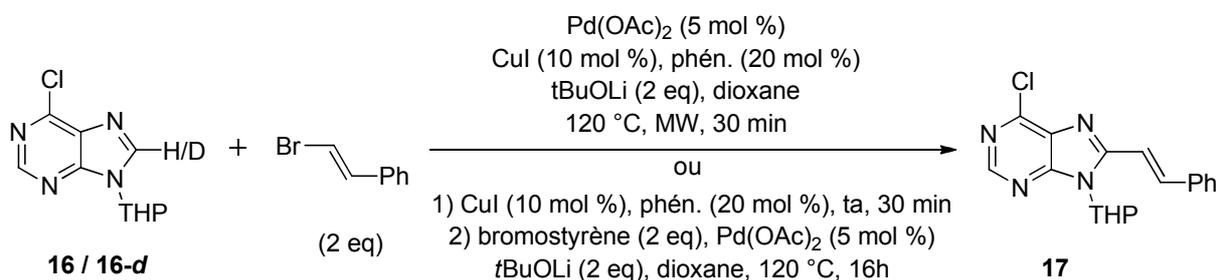


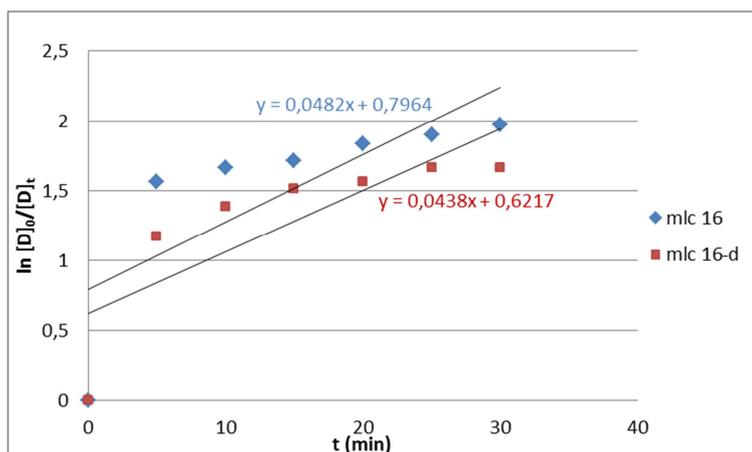
Schéma 31

⁴² Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857.

⁴³ March, J. *Advanced organic chemistry : reactions mechanism and structure* – 4th ed.

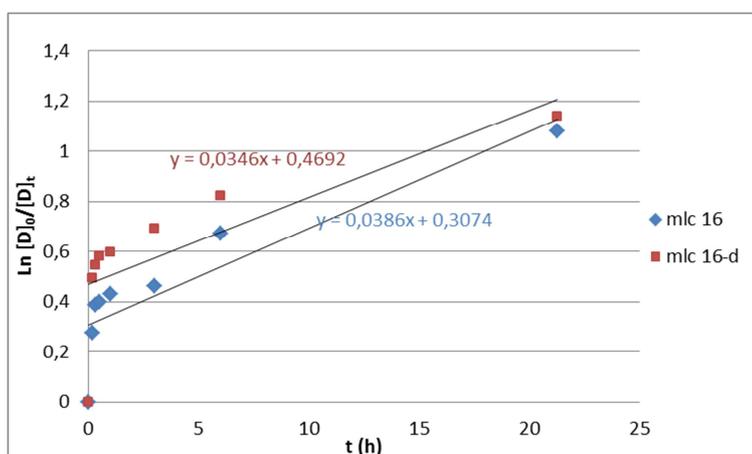
⁴⁴ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.

Sachant que l'ordre global de la réaction est de 1, les k_H et k_D sont obtenus en traçant la courbe suivant l'équation $\ln \frac{[D]_0}{[D]_t} = f(t)$, $[D]_0$ étant la concentration en substrat à $t=0$ et $[D]_t$ la concentration en substrat au temps t . Les k_H et k_D correspondent aux pentes des régressions linéaires des deux courbes. Le rapport k_H/k_D nous fournit le KIE, qui est ici d'environ 1.1 quel que soit le mode de chauffage (Figure 10). Il n'y a donc pas d'effet isotopique ($KIE \approx 1$), ce qui signifie que la rupture de la liaison C-H ne serait pas impliquée dans l'ECD.



$$KIE = \frac{0.0507}{0.0438} = 1.2$$

Figure 10a – Etude cinétique pour le calcul du KIE
(chauffage sous irradiation micro-ondes)



$$KIE = \frac{0.0386}{0.0346} = 1.1$$

Figure 10b – Etude cinétique pour le calcul du KIE
(chauffage thermique)

En conclusion, l'ECD serait donc soit la transméallation, soit l'élimination réductrice.

2. Hypothèses concernant le mécanisme

Tout d'abord, je tiens à préciser qu'aucune étude mécanistique poussée (avec calculs DFT pour connaître les énergies d'activation des différents états de transition possibles) n'a pu être réalisée. Le mécanisme pour la réaction d'alcénylation directe présenté ci-dessous est donc une hypothèse émise à l'aide de la littérature.

Actuellement, il n'existe pas d'étude mécanistique approfondie pour des réactions co-catalysées par le cuivre et le palladium mais des mécanismes sont avancés pour l'arylation directe d'azoles⁴⁵ et de benzothiophènes.⁴⁶ Néanmoins, des systèmes appliqués au noyau purine, utilisant le palladium en quantité catalytique et le cuivre en quantité stoechiométrique ont été examinés.⁴⁷

Rôle de la base

Fairlamb a montré qu'il était possible de déprotoner le proton C8-H de l'adénosine puisqu'elle pouvait être deutérée en présence seulement de Cs₂CO₃, de DMF et d'acétone-*d*₆ comme agent de deutération (Schéma 32).^{47a}

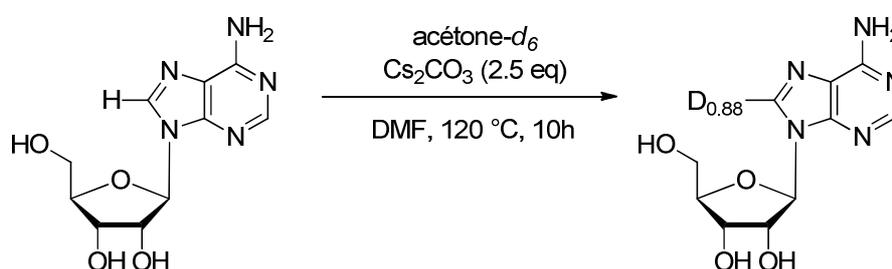


Schéma 32

Cependant, il ne nous a pas été possible de deutérer la purine **16** en utilisant uniquement du *t*BuOLi, du dioxane et de l'acétone-*d*₆ comme agent de deutération. Nous pouvons donc raisonnablement penser que, dans notre cas, le cuivre joue un rôle primordial dans l'étape de déprotonation.

⁴⁵ Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11836.

⁴⁶ Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J. Baucorn, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674.

⁴⁷ a) Storr, T.; Firth, A. G.; Wilson, K.; Darley, K.; Baumann, C. G.; Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6125.
b) Storr, T.; E.; Baumann, C. G.; Thatcher, R. J.; De Ornellas, S.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810.

Rôle du cuivre

Lors de l'étude d'une méthode d'arylation directe d'arènes par catalyse au cuivre, Daugulis a montré qu'un composé aromatique pentafluoré pouvait être déprotoné par une base puis réagir avec le catalyseur CuI et le ligand phénanthroline pour former une espèce intermédiaire organocuvrée (Schéma 33).⁴⁸

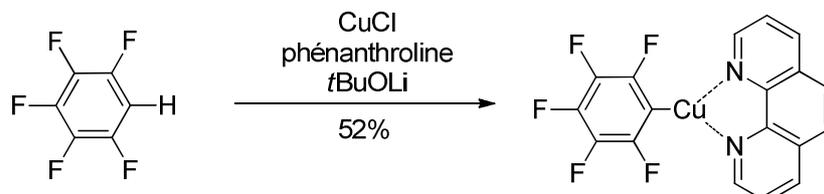


Schéma 33

Par analogie à ce travail, nous pouvons raisonnablement penser qu'un intermédiaire similaire est formé au cours de la réaction, avec une liaison C8-Cu coordonnée à la phénanthroline (Figure 11).

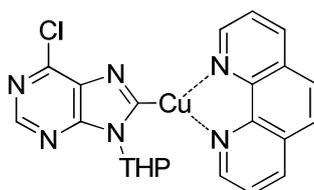


Figure 11

Toutefois, la base *t*BuOLi ne peut pas déprotoner seule le proton en position 8. Il nous faut donc déterminer comment ce proton est arraché et quel état de transition peut mener à cette espèce organocuvrée.

Avant de débiter cette discussion, il convient de préciser que nous nous sommes appuyés sur des études effectuées sur le mécanisme d'arylation directe d'(hétéro)aryles par catalyse au palladium pour proposer trois états de transitions (Figure 12) : la substitution électrophile aromatique (S_EAr), la métallation-déprotonation concertée (CMD) et la métallation-déprotonation non concertée (n-CMD).^{38,49} Les caractéristiques de chaque mécanisme nous permettront de les différencier et d'en privilégier un.

⁴⁸ Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.

⁴⁹ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

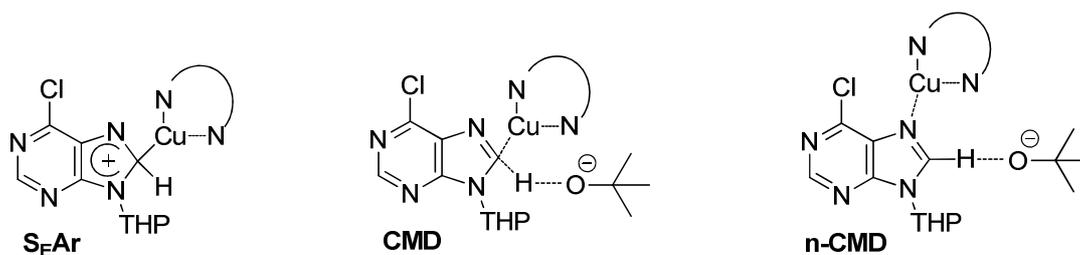


Figure 12 – Etats de transition supposés

a- Passage par une substitution électrophile aromatique S_EAr

Ce mécanisme est fréquemment postulé pour des noyaux aromatiques riches en électrons et un KIE d'environ 1.3 est souvent observé.^{14c,50} Dans ce cas, le carbone portant la liaison C-H qui va être rompue se comporte comme un nucléophile. Ce mécanisme implique donc une attaque nucléophile de l'hétérocycle sur un métal électrophile suivie d'une déprotonation rapide de l'intermédiaire de Wheland obtenu. Or, ce mécanisme est peu probable pour deux raisons :

- le cuivre(I) est peu électrophile
- en général, ce type de mécanisme n'est pas dépendant de la base et ne nécessite pas une base forte comme *t*BuOLi.^{49c} Pour rappel, nos conditions de réaction d'alcénylation directe ne fonctionnent pas avec une base plus faible comme Cs₂CO₃.

Donc même si nous ne pouvons pas l'écarter de manière catégorique, il nous semble peu plausible que l'état de transition qui conduit à la déprotonation de la purine et à la formation d'un complexe cuivré en C8 passe par un mécanisme de type S_EAr .

b- Passage par un mécanisme de type CMD ou n-CMD

La principale différence entre ces deux processus concerne la rupture de la liaison C-H. En général, un KIE compris entre 2 et 6 est observé pour un mécanisme de métallation/déprotonation.^{49,51} Cependant, Broughton⁵² et Zhu⁵³ ont montré qu'un KIE de 1 et un mécanisme CMD pouvaient être compatibles.

⁵⁰ a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamuran Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467. b) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159. c) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173.

⁵¹ Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021.

⁵² Priego, J.; Gutiérrez, S.; Ferritto, R.; Broughton, H. B. *Synlett*, **2007**, *19*, 2957.

⁵³ Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11561.

Dans le cas d'un CMD assisté par la base, la formation de la liaison C-Cu a lieu en même temps que la coupure de la liaison C-H. De plus, les études mécanistiques de Lin sur l'arylation directe d'hétérocycles ont mis en avant que deux espèces pourraient être formées au cours du cycle catalytique et impliquées au niveau de la déprotonation : un complexe neutre obtenu par réaction entre CuI, la phénanthroline et la base *t*BuOLi ou un complexe anionique généré par réaction entre CuI et *t*BuOLi (Schéma 34).⁵⁴

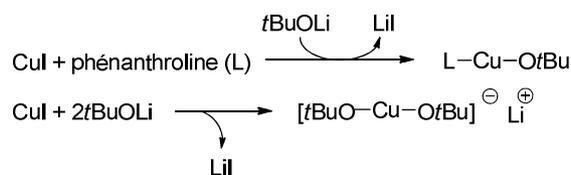


Schéma 34

Chacun de ces deux complexes, plus réactifs que la base *t*BuOLi, faciliterait la déprotonation via un mécanisme CMD. Les calculs DFT ont été effectués sur plusieurs hétérocycles, dont la caféine. Dans ce cas précis, les cycles catalytiques impliquant l'espèce neutre ou anionique sont compétitifs.

Dans le cas d'un n-CMD, le cuivre se coordine à l'hétéroatome adjacent à la liaison C-H qui sera rompue en suivant à l'aide de la base. De fait, l'interaction préliminaire du catalyseur à l'hétéroatome conduirait à un renforcement de l'acidité du proton en β ,⁵⁵ ce qui favoriserait une forte dépendance de la réaction vis-à-vis de la base. En effet, ce phénomène a déjà été observé sur le noyau purine par Fairlamb, qui a démontré que le cuivre pouvait se coordonner à l'azote N7 de l'adénosine et diminuer ainsi le pKa de la liaison C8-H (Schéma 35).^{47b} Le proton est alors plus acide, ce qui facilite sa déprotonation par la base. La 8-cuproadénosine **C** obtenue est en équilibre avec sa forme carbénique. Cependant, dans ce cas précis, un excès d'iodure de cuivre est nécessaire pour tendre vers la formation du complexe **B**.

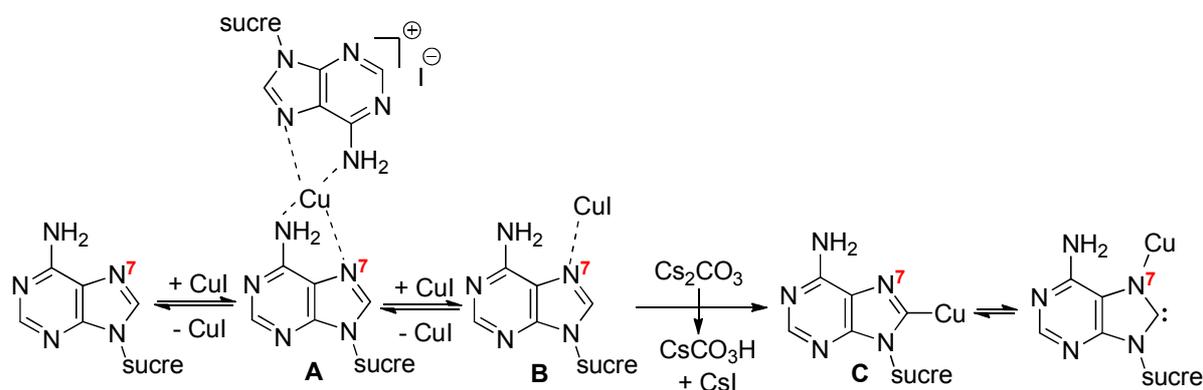


Schéma 35

⁵⁴ Wang, M. ; Fan, T. ; Lin, Z. *Organometallics*, **2012**, *31*, 560.

⁵⁵ a) Bellina, F.; Cauteruccio, S. Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774. b) Gorelsky, S. I. *Organometallics*, **2012**, *31*, 794.

De plus, l'azote N7 serait nécessaire à la réaction. En effet, lorsque Hocek a voulu appliquer des conditions d'arylation directe semblables à celles de Fairlamb à une déazapurine,^{14a} la réaction a été globalement inefficace (Schéma 36).⁵⁶ En effet, seuls 3 halogénures d'aryle, parmi les 8 testés, ont permis d'obtenir le produit arylé en position 8 avec des rendements moyens. Ceci suggérerait que le cuivre se coordine à l'azote N7 et que cette structure imidazole serait indispensable.

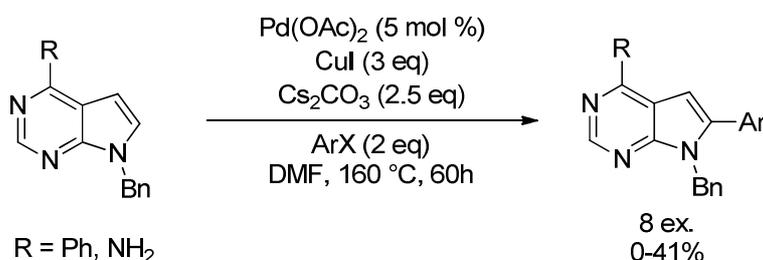


Schéma 36

Finalement, le simple fait que la réaction ait lieu sans palladium même avec un rendement faible de 18% nous amène à penser qu'une 8-cupropurine pourrait se former au cours de la réaction.

En nous reposant sur ces observations, il nous paraît plus vraisemblable que le mécanisme passe par une métallation-déprotonation non concertée même si nous ne pouvons pas totalement écarter un mécanisme CMD.

3. Mécanisme proposé

En nous basant sur ce qui a été décrit précédemment, nous proposons le mécanisme suivant pour l'alcénylation directe du noyau purine dans nos conditions (Schéma 37).

Dans un premier temps, l'iodure de cuivre se complexe à la phénanthroline pour former **I**, qui se coordine ensuite à l'azote N7 de la purine pour conduire à l'intermédiaire **II**. La déprotonation selon un mécanisme n-CMD suivie d'un réarrangement permet l'obtention du complexe **III** cuivré en C8. Parallèlement, l'acétate de palladium est réduit *in situ* puis l'addition oxydante du bromostyrène aboutit à l'intermédiaire **IV**. Finalement, la transmétallation entre les deux centres métalliques Cu/Pd suivie de l'élimination réductrice permet la formation de la liaison C-C et donc la synthèse de la purine 8-alcénylée **17**. Les deux espèces organométalliques sont régénérées.

⁵⁶ Klečka, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 866.

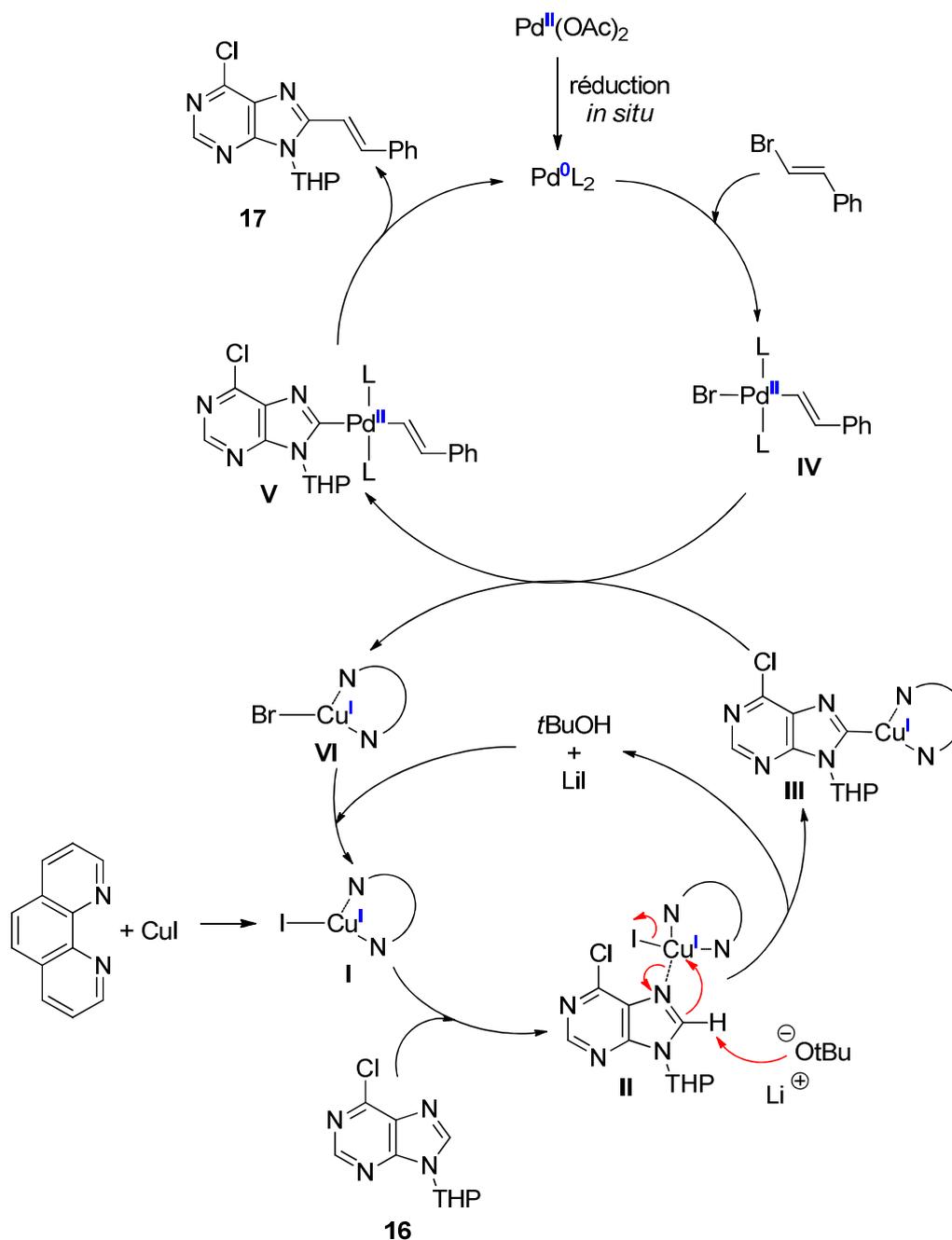


Schéma 37-Proposition de mécanisme pour l'alcénylation directe du noyau purine

Notons tout de même qu'un complexe bromure de cuivre-phénantroline **VI** est formé après l'étape de transmétallation. Par réaction avec l'iodure de lithium généré au cours de la réaction, le complexe **I** est reformé. Toutefois, si du bromure de cuivre est utilisé pour catalyser la réaction, alors la 8-styrylpurine est obtenue avec un rendement plus faible de 56%.

VI. Etude des propriétés spectroscopiques de 8-styrylpurines

De nos jours, la fluorescence est une technique incontournable en microscopie cellulaire, qui est notamment utilisée pour l'imagerie de tissus biologiques. Depuis quelques années, les propriétés de fluorescence de purines diversement substituées ont été analysées (Figure 13).⁵⁷

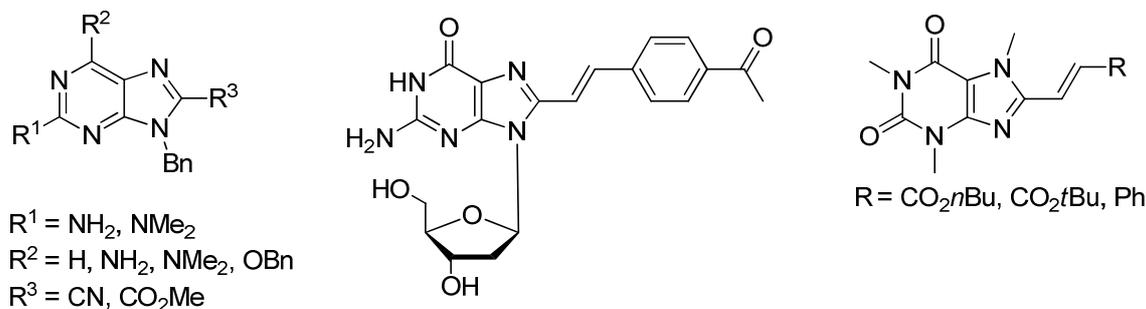


Figure 13 – Exemples de purines fluorescentes

Afin de valoriser notre bibliothèque de purines, nous avons décidé d'étudier les propriétés spectroscopiques de cette nouvelle famille de 8-styrylpurines pour déterminer s'il était possible d'aller jusqu'à la conception de bases fluorescentes de l'ADN ou de l'ARN, utilisées en tant que sondes biologiques ou pour la détection de gènes...⁵⁸

Pendant cette étude, un article portant sur les propriétés de fluorescence d'analogues d'adénosine et de guanosine, structures similaires à nos composés, a été publié (Figure 14).⁵⁹ Toutefois, seule l'influence des groupements en position 8 (aryle, alcényle, alcynyle) a été discutée.

⁵⁷ a) Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579. b) Butler, R. S.; Cohn, P.; Tenzel, P.; Abboud, K. A.; Castellano, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 623. c) Mahapatra, A. K.; Roy, J.; Sahoo, P.; Mukhopadhyay, S. K.; Mukhopadhyay, A. R.; Mandal, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5379. d) Huang, Y.; Song, F.; Wang, Z.; Xi, P.; Wu, N.; Wang, Z.; Lan, J.; You, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2864.

⁵⁸ a) Matsumoto, K.; Takahashi, N.; Suzuki, A.; Morii, T.; Saito, Y.; Saito, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1275. b) Nikan, M.; Di Antonio, M.; Abecassis, K.; McLuckie, K.; Balasubramanian, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1428.

⁵⁹ Zilbershtein, L.; Silberman, A.; Fischer, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7763.

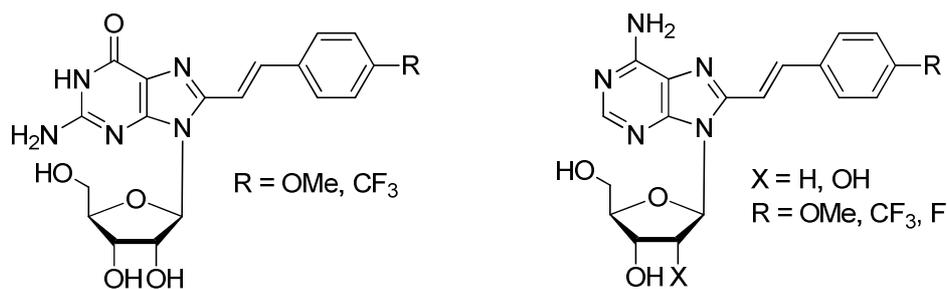


Figure 14

1. Introduction sur la fluorescence

La fluorescence est un phénomène de photoluminescence qui résulte d'une absorption de photons. Plus précisément, elle correspond à l'émission de photons qui accompagne la relaxation de la molécule de l'état excité vers l'état fondamental (Figure 15).⁶⁰ Ainsi, l'étude des spectres d'absorption et d'émission d'une molécule permet de déterminer ses propriétés de fluorescence.

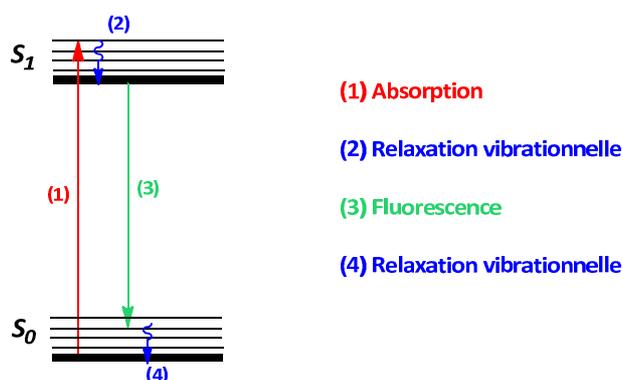


Figure 15 - Diagramme de Jablonski simplifié

Il y a différentes grandeurs caractéristiques qui permettent d'évaluer les propriétés photophysiques d'une molécule :

- le **coefficient d'absorption molaire** ϵ ($\text{mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) caractérise la force de l'absorption linéaire d'un composé. Il est défini par la loi de Beer-Lambert : $A = \epsilon l C$, où A est l'absorbance, l la longueur de la cuve et C la concentration du composé.

- le **rendement quantique** ϕ_f détermine l'efficacité de fluorescence. Il correspond à la fraction de molécules excitées qui retournent à l'état fondamental avec émission de photons, soit le rapport entre le nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés. Sa valeur est comprise entre 0 et 1 et plus le rendement quantique est proche de 1, plus la molécule sera fluorescente. Il varie en fonction de l'environnement du fluorochrome (polarité du solvant, pH...).

⁶⁰ Jabłoński, A. *Nature* **1933**, 131, 839.

- le **déplacement de Stokes δ** (exprimé en nombre d'ondes, cm^{-1}) correspond à la différence entre les maxima des longueurs d'onde d'absorption et d'émission. S'il est trop faible, il y a un risque de réabsorption donc plus il sera élevé, plus la détection de la fluorescence sera facilitée.

Deux principaux facteurs peuvent influencer la fluorescence d'une molécule :

- la structure moléculaire d'un chromophore est souvent composée de noyaux aromatiques. L'extension de la conjugaison π donne lieu à un déplacement de l'absorption et de l'émission vers le rouge et une augmentation du rendement quantique. La présence de groupements électrodonneurs (D) et électroattracteurs (A) peut également jouer un rôle. C'est pourquoi il est fréquent de rencontrer des molécules possédant une géométrie dipolaire (ou système *push-pull*) : D – π – A.

- la polarité du solvant a une influence sur la stabilité des états fondamentaux et excités et peut donc modifier les niveaux d'énergie d'une molécule. En général, plus le solvant utilisé sera polaire, plus un déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission sera observé.

2. Etudes préliminaires

Les 19 purines **5a-l,15a-g** obtenues lors de la diversification de la méthode d'alcénylation directe ont été étudiées et huit d'entre elles possèdent un rendement quantique supérieur à 0,32 (cf. partie expérimentale) :

- deux ont un groupement électroattracteur en para de la double liaison (position 8)
- six ont une fonction amine sur la position 6.

Une nouvelle librairie a donc été préparée en tenant compte de ces résultats et en combinant un groupement électroattracteur en para de la double liaison (position 8) et un groupement électrodonneur en position 6, formant ainsi un système *push-pull* (Figure 16).

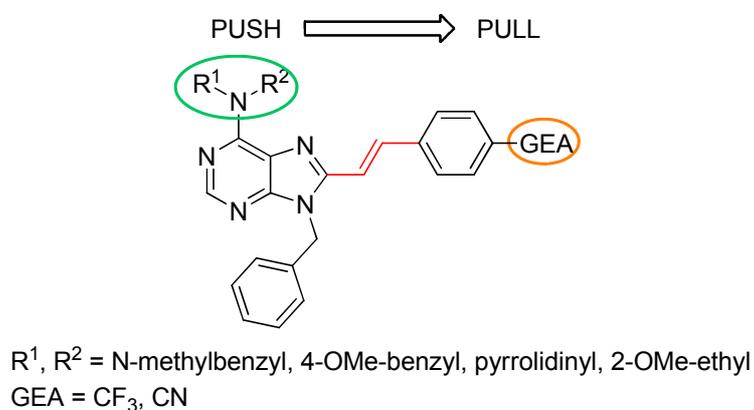


Figure 16

Ces 8 molécules ont été synthétisées en 2 étapes à partir de la purine **2**. Les purines **18a-b** ont été obtenues par réaction d'alcénylation directe dans les conditions développées précédemment. Ensuite, différentes amines ont été introduites en position 6 de ces 8-styrylpurines par un couplage croisé selon les conditions de Buchwald (Pd_2dba_3 , XantPhos et Cs_2CO_3 dans le dioxane - Schéma 38).⁶¹

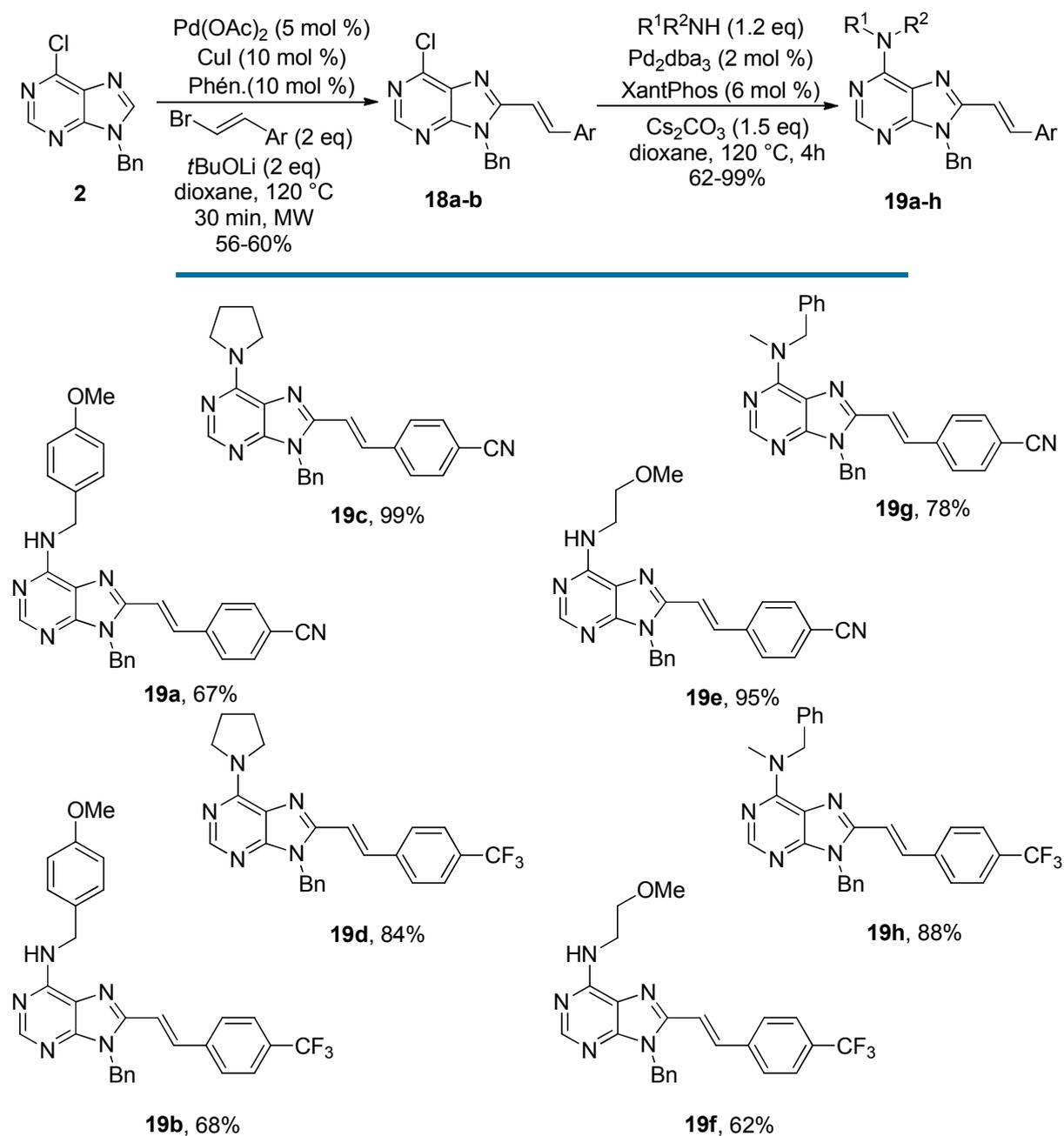


Schéma 38

⁶¹ Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.

Après analyse, des bons rendements quantiques ont été obtenus, à savoir compris entre 0,5 et 0,81 (cf. partie expérimentale). Trois composés possédant les rendements quantiques les plus élevés ont été sélectionnés pour poursuivre cette étude (Tableau 5).

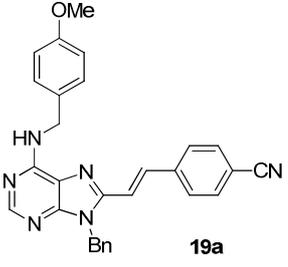
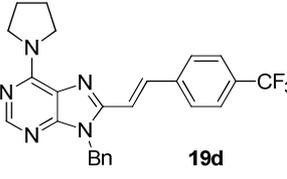
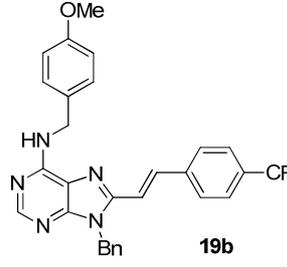
Composé			
ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	18900	16700	15100
ϕ_F	0,75	0,79	0,81
δ (cm ⁻¹)	6267	5623	6319

Tableau 5 – Analyse dans le DCM

Dans l'hypothèse où l'on voudrait créer des bases fluorescentes de l'ADN/ARN, il faut que ces molécules aient un NH libre en position 9, de manière à pouvoir les rendre plus polaires et probablement solubles dans l'eau. Il faudra alors vérifier que les propriétés de fluorescence sont conservées dans l'eau avant de pouvoir éventuellement les utiliser dans un milieu biologique.

3. Vers des bases fluorescentes de l'ADN/ARN : synthèse de nouvelles molécules

Si l'on veut avoir des molécules avec un N9-H libre, il faut auparavant déprotéger cette position. Cependant, le groupement benzyle ne peut pas être enlevé sans réduire la double liaison. C'est pourquoi nous avons synthétisé des analogues possédant un groupement protecteur différent. Nous avons naturellement pensé au groupement THP, facile à introduire et qui se déprotège en milieu acide, conditions compatibles avec la double liaison éthylénique. Les composés **22a-c** ont alors été obtenus en 4 étapes à partir de la 6-chloropurine (Schéma 39). Après protection de la purine par le groupement THP, la purine **16** a subi une réaction d'alcénylation directe dans les conditions développées au laboratoire, suivie d'une amination dans les conditions de Buchwald.⁶¹ Finalement, les molécules **21a-c** ont été facilement déprotégées en présence d'acide trifluoroacétique.⁶²

⁶² Čapek, P. ; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8001.

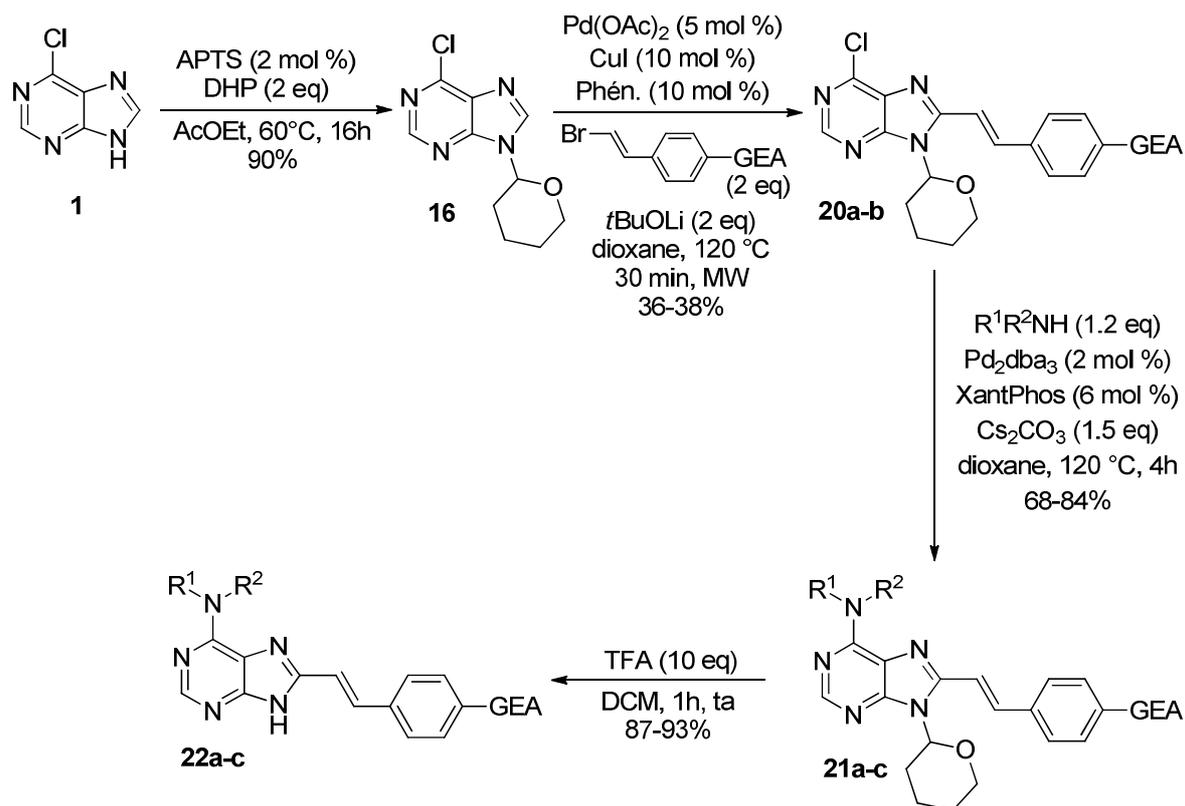


Schéma 39

On peut remarquer que sur ce substrat, des rendements plus faibles ont été obtenus pour la réaction d'alcénylation directe ; ce qui montre l'influence que peuvent avoir les groupements en position 9 sur la réactivité du proton en position 8. Cette différence de réactivité entre les purines protégées par un groupement benzyle ou THP pourrait s'expliquer par la coordination de l'oxygène du groupement THP au cuivre, jouant ainsi un rôle dans la stabilisation d'un complexe organocuvré.

Ces molécules ont alors fait l'objet d'études spectroscopiques plus approfondies puisqu'elles ont été analysées dans des solvants de polarité différente : toluène, dichlorométhane, méthanol, DMSO, eau (cf. partie expérimentale). Toutes les grandeurs caractéristiques obtenues par analyse dans le dichlorométhane sont résumées dans le Tableau 6.

Généralement, plus une molécule est polaire, moins la fluorescence est intense. Ici, nous pouvons constater que la présence du NH libre a peu d'influence sur les grandeurs caractéristiques et que les rendements quantiques restent élevés.⁶³

⁶³ Valeur, B. *Invitation à la fluorescence moléculaire*, De Boeck, 2004.

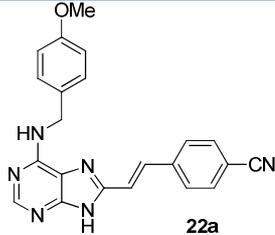
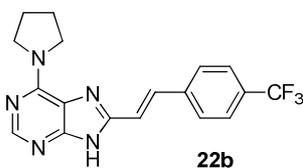
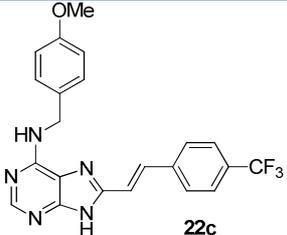
Composé			
ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	19300	14100	15300
ϕ_F	0,93	0,71	0,74
δ (cm ⁻¹)	4741	5282	5770

Tableau 6 – Analyse dans le DCM

La fluorosolvatochromie est la capacité d'une substance chimique à changer de couleur d'émission de fluorescence en fonction de la polarité du solvant. Ce phénomène a été étudié dans cinq solvants différents dont l'eau et nous pouvons remarquer que l'intensité de fluorescence diminue avec la polarité du solvant (Figure 17). Si les courbes sont normalisées, alors le déplacement bathochrome des longueurs d'onde est bien distinct.

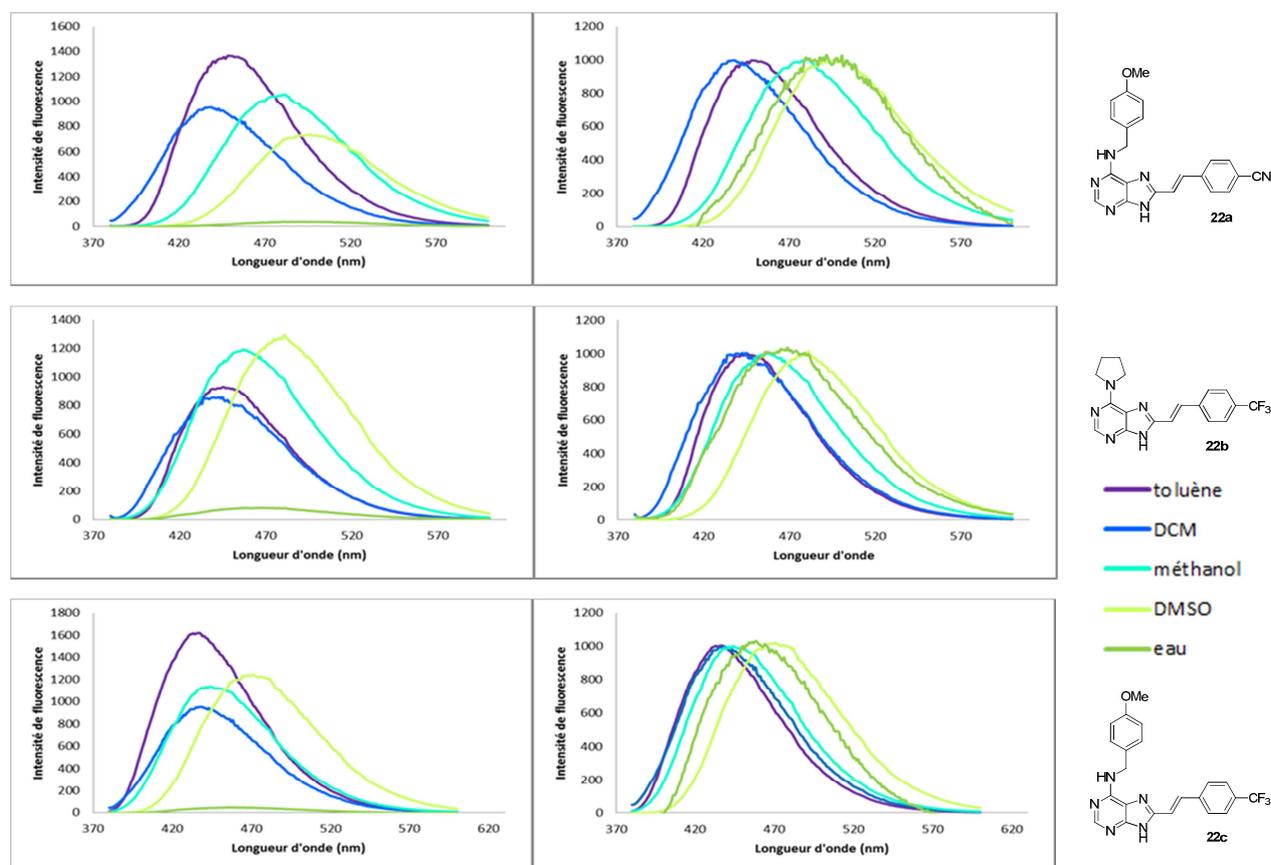


Figure 17

Ces observations peuvent s'illustrer par la photographie du fluorophore **22a** dans 4 solvants (Figure 18).

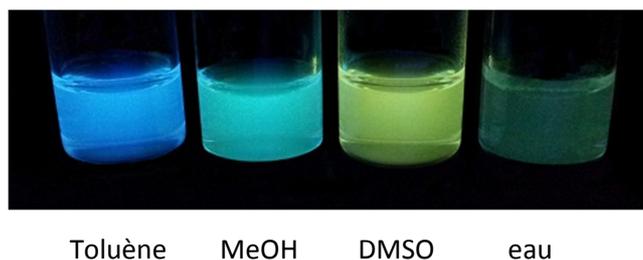


Figure 18

L'analyse approfondie des produits **22a-c** dans l'eau a permis de collecter les données suivantes, qui sont comparées avec la molécule DAPI, largement utilisé en microscopie de fluorescence (Tableau 7). Le DAPI ou 4',6'-diamidino-2-phénylindole est une molécule fluorescente capable de se lier fortement aux régions riches en adénine (A) et thymine (T) de l'ADN. Lorsque le DAPI absorbe la lumière UV (350 nm), il émet une fluorescence bleue brillante (450-490 nm), ce qui permet de détecter et quantifier l'ADN grâce à un microscope à fluorescence. Par contre, le DAPI ne fluoresce que lorsqu'il est en contact avec l'ADN.

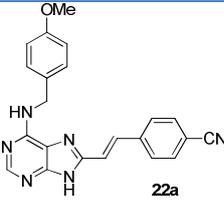
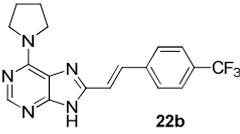
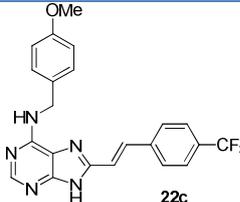
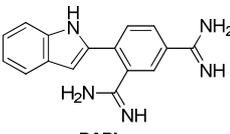
Composé				
ϵ (USI)	6400	11800	12500	-
ϕ_F	0,02	0,07	0,03	0,02
λ_{abs}	337	354	353	341
$\lambda_{ém}$	491	479	463	496
δ (cm ⁻¹)	9307	7372	6730	9164

Tableau 7 – Analyse dans l'eau

Comme nous pouvions le prévoir, les rendements quantiques sont plus faibles dans l'eau –solvant très polaire– mais néanmoins suffisants pour que la détection soit possible. Par contre, les déplacements de Stokes sont plus importants que dans les solvants organiques, ce qui faciliterait la détection.

⁶⁴ Cosa, G.; Focsaneanu, K.S.; McLean, J.R.N.; McNamee, J.P.; Scaiano, J.C. *Photochem. Photobiol.* **2001**, 73, 585.

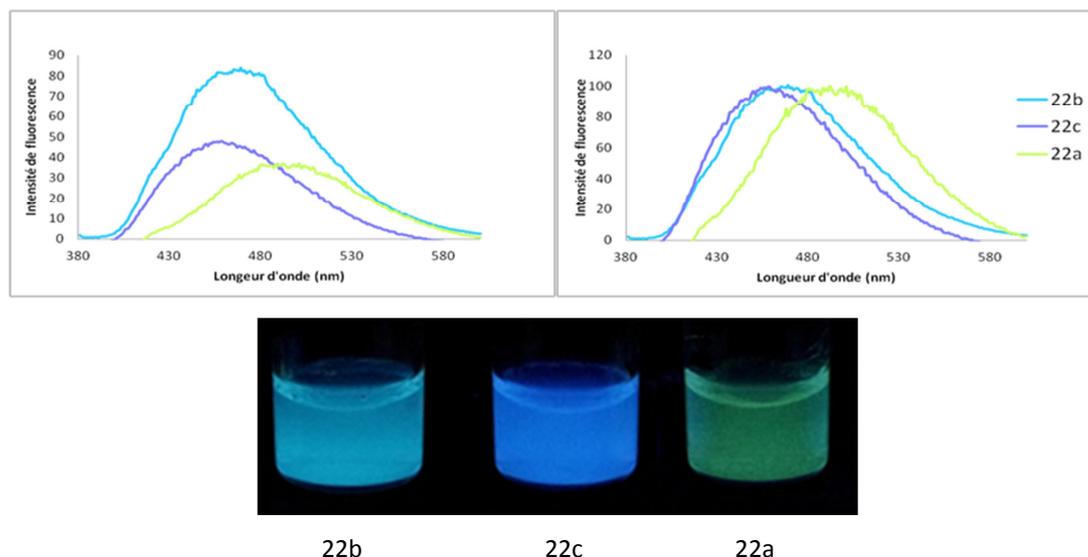


Figure 19 – Analyse des composés 22a-c dans l'eau

Ces trois produits **22a-c** sont prometteurs puisqu'ils ont des caractéristiques similaires au DAPI. Or le DAPI ne fluoresce que dans l'ADN, soit à l'abri de tout solvant polaire. Sachant que l'intensité de fluorescence d'un chromophore varie en fonction de la polarité du solvant et que nos molécules sont fluorescentes dans un solvant très polaire, il est raisonnable de penser qu'elles peuvent fluorescer dans un milieu apolaire, soit dans l'ADN ou l'ARN. Mais à ce stade, il faudrait incorporer un sucre sur la position 9 afin de créer des analogues de nucléosides et étudier leurs propriétés spectroscopiques dans l'eau. Si les propriétés de fluorescence sont conservées, alors leur incorporation dans un oligonucléotide permettrait de déterminer s'il est possible de marquer l'ADN/ARN avec ces molécules (Schéma 40).

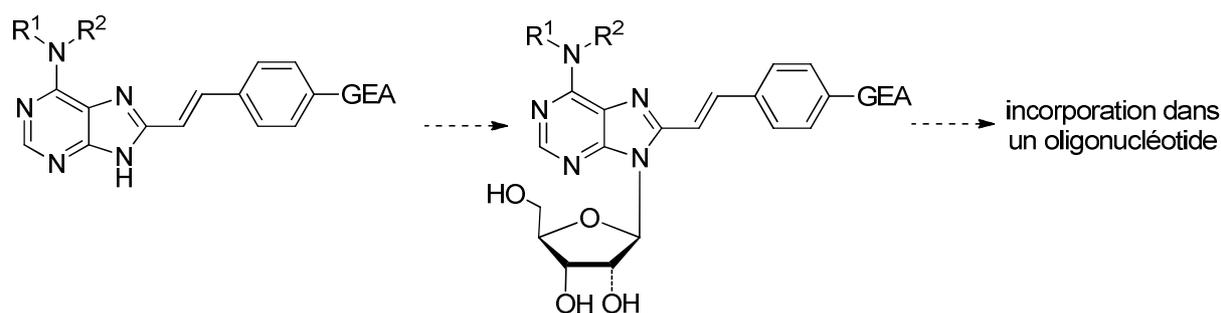


Schéma 40

En théorie, la fluorescence sera plus faible pour un brin non-apparié. En effet, dans le cas d'une structure double brin, la conformation est plus rigide et le nucléoside est à l'abri du milieu biologique, favorisant la fluorescence. Cependant, plusieurs limitations peuvent apparaître :

- il sera plus compliqué mais néanmoins possible pour une amine tertiaire de s'apparier avec un brin complémentaire. Dans un tel cas, la molécule pointe vers l'extérieur du brin et n'est donc plus « protégée ». Par conséquent, il serait plus judicieux de privilégier une amine primaire ou secondaire afin de favoriser la détection de l'ADN/ARN par fluorescence.

- il faut éviter tout risque d'autofluorescence (émission naturelle de lumière de structures biologiques présentes dans les cellules) afin d'avoir une image plus nette. Pour cela, il faudrait avoir un déplacement des longueurs d'onde d'émission plus bathochrome, ce qui serait possible en augmentant la délocalisation des électrons dans le composé mais le risque est que la molécule soit trop grosse pour rentrer dans la structure double brin.

VII. Conclusion

Nous avons pu mettre au point une méthode rapide et efficace pour l'alcénylation directe du noyau purine par une co-catalyse Cu/Pd. Elle est régiosélective, tolère divers groupements fonctionnels et est compatible avec d'autres hétérocycles. Toutefois, la réaction n'est pas stéréosélective avec des bromostyrènes de configuration (*Z*). Une étude mécanistique a permis d'émettre l'hypothèse que l'étape de déprotonation du proton en position 8 s'effectue par une métallation/déprotonation non concertée. Néanmoins, par manque de temps, cette étude n'est pas complète. De fait, il serait intéressant d'effectuer des calculs DFT pour chaque état de transition possible et de déterminer ainsi celui qui nécessite le moins d'énergie et qui est donc le plus favorable.

Par ailleurs, cette méthodologie nous a permis de synthétiser une nouvelle famille de purines *push-pull*, dont trois molécules ont des propriétés de fluorescence intéressantes et pourraient éventuellement être utilisées comme bases fluorescentes de l'ADN/ARN.

Alcynylation directe : couplage entre le noyau purine et des bromures d'alcynes

Les alcynes constituent un groupe fonctionnel plein de ressources pour la synthèse organique puisqu'ils peuvent servir pour des réactions d'addition sur des dérivés carbonylés, des cycloadditions ou des réactions de couplage. Il est donc utile de développer de nouvelles méthodes pour accéder à des composés acétyléniques.

Depuis 2009, la réaction d'alcynylation directe s'est fortement développée.^{12c,65} En effet, elle présente une alternative à la réaction de Sonogashira⁶⁶ pour créer une liaison C-C entre un carbone hybridé sp^2 et un carbone hybridé sp (Schéma 41). Ce ne sont plus des acétylénures nucléophiles (obtenus par déprotonation de l'alcyne vrai) qui sont utilisés mais des acétylènes électrophiles (halogénures d'alcynes, alcynyliodoniums hypervalents, sulfonylacétylènes).

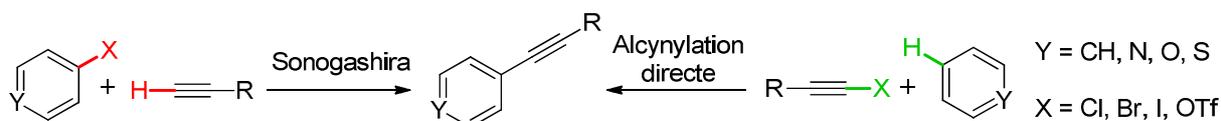


Schéma 41

Néanmoins, les alcynes vrais et les halogénures d'aryles sont des composés très réactifs qui se dimérisent facilement en présence de métaux, selon le couplage de Glaser.⁶⁷ C'est un problème qu'il nous faudra donc essayer de contourner.

⁶⁵ a) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096. b) Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165.

⁶⁶ Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

⁶⁷ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

I. Littérature

La première méthode d'alcynylation directe d'un noyau aromatique a été rapportée par Yamaguchi en 2002 (Schéma 42).⁶⁸ Il s'agit d'une catalyse au gallium permettant l'introduction régiosélective d'un éthynylsilane en position *ortho* de divers phénols. Le même groupe a ensuite repris cette méthode pour l'alcynylation directe de N-benzylanilines.⁶⁹

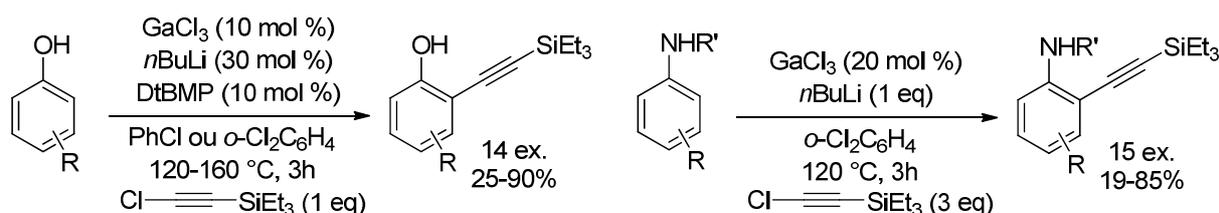


Schéma 42

Tout comme pour l'alcénylation directe, nous allons nous concentrer sur les réactions d'alcynylation directe catalysées par le cuivre ou le palladium. Toutefois, il existe des méthodes employant l'aluminium,⁷⁰ le nickel⁷¹ ou l'or.⁷² De plus, seules les réactions utilisant des bromures d'alcynes seront abordées bien qu'il existe d'autres partenaires de couplage :

- Waser a fréquemment utilisé des réactifs iodés hypervalents pour l'alcynylation directe d'hétérocycles par catalyse à l'or,⁷² et plus récemment au palladium.⁷³ Cette dernière méthode, permettant l'alcynylation régiosélective en position C2 d'indoles, a l'avantage de s'effectuer sans atmosphère inerte et à température ambiante (Schéma 43). Par contre, seuls des silylalcynes ont été introduits.

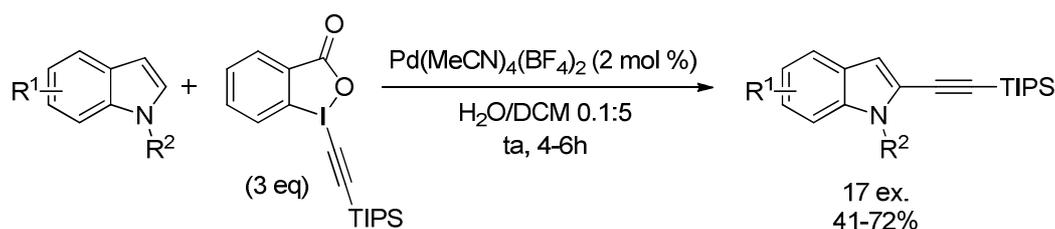


Schéma 43

⁶⁸ Kobayashi, K.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528.

⁶⁹ Amemiya, R.; Fujii, A.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4333.

⁷⁰ Trofimov, B. A.; Stepanova, Z. V.; Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. b. I.; Ushakov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513.

⁷¹ Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156.

⁷² a) Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346. b) Brand, J. P.; Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.

⁷³ Tolnai, G. L.; Ganss S.; Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112.

- le couplage entre des *gem*-dihalogénés et des azoles diversement substitués peut conduire aux produits alcynylés désirés par déshydrohalogénéation (Schéma 44). Au laboratoire, la réaction a été développée avec des *gem*-dibromés par catalyse par le cuivre.⁷⁴ Quelque temps plus tard, des *gem*-dichlorés ont été utilisés mais à l'aide d'une catalyse par le palladium.⁷⁵ Dans les deux cas, une base forte est nécessaire.

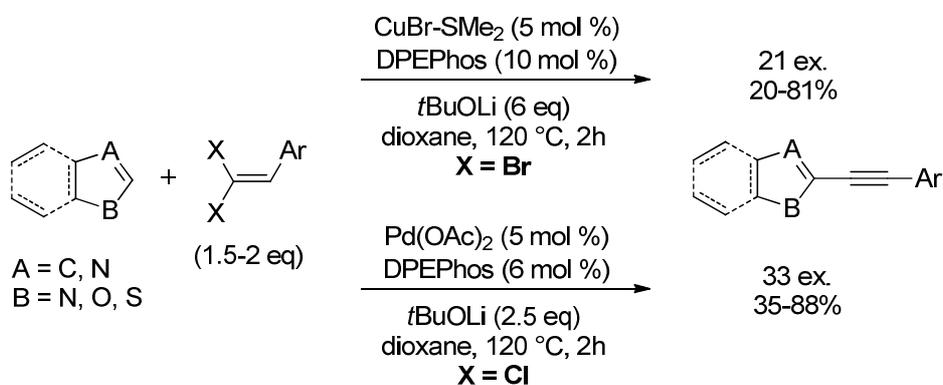


Schéma 44

1. Catalyse au cuivre

Des travaux d'alcynylation directe ont été effectués au laboratoire sur le 5-phényloxazole (Schéma 45).⁷⁶ Cette catalyse au cuivre est efficace, rapide et peut être appliquée à d'autres hétérocyces, notamment à la purine **2**. C'est actuellement le seul exemple d'alcynylation directe du noyau purine rapporté dans la littérature.

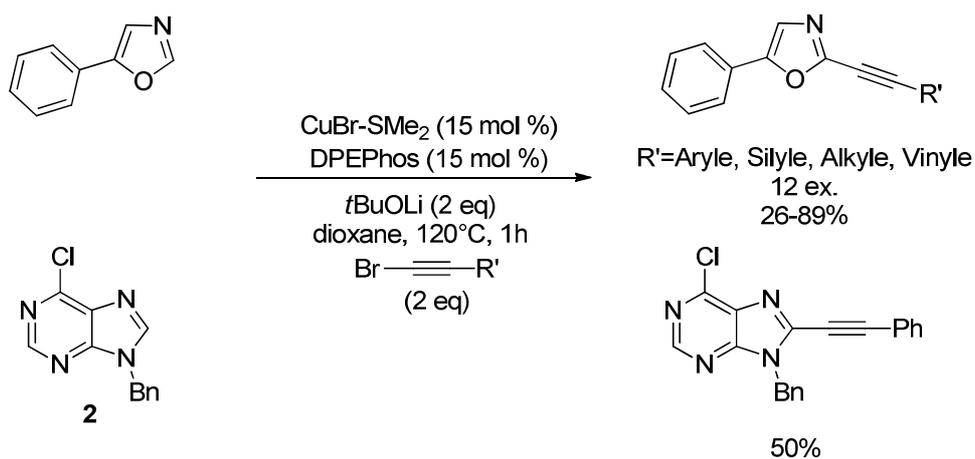


Schéma 45

⁷⁴ Pacheco Berciano, B.; Lebrequier, S.; Besselièvre, F.; Piguel, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4038.

⁷⁵ Ackermann, L.; Kornhaass, C.; Zhu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1824.

⁷⁶ Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553.

Miura a montré qu'en présence d'un catalyseur au cuivre, il était possible d'introduire des alcynes substitués par des groupements aryle, alcényle, alkyle ou silyle sur des 1,3,4-oxadiazoles (Schéma 46).⁷⁷ Cette méthode est rapide et a lieu à température ambiante. En revanche, un large excès de base forte (*t*BuOLi) est nécessaire.

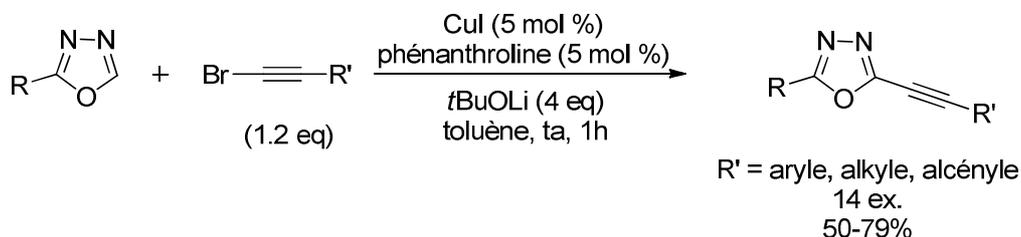


Schéma 46

2. Catalyse au palladium

Gevorgyan a décrit une méthode pallado-catalysée qui permet l'introduction d'alcynes diversement substitués (alkyles, aryles ou silyles) sur des hétérocycles azotés riches en électrons (Schéma 47).⁷⁸

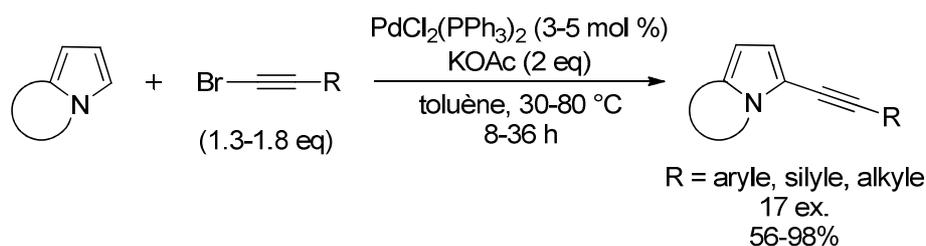


Schéma 47

Wang a montré qu'il était possible d'alcynyler sélectivement des indoles en position 3 avec des alcynes substitués par des groupements aryles ou vinyles (Schéma 48).⁷⁹ Néanmoins, aucun alcyne possédant un groupement électroattracteur sur le noyau benzénique n'a été couplé.

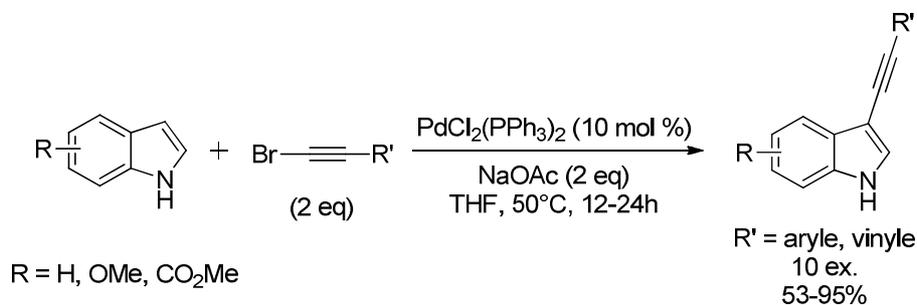


Schéma 48

⁷⁷ Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764.

⁷⁸ Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742.

⁷⁹ Gu, Y.; Wang, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763.

En 2010, Chang a proposé une méthode efficace d'alcynylation directe catalysée par le palladium (Schéma 49).⁸⁰ Divers azoles ont été fonctionnalisés par réaction avec des 1-bromoalcyne avec de bons rendements. La réaction peut aussi être appliquée à des oxazolines chirales, ligands utilisés en synthèse asymétrique.⁸¹ Toutefois, un léger excès d'hétérocycle est nécessaire.

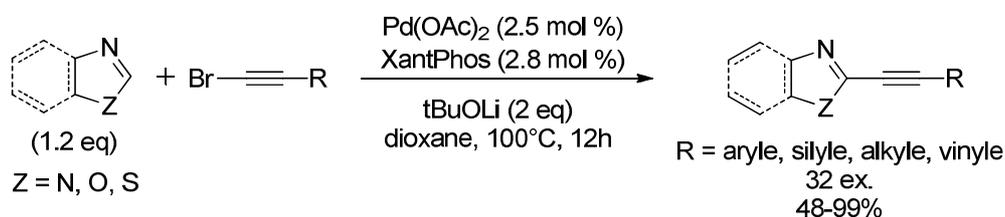


Schéma 49

Chatani a rapporté deux méthodes pallado-catalysées pour l'alcynylation de noyaux benzéniques (Schéma 50).⁸² La présence d'un groupement directeur (acétamide, quinoline) favorise la réaction en position ortho. Cependant, seuls des alcyne silylés ont été étudiés dans cette réaction.

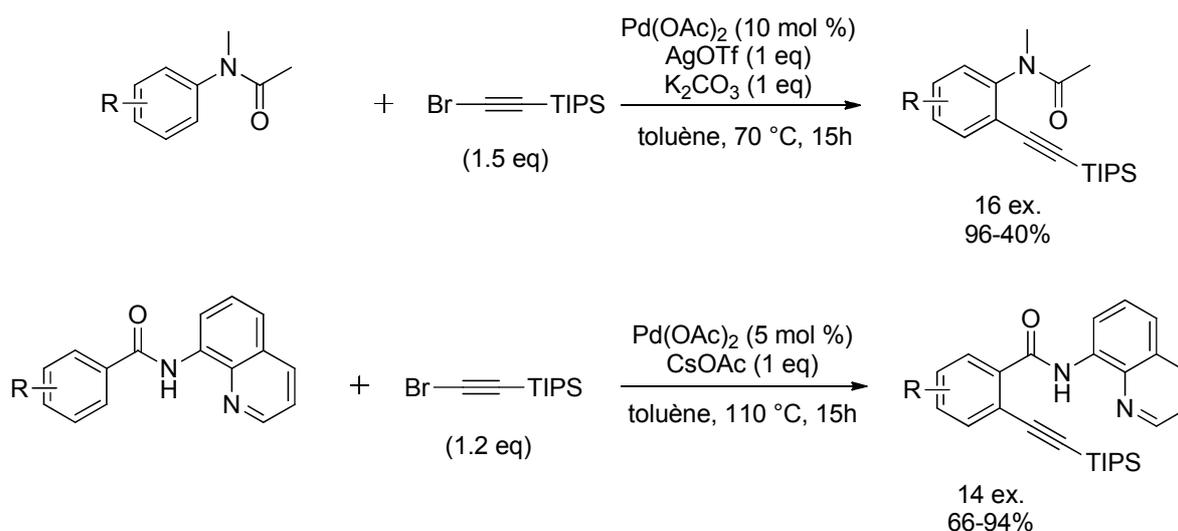


Schéma 50

⁸⁰ Kim, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868.

⁸¹ Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137.

⁸² a) Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250. b) Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 354.

II. Mise au point des conditions réactionnelles

Tout comme pour l'alcénylation directe, nous avons souhaité privilégier la mise au point d'une méthode catalysée par le cuivre. Avant de commencer cette optimisation, il fallait synthétiser le partenaire de couplage, soit le bromure de phénylacétylène. La réaction s'effectue par halogénéation du phénylacétylène, à l'aide de N-bromosuccinimide et de nitrate d'argent (Schéma 51).⁸³

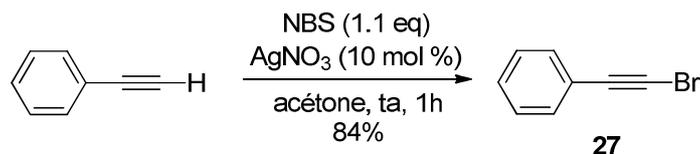
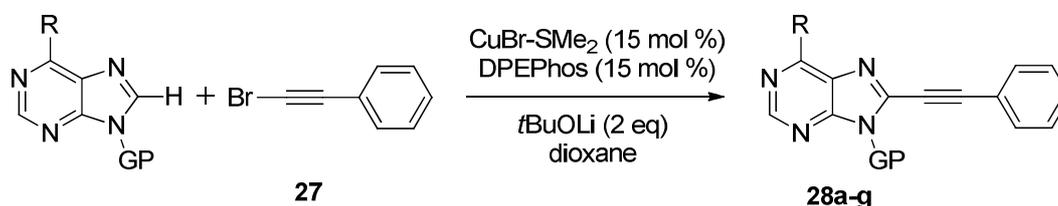


Schéma 51

En premier lieu, les conditions de réaction développées au laboratoire sur le noyau oxazole (CuBr-SMe₂, DPEPhos et *t*BuOLi dans le dioxane à 120 °C) ont été testées sur des purines substituées différemment sur les positions 6 et 9 afin de choisir le substrat le plus approprié (Tableau 8). Pour chaque substrat, le rendement corrigé (rapport rendement/conversion) a été calculé car il permet de mieux discerner les bons candidats pour cette réaction.



Ligne	C6 / N9 (n°)	Conditions	Conv. (%)	Rdt (%)	Rdt corrigé (%)
1	Cl / H (1)	120 °C, 1h	-	0	0
2	Cl / PMB (23)	120 °C, 1h	73	38	52
3	Cl / PMB (23)	80 °C, 1h	45	29	64
4	Cl / Bn (2)	120 °C, 1h	71	42	59
5	Cl / THP (16)	120 °C, 1h	62	12	19
6	Cl / All (24)	120 °C, 1h	87	44	51
7	Cl / 2-benzylpyridine (25)	120 °C, 1h	47	24	51
8	SPh / THP (26)	120 °C, 1h	46	37	80
9	SBn / Bn (4)	120 °C, 1h	86	40	47

Tableau 8

⁸³ Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 727.

Nous pouvons constater que les rendements varient de 0 à 44% en fonction des groupements protecteurs. La présence de groupements protecteurs contenant un hétéroatome qui pourrait orienter la réaction en position 8 tels que le THP (Tableau 8, Lignes 5 et 8) ou la benzylpyridine (Tableau 8, Ligne 7) ne permet pas d'obtenir des rendements satisfaisants. Deux composés (Tableau 8, Lignes 3 et 8) ont des rendements corrigés encourageants. Dans les deux cas, il est possible de déprotéger la position 9 dans des conditions acides et sans affecter la triple liaison. Au final, il nous a paru plus intéressant d'effectuer l'optimisation avec la purine **23** (Tableau 8, Ligne 3), obtenue en une seule étape à partir de la 6-chloropurine commerciale et dont l'atome de chlore permet une fonctionnalisation ultérieure (couplages métallo-catalysés, S_NAr). Celle-ci a été synthétisée par réaction de Mitsunobu entre la 6-chloropurine et l'alcool 4-méthoxybenzylique en présence de triphénylphosphine et de diisopropyl azodicarboxylate (Schéma 52).³⁰

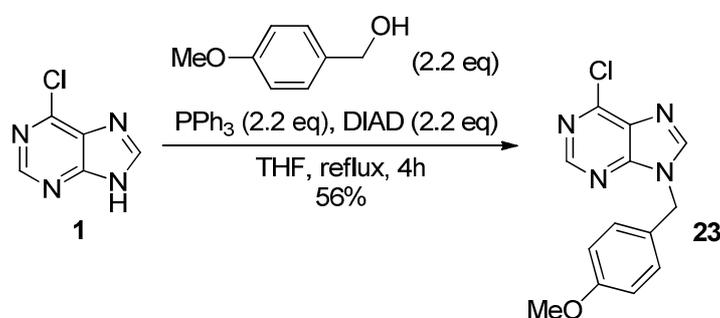


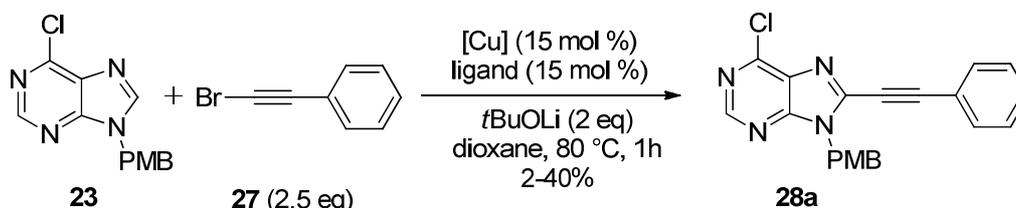
Schéma 52

De plus, les réactions ne sont pas totales, ce qui pourrait être dû soit à la dimérisation de l'alcyne, soit à un temps de chauffage trop court. Or, de manière étonnante, très peu voire aucune trace de dimère d'alcyne n'est observée. Et l'augmentation du temps de réaction de 1h à 16h n'a aucun impact sur le rendement. Ce ne sont donc pas les facteurs limitants ici.

Afin d'optimiser au mieux ces conditions, l'influence de différents paramètres a été étudiée sur la purine **23** grâce à un suivi HPLC.

1. Nature du catalyseur et du ligand

Dans un premier temps, des catalyseurs au cuivre (I) et (II) ont été combinés avec des ligands phosphorés (DPEPhos, XantPhos, XPhos, dppf...), azotés (phénanthroline, BINAM, TMEDA..) ou oxygénés (dpm) (Schéma 53).



[Cu]

CuBr-SMe₂

CuBr

CuI

CuBr₂Cu(OAc)₂Cu(OTf)₂CuSO₄·5H₂O

Ligands

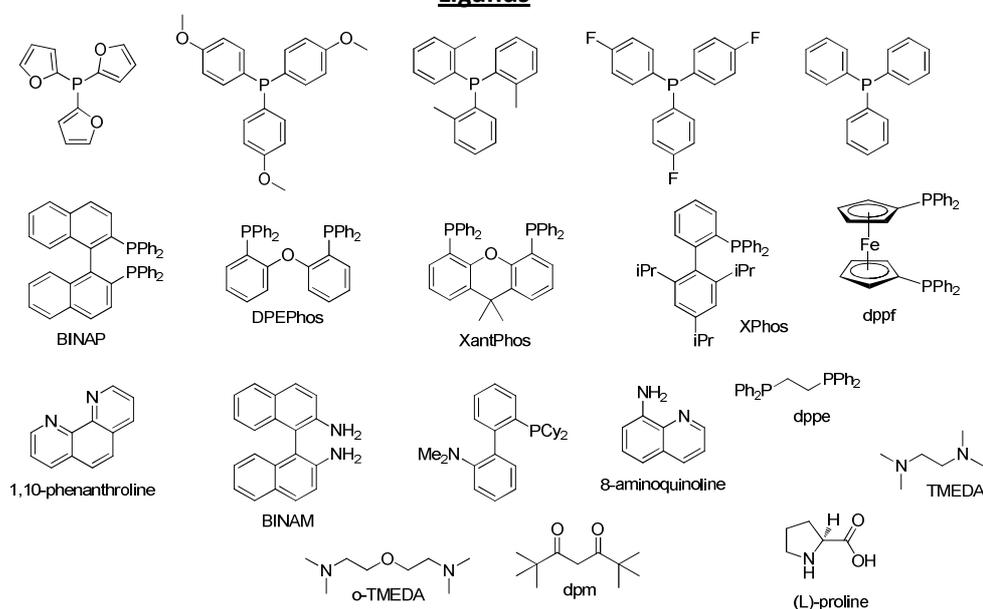


Schéma 53

Même avec plus de 50 essais, il n'a pas été possible de synthétiser la purine **28a** avec un rendement supérieur à celui obtenu précédemment (29%). Dans tous les cas, la réaction n'est pas totale. Les meilleurs résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Nous pouvons constater que ce sont des cuivres (I) et (II) associés à un ligand phosphoré bidentate (sauf pour la TFP) qui donnent les meilleurs rendements (Tableau 9).

Ligne	[Cu]	Ligand	Rdt HPLC (%)
1	CuBr-SMe ₂	BINAP	40
2	CuBr-SMe ₂	DPEPhos	33
3	CuBr	dppf	37
4	CuBr	BINAP	36
5	Cu(OAc) ₂	TFP	40
6	Cu(OAc) ₂	DPEPhos	37
7	Cu(OAc) ₂	dppe	37
8	Cu(OAc) ₂	Xantphos	37

Tableau 9

Face aux résultats moyens obtenus par catalyse au cuivre et étant donné que la plupart des méthodes décrites dans la littérature utilisent une catalyse au palladium, nous avons testé différentes sources de Pd(0) ou Pd(II) associées à huit ligands (Schéma 54). Pourtant, seul le couple Pd(OAc)₂/DPEPhos a permis d'obtenir la purine **28a** avec un rendement très faible de 10%. Le palladium ne semble donc pas être un catalyseur de choix pour cette réaction.

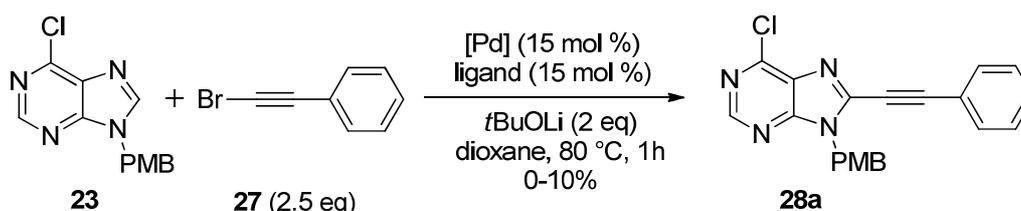
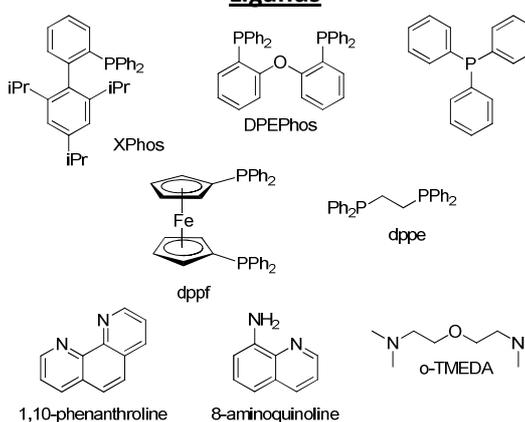
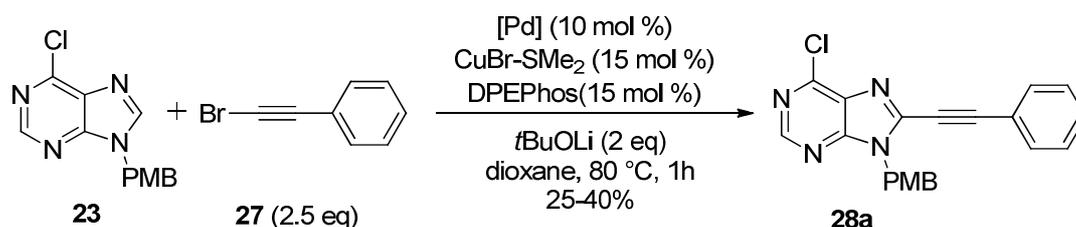
**[Pd]**Pd(OAc)₂Pd₂dba₃Pd(PPh₃)₄PdCl₂(CH₃CN)₂**Ligands**

Schéma 54

Finalement, nous avons étudié l'emploi d'une co-catalyse cuivre/palladium mais là encore, les résultats ont été décevants puisqu'aucune augmentation significative du rendement n'a été obtenue (Tableau 10). En nous appuyant sur les résultats observés pour l'alcénylation directe, une pré-complexation du catalyseur au cuivre et du ligand a été effectuée mais la purine **28a** a été

étonnamment obtenue avec un rendement plus faible que sans la pré-complexation (Tableau 10, Ligne 2).



Ligne	[Pd]	Rdt HPLC (%)
1	Pd ₂ dba ₃	40
2	Pd ₂ dba ₃	25*
3	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	29
4	Pd(acac) ₂	25
5	Pd(OAc) ₂	24

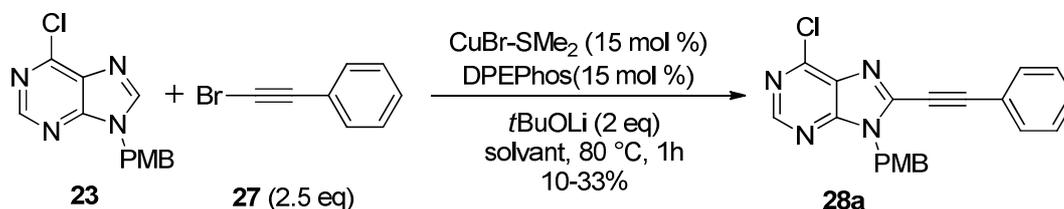
* pré-complexation CuBr-SMe₂/DPEPhos

Tableau 10

Finalement, les différents essais menés dans cette partie ne nous ont pas permis de tirer de réelles conclusions quant au choix du catalyseur ou du ligand. C'est pourquoi nous avons décidé de continuer avec le couple développé précédemment au laboratoire, soit CuBr-SMe₂/DPEPhos.

2. Choix du solvant

Peu de solvants ont été testés pour cette réaction (Tableau 11). Mais nous pouvons constater que les solvants éthers donnent les meilleurs résultats. Il est envisageable de penser que l'atome d'oxygène se comporte comme une base de Lewis en solvantant l'espèce organocuvreuse : les doublets non liants de l'oxygène stabiliseraient le centre réactif du cuivre.



Ligne	Solvant	Rdt HPLC (%)
1	dioxane	33
2	THF	27
3	DMF	10
4	Toluène	6

Tableau 11

3. Choix du partenaire acétylénique

Nous avons souhaité comparer la réactivité de deux halogénures d'acétylène, en utilisant l'iodure de phénylacétylène au lieu du bromure de phénylacétylène. De manière inattendue, ce n'est pas le produit 8-alcynylé que nous avons obtenu mais la 8-iodopurine **29**. De fait, il avait déjà été remarqué que les halogénures d'alcyne pouvaient être une source d'ion halonium.⁸⁴

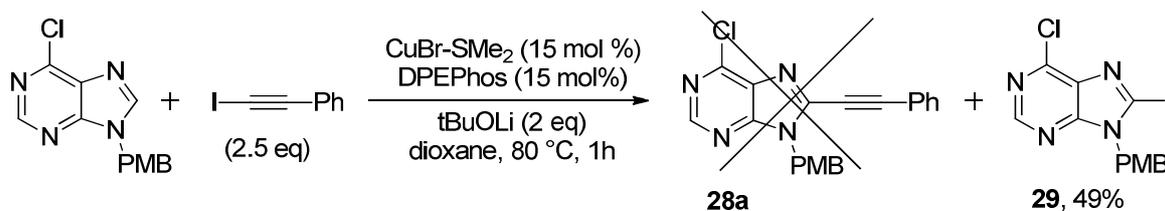


Schéma 55

De plus, les seules méthodes décrites pour l'iodation en position de 8 de la purine sont la réaction de lithiation/iodation⁸⁵ et l'utilisation de N-iodosuccinimide.⁸⁶ Mais ce genre de réaction présente des inconvénients (basse température, temps de réaction très long). C'est pourquoi nous avons décidé de nous y intéresser de plus près en tentant de l'optimiser. Néanmoins, des problèmes de reproductibilité se sont posés et nous ont empêchés de poursuivre l'étude de cette réaction.

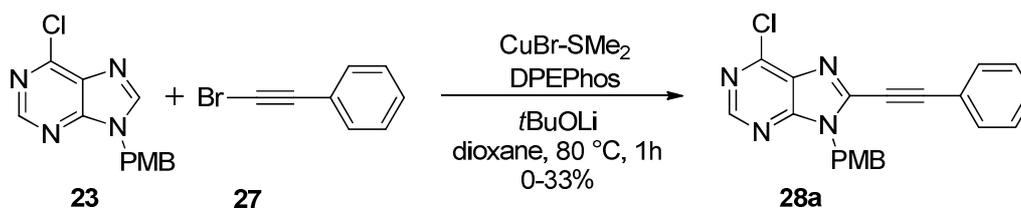
4. Quantités des réactifs

En dernier lieu, nous avons étudié l'influence des quantités de réactifs introduits dans le milieu réactionnel (Tableau 12). Afin d'éviter tout risque de dimérisation de l'alcyne (aussi mineur soit-il), ce dernier a été additionné lentement mais un rendement similaire a été obtenu (Tableau 12, Ligne 2). De plus, l'introduction de plus ou moins de 2 équivalents d'alcyne a été préjudiciable à la réaction (Tableau 12, Lignes 7-8). L'utilisation d'une base faible telle que Cs₂CO₃ n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité (Tableau 12, Ligne 3). Par ailleurs, comme la réaction n'est pas totale, nous avons pensé qu'un deuxième ajout de l'ensemble des réactifs ou seulement du couple CuBr-SMe₂/DPEPhos au bout de 30 min de réaction serait favorable à la réaction, mais cela n'a pas été le cas (Tableau 12, Ligne 4-5). Le rapport entre catalyseur/ligand a été modifié mais cela n'a pas suffi à optimiser le rendement (Tableau 12, Lignes 9-11).

⁸⁴ a) Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5163. b) Trofimov, A.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13538.

⁸⁵ Nolsøe, J. M. J.; Gundersen, L.-L.; Rise F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4303.

⁸⁶ Guthman, H.; Könnemann, M.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 632.



Ligne	[Cu] (mol %)	Ligd (mol %)	Alcyne (éq)	Base (éq)	Rdt HPLC (%)
1	15	15	2	2	33
2	15	15	2	2	30 ^a
3	15	15	2	2	0 ^b
4	2x15	2x15	2	2	20
5	2x15	2x15	2x2	2x2	22
6	15	15	2	5	35
7	15	15	1.2	2	13
8	15	15	10	2	18
9	10	20	2	2	11
10	20	10	2	2	21
11	100	15	2	2	14

^a addition lente de l'alkyne (1h)

^b base = Cs₂CO₃

Tableau 12

III. Diversification

Malgré ces résultats d'optimisation peu concluants, nous avons souhaité étudier la réactivité d'autres substrats et alcynes. Pour cela, il fallait préalablement synthétiser les partenaires acétyléniques dont les alcynes vrais ne sont pas commerciaux. A partir de la dibromooléfine obtenue par la procédure de Ramirez,³⁴ il est possible d'obtenir la liaison éthylénique par déshydrobromation en présence de DBU dans le DMSO (Schéma 56).⁸⁷

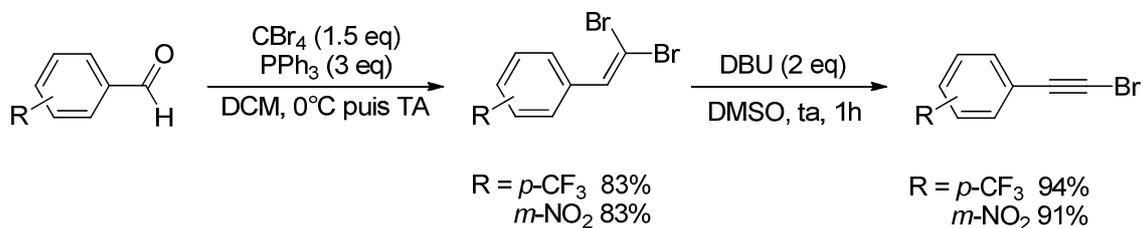
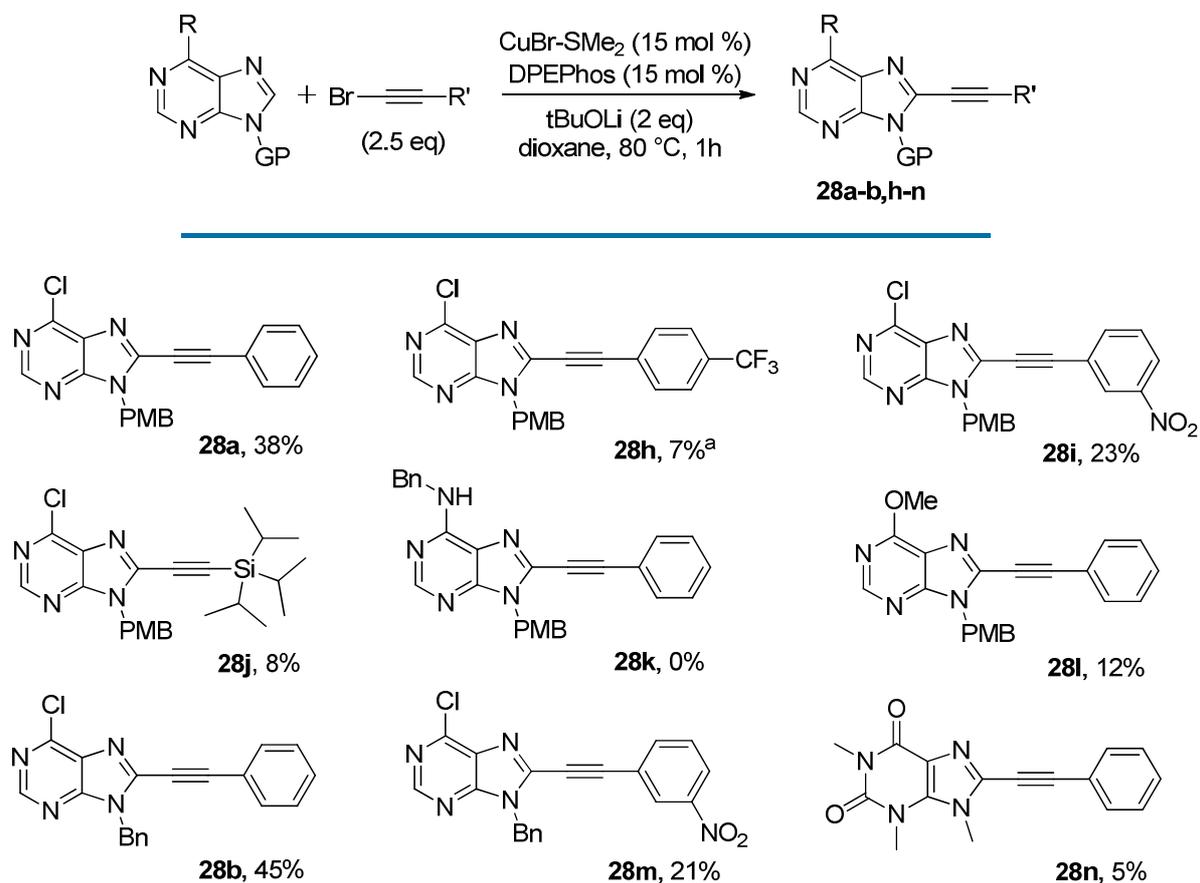


Schéma 56

Les résultats de l'exemplification sont présentés ci-dessous (Schéma 57). La présence de groupements électroattracteurs (**28h-i**) sur le noyau benzénique de l'alkyne ou de groupements

⁸⁷ Ratovelomanana, V.; Rollin, Y.; Gébéhéne, C.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4777.

électrodonneurs tels qu'une amine (**28k**) ou un éther (**28l**) en position 6 de la purine **23** conduit à des rendements faibles. De plus, l'utilisation du bromure d'alcyne protégé par un TIPS, groupement qui peut être aisément clivé par traitement avec du TBAF, n'a pas permis d'obtenir la purine 8-alcynylée (**28j**) avec un bon rendement. D'autres noyaux tels que la N-benzylpurine (**28b,m**) ou la caféine (**28n**) sont peu réactifs quand ils sont soumis à ces conditions réactionnelles.



^a rendement par RMN

Schéma 57

IV. Mécanisme

En nous basant sur le mécanisme proposé pour le noyau oxazole et sur les observations décrites pour le mécanisme d'alcénylation directe, nous suggérons que la réaction se déroule comme suit (Schéma 58). Le cycle débute par la formation du complexe cuivré **I** qui se coordine à la purine **23** pour former l'intermédiaire **II**. Après déprotonation par *t*BuOLi et réarrangement de la molécule par transmétallation Cu/Li, la 8-cupropurine **III** est obtenue. L'addition oxydante du bromure de phénylacétylène conduit probablement au complexe de cuivre(III) **IV**.⁸⁸ Finalement, l'élimination réductrice permet la formation de la 8-alcynylpurine **28a** et régénère le bromure de cuivre **I**.

En outre, l'utilisation du cuivre CuBr-SMe₂ présente deux avantages liés à la présence du diméthylsulfure. D'un côté, ce dernier rend plus soluble le catalyseur ; d'un autre côté, il le stabilise, rendant son oxydation en Cu (III) plus difficile.

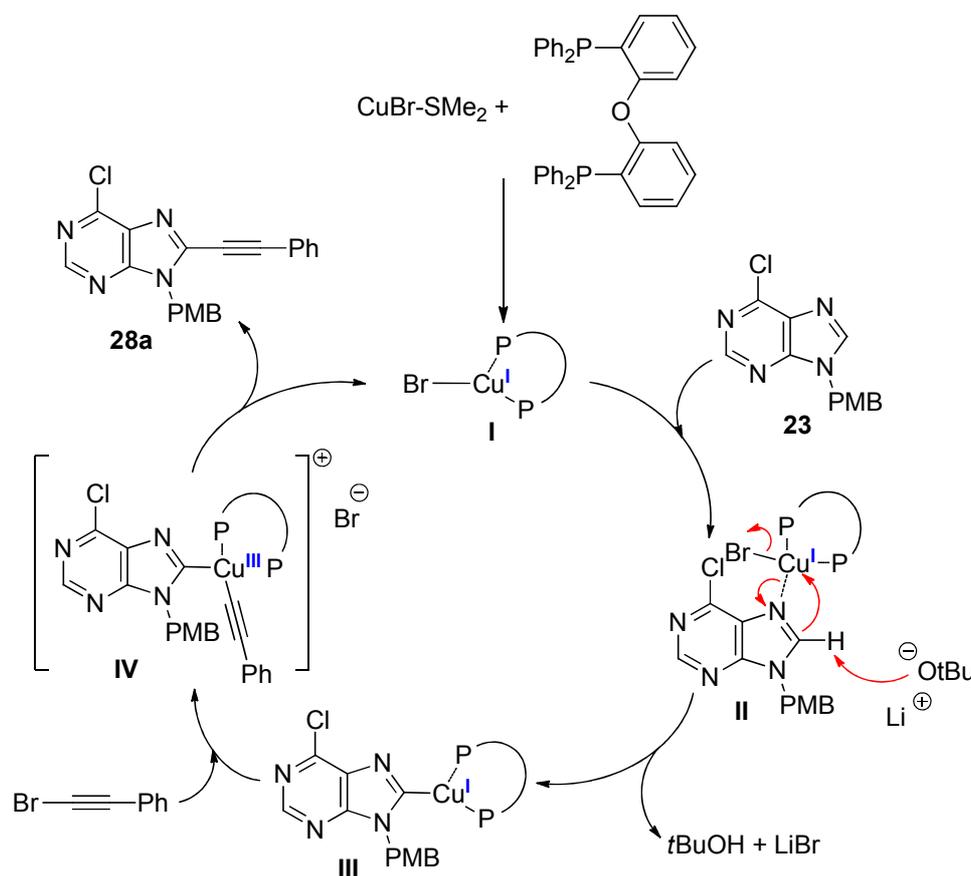


Schéma 58

⁸⁸ Mécanismes impliquant un intermédiaire Cu(III) : a) Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190. b) Zhang, S.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics*, **2007**, *26*, 4546. c) Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203. d) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172. e) Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78. f) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.

V. Conclusion

En dépit de tous nos efforts, nous ne sommes pas parvenus à mettre au point une méthode efficace pour l'alcynylation directe de purines par couplage avec des bromures d'alcyne. De nombreuses expériences ont été menées pour tenter de comprendre l'influence de chaque réactif. A ce stade, nous n'arrivons toujours pas à expliquer pourquoi cette réaction n'est pas totale. De fait, la réaction semble s'arrêter et par conséquent, les rendements obtenus ne sont pas bons. Malgré tout, nous avons tenté d'exemplifier la réaction mais les résultats obtenus sont peu probants. Finalement, face à cet échec d'optimisation, nous avons décidé d'abandonner le développement de cette méthodologie.

Alcynylation directe : couplage oxydant entre le noyau purine et des alcynes vrais

Le couplage oxydant, qui correspond à la fonctionnalisation de deux liaisons C-H pour former une nouvelle liaison C-C, est un domaine en plein essor car il représente une alternative à la réaction d'alcynylation directe décrite précédemment dans ce chapitre.¹³ Dans ce cas, le partenaire de couplage n'est plus un bromure d'alcyne mais un alcyne vrai (Schéma 59). Ce couplage entre deux espèces non pré-fonctionnalisées s'effectue généralement en présence d'un système catalytique, d'un oxydant et souvent d'un additif.

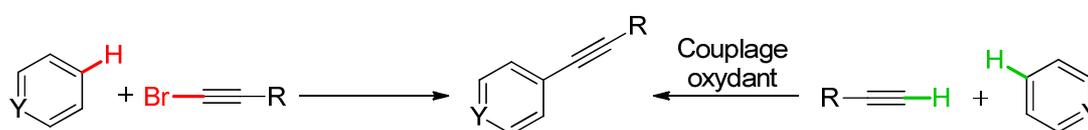


Schéma 59

I. Littérature

Le premier exemple d'alcynylation directe par couplage oxydant a été décrit par Yasutake en 2001.⁸⁹ Il s'agit d'une réaction entre un groupement aryle, préalablement complexé à l'or, avec le phénylacétylène avec de très bons rendements.

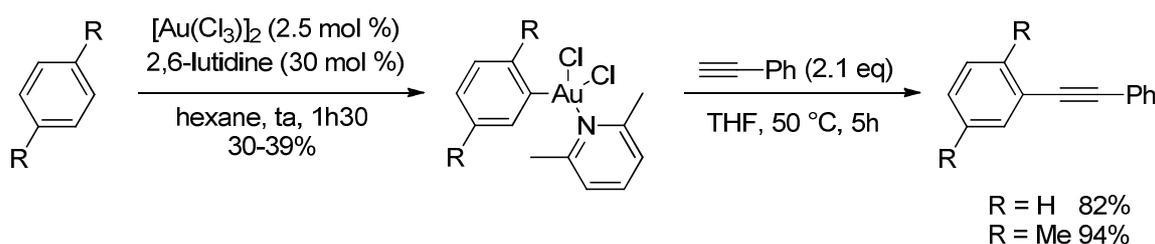


Schéma 60

Toutefois, la plupart des articles publiés sur ce sujet utilisent des catalyseurs au palladium ou au cuivre (voir ci-dessous) mais le nickel⁹⁰, le fer⁹¹ ou l'or⁹² ont déjà été employés.

⁸⁹ Fuchita, Y.; Utsunomiya, Y.; Yasutake, M. *J. Chem. Soc., Dalton, Trans.* **2001**, 2330.

⁹⁰ Matsuyama, N.; Kitahara, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2358.

⁹¹ Patil, S. S.; Jadhav, R. P.; Patil, S. V.; Bobade, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5617.

1. Etat de l'art sur le noyau purine

Actuellement, il n'existe aucune méthode permettant l'introduction d'alcynes sur le noyau purine par couplage oxydant. Seules des méthodes d'(hétéro)arylation et d'alcénylation directes ou de cyclisation intramoléculaire ont été publiées.

You a été le premier à décrire une réaction de couplage oxydant sur le motif purine (Schéma 61).⁹³ Des xanthines diversement substituées ont été couplées à des thiophènes et des furanes par catalyse au palladium et en utilisant l'acétate de cuivre (II) comme oxydant. Ces conditions peuvent également être appliquées à d'autres hétérocycles tels que des *N*-oxyde pyridines, des imidazoles et des oxazoles.

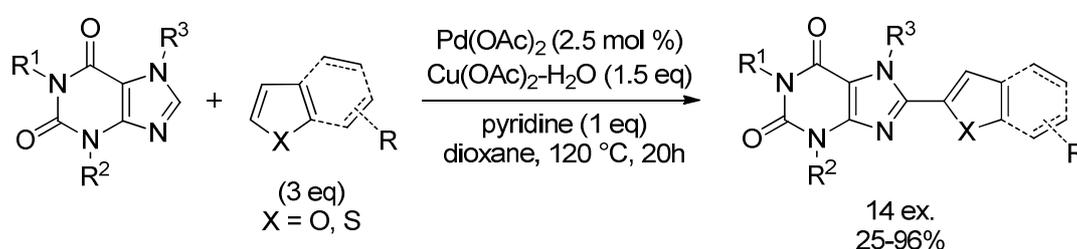


Schéma 61

Ces travaux ont ensuite été repris puisque des xanthines, des 6-aminopurines et des indolizines ont été alcénylées dans les mêmes conditions avec de bons rendements (Schéma 62).^{57d} Dans ce cas, l'ajout d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre permet l'obtention de meilleurs résultats.

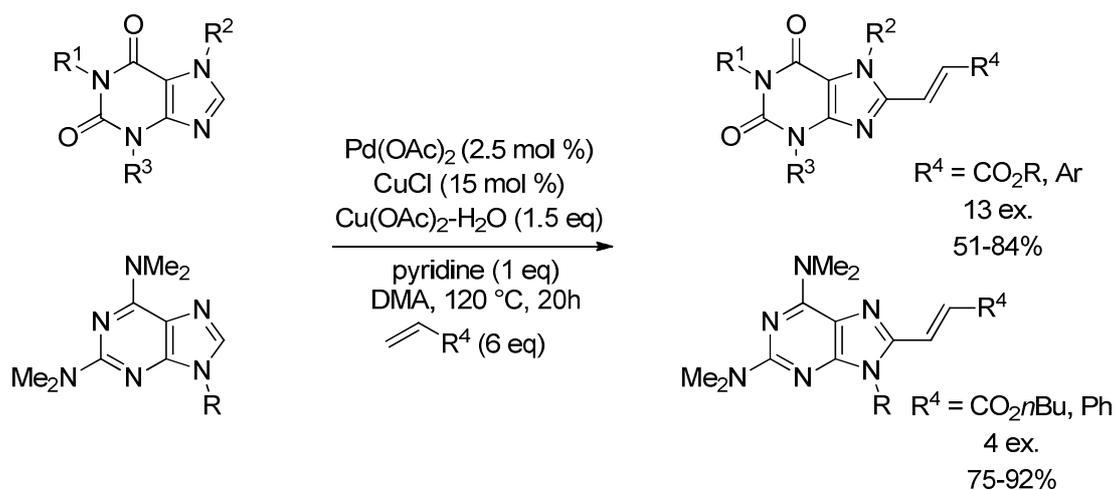


Schéma 62

⁹² Haro, T.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 1512.

⁹³ Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1822.

Beifuss a rapporté une méthode efficace pour la C8-arylation de xanthines *N*-substituées (Schéma 63).⁹⁴ Toutefois, seuls des aryles substitués par des groupements électrodonneurs ou des halogènes ont été utilisés. La réaction s'effectue en présence de palladium (II), de carbonate d'argent en tant qu'oxydant et d'acide pivalique ; et un très large excès d'aryle est nécessaire.

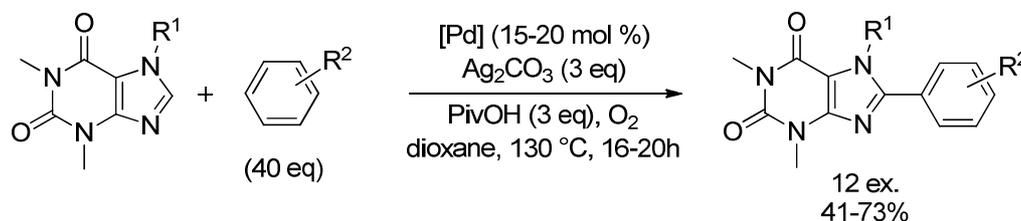


Schéma 63

Guo a proposé une nouvelle voie de synthèse de *N*-hétérocycles par cyclisation intramoléculaire *via* une double activation de liaisons C-H.⁹⁵ La réaction a lieu en présence d'acétate de palladium, d'acétate d'argent (oxydant) dans l'acide acétique (Schéma 64).

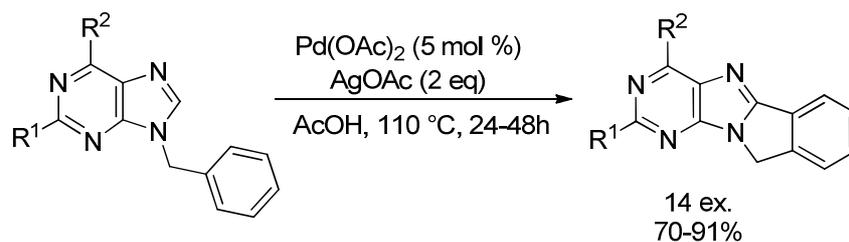


Schéma 64

De plus, nous avons remarqué qu'un article antérieur du même groupe présente la formation d'un autre produit dans des conditions similaires à celles décrites précédemment.⁹⁶ Plus précisément, lorsque la réaction est effectuée sur la 9-benzyl-6-phenyl-9*H*-purine en présence d'iodobenzène, deux produits différents sont obtenus (Schéma 65). Nous avons alors pris contact avec Guo pour mieux comprendre ces résultats plutôt étonnants et il nous a fourni les explications suivantes : dans le cas où la réaction a lieu sous atmosphère inerte (N₂), une arylation directe a lieu sur le phényle en position 6 de la purine avec un rendement de 82% ; et dans le cas où la réaction s'effectue à l'air, le produit d'arylation directe et le produit issu d'une cyclisation intramoléculaire sont obtenus avec des rendements équivalents.

⁹⁴ Malakar, C. C.; Schmidt, D.; Conrad, J. R.; Beifuss, U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1378.

⁹⁵ Meng, G.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Fossey, J. S.; Li, J.-P.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9601.

⁹⁶ Guo, H.-M.; Jiang, L.-L.; Niu, H.-Y.; Rao, W.-H.; Liang, L.; Mao, R.-Z.; Li, D.-Y.; Qu, G.-R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2008.

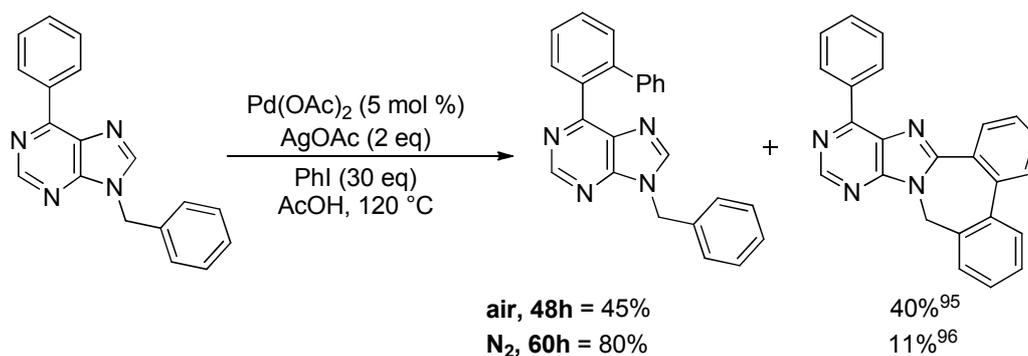


Schéma 65

2. Autres hétérocycles

Li a synthétisé une famille d'alcynylindoles par catalyse au palladium, sous dioxygène et avec seulement une quantité catalytique de base (Schéma 66).⁹⁷

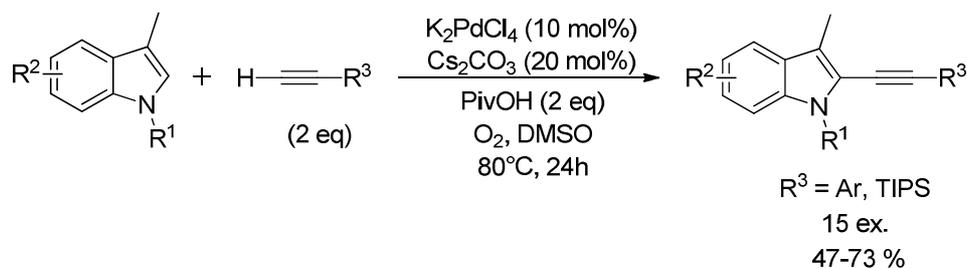


Schéma 66

Miura a développé une méthode de couplage entre des alcynes diversement substitués et des oxadiazoles, catalysée par le cuivre et sous dioxygène (Schéma 67).⁹⁸

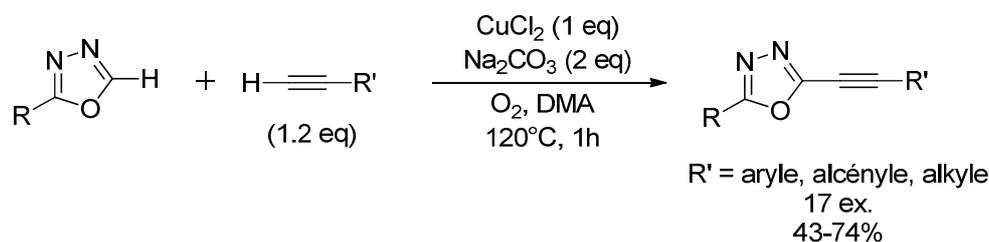


Schéma 67

⁹⁷ Yang, L.; Zhao, L.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4184.

⁹⁸ Kitahara, M.; Hirano, K.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J* **2010**, 16, 1772.

Chang a été le premier à mettre au point des conditions de réaction permettant l'alcynylation d'azoles par catalyse au palladium, sans additif et utilisant l'air comme oxydant (Schéma 68).⁹⁹ Cependant, il faut noter qu'un excès d'hétérocycle est requis.

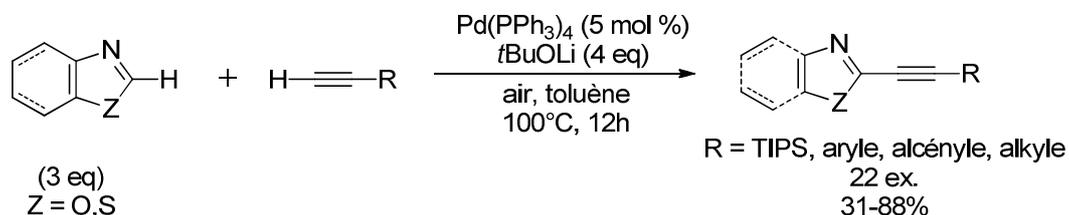


Schéma 68

L'année suivante, Chang a décrit l'alcynylation directe d'arènes, ortho-dirigée par un noyau pyridine, en présence d'acide para-toluènesulfonique et de benzoquinone (Schéma 69).¹⁰⁰ Par contre, seuls des silylalcynes ont été utilisés.

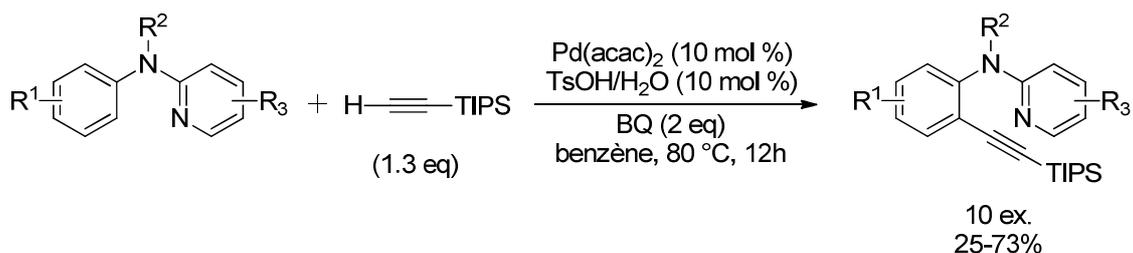


Schéma 69

Murai a introduit des alcynes substitués par un groupement aryle sur des hétéroarènes par une méthode pallado-catalysée et en présence de sels d'argent comme oxydant (Schéma 70).¹⁰¹ Celle-ci peut être appliquée à des azoles mais en utilisant un catalyseur au palladium plus encombré, complexé à la 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine.

⁹⁹ Kim, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474.

¹⁰⁰ Kim, S. H.; Park, S. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5162.

¹⁰¹ Shibahara, F.; Dohke, Y.; Murai, T. *J Org Chem* **2012**, *77*, 5381.

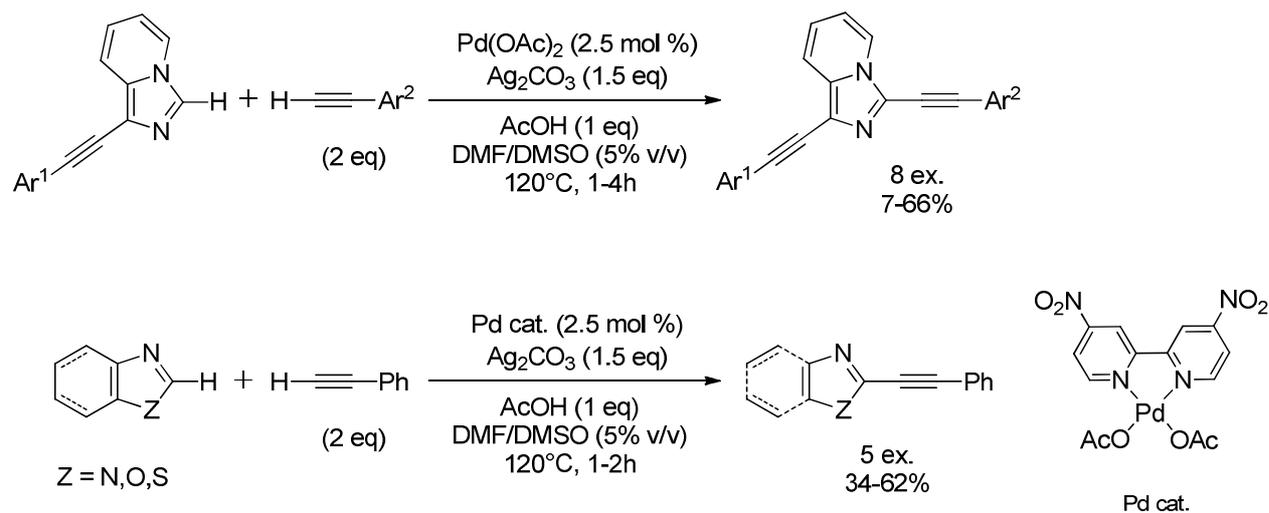


Schéma 70

II. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons préféré faire l'optimisation sur la purine **2**, plus facile à purifier que la purine **23** utilisée précédemment pour l'alcynylation directe avec les bromures d'alcynes. En effet, la séparation de la purine protégée et de l'oxyde de triphénylphosphine (sous-produit de la réaction de Mitsunobu) est plus simple. Plusieurs méthodes décrites dans la littérature ont été testées pour coupler le composé **2** et le phénylacétylène mais seule la méthode décrite par Murai nous a permis d'obtenir la 8-alcynylpurine **28b** avec un rendement faible de 20 % (Schéma 71).¹⁰¹ L'emploi d'acétate de palladium comme catalyseur, de carbonate d'argent comme oxydant et d'acide acétique dans un mélange DMF/DMSO a donc été la seule voie trouvée pour la synthèse du composé **28b**. La réaction n'est pas totale car seulement 42% de substrat a été converti en produit, ce qui est probablement dû à la dimérisation très rapide de l'alcyne, problème difficile à contourner.

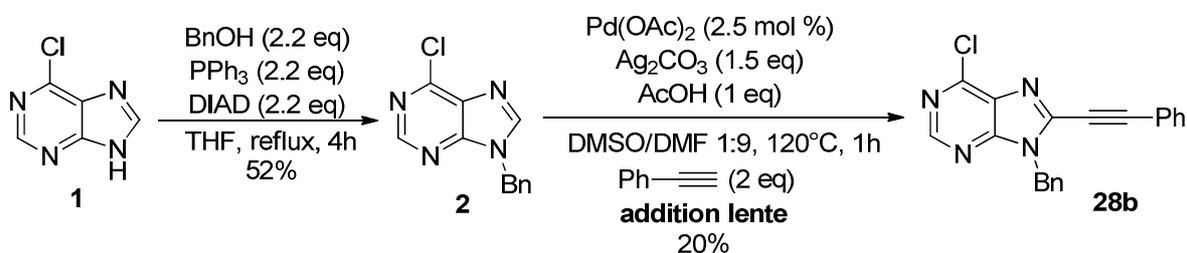
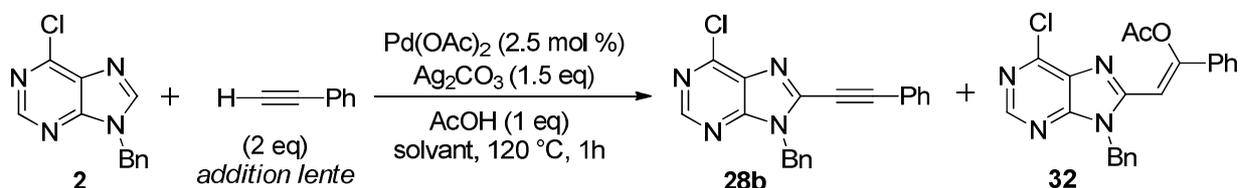


Schéma 71

Afin d'optimiser au mieux ces conditions, l'influence des différents paramètres de cette réaction a été étudiée en utilisant la purine **2** comme substrat. N'ayant pas réussi à trouver de méthode séparant tous les composés, aucun suivi HPLC n'a été possible dans ce cas. Sauf mention contraire, l'addition lente (solution de 0.6 mL) est effectuée à la main : ajout de 0.15 mL toutes les 15 minutes. La conversion indiquée dans chaque tableau correspond à la quantité de substrat ayant réagi.

1. Choix du solvant (Tableau 13)

Les conditions développées par Murai (Ligne 1) ont été améliorées en changeant le solvant utilisé. Dans le cas du DMF seul (Ligne 2), le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 28%. Des rendements équivalents ont été observés avec des solvants de polarité différente, soit en présence de DMA (Ligne 4), d'acétonitrile (Ligne 5) et de xylène (Ligne 7). Toutefois, dans certains cas, on remarque la formation d'un produit secondaire **32**, due à l'addition de l'acide sur la triple liaison. Il nous paraît plus vraisemblable que l'addition de l'acide ait lieu sur le produit **28b** et non pas sur le phénylacétylène car nous n'avons jamais isolé d'acétate de 1-phénylvinyle. De plus, il est probable que l'argent se complexe à la triple liaison du composé **28b**, la rendant plus électrophile et donc plus réactive vis-à-vis de l'ion acétate. Finalement, le meilleur rendement (28%) a été obtenu avec le DMF et l'acétonitrile mais une quantité non négligeable de produit secondaire a été formée dans l'acétonitrile. L'étude a donc été poursuivie en utilisant le DMF comme solvant.

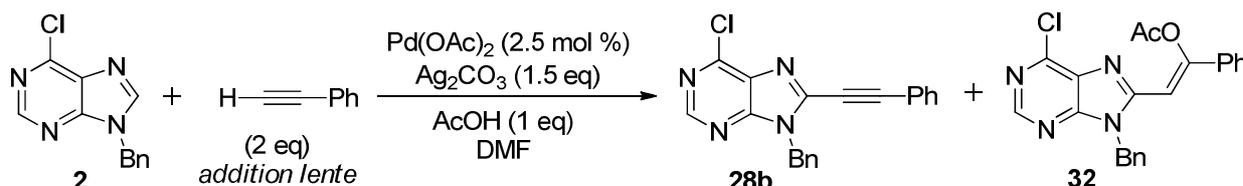


Ligne	Solvant	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32 (%)
1	DMF/DMSO 9:1	42	20	-
2	DMF	54	28	2
3	DMSO	60	6	-
4	DMA	61	26	-
5	ACN	66	26	8
6	dioxane	-	<5	-
7	xylène	65	28	10

Tableau 13

2. Temps et température de réaction (Tableau 14)

En premier lieu, additionner lentement le phénylacétylène est obligatoire pour que la réaction ait lieu (Ligne 4). Étonnamment, lorsque le pousse-seringue a été utilisé pour avoir une addition plus uniforme, les rendements obtenus ont été plus faibles (Lignes 2 et 3). Le prolongement du temps de réaction de 1h à 16h n'a pas permis d'alcynyler la purine avec un meilleur rendement. Finalement, faire la réaction à 120 °C semble être la meilleure option (Lignes 6 et 7).



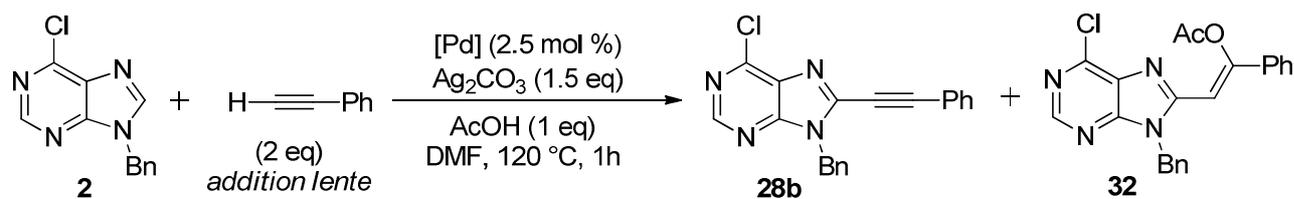
Ligne	Température	Tps d'addition	Tps de réaction	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32 (%)
1	120 °C	45 min	1h	54	28	2
2	120 °C	1h	1h	62	19*	-
3	120 °C	4h	1h	50	13*	-
4	120 °C	-	1h	-	<5	-
5	120 °C	45 min	16h	51	21	-
6	80 °C	45 min	1h	26	17	-
7	150 °C	45 min	1h	45	6	-

* addition au pousse-seringue

Tableau 14

3. Choix du catalyseur (Tableau 15)

Différents catalyseurs au palladium (0) et (II) ont été testés. Le palladium au degré 0 a été préjudiciable à la réaction (Ligne 4) ; et les palladiums de degré d'oxydation +2, tels que Pd(acac)₂ et PdCl₂(CH₃CN)₂, ont donné des rendements similaires ou plus faibles (Lignes 2-3). De même, l'utilisation d'un catalyseur encombré, disponible au sein du laboratoire, a fourni la molécule souhaitée avec un rendement plus faible (Ligne 5).



Ligne	Catalyseur	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32 (%)
1	Pd(OAc) ₂	54	28	2
2	Pd(acac) ₂	41	13	-
3	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	50	25	-
4	Pd ₂ dba ₃	-	-	-
5	Composé 39 ¹⁰²	43	17	14

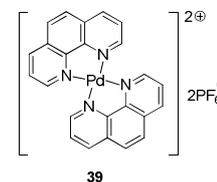


Tableau 15

4. Choix de l'acide (Tableau 16)

Lorsque l'acide acétique a été utilisé comme solvant, seule la 9-benzylhypoxanthine **35** a été obtenue avec un rendement de 80% (Ligne 2). De fait, elle avait déjà été isolée de manière inattendue lors d'une réaction de Heck entre une purine 6-halogénée et divers alcènes.¹⁰³ Selon cet article, ce produit se formerait en deux étapes (Schéma 72). L'addition oxydante de la liaison C-Cl de la purine **2** sur le palladium, suivie d'un échange de ligand entre le chlore et l'anion acétate et d'une élimination réductrice conduirait à l'intermédiaire **A**. L'élimination intramoléculaire de cétène produirait l'hypoxanthine **35**.

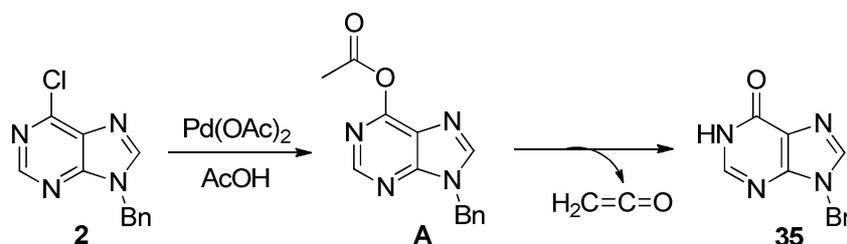
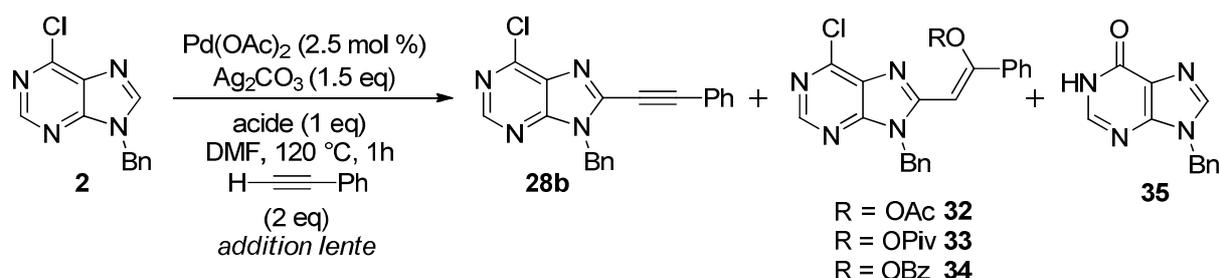


Schéma 72

Tout comme l'acide acétique, l'acide pivalique a conduit à la formation du produit d'addition sur la triple liaison, et plus la quantité d'acide augmente, plus on tend vers l'obtention de ce produit secondaire **33** (Lignes 3 et 4). De même, l'acide benzoïque s'est additionné sur la triple liaison (Ligne 5). Une alternative pour éviter ce produit secondaire serait d'employer un acide dont la base est non nucléophile (Lignes 6-8). Mais on a alors observé la formation de la molécule **35**. En définitive, il nous a semblé plus judicieux de continuer cette optimisation avec un équivalent d'acide acétique.

¹⁰² Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8815.

¹⁰³ Havelková, M.; Studenovský, M.; Dvořák, D. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2000**, *65*, 797.



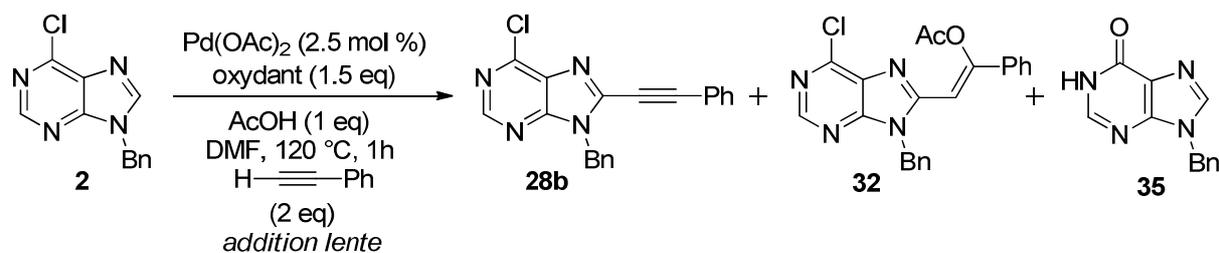
Ligne	Acide	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32-34 (%)	Rdt 35 (%)
1	AcOH	54	28	2	-
2	AcOH ^a	95	-	-	80
3	PivOH	47	30	2	-
4	PivOH ^b	85	11	30	-
5	PhCO ₂ H	63	18	15	-
6	TFA	42	14	-	pas isolé
7	APTS	-	-	-	pas isolé
8	H ₃ PO ₄	-	-	-	pas isolé

^a AcOH = solvant ^b 3 eq

Tableau 16

5. Choix de l'oxydant (Tableau 17)

Seuls les oxydants à base d'argent ont permis de synthétiser la purine **28b** (Lignes 1-3, 9-10). L'utilisation d'oxydants organiques tels que la DDQ ou le 1,3-dinitrobenzène (Lignes 4-5), d'autres oxydants métalliques (Lignes 6-7) ou de dioxygène seul (Ligne 8) a été infructueuse. Au final, le meilleur rendement a été obtenu avec le carbonate d'argent (Ligne 1).

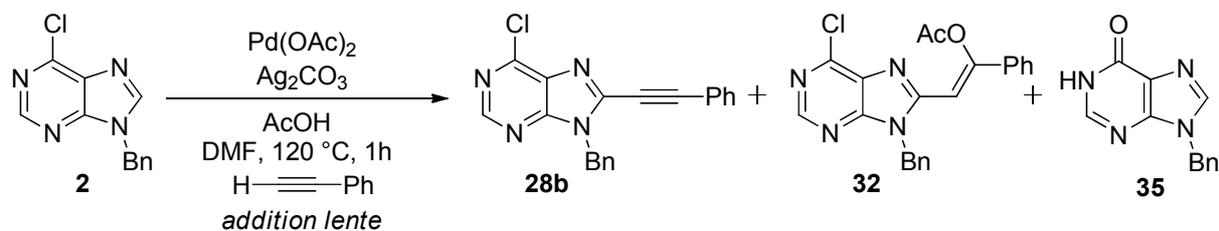


Ligne	Oxydant	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32 (%)	Rdt 35 (%)
1	Ag ₂ CO ₃	54	28	2	-
2	AgOAc	48	21	-	-
3	Ag ₂ O	52	13	-	-
4	DDQ	-	-	-	-
5	1,3-NO ₂ -Ph	-	-	-	-
6	Cu(OAc) ₂	-	-	-	-
7	K ₂ S ₂ O ₈	-	-	-	pas isolé
8	O ₂	-	-	-	-
9	Ag ₂ CO ₃ / O ₂	52	20	-	-
10	Ag ₂ CO ₃ / air	56	25	3	-

Tableau 17

6. Quantité des réactifs (Tableau 18)

Dans un dernier temps, nous avons étudié l'influence des quantités de réactifs. Etant donné que la réaction n'est pas totale, tous les réactifs ont été rajoutés au bout de 30 minutes de réaction mais seulement une trace de produit alcynylé a été observée (Ligne 2). Lorsque 2 équivalents d'alcyne ont été ajoutés au bout d'une heure de réaction, le rendement obtenu a été très faible (Ligne 3). Et l'augmentation de la quantité d'alcyne de 2 à 5 équivalents n'a pas fourni la molécule souhaitée avec un rendement supérieur (Lignes 4). De manière assez logique, plus la quantité de catalyseur au palladium est augmentée, plus le rendement est diminué puisque la dimérisation de l'alcyne est facilitée (Lignes 5-6). Toutefois, même lorsqu'elle a été réduite à 0.1 mol %, le rendement de la réaction est resté faible (Ligne 7). L'augmentation de la quantité d'oxydant ou d'acide, réactifs nécessaires à la réaction, n'a pas permis d'améliorer le rendement (Lignes 8-11).



Ligne	Alcyne (eq)	[Pd] (mol %)	[O] (eq)	AcOH (eq)	Conv. (%)	Rdt 28b (%)	Rdt 32 (%)	Rdt 35 (%)
1	2	2.5	1.5	1	54	28	2	-
2	2x2	2x2.5	2x1.5	2x1	-	<5	-	pas isolé
3	2x2	2.5	1.5	1	50	6	-	-
4	5	2.5	1.5	1	54	23	-	-
5	2	10	1.5	1	46	17	-	-
6	5	30	1.5	1	-	-	-	-
7	2	0.1	1.5	1	30	9	-	-
8	2	2.5	3	1	82	23	7	-
9	2	2.5	0	1	-	-	-	-
10	2	2.5	1.5	3	54	10	-	pas isolé
11	2	2.5	1.5	0	-	-	-	-

Tableau 18

Finalement, les conditions optimales, très similaires à celles développées par Murai, sont les suivantes : purine **2**, phénylacétylène (2 eq), Pd(OAc)₂ (2.5 mol%), Ag₂CO₃ (1.5 eq), AcOH (1 eq) dans le DMF à 120 °C pendant 1h (Schéma 73). Cependant, la purine 8-alcynylée est produite avec un rendement faible de 28%.

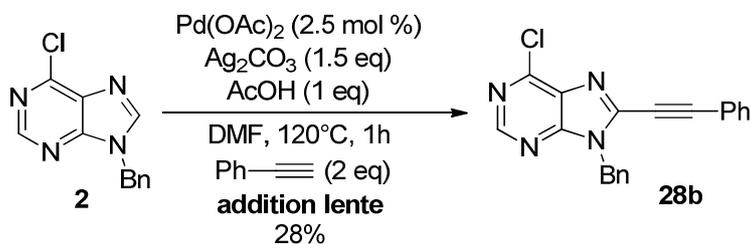


Schéma 73

III. Diversification

Malgré ces résultats d'optimisation peu concluants, nous avons souhaité étudier la réactivité d'autres substrats et alcynes (Schéma 74). Les rendements entre parenthèses correspondent aux rendements corrigés (rapport rendement/conversion). La réaction n'a lieu ni avec un alcyne protégé par un groupement triméthylsilyle (**28o**, probablement trop instable en milieu acide), ni avec un alcyne activé par un groupement ester (**28p**). Lorsque des groupements électrodonneurs tels qu'un tolyle (**28q**), un méthoxy (**28r**) ou un thioéther (**28f-g**) sont présents en position 6 de la purine, les rendements obtenus restent faibles. La présence d'un groupement électroattracteur sur la position 6 pourrait avoir une influence sur la réactivité de la liaison C-H ; la réaction a donc été tentée avec une 6-sulfonepurine (**28s**) mais ce groupement est trop labile et seule la 9-benzylhypoxanthine **35** est obtenue. Lorsque la 9-benzylpyridine est utilisée comme groupement protecteur (**28e**), en pensant que l'azote du noyau pyridine pourrait diriger la réaction, un rendement faible est observé. Aucune réaction n'a eu lieu lorsque deux halogènes sont présents sur le noyau purine (**28t**). Finalement, la caféine alcynylée (**28n**) n'a été synthétisée qu'avec un rendement faible de 12%. Actuellement, aucun phénylacétylène substitué n'a été couplé mais il serait intéressant de comparer leur réactivité.

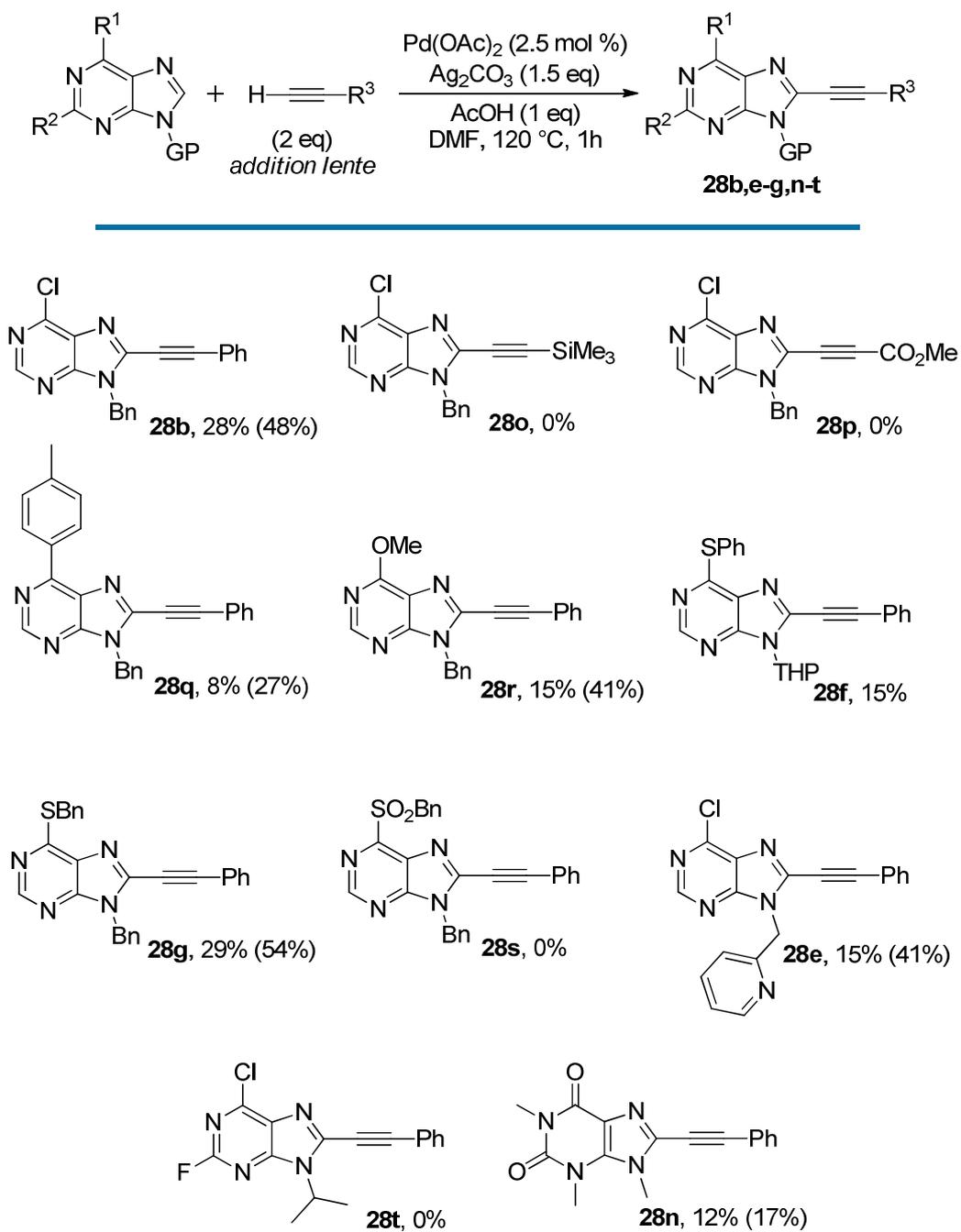


Schéma 74

IV. Mécanisme

En nous basant sur les données de la littérature,^{98,100} nous pouvons proposer le mécanisme qui suit. Dans un premier temps, le complexe **I** est formé par échange de ligand entre le palladium et le phénylacétylène. Puis la C8-palladation de la purine, qui permet l'obtention du complexe **II**, suivie de l'élimination réductrice fournit la 8-alcynylpurine **28b**. Il est possible que le carbonate d'argent participe à la déprotonation de l'alcyne et de la purine. En parallèle, l'activation d'un deuxième phénylacétylène conduit au complexe Pd^{II}[bis(alcynyl)] **III**, à l'origine de la formation du dimère de phénylacétylène **IV**.

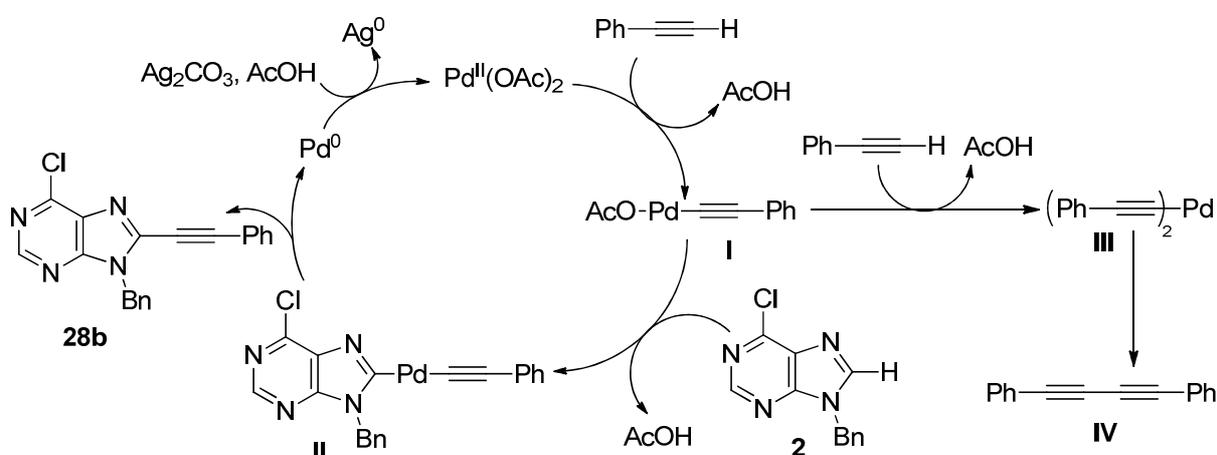


Schéma 75 – Proposition de mécanisme

V. Conclusion

En définitive, malgré tous nos efforts, nous n'avons pas réussi à développer une méthode efficace d'alcynylation directe du noyau purine par couplage oxydant. Un nombre considérable de réactions a été effectué pour tenter d'optimiser les seules conditions de réaction qui nous ont permis de synthétiser le produit souhaité.¹⁰¹ Le rendement maximum obtenu est faible, puisqu'il est seulement de 28%. Pour l'instant, nous n'arrivons pas à remédier à la dimérisation de l'alcyne, ce qui est un réel frein au taux de conversion de la réaction et donc à l'obtention de bons rendements. Ainsi, nous avons décidé de renoncer à la mise au point de cette méthodologie.

CHAPITRE II :

Couplages croisés pour la
formation de liaisons C-N et C-C
sur le noyau purine

Amidation et amination en position 8 du noyau purine par couplage de Buchwald – Hartwig

Travail effectué en collaboration avec Dr Franciane Chevot

Dans cette partie, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux motifs amines et amides, que l'on retrouve notamment en position 8 de certaines purines impliquées en chimie médicinale (Figure 20).^{104,105}

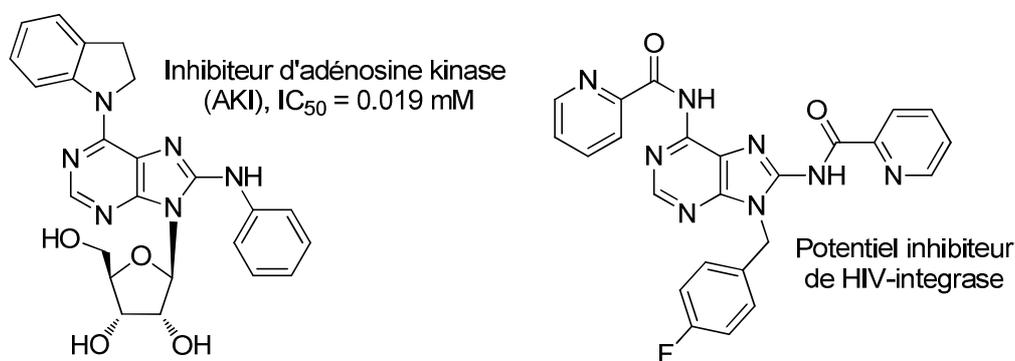


Figure 20

La méthode la plus connue pour l'incorporation de tels groupements est la substitution nucléophile aromatique de dérivés halogénés. Alors que les amines aliphatiques réagissent facilement selon ce procédé, la réaction est bien plus difficile avec les anilines, et plus spécialement les anilines déficientes en électrons à cause de leur faible nucléophilie. En outre, les amides sont également de mauvais nucléophiles et par conséquent de mauvais partenaires pour ce type de réaction. Ainsi, il nous a paru logique de nous diriger vers le développement d'une réaction de couplage croisé qui permettrait à la fois l'introduction d'amides et d'amines en position 8 du noyau purine, conduisant à la formation d'une nouvelle liaison C8-N (Schéma 76).

¹⁰⁴ Bookser, B. C.; Matelich, M. C.; Ollis, K.; Ugarkar, B. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3389.

¹⁰⁵ Li, X.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5742.

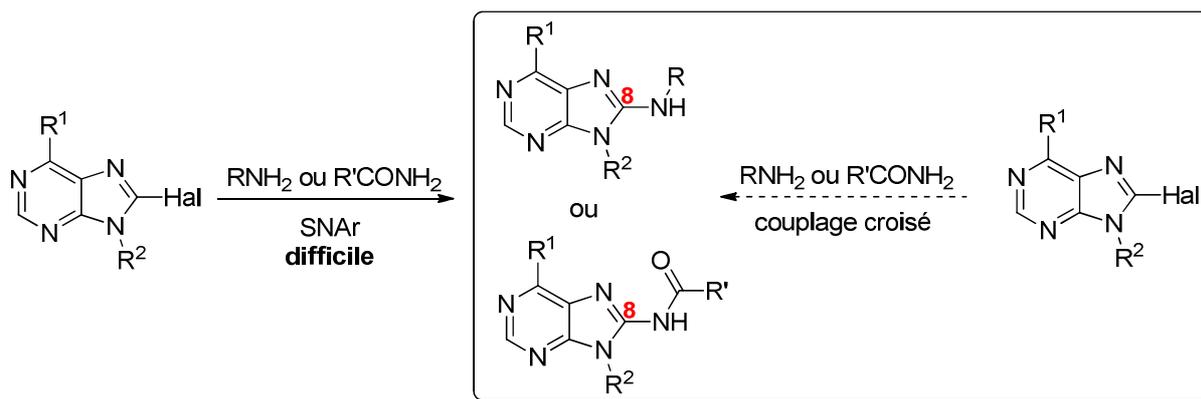


Schéma 76

I. Littérature

1. Amination

Les premières réactions d'amination pallado-catalysées ont été décrites simultanément par Buchwald¹⁰⁶ et Hartwig¹⁰⁷ en 1995 (Schéma 77). Dans les deux cas, ce sont principalement des amines aliphatiques secondaires qui réagissent de manière efficace avec des bromures d'aryles, à l'aide d'un système catalytique Pd(0)/P(*o*-tolyl)₃.

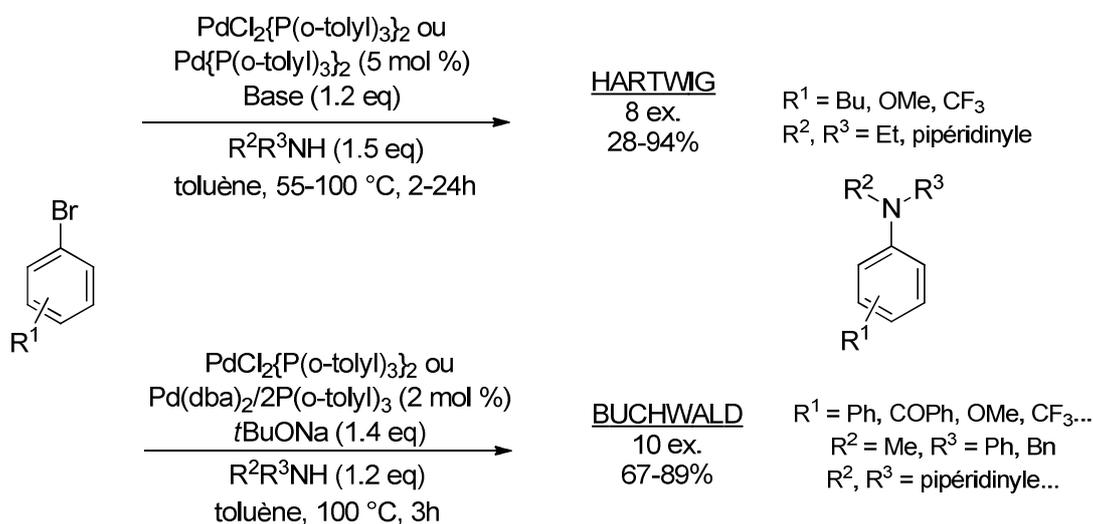


Schéma 77

¹⁰⁶ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.

¹⁰⁷ Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

A peine un an plus tard, ils ont montré que les ligands bidentates étaient plus efficaces et permettaient surtout l'utilisation d'une plus grande variété d'amines (Schéma 78).¹⁰⁸ En effet, des arylamines et des alkylamines primaires ont été couplées à des halogénures d'aryle substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs avec de très bons rendements.

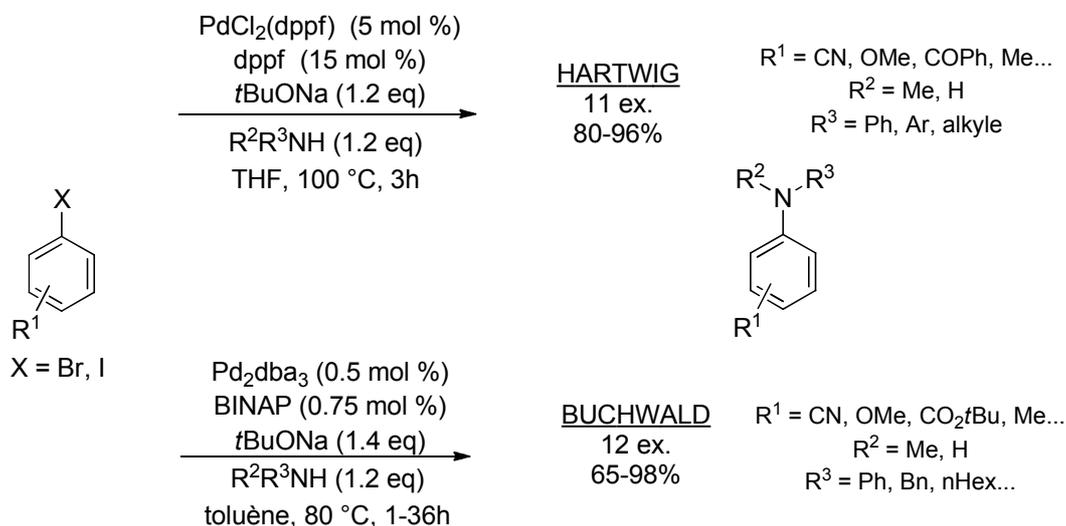


Schéma 78

Par la suite, de nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet.¹⁰⁹ Mais maintenant, nous allons nous concentrer sur les réactions développées sur le noyau purine.

Comme explicité dans l'introduction, il est relativement facile d'introduire des amines aliphatiques par substitution nucléophile aromatique mais ce n'est pas le cas des anilines, pour lesquelles seuls deux exemples sont décrits dans la littérature sur la position 8 du motif purine (Schéma 79).^{10b,110} Si l'aniline est très riche en électrons, alors il est possible d'effectuer la réaction efficacement à chaud. Par contre, dans le cas d'une aniline non substituée, la réaction est beaucoup plus difficile puisque seul un rendement de 53% est obtenu après 32h de chauffage à 100 °C.

¹⁰⁸ a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215. b) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

¹⁰⁹ a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. b) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.

¹¹⁰ Chiosis, G.; Lucas, B.; Shtil, A.; Huezio, H.; Rosen, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3555.

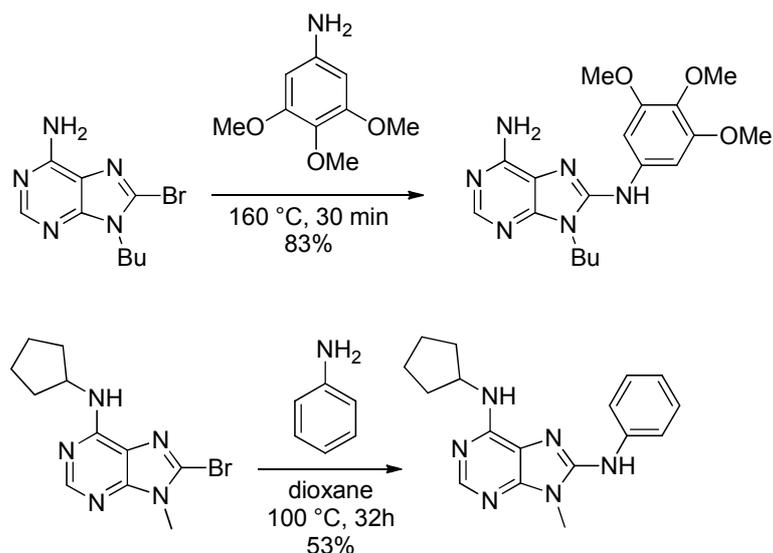


Schéma 79

Means et Rizzo ont appliqué pour la première fois les conditions de Buchwald en position 8 d'une purine (Schéma 80).^{111,112} Cette réaction s'effectue en présence de Pd₂dba₃ et d'un ligand phosphoré. Dans les deux cas, des rendements corrects ont été obtenus mais seules des arylamines polycycliques ont été utilisées.

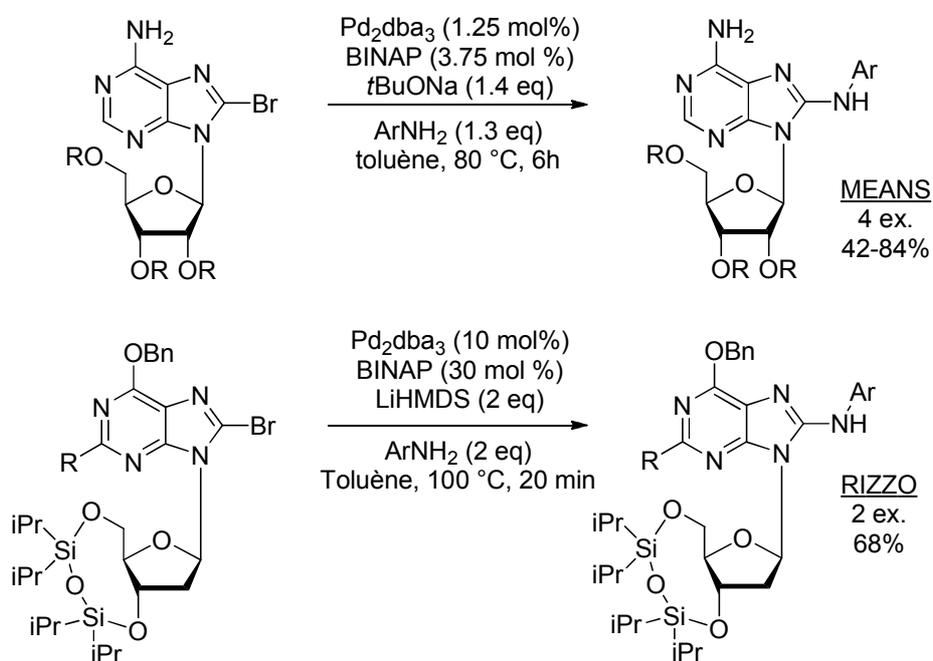


Schéma 80

¹¹¹ Schoffers, E.; Olsen P. D.; Means, J. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4221.

¹¹² Wang, Z.; Rizzo, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 565.

En s'appuyant sur les conditions décrites par Martin en position 6 du noyau purine,¹¹³ Rizzo a montré qu'il était possible d'utiliser une base inorganique, telle que K_3PO_4 , moins forte que $tBuONa$, pour l'introduction de la benzylamine et d'arylamines en position 8 de guanosines (Schéma 81).¹¹²

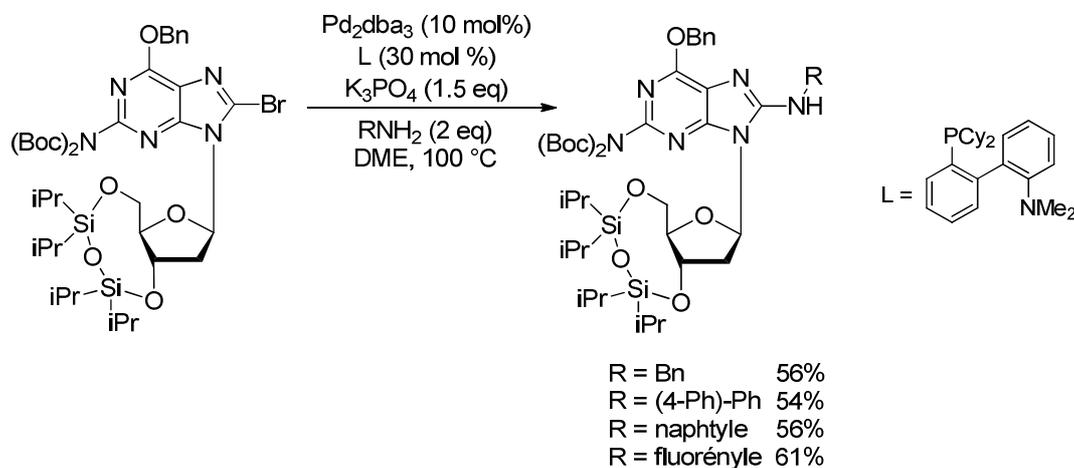


Schéma 81

Dans des conditions similaires, Meier a été le premier à coupler des arylamines substituées par des groupements électrodonneurs avec des dérivés de guanosine (Schéma 82).¹¹⁴ De bons rendements ont été obtenus et il y a même un exemple avec une aniline possédant un groupement électroattracteur (4-CN, rendement de 66%).

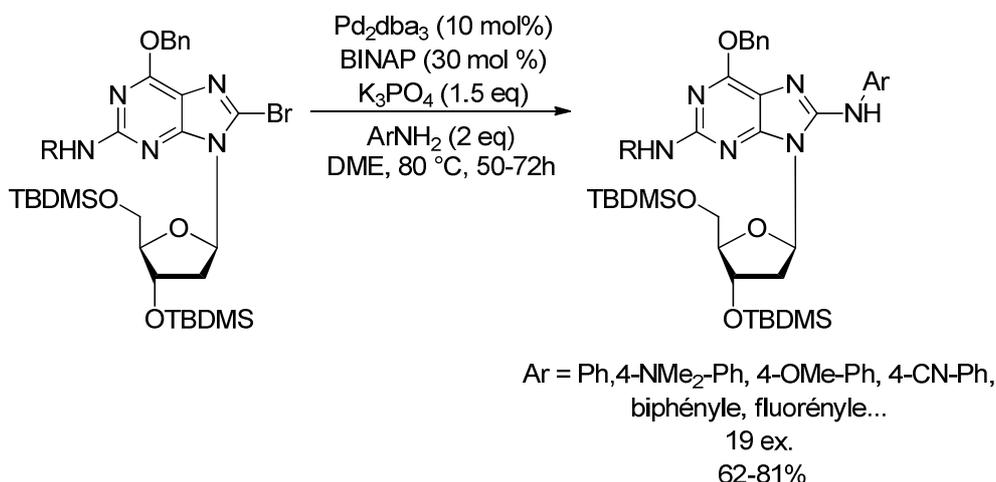


Schéma 82

¹¹³ Lakshman, M. K.; Keeler, J. C.; Hilmer, J. H.; Martin, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6090.

¹¹⁴ a) Meier, C.; Gräsl, S. *Synlett* **2002**, *5*, 802. b) Böge, N.; Gräsl, S.; Meier, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9728.

c) Böge, N.; Jacobsen, M. I.; Szombati, Z.; Baerns, S.; Di Pasquale, F.; Marx, A.; Meier, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11194.

2. Amidation

La première réaction d'amidation pallado-catalysée a été rapportée par Buchwald en 1996 où des indolines ont été obtenues par cyclisation intramoléculaire d'amides, benzylamides ou sulfonamides (Schéma 83).¹¹⁵ La réaction est également possible lorsque la position du groupement carbonyle de l'amide est inversée.

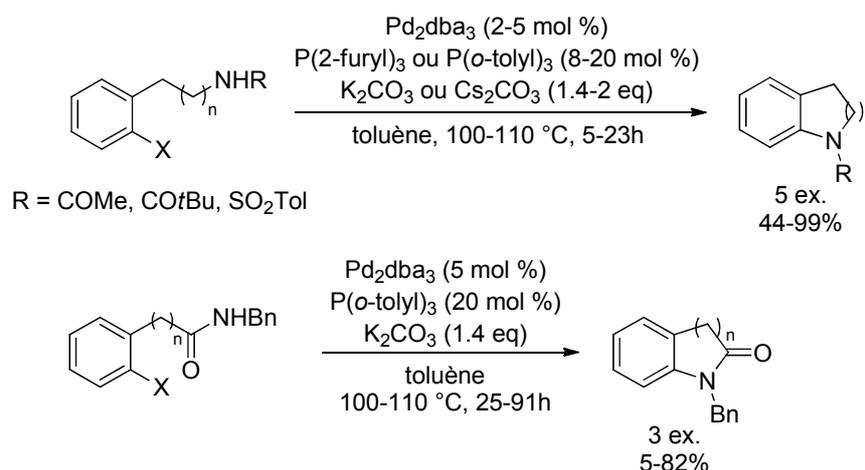


Schéma 83

Le premier couplage intermoléculaire a été décrit quelques années plus tard. Il s'effectue entre un halogénure ou un triflate d'aryle et des amides primaires diversement substitués (Schéma 84).¹¹⁶ Les conditions peuvent également être utilisées avec des carbamates, des sulfonamides ou des lactames.

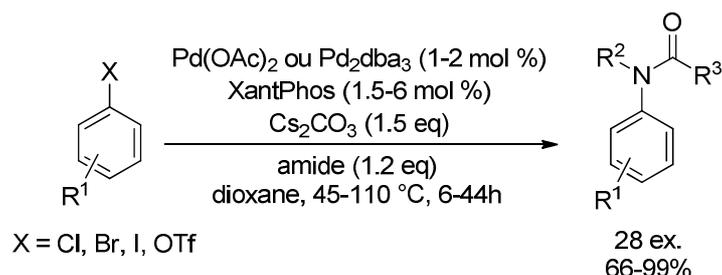


Schéma 84

Divers travaux ont été publiés en suivant mais il n'existe que peu d'exemples sur le noyau purine.¹¹⁷

¹¹⁵ Wolfe, J. P.; Rennels, R.A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.

¹¹⁶ Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.

¹¹⁷ a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043. b) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. c) Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001. d) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.

Vilarrasa a été le premier à introduire un amide sur le noyau purine par couplage pallado-catalysé (Schéma 85).¹¹⁸ La réaction a lieu de manière efficace entre une 6-halogénopurine et le benzamide, en présence de Pd₂dba₃ et d'un ligand biphosphoré (dppf).

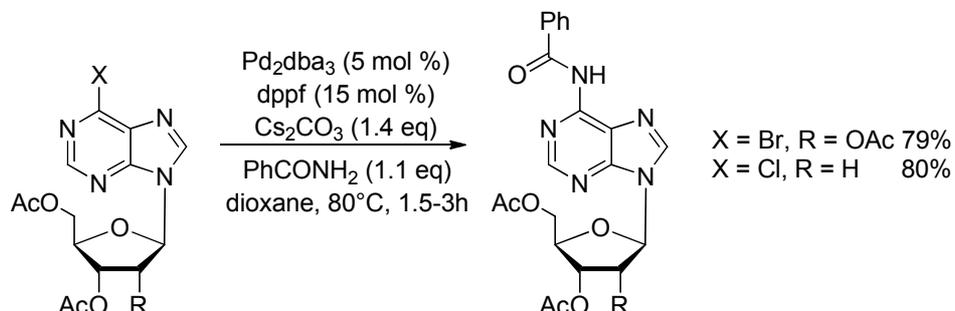


Schéma 85

Au sein de notre laboratoire, une méthode d'amidation pallado-catalysée sur les positions 2 et 6 du noyau purine a été étudiée en utilisant les conditions de Buchwald (Schéma 86).^{9f} La réaction est chimiosélective puisqu'elle dépend des nucléofuges placés en position 2 et 6. Toutefois, la chimiosélectivité est inversée lorsque les molécules sont soumises à des conditions de substitution nucléophile aromatique.

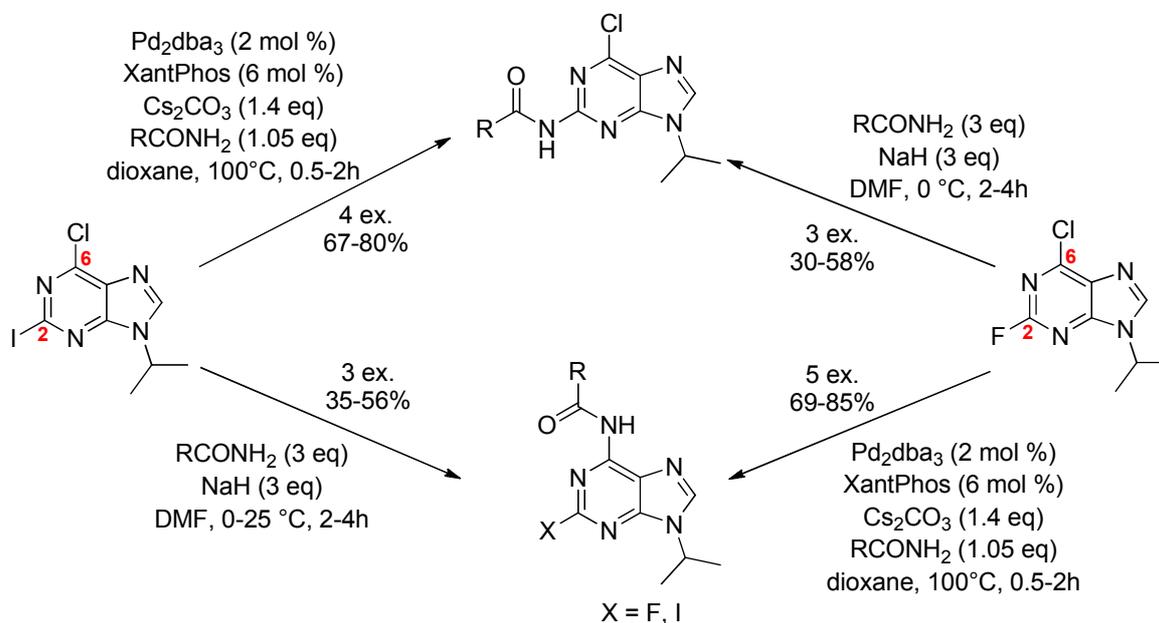


Schéma 86

¹¹⁸ a) Terrazas, M.; Ariza, X.; Farràs, J.; Guisado-Yang, J. M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5473. b) Terrazas, M.; Ariza, X.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2477.

Les premiers exemples d'amidation en position 8 du noyau purine ont été décrits par Vince (Schéma 87).¹⁰⁵ Néanmoins, cette réaction n'est possible que lorsque le groupement 4-fluorobenzyle est placé sur l'atome d'azote N-3. En effet, lorsqu'il est en position 9, le composé attendu n'est pas formé. Il semblerait donc que l'encombrement stérique joue un rôle important lors de l'amidation du noyau purine en position 8.

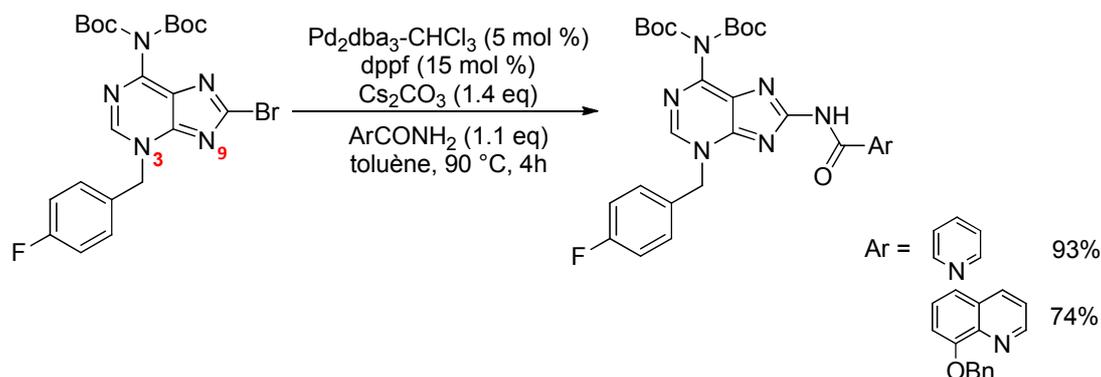


Schéma 87

Schreiber a développé une méthode d'amidation par couplage oxydant à l'aide d'une catalyse par le cuivre.¹¹⁹ Deux exemples ont été effectués sur la caféine avec des rendements corrects (Schéma 88). La réaction s'effectue en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, de Na_2CO_3 , de pyridine et de dioxygène comme oxydant.

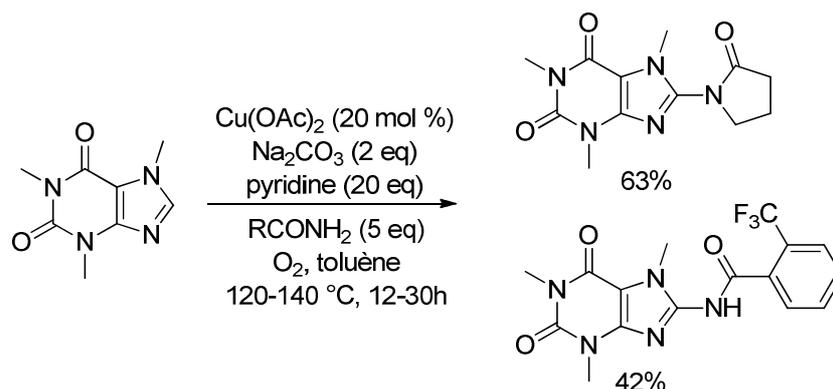


Schéma 88

¹¹⁹ Wang, Q.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178.

II. Mise au point des conditions réactionnelles

Toujours soucieux d'utiliser une purine fonctionnalisable, nous avons choisi de travailler avec la purine **40**, synthétisée à partir de la purine **16** par réaction de lithiation/iodation (Schéma 89). La lithiation s'effectue en présence de LDA, généré *in situ* avec du n-butyllithium et de la diisopropylamine, et a lieu sélectivement en position 8 grâce à l'effet ortho-directeur de l'oxygène du groupement THP, qui stabilise le dérivé lithié intermédiaire.⁸⁵

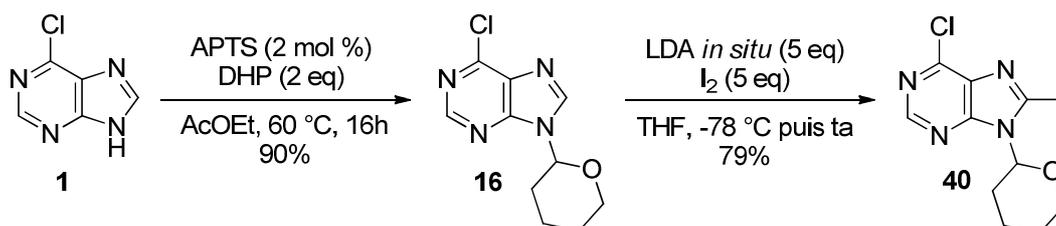


Schéma 89

Lorsque les conditions utilisées au laboratoire, à savoir le couple Pd₂dba₃/XantPhos en présence de Cs₂CO₃, ont été appliquées pour coupler la purine **40** et le benzamide, il a fallu prolonger le temps de réaction de 4h à 24h pour avoir une conversion quasi-totale. Mais un rendement faible de 30% a été obtenu (Schéma 90).

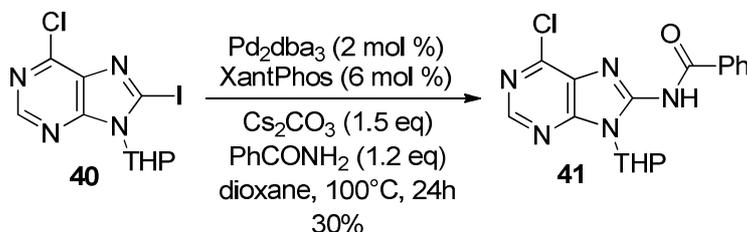


Schéma 90

Face à ce résultat moyen, nous avons décidé de modifier le substituant présent en position 6 par un thiophényle, qui pourra être fonctionnalisé ultérieurement. Ce groupement a été introduit par substitution nucléophile aromatique sur la purine **16** en présence de triéthylamine dans le butanol (Schéma 91). Puis la réaction de lithiation/iodation a permis l'obtention de la molécule **42** de manière efficace.

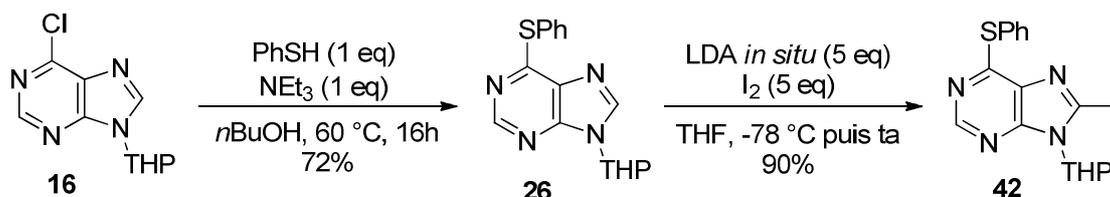


Schéma 91

A nouveau, nous avons appliqué les conditions développées au laboratoire. Mais cette-fois, le résultat a été plus satisfaisant puisque la 8-amidopurine **43a** a été produite avec un très bon rendement de 78% (Schéma 92). Et contrairement à ce qu'ont montré les travaux de Li, l'encombrement stérique, ici dû au groupement THP, n'est pas un facteur limitant pour cette réaction.¹⁰⁵

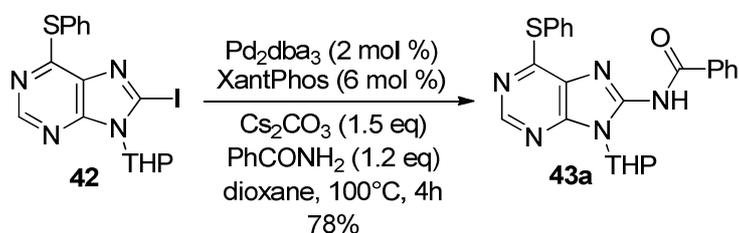
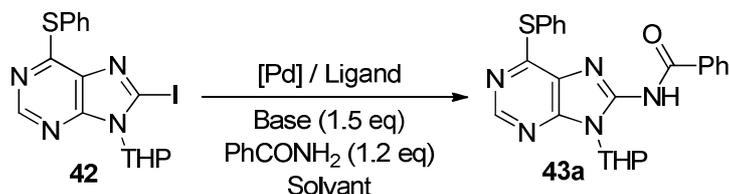


Schéma 92

Malgré ce très bon résultat, nous avons tout de même effectué quelques réactions d'optimisation. Lorsque Pd₂dba₃ a été remplacé par Pd(OAc)₂, le rendement de la réaction a considérablement diminué (Tableau 19, Ligne 2). Dans les conditions d'amidation développées par Buchwald sur des chloroaryles en milieu aqueux,¹¹⁷ la réaction n'a pas eu lieu (Tableau 19, Ligne 3).



Ligne	[Pd]	Ligand	Base	Solvant	Rdt (%)
1	Pd ₂ dba ₃ – 2 mol %	XantPhos – 6 mol %	Cs ₂ CO ₃	dioxane	78
2	Pd(OAc) ₂ – 2 mol %	XantPhos – 6 mol %	Cs ₂ CO ₃	dioxane	47
3	Pd(OAc) ₂ – 4 mol %	L – 12 mol %	H ₃ PO ₄	tBuOH / H ₂ O	-

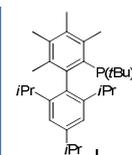
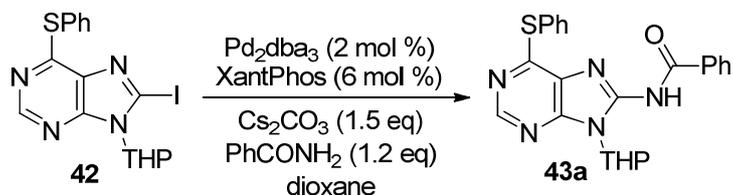


Tableau 19

Ensuite, l'influence de la température et du mode de chauffage a été étudiée (Tableau 20). Lorsqu'un chauffage sous irradiation micro-ondes a été utilisé, la réaction n'a été totale qu'à 180 °C mais un rendement plus faible de 47% a été obtenu (Tableau 20, Lignes 2-5). De plus, l'augmentation de la température à 120 °C (en chauffage thermique) a permis de produire la purine **43a** avec un excellent rendement de 92% (Ligne 6).



Ligne	Température	Temps	Rdt (%)
1	100 °C	4h	78
2	100 °C, MW	30 minutes	pas isolé*
3	120 °C, MW	1h	pas isolé*
4	140 °C, MW	1h	pas isolé*
5	180 °C, MW	1h	47
6	120 °C	4h	92

* il reste beaucoup de substrat en CCM

Tableau 20

En définitive, les conditions optimales sont les suivantes : purine **42**, benzamide ou aniline (1.2 eq), Pd₂dba₃ (2 mol %), XantPhos (6 mol %), Cs₂CO₃ (1.5 eq) dans le dioxane à 120 °C pendant 4h. Il est aussi possible d'effectuer cette réaction avec l'aniline dans les mêmes conditions avec un très bon rendement (Schéma 93).

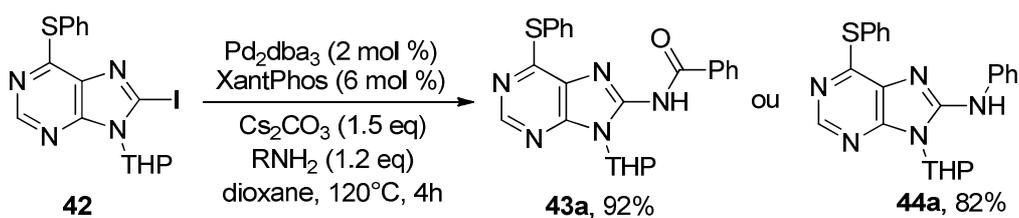


Schéma 93

III. Diversification

Une fois les conditions réactionnelles en main, nous avons souhaité montrer la généralité de cette méthode en couplant des amides et des amines diversement substitués avec la purine **42** et ainsi prouver qu'elle tolère une bonne diversité fonctionnelle. Les rendements annoncés correspondent à la moyenne de deux expériences.

1. Réactivité des amides (Schéma 94)

L'efficacité de la réaction a été démontrée pour un grand nombre d'amides aromatiques portant des groupements électrodonneurs (**43b-d**) ou électroattracteurs (**43e-j**) en position ortho, méta ou para. De même, des sulfonamides aromatiques (**43k-l**) et des amides aliphatiques (**43n-o**) ont pu réagir avec de très bons rendements. A notre connaissance, c'est la première fois que des sulfonamides sont utilisées comme partenaires dans une réaction de couplage croisé sur des dérivés de purine. Par ailleurs, on peut noter la présence de groupements ouvrant la voie à des réactions ultérieures tels qu'un nitro, des halogènes, des sulfones ou un acétal.

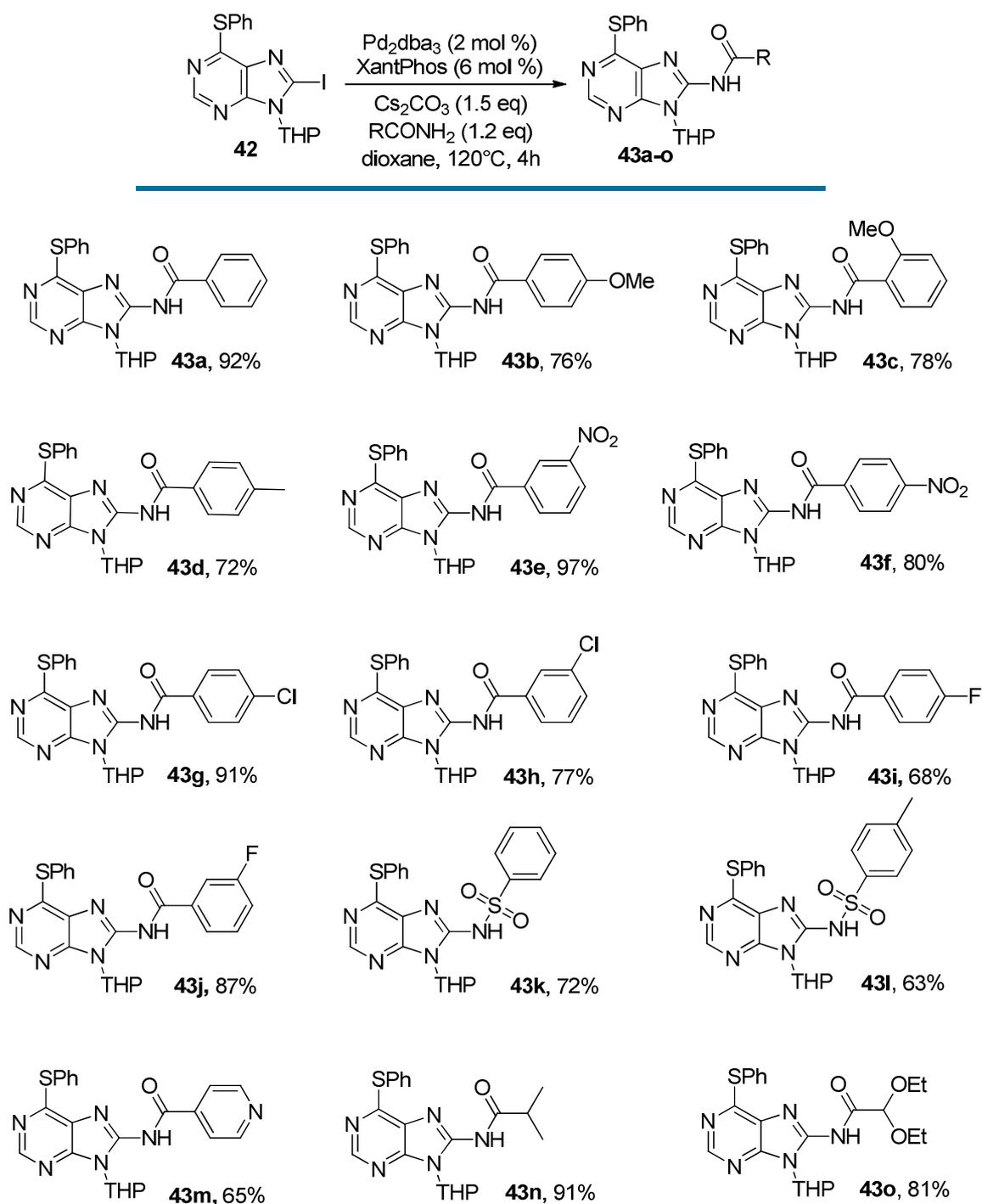


Schéma 94 – Couplage avec des amides

2. Réactivité des amines (Schéma 95)

Des arylamines pauvres en électrons (**44b-d**), très difficiles à introduire par substitution nucléophile aromatique, et riches en électrons (**44e-f**) ont pu être couplées à la purine **42** sans difficulté puisque des rendements allant de 79 à 89% ont été obtenus. Par contre, la réaction avec la benzylamine (**44g**) a été moins efficace.

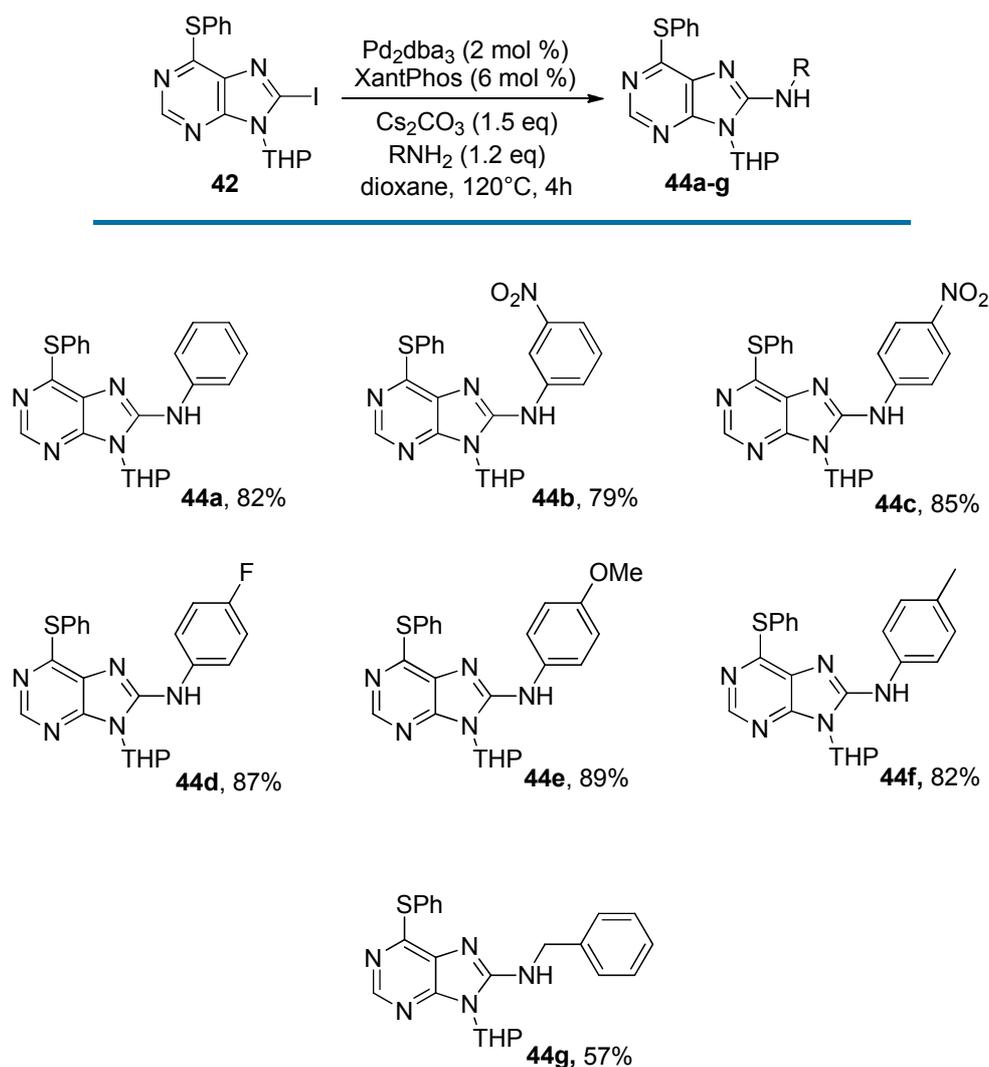


Schéma 95 – Couplage avec des amines

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication.¹²⁰

Finalement, la fonctionnalisation du groupement thiophényle présent en position 6 a donné lieu à une étude approfondie, présentée dans la deuxième partie de ce chapitre.

¹²⁰ Chevot, F.; Vabre, R.; Piguel, S.; Legraverend, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2889.

IV. Mécanisme

En nous basant sur les données de la littérature, nous pouvons proposer le mécanisme suivant.¹²¹

Dans un premier temps, l'addition oxydante de la liaison C-I de la 8-iodopurine **42** sur le palladium **I** conduit au complexe **II**. Puis un échange de ligand sur le palladium permet l'obtention du complexe **III** qui, par élimination réductrice, produit la molécule désirée et régénère le complexe Pd-XantPhos **I**.

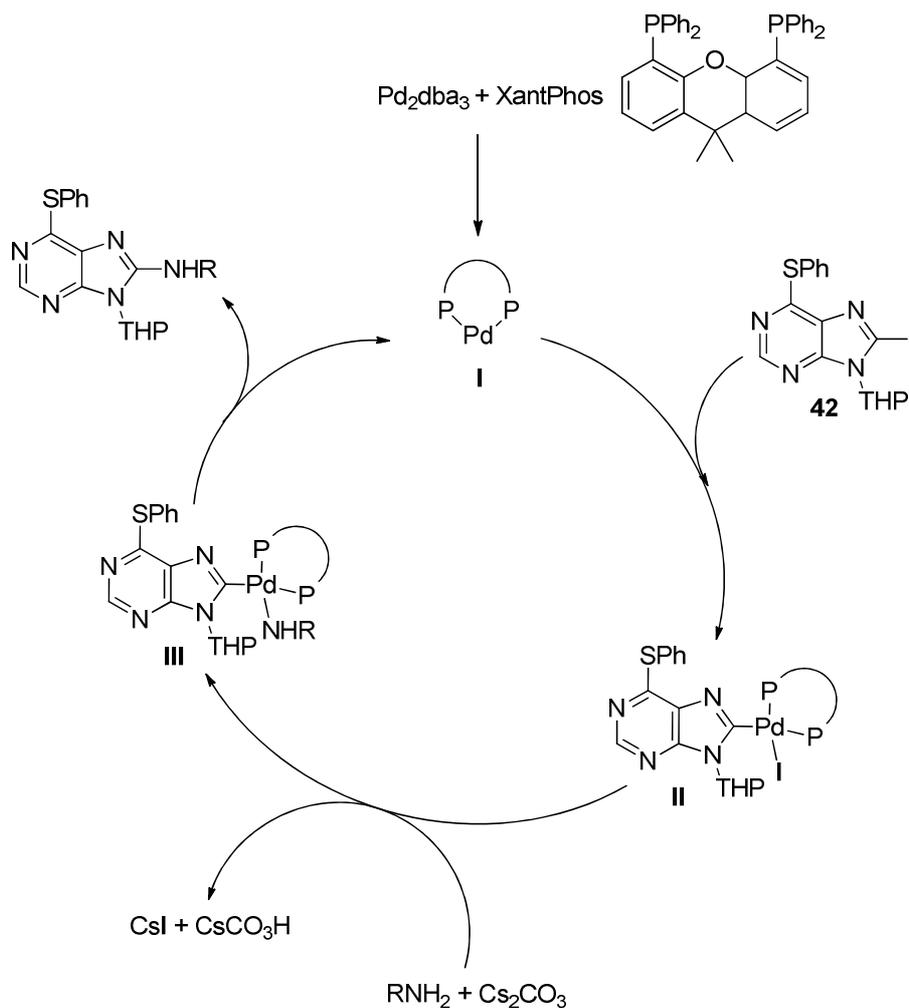


Schéma 96

¹²¹ a) Shekar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. b) Shekar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 851.

V. Conclusion

Pour conclure, les conditions de couplage de Buchwald – Hartwig développées au laboratoire nous ont conduits à une méthode générale permettant l'amidation et l'amination en position 8 du noyau purine. Un grand nombre d'amides et d'anilines au caractère électronique varié a pu être couplé à la 8-iodopurine **42** avec de très bons rendements. Ainsi, une librairie de vingt-deux purines 6,8,9-trisubstituées a été créée. De plus, le groupement thiophényle présent en position 6 est inerte dans ces conditions réactionnelles et peut donc être fonctionnalisé ultérieurement.

Couplage entre une 6-thioétherpurine et divers acides boroniques selon la méthode de Liebeskind – Srogl

Travail effectué en collaboration avec Julien Couradin (stagiaire M2) et Delphine Naud-Martin (technicienne)

Suite à nos travaux précédents concernant l'amination et l'amidation sur une 6-thioétherpurine, nous avons porté notre attention sur la fonctionnalisation du groupement thioéther. De fait, durant la dernière décennie, la réactivité de la liaison C-S a attiré beaucoup d'attention car les composés organosoufrés sont une bonne alternative à l'utilisation de réactifs halogénés dans les réactions de couplages croisés traditionnels (Schéma 97).¹²²

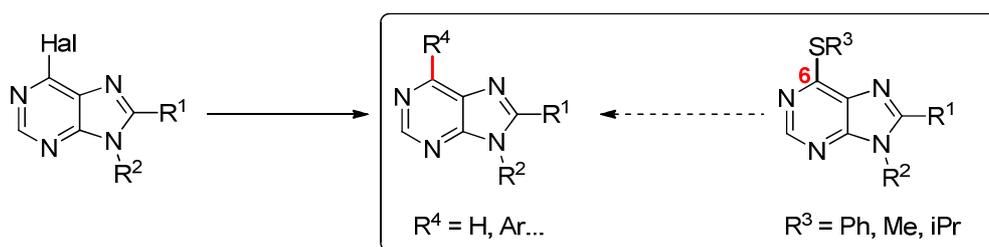


Schéma 97

I. Littérature

Il existe de nombreuses méthodes où la coupure d'une liaison C-S conduit à la formation d'une nouvelle liaison (C-H, C-N, C-C...) dont certains exemples sont présentés ci-dessous.

1. Formation de liaisons C-H

Shen a mis au point une méthode efficace pour la scission réductrice de thioéthers hétérocycliques en présence de Pd/C et de triéthylsilane, en se basant sur la réduction de Fukuyama (Schéma 98).¹²³

¹²² a) Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674. b) Wang, L.; He, W.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 599. c) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042.

¹²³ Graham, T. H.; Liu, W.; Shen, D.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6232.

Ces conditions réactionnelles sont applicables à des 2-(alkylthio)pyrimidines, des 4-(alkylthio)pyrimidines et divers hétérocycles, dont des 6-alkylthiopurines.

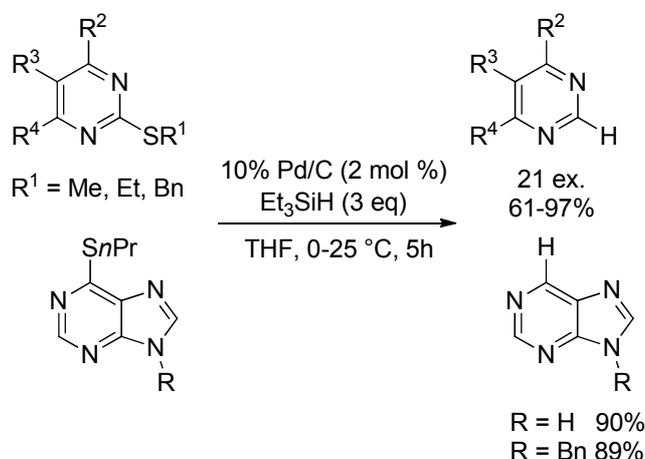


Schéma 98

2. Formation de liaisons C-O et C-N

Guillaumet a montré qu'il était possible d'effectuer une substitution nucléophile aromatique sur des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines substituées par un thioéther avec de très bons rendements (Schéma 99).¹²⁴

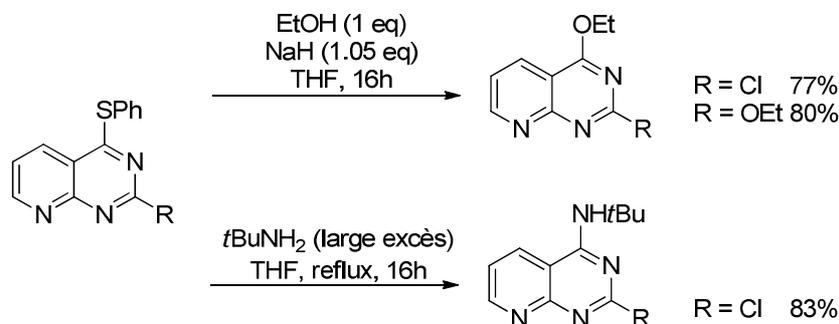


Schéma 99

Routier a décrit une méthode pallado-catalysée pour l'amination de 1,2,4-triazines substituées par un groupement thiométhyle (Schéma 100).¹²⁵ Ce procédé rapide nécessite une quantité stoechiométrique de carboxylate de cuivre (CuMeSal) et permet l'introduction d'amines aromatiques et aliphatiques avec de très bons rendements.

¹²⁴ Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851.

¹²⁵ Pellegatti, L.; Vedrenne, E.; Leger, J.-M.; Jarry, C.; Routier, S. *Synlett* **2009**, *13*, 2137.

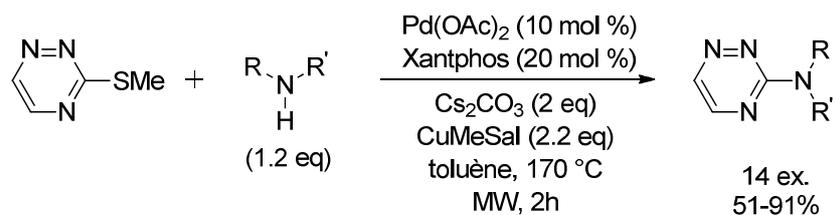


Schéma 100

Précédemment, lors de la création de notre librairie de 8-styrylpurines, nous avons exploité une méthode répandue pour la fonctionnalisation des thioéthers qui consiste en l'oxydation de l'atome de soufre suivie d'une substitution nucléophile aromatique.³⁶ Une librairie de 40 purines 6,7,8-trisubstituées a été élaborée par Bai pour en montrer la généralité (Schéma 101).¹²⁶

Seules des amines aliphatiques ont été introduites et dans le cas de cyclohexylamines (26-37%), une quantité non négligeable de 6-*n*butyloxy purines a été observée.

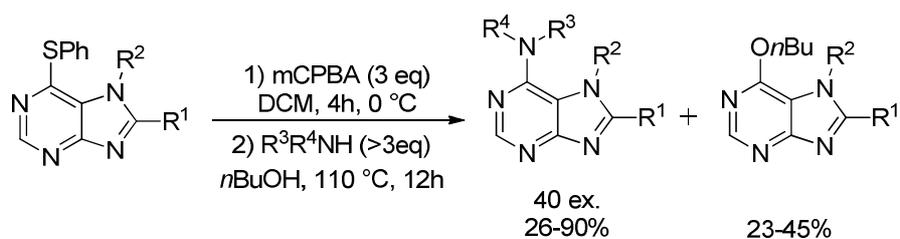


Schéma 101

3. Formation de liaisons C-C

Des couplages de type Sonogashira entre un thioéther et des alcynes terminaux ont été décrits principalement sur des pyrazinones, des pyrazines et des thiophènes.¹²⁷ Notons que dans le cas des pyrazinones, la réaction est sélective en position C-3 puisqu'aucune réaction n'a lieu sur l'atome de chlore en position C-5 (Schéma 102). En outre, la réaction est rapide, efficace et s'effectue sous irradiation micro-ondes.

¹²⁶ Liu, J.; Dang, Q.; Wei, Z.; Shi, F.; Bai, X. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 410.

¹²⁷ a) Mehta, V. P.; Sharma, A.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147. b) Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Jackson, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1013.

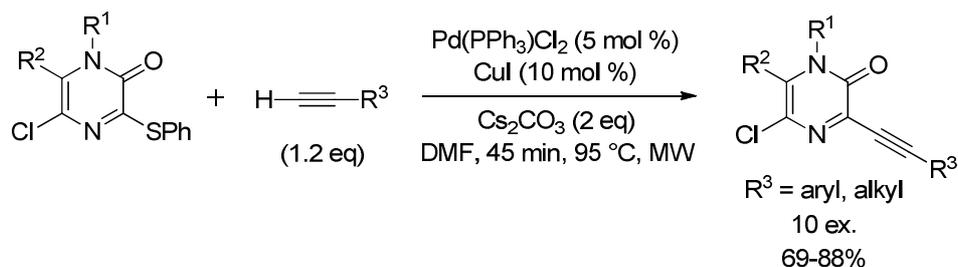


Schéma 102

De plus, il existe des méthodes de couplage entre des thioéthers et des composés organométalliques tels que des organostannanes,¹²⁸ des organomagnésiens,¹²⁹ des organozinciques,¹³⁰ des organosilanes¹³¹ ou des organoindiums (Schéma 103).¹³² La plupart des substrats employés dans ces réactions sont des pyrimidines, des pyridines, des pyrazines ou des azoles.

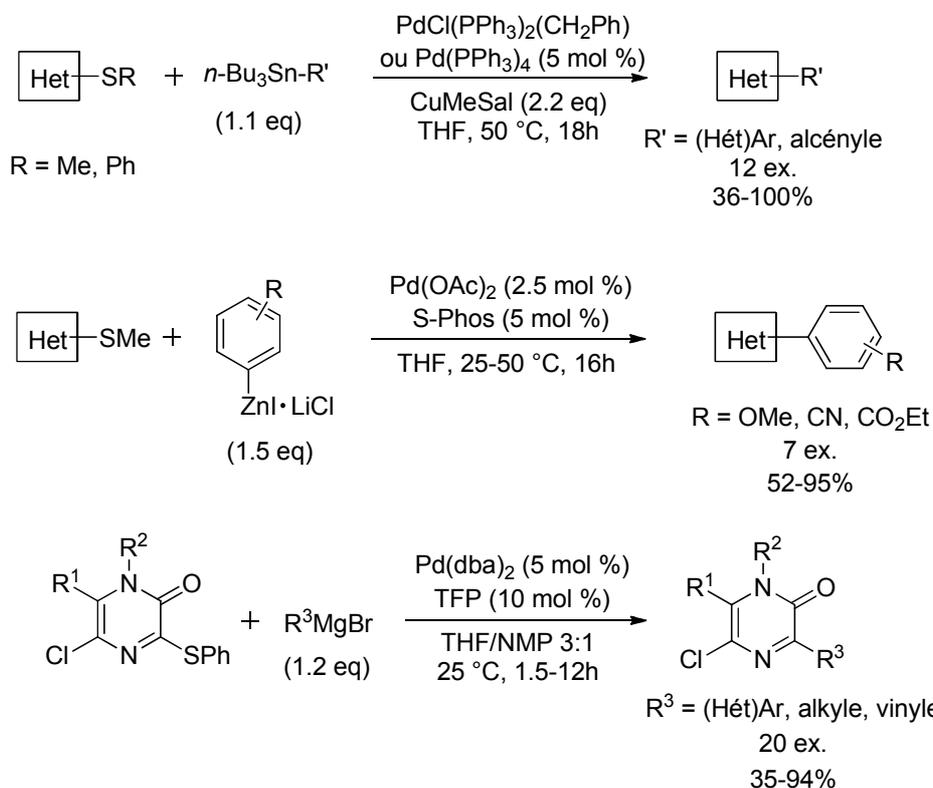


Schéma 103 – Quelques exemples de couplage entre un thioéther et un composé organométallique

¹²⁸ Egi, M.; Liebeskind, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801.

¹²⁹ a) Okamura, H.; Miura, M.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 43. b) Pearson, W. H.; Celebuski, J. E.; Poon, Y.-F.; Dixon, B. R.; Glans, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6301. c) Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6870.

¹³⁰ a) Metzger, A.; Melzig, L.; Despotopoulou, C.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4228. b) Koshiba, T.; Miyazaki, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, H. *Heterocycles* **2009**, *77*, 233. c) Melzig, L.; Metzger, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2131. d) Dunst, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6972.

¹³¹ Mehta, V. P.; Sharma, A.; Van der Eycken, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2174.

¹³² Fausset, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux réactions impliquant des organoboranes, plus répandues, qui portent le nom de « couplage de Liebeskind – Srogl ».

Couplage de Liebeskind – Srogl¹³³

En 2000, Liebeskind et Srogl ont été les premiers à décrire une nouvelle voie de formation de liaisons C-C *via* un couplage croisé entre un thioester et un acide boronique (Schéma 104).¹³⁴ Cette méthode s'effectue en présence d'un catalyseur au palladium, d'une quantité stoechiométrique de carboxylate de cuivre et surtout en l'absence de base.

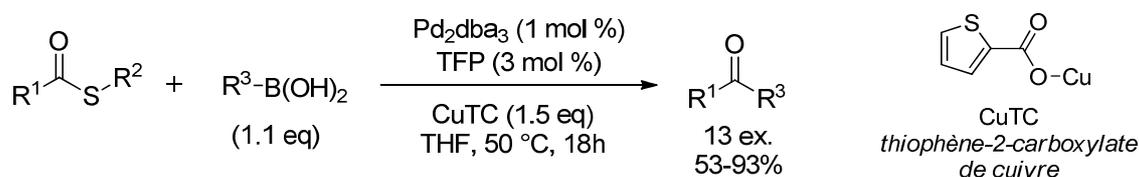


Schéma 104

Deux ans plus tard, ils ont généralisé cette réaction sur des thioéthers hétéroaromatiques déficients en électrons (Schéma 105).¹³⁵ Des pyrimidines, des pyridines et des azoles ont été efficacement couplés avec des acides arylboroniques substitués par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs.

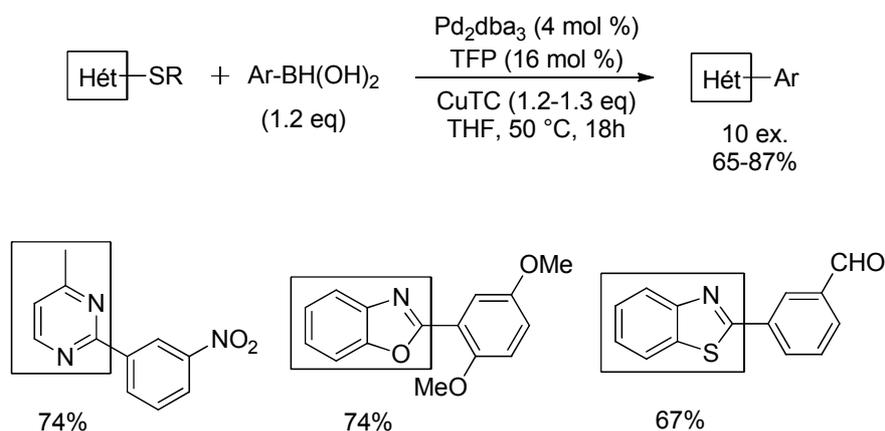


Schéma 105

¹³³ Prokopová, H.; Kappe, O. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276.

¹³⁴ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.

¹³⁵ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979.

Suivant ce travail, ils ont employé une méthode non optimisée pour l'introduction de groupements aryles sur des pyrimidinones, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et de carboxylate de cuivre (Schéma 106).¹³⁶ Toutefois, des traces de produit (<10%) issu de la réaction de Suzuki en position C-5 ont été observées.

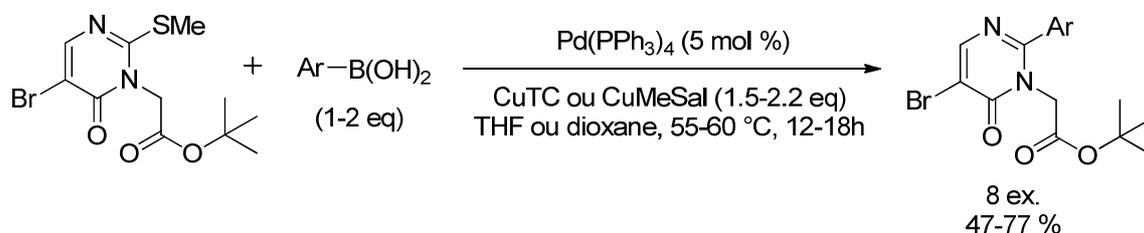


Schéma 106

Guillaumet a réutilisé ces conditions avec un chauffage sous irradiation micro-ondes, accédant à une librairie d'aryltétrazines avec des rendements corrects (Schéma 107).¹³⁷ Puis, il a appliqué les mêmes conditions au noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. Dans les deux cas, des acides boroniques aromatiques diversement substitués ont été introduits.

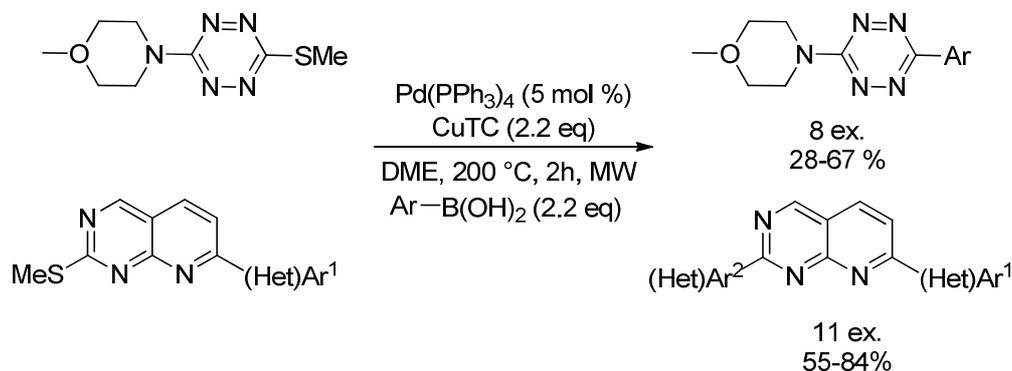


Schéma 107

En parallèle, Liebeskind et Srogl sont parvenus à développer des conditions sans palladium et sous une atmosphère aérobie, qui permettent d'utiliser le cuivre en quantité catalytique (Schéma 108).¹³⁸ Un deuxième équivalent d'acide boronique est nécessaire pour casser la liaison S-Cu formée au cours du cycle catalytique et régénérer le carboxylate de cuivre.

¹³⁶ Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349.

¹³⁷ a) Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2007**, *2*, 204. b) Maingot, L.; Dehbi, O.; Buron, F.; Aadil, M.; Akssira, M.; Routier, S.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2012**, *23*, 2449.

¹³⁸ Villalobos, J. M.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734.

La réaction dépend fortement du groupement lié à l'atome de soufre. Ici, l'encombrement stérique et l'orientation spatiale favorable du groupement S-aryle font de ce thiosalicylamide le substrat le plus approprié.

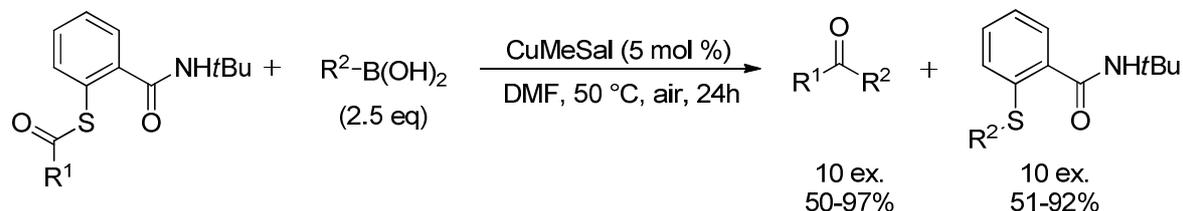


Schéma 108

Robins est le seul à avoir décrit un exemple de couplage entre un thioéther et un acide boronique sur le noyau purine (Schéma 109).¹³⁹ Un système palladium/ligand carbénique/base a été employé, ce qui se rapproche des conditions de Suzuki. De bons rendements ont été obtenus mais peu d'acides boroniques ont été utilisés. La réaction a également été possible entre une sulfone et l'acide 4-méthoxyphénylboronique (81%).

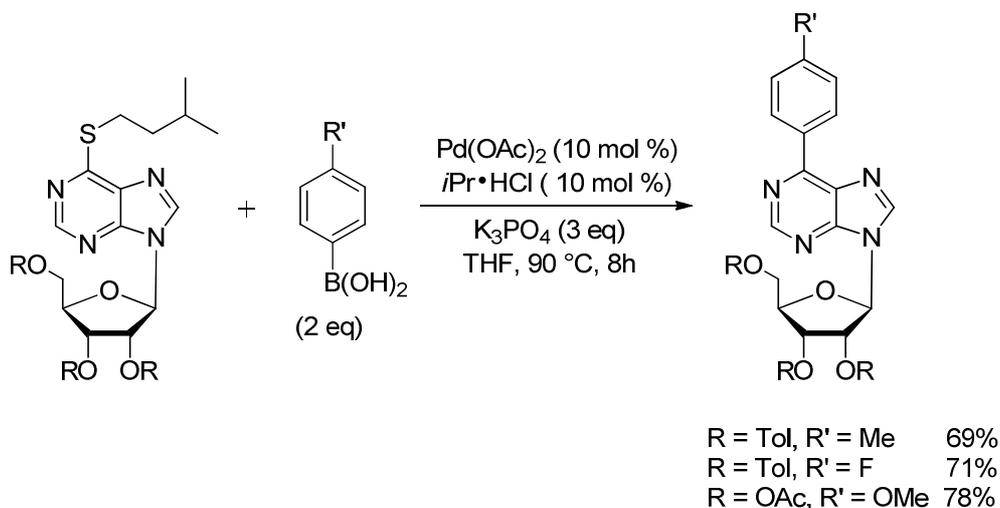


Schéma 109

¹³⁹ Liu, J.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1149.

II. Mise au point des conditions réactionnelles

Dans la continuité de nos travaux sur le couplage de Buchwald – Hartwig, nous avons souhaité fonctionnaliser la position 6 de 6-thioétherpurines en utilisant les conditions développées par Liebeskind ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{TFP}$, CuTC).¹³⁵ La 8-amidopurine **43a** et la 8-aminopurine **44a** synthétisées précédemment ont ainsi été couplées avec divers acides boroniques (Schéma 110). On constate que la réaction n'a pas lieu lorsqu'un groupement benzamide est présent en position 8. Par contre, si la purine est substituée par l'aniline, alors les produits de couplage **45a-c** sont obtenus avec des rendements allant de 18 à 50% selon le caractère électronique de l'acide boronique. La nature du substituant présent en position 8 a donc une incidence sur la réactivité de la position 6.

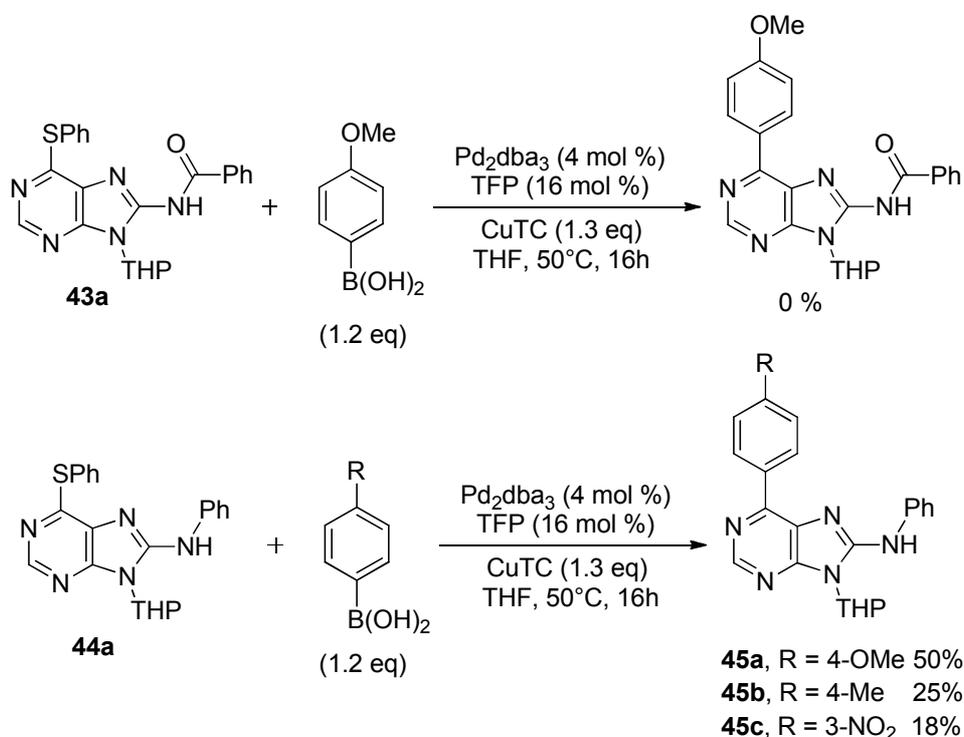


Schéma 110

Sachant que des rendements aléatoires ont été obtenus avec la 8-aminopurine **44a** et que cette molécule nécessite 4 étapes de synthèse, nous avons voulu faciliter le travail d'optimisation en mettant au point les conditions réactionnelles sur la purine **26**, qui ne comporte aucun substituant en position 8. De plus, elle est obtenue rapidement en deux étapes à partir de la 6-chloropurine **1** (Schéma 111).

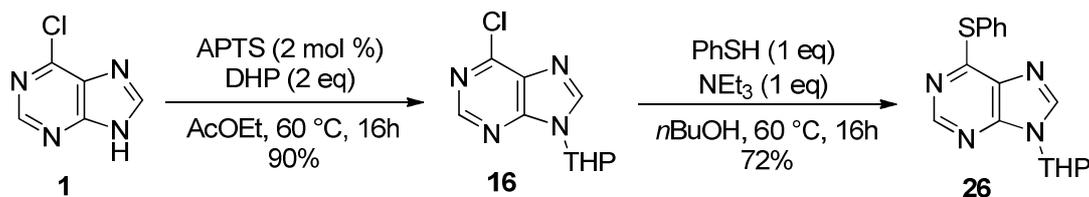
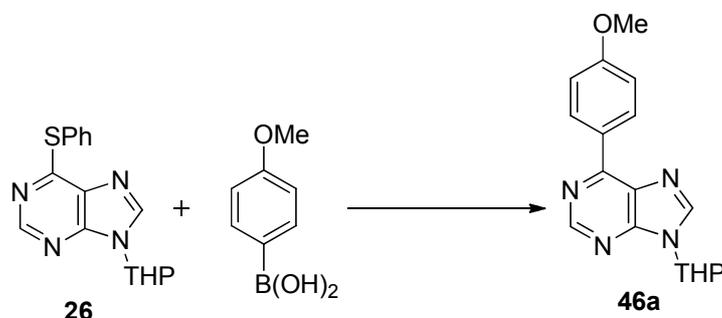


Schéma 111

Plusieurs conditions de la littérature ont alors été testées pour coupler ce substrat avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique, choisi pour son caractère électronique qui devrait être favorable à la réaction.^{135,136,140} L'utilisation de palladium (0), couramment employé dans ce type de couplage, a conduit à des rendements corrects (Tableau 21, Lignes 1-2). Mais lorsque des conditions très différentes (Pd(II), dioxane) ont été employées, la molécule souhaitée **46a** a été obtenue avec un bon rendement de 79% (Tableau 21, Ligne 3).

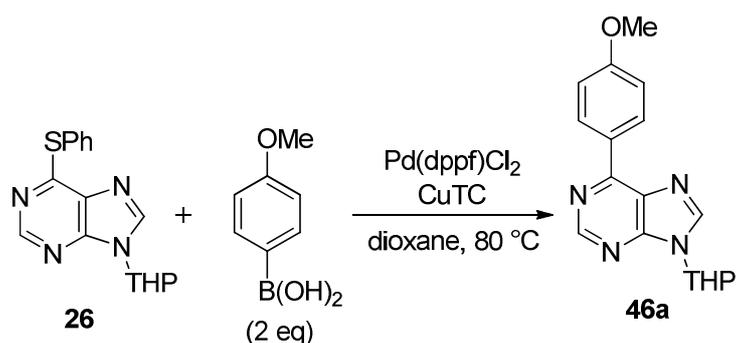


Ligne	ArB(OH) ₂	[Pd]	Ligand	CuTC	Solvant	Conditions	Rdt (%)
1	1.2 eq	Pd(PPh ₃) ₄ - 5 mol %	-	1.3 eq	THF	50 °C, 16h	42
2	1.2 eq	Pd ₂ dba ₃ - 4 mol %	TFP 16 mol %	1.3 eq	THF	50 °C, 16h	50
3	2 eq	Pd(dppf)Cl ₂ - 2 mol %	-	2 eq	dioxane	80 °C, 16h	79

Tableau 21

Nous nous sommes rendu compte que la réaction était très rapide puisqu'en seulement 15 minutes, le rendement obtenu était équivalent à celui observé après 16h de réaction (Tableau 22, Ligne 1-2). L'emploi du chauffage sous irradiation micro-ondes a permis de produire la molécule **46a** avec un rendement légèrement supérieur (Tableau 22, Ligne 3). Par ailleurs, l'augmentation de la quantité de palladium n'a pas été préjudiciable à la réaction (Tableau 22, Ligne 4) mais la diminution du nombre d'équivalents de CuTC a engendré une baisse considérable du rendement de la réaction (Tableau 22, Ligne 5).

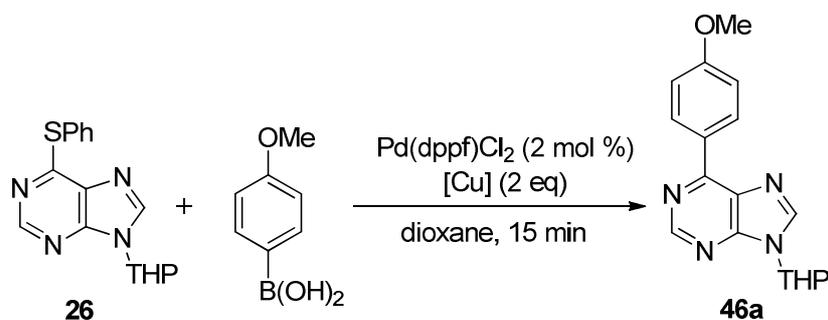
¹⁴⁰ Shook, B. C. *et al J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8104.



Ligne	[Pd] (mol %)	CuTC (eq)	Conditions	Rdt (%)
1	2	2	16h	79
2	2	2	15 min	73
3	2	2	15 min, MW	83
4	5	2	15 min, MW	85
5	2	1.2	15 min, MW	63

Tableau 22

En dernier lieu, nous avons étudié l'influence de la température du milieu réactionnel. Si la réaction a lieu à température ambiante, alors la molécule **43a** est synthétisée avec un rendement très faible de 16% (Tableau 23, Ligne 2). Une augmentation de la température a entraîné une amélioration du rendement (Tableau 23, Lignes 3-4). En effet, un très bon rendement de 86% a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée à 120 °C. Par contre, le rendement a été divisé de moitié lorsque la quantité d'acide boronique a été diminuée (Tableau 23, Ligne 5). Et seules des traces de produit ont été observées lorsque le 3-méthylsalicylate de cuivre a été utilisé (Tableau 23, Ligne 6).



Ligne	ArB(OH) ₂ (eq)	[Cu]	Température	Rdt (%)
1	2	CuTC	80 °C	73
2	2	CuTC	25 °C	16 (24*)
3	2	CuTC	100 °C	79
4	2	CuTC	120 °C	86
5	1.2	CuTC	120 °C	42
6	2	CuMeSal	120 °C	<5

* Temps de réaction : 24h.

Tableau 23

En définitive, les conditions optimales sont les suivantes : purine **26**, acide boronique (2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (2 mol %), CuTC (2 eq) dans le dioxane à 120 °C pendant 15 minutes.

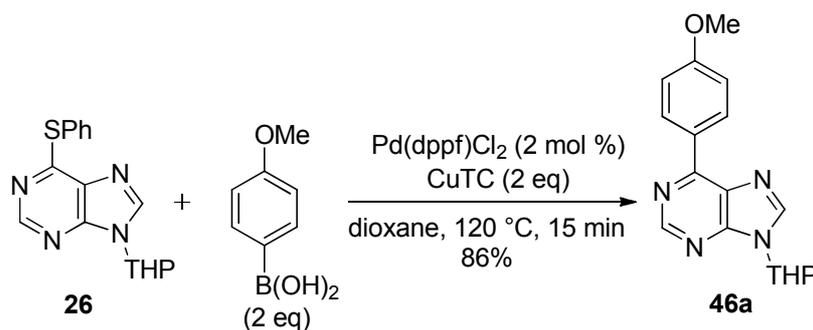


Schéma 112

III. Diversification

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles, nous avons voulu vérifier la tolérance fonctionnelle de cette méthode en couplant des 6-thioéthéropurines diversement substituées en position 8 et des acides boroniques variés. Les rendements présentés correspondent à la moyenne de deux expériences.

1. Diversification sur différentes purines substituées en position 8 (Schéma 113)

Dans les conditions développées précédemment, les purines non substituées en position 8 (**46a-c**) sont plutôt réactives puisque des acides boroniques aromatiques et vinyliques sont introduits avec des rendements de 59-86%. Lorsqu'une aniline est présente en position 8 (**45a**), il est préférable d'effectuer la réaction à 80 °C et dans ce cas, un rendement correct est obtenu. Malheureusement, lorsqu'un iode est présent en position 8 (**47a**), la réaction n'a pas lieu et seules des traces de dimère de purine (≈10%) et de produit issu de la réaction de Suzuki en position 8 (<5%) sont isolées. Par contre, dans le cas d'un atome de chlore (**47b**), la réaction est chimiosélective mais le rendement obtenu est faible malgré une conversion totale. Puis, nous avons souhaité étudier la réactivité des molécules développées lors des réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C-H, à savoir les 8-styryl-purines et les 8-alcynyl-purines. La réaction est efficace si le noyau purine est substitué par un styryle (**48a**). La présence d'un alcyne (**49**) entraîne un rendement plus faible de 55%. Dans cette lignée, la réaction a été accomplie avec une 8-phényl-purine (**50a**) et un rendement correct de 60% est obtenu. Par ailleurs, il convient de noter que certaines purines (**45a**, **48a**, **50a**) se dégradent à 120 °C et nécessitent une température de chauffage plus faible de 80 °C.

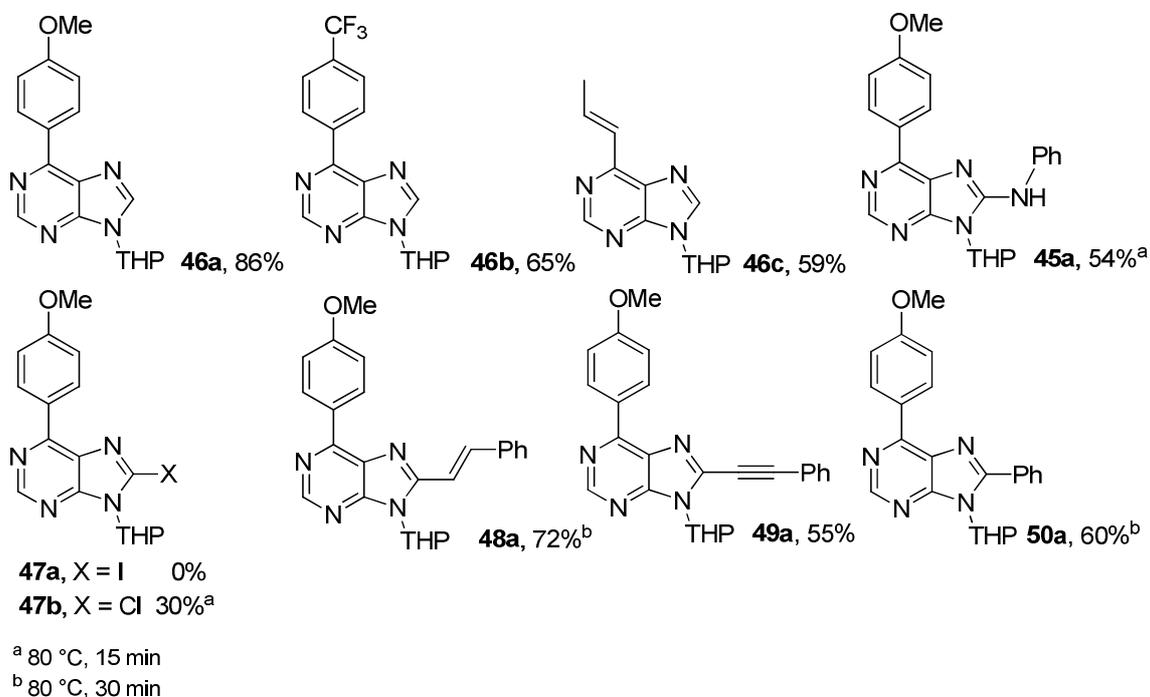
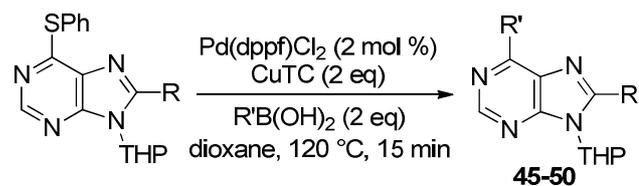


Schéma 113

Face à ces résultats, nous avons décidé d'examiner plus en détail la réactivité des 8-styryl, 8-alcynyl et 8-phénylpurines.

2. Diversification sur une 8-styrylpurine

Avant d'évaluer l'étendue de cette réaction, nous avons tenté d'obtenir la molécule **48a** directement à partir de la molécule **26** par une réaction « one-pot » qui combinerait l'alcénylation directe et le couplage de Liebeskind-Srogl. En effet, nous avons remarqué que les conditions de ces deux réactions sont semblables sur plusieurs points à savoir l'utilisation de palladium (II), de cuivre (I) et de dioxane, et le chauffage à 120 °C pendant 15 à 30 minutes. Toutefois, avant d'accomplir cette réaction « one-pot », il était nécessaire de vérifier que les conditions d'alcénylation directe (Pd(OAc)_2 /phénanthroline) étaient compatibles avec le couplage thioéther-acide boronique (Schéma 114). Le couplage de Liebeskind a lieu même si le couple Pd(OAc)_2 /phénanthroline est utilisé au lieu du catalyseur Pd(dppf)Cl_2 . Les purines **46a** et **48a** ont ainsi été obtenues avec de bons rendements de 63 et 74%.

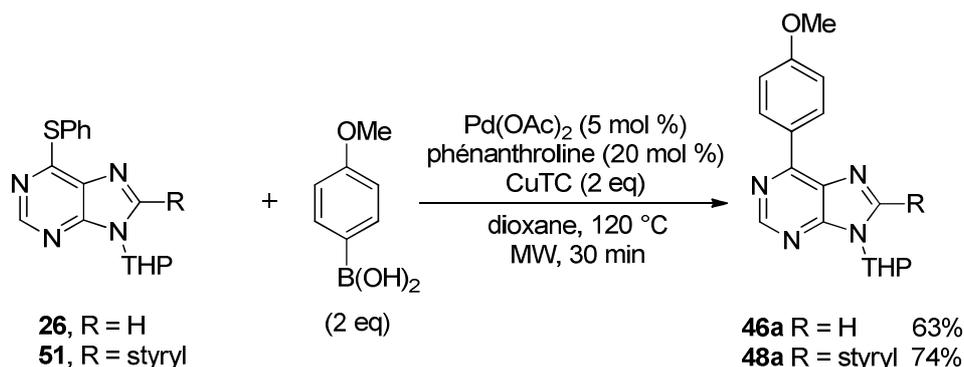


Schéma 114

Nous avons donc effectué la réaction « one-pot » où tous les réactifs nécessaires aux deux réactions ont été introduits en une fois (Schéma 115). Nous avons constaté que le couplage entre la 6-thioétherpurine et l'acide boronique était plus rapide que l'alcénylation directe puisque le produit **46a** a été obtenu très majoritairement avec un rendement de 78%. Le produit attendu **48a** n'a pas été formé au cours de cette réaction.

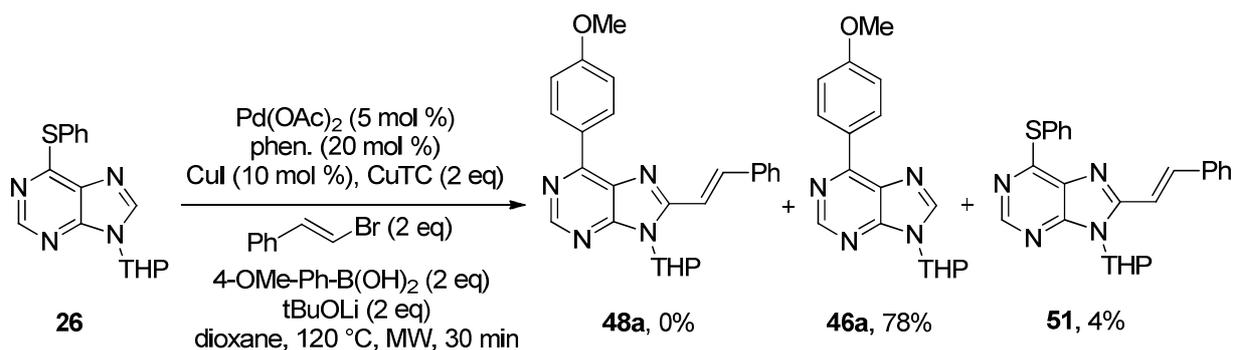


Schéma 115

Nous avons essayé de contourner ce problème par une réaction séquentielle. Deux voies ont été envisagées :

1) Le couplage de Liebeskind – Srogl étant plus rapide, il paraissait plus logique de l'effectuer avant la réaction d'alcénylation directe (Schéma 116). Nous savons que les conditions Pd(OAc)_2 /phénanthroline conduisent au produit **46a** avec un rendement de 63%. Or, lorsque ce même composé a été soumis à la réaction d'alcénylation directe, un rendement très faible de 23% a été obtenu. La présence d'un groupement aryle en position 6 semble donc avoir une influence sur la réactivité de la position 8 vis-à-vis de cette réaction de fonctionnalisation directe de liaison C-H. Cette réaction nécessiterait le développement de nouvelles conditions réactionnelles tolérant le groupement aryle en position 6 mais par manque de temps, nous n'avons pas optimisé cette voie.

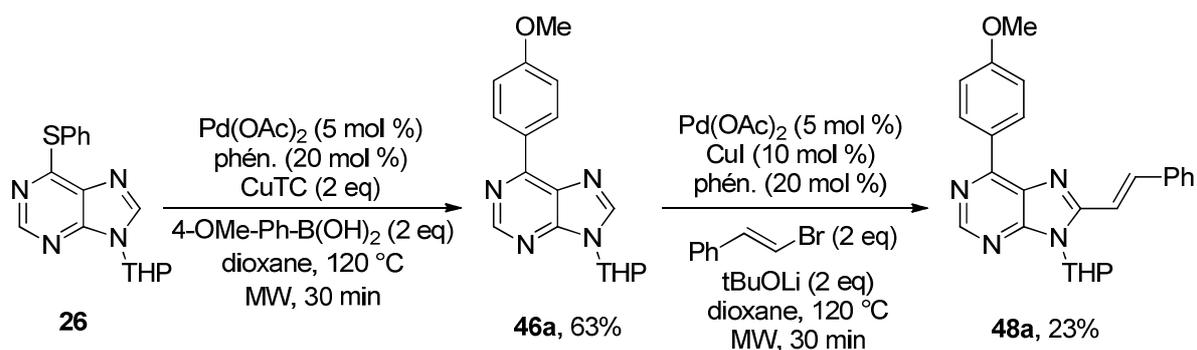


Schéma 116

2) La deuxième possibilité consiste à réaliser d'abord la réaction d'alcénylation directe sans isoler l'intermédiaire puis le couplage de Liebeskind – Srogl (Schéma 117).

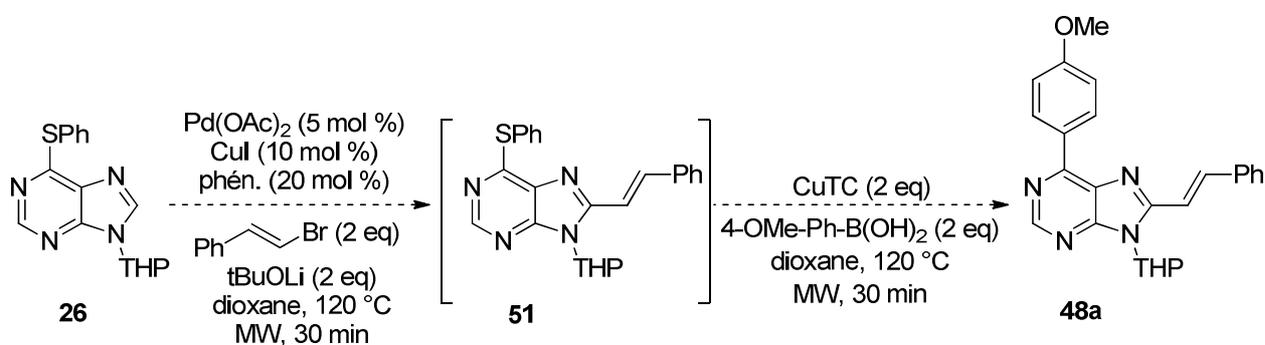


Schéma 117

Dans un premier temps, l'ensemble des réactifs nécessaires à l'alcénylation directe ont été introduits et le milieu réactionnel a été chauffé sous irradiation micro-ondes à 120 °C pendant 30 min (Schéma 118). Un contrôle par CCM a montré que le produit **51** s'était bien formé mais qu'il restait du composé de départ **26**. Dans un second temps, CuTC et l'acide boronique ont été rajoutés. Lorsque le mélange réactionnel a été chauffé sous irradiation micro-ondes à 80 °C pendant 15 min, alors le produit **48a** a été obtenu avec un rendement très faible de 5%. Lorsque le mélange réactionnel est chauffé sous irradiation micro-ondes à 120 °C pendant 30 min, alors le produit **48a** a été isolé avec un rendement supérieur de 20%. Dans les deux cas, le produit **46a** a été obtenu majoritairement. En effet, la réaction d'alcénylation directe n'étant pas totale, il reste du substrat **26** dans le milieu réactionnel qui peut alors réagir avec l'acide boronique. Au final, ces résultats sont encourageants mais nécessitent encore une optimisation pour trouver d'autres conditions réactionnelles favorisant la formation du composé **48a**. Ce travail ouvre la voie vers un nouveau projet de méthodologie qu'il serait intéressant d'explorer.

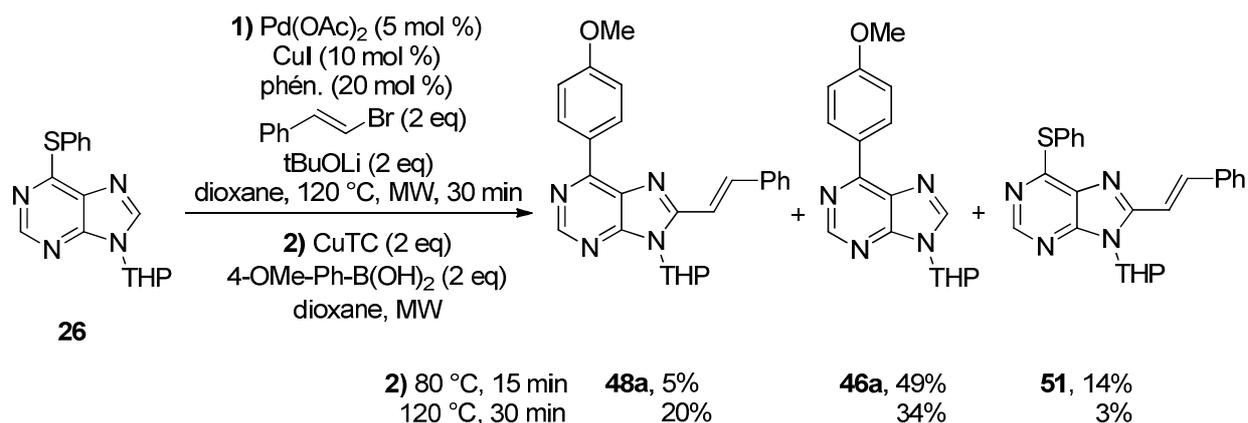


Schéma 118

Finalement, nous avons simplement étudié la tolérance fonctionnelle de la 8-styrylpurine **51** vis-à-vis du couplage de Liebeskind – Srogl (Schéma 119). Des groupements électrodonneurs (**48a-b**) et électroattracteurs (**48c,e-f**) sont bien tolérés en para ou méta du noyau purine. Notons que dans le cas de l'acide (4-(trifluorométhyl)phényl)boronique (**48c**), la réaction est terminée en seulement 15 minutes. Par contre, lorsque la réaction est effectuée avec l'acide (3-nitrophényl)boronique (**48e**), il est nécessaire que la réaction dure une heure pour avoir une conversion totale et un très bon rendement de 81% est observé. Plus précisément, ces conditions sont compatibles avec des groupements fonctionnels pouvant subir des transformations ultérieures telles qu'un nitro ou un halogène. Un rendement moyen de 46% est obtenu lorsque l'acide phénylboronique est utilisé (**48g**). Toutefois, dans le cas de l'acide (4-cyanophényl)boronique (**48d**) et de l'acide propénylboronique (**48h**), des problèmes de purification se sont posés et seul un mélange produit/substrat a été isolé. Les rendements déterminés par RMN restent néanmoins corrects.

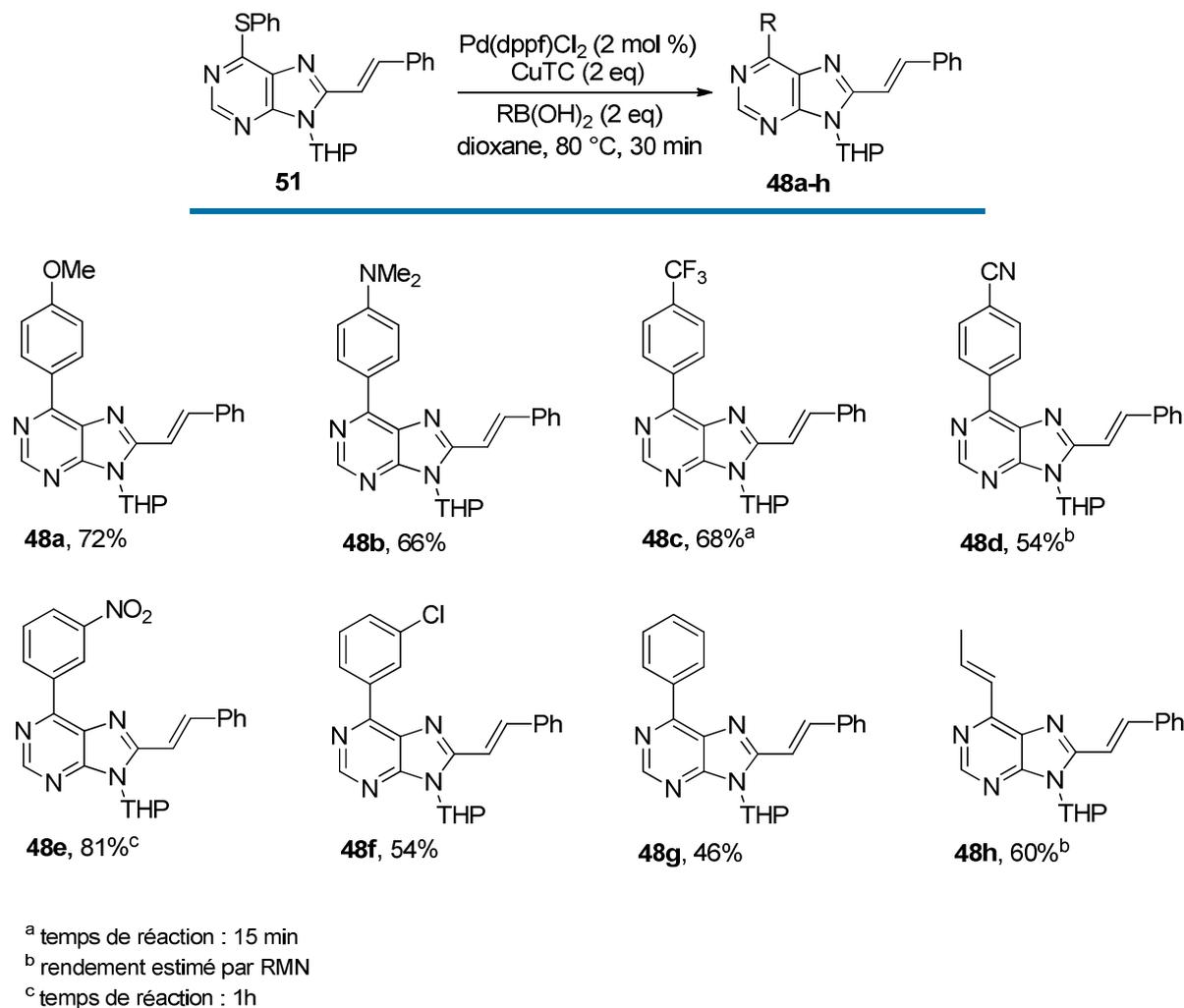
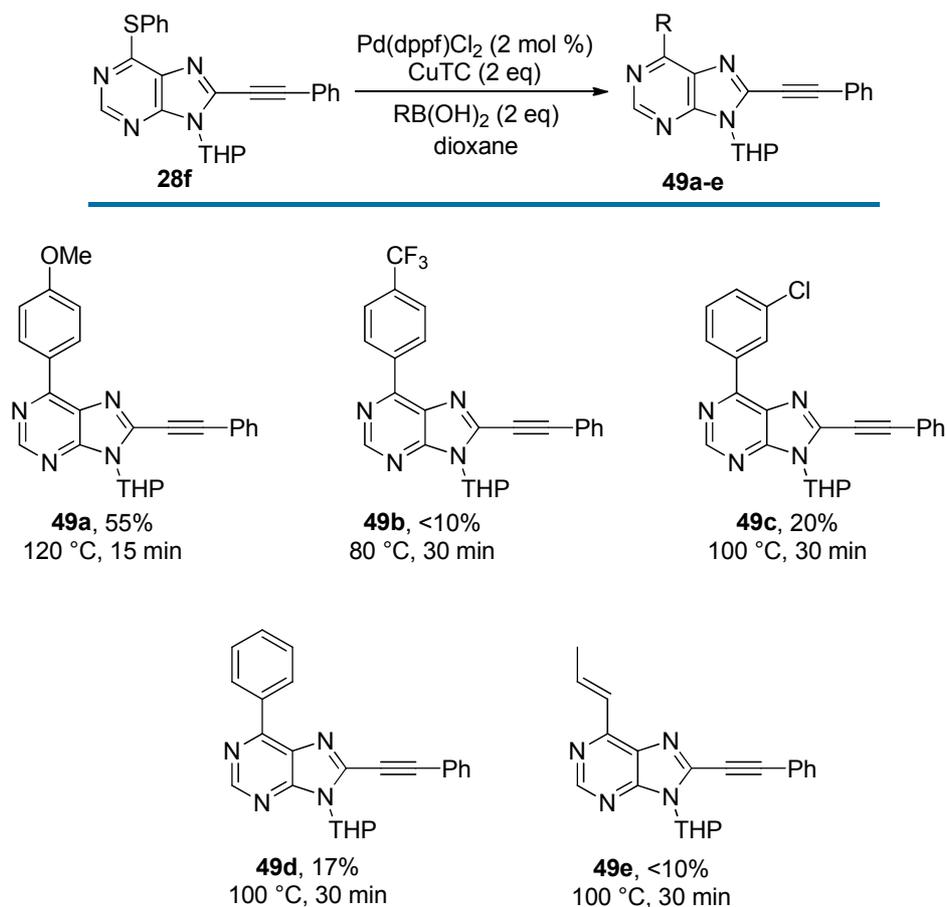


Schéma 119

3. Diversification sur une 8-alcynylpurine (Schéma 120)

La réactivité de la 8-alcynylpurine **28f**, obtenue par alcynylation directe, est moindre puisque seule la réaction avec l'acide (4-méthoxyphényl)boronique (**49a**) fournit un rendement correct de 55%. Dans le cas d'autres acides boroniques aromatiques (**49b-d**) ou de l'acide propénylboronique (**49e**), les réactions ne sont pas totales et des problèmes de purification sont apparus. Ces problèmes peuvent être dus à la dégradation du substrat à des températures de chauffage trop élevées ou à la complexation du cuivre à la triple liaison du substrat qui empoisonnerait la réaction.



4. Diversification sur une 8-phénylurine (Schéma 122)

Nous nous sommes également intéressés à la 8-phénylurine, et nous avons tenté de la synthétiser par une réaction d'arylation directe sur la purine **26**, en vain (Schéma 121).^{14a,15a,141} La molécule **52** est alors obtenue par couplage de Suzuki sur la 8-iodopurine **42**, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et de carbonate de potassium dans un mélange dioxane/eau 4:1.^{4f} Dans ce cas, les conditions du couplage de Suzuki interfèrent peu avec le groupement fonctionnel thioéther puisque seules des traces de produit **50g** sont observées. Rappelons que dans le cas opposé, lorsque la 8-iodopurine **42** est soumise aux conditions de Liebeskind, la réaction n'a pas lieu et des traces de produit issu de la réaction de Suzuki sont obtenues.

¹⁴¹ Besselièvre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278.

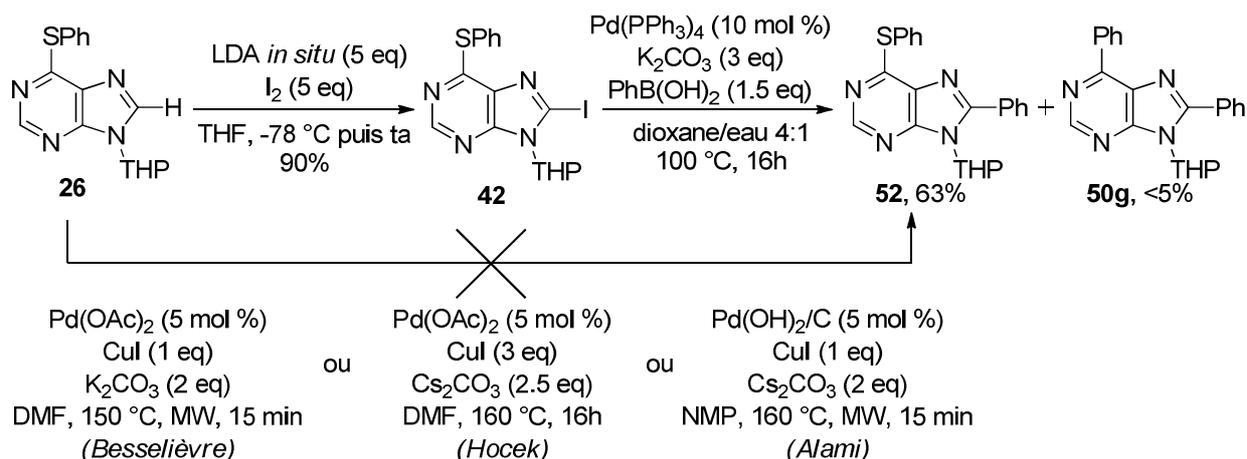


Schéma 121

Des acides boroniques substitués par des groupements électrodonneurs (**50a-b**) et électroattracteurs (**50c,e-f**) sont couplés à la 6-thioétherpurine **52** avec des rendements corrects. Un temps de réaction d'une heure est nécessaire pour que la réaction soit quasi-totale avec l'acide (4-(diméthyl-amino)phényl)boronique (**50b**). Tout comme pour la 8-styrylpurine, la réaction avec l'acide phénylboronique (**50g**) conduit à un rendement moyen de 39%. Par contre, la 6-propénylpurine (**50h**) est isolée avec un bon rendement de 75%. Cependant, des problèmes de séparation entre le produit et le substrat sont à nouveau observés lorsque l'acide (4-cyanophényl)boronique (**50d**) est utilisé.

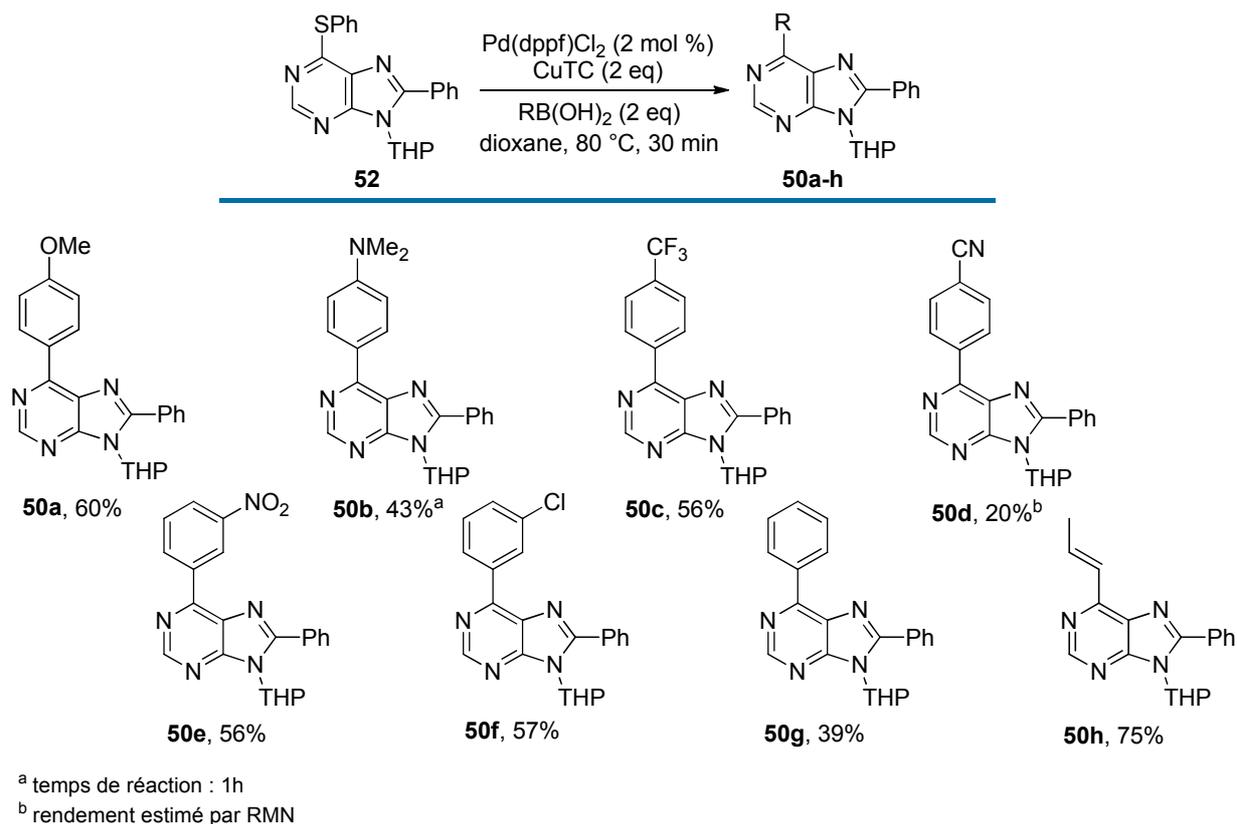


Schéma 122

IV. Mécanisme

En nous basant sur les données de la littérature,¹³⁴⁻¹³⁶ nous pouvons proposer le mécanisme qui suit (Schéma 123). L'addition oxydante du thioéther sur le Pd(0) conduit à l'intermédiaire II. Puis le CuTC joue un rôle double : il polarise la liaison Pd-S par coordination du cuivre Cu(I) à l'atome de soufre et active simultanément l'acide boronique par coordination du carboxylate à l'atome de bore. Le CuTC sert également à piéger le thiolate libéré au cours de la réaction. Le complexe III formé après transmétallation entre le palladium et l'atome de bore permet la formation du produit désiré par élimination réductrice et la régénération du complexe au palladium I. De plus, il est possible que le CuTC se coordine à l'atome de soufre du substrat pour polariser la liaison C-S et ainsi faciliter l'addition oxydante. Par ailleurs, pour éviter toute oxydation du Cu(I) en Cu(II), la réaction doit être effectuée sous atmosphère inerte.

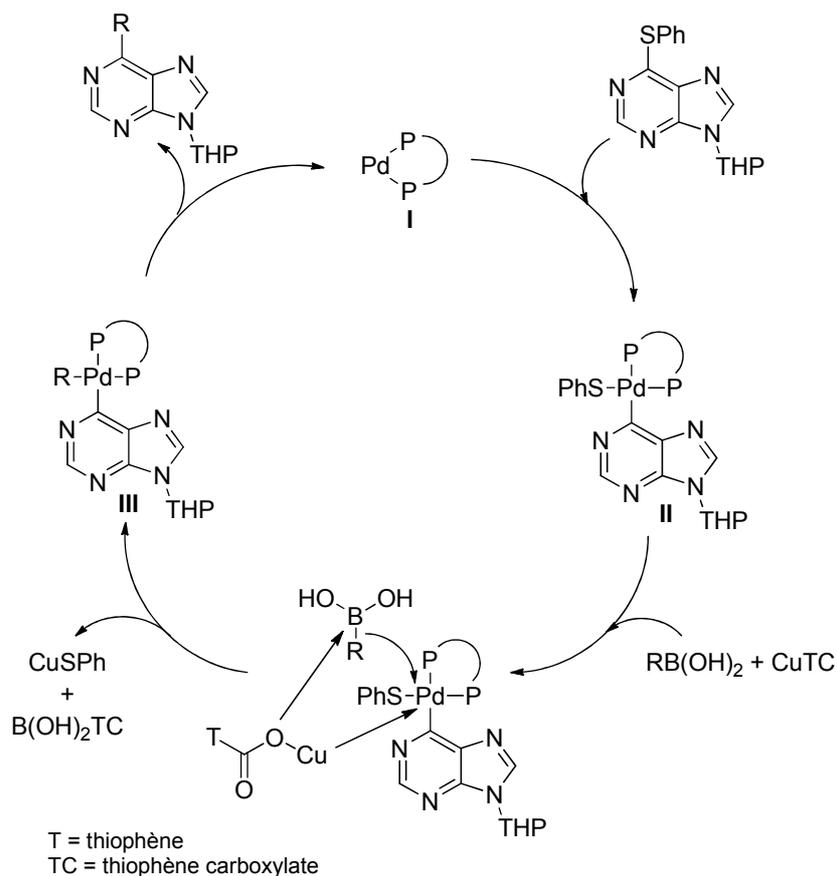


Schéma 123

V. Conclusion

En définitive, une méthode de couplage entre des 6-thioétherpurines et des acides boroniques diversement substitués a été développée. Elle est très rapide, efficace et a une bonne tolérance fonctionnelle. De plus, il convient de noter que le catalyseur Pd(dppf)Cl₂ n'a jamais été utilisé auparavant dans une méthodologie de synthèse pour un couplage de Liebeskind-Srogl. En outre, par rapport aux méthodes utilisant le chauffage thermique décrites dans la littérature, le temps de réaction a été considérablement réduit.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans ce manuscrit, plusieurs outils méthodologiques ont été présentés et certains ont pu aboutir à la création de nouvelles petites bibliothèques de purines polysubstituées.

Dans un premier temps, nous avons travaillé sur la fonctionnalisation directe de liaisons C-H.

Une méthode d'alcénylation directe d'azoles par chauffage sous irradiation micro-ondes à l'aide d'un système co-catalytique cuivre/palladium a été mise au point, élargissant le champ d'application des méthodes décrites précédemment (Schéma 124). Les partenaires de couplage sont principalement des (*E*)-bromostyrènes diversement substitués. De fait, la réaction n'a pas lieu avec des alcènes portant une chaîne alkyle et ce point demande encore du travail. Par la suite, en soumettant ces 8-styrylpurines à une réaction d'oxydation suivie d'une substitution nucléophile aromatique, le noyau purine peut être fonctionnalisé sur la position 6. De plus, la présence du groupe benzylsulfanyle et sa stabilité vis-à-vis des conditions d'alcénylation directe pourrait ouvrir la voie vers de la synthèse de purines polysubstituées sur support solide.^{36c}

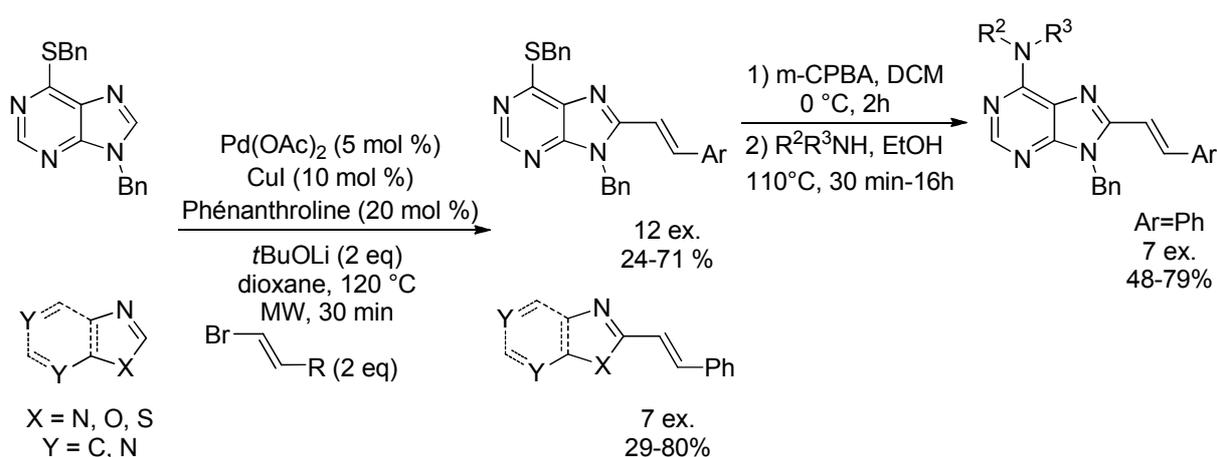


Schéma 124

L'étude mécanistique menée nous a permis de suggérer que l'état de transition qui conduit à la déprotonation du noyau purine passe par une métallation/déprotonation non concertée. Toutefois, il serait intéressant de poursuivre cette étude de manière plus approfondie et de pouvoir confirmer cette hypothèse par des calculs DFT.

Par ailleurs, les propriétés spectroscopiques des 8-styrylpurines ont été étudiées et nous ont conduits à la création de nouvelles molécules, dites *push-pull* (Figure 21). Trois d'entre elles ont des propriétés de fluorescence très intéressantes et notamment dans l'eau. Il serait donc envisageable de synthétiser des analogues de nucléosides à partir de ces molécules, de les incorporer dans un oligonucléotide puis d'étudier leurs propriétés de fluorescence vis-à-vis de l'ADN ou de l'ARN.

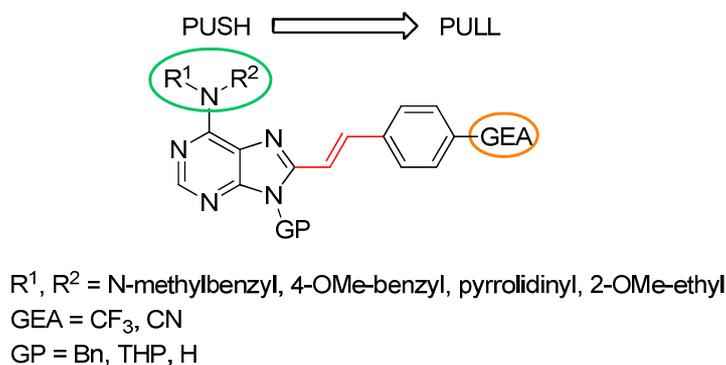


Figure 21

La réaction d'alcynylation directe a été étudiée sous deux angles (Schéma 125). Dans un cas, le partenaire de couplage est le bromure de phénylacétylène donc seule la liaison C8-H du motif purine est fonctionnalisée. Dans un autre cas, la réaction dite de couplage oxydant s'effectue avec le phénylacétylène : deux liaisons sont donc fonctionnalisées, à savoir la liaison C8-H du noyau purine et celle de l'alcyne vrai. Dans les deux cas, les composés attendus ont pu être synthétisés mais avec des rendements moyens, que nous n'avons pas réussi à optimiser malgré l'étude de l'influence de différents facteurs (temps et température de réaction, solvant, catalyseur, ligand, additif, oxydant...). Nous avons été déçus de ces résultats et nous n'arrivons toujours pas à expliquer ces rendements faibles et pourquoi la réaction n'est pas totale. Un nombre important de réactions a été effectué et il pourrait être intéressant d'aborder ces résultats sous un autre angle, en établissant par exemple un plan d'expériences.

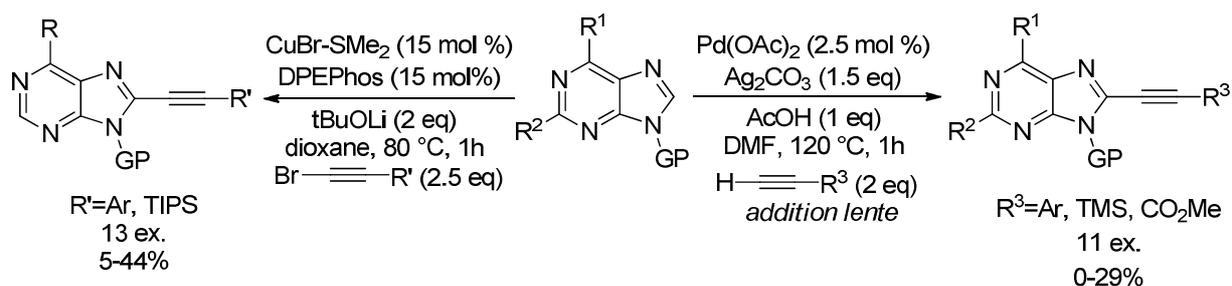


Schéma 125

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à deux couplages croisés catalysés par le palladium : le couplage de Buchwald – Hartwig et le couplage de Liebeskind – Srogl.

Grâce aux travaux antérieurs du laboratoire, une méthode générale pour l'amidation et l'amination en position 8 du noyau purine a pu être élaborée (Schéma 126). Des amides et des anilines différemment substitués ont pu être introduits de manière efficace. Tout comme pour l'alcénylation directe, le groupement thioéther est inerte vis-à-vis des conditions réactionnelles et peut donc être fonctionnalisé ultérieurement.

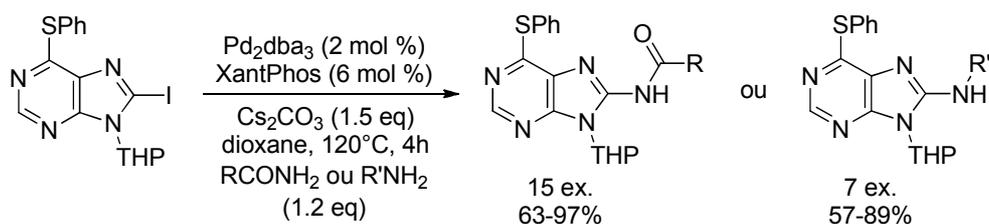


Schéma 126

La dernière méthodologie abordée est le couplage pallado-catalysé de Liebeskind-Srogl entre des 6-thiophénylpurines et des acides boroniques variés (Schéma 127). La réaction tolère une bonne diversité fonctionnelle et est très rapide. Cependant, la réaction ne marche pas avec des acides boroniques aliphatiques. Cette difficulté a déjà été rencontrée dans la littérature et des dérivés de 9-BBN ont été utilisés comme organoboranes pour y remédier.¹⁴² Il serait donc intéressant d'étudier le couplage entre ces composés et le noyau purine.

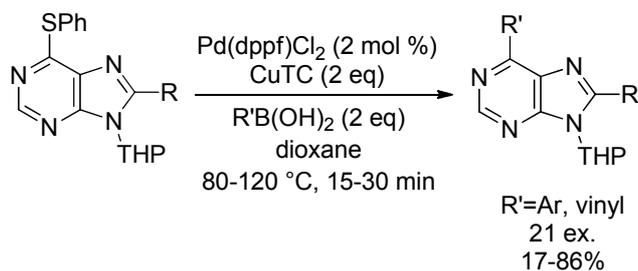


Schéma 127

¹⁴² Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554.

Je souhaiterais tout simplement terminer cet ouvrage en citant une devise Shadok, qui selon moi, résume bien le monde de la méthodologie de synthèse.



PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les réactifs et solvants commercialement disponibles ont été utilisés sans purification complémentaire, sauf indication contraire. Les rendements se réfèrent à des produits isolés et purifiés.

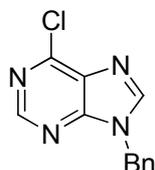
Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince effectuée sur des plaques de gel de silice (60F-254) visualisées sous lumière UV à des longueurs d'onde de 254 et 365 nm. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 40 à 63 μm . Les chromatographies HPLC ont été réalisées sur un appareil Waters Alliance équipé d'un détecteur à barrette de diodes avec une colonne XterraMS C18 (3.9*150mm, 5 μm).

Les points de fusion sont mesurés sur banc Kofler.

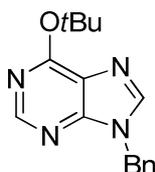
Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés à l'Institut Curie sur un spectromètre Waters ZQ2000 à simple quadripôle et les spectres de masse haute résolution au laboratoire de spectrométrie de masse de l'ICSN (Gif-Sur-Yvette).

Les réactions sous irradiation micro-ondes ont été réalisées sur un appareil CEM Explorer (CEM Corporation). La mesure de la température du mélange réactionnel est contrôlée par un capteur infra-rouge. Les paramètres de la méthode sont fixés à une puissance maximale de 150 W, une pression maximale de 17 bar et sans utilisation du PowerMax. Les temps de réaction se réfèrent à la durée de maintien à la température souhaitée. Le refroidissement de la réaction est effectué par de l'air comprimé à la fin de la période de chauffage.

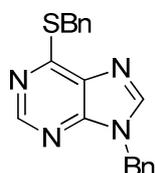
Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été effectués sur un appareil Bruker AC300. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm. Lorsque l'analyse est effectuée dans le CDCl_3 , la référence est le CHCl_3 résiduel situé à 7.26 ppm dans un spectre proton et 77.16 dans un spectre carbone. Lorsque l'analyse est effectuée dans le DMSO-d^6 , la référence est le DMSO résiduel situé à 2.50 ppm dans un spectre proton et 39.52 dans un spectre carbone. Lorsque l'analyse est effectuée dans le DMF-d^7 , la référence est le DMF résiduel situé à 2.73, 7.91 et 8.01 ppm dans un spectre proton et 30.1, 35.2, 162.7 dans un spectre carbone. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour désigner les multiplicités: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, bs = singulet large, m = multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

ALCENYLATION DIRECTE DE PURINES**9-benzyl-6-chloro-9H-purine (2)**

To a solution of BnOH (15.4 g, 0.14 mol, 2.2 eq) and PPh₃ (37.8 g, 0.14 mol, 2.2 eq) in THF (500 mL) were added 6-chloropurine (10 g, 0.065 mol, 1 eq) and DIAD (28 mL, 0.14 mol, 2.2 eq). The reaction mixture was refluxed during 4h30 and then concentrated. The oil residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (90/10 → 80/20) to afford a white solid (8.02 g, 51%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 5.46 (s, 2H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.³⁰

9-benzyl-6-(tert-butoxy)-9H-purine (3)

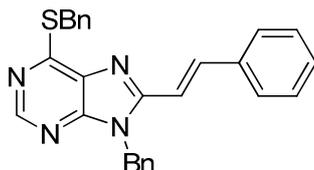
Beige solid : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (bs, 5H), 5.41 (s, 3H), 1.76 (s, 9H). MS (ES+) *m/z* (%): 283.2 (50) [M+H]⁺, 305.0 (100) [M+Na]⁺.

9-benzyl-6-(benzylthio)-9H-purine (4)

Benzylmercaptan (2.67 g, 21.46 mmol, 2.1 eq) and triethylamine (2.17 g, 21.46 mmol, 2.1 eq) were added to a solution of **2** (2.5 g, 10.22 mmol, 1 eq) in EtOH (40 mL). The reaction mixture was heated at 60°C overnight. After evaporation, the residue was extracted with DCM, washed with NH₄Cl and the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. After purification by flash chromatography on silica gel eluting with DCM, the title compound was obtained as a white solid (3.12 g, 92%).

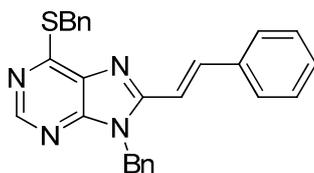
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 4.67 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 152.1, 148.7, 142.5, 137.4, 135.1, 131.0, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 127.3, 47.3, 32.8. MS (ES+) m/z (%): 333.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 333.1174, found 333.1188.

GENERAL PROCEDURE A (thermal heating) for the direct alkenylation as illustrated for the preparation of (*E*)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-styryl-9*H*-purine (**5a**)



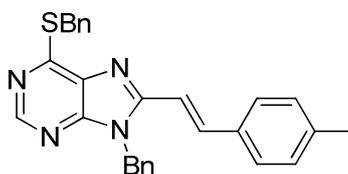
A flame-dried sealed tubes filled with argon was charged with CuI (6.9 mg, 0.036 mmol, 10 mol %), phenanthroline (13 mg, 0.072 mmol, 20 mol %) and dioxane (0.5 mL). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Then **4** (120 mg, 0.361 mmol, 1 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.1 mg, 0.018 mmol, 5 mol %), $t\text{BuOLi}$ (57.8 mg, 0.722 mmol, 2 eq) and a solution of distilled β -bromostyrene (132.2 mg, 0.722 mmol, 2 eq) in dioxane (1.5 mL) were added. The tube was placed in an oil bath pre-heated to 120 °C for 16h. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 \rightarrow 85/15). The title compound was obtained as a yellow solid (101.8 mg, 65%) : mp = 148-150 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.34-7.21 (m, 11H), 6.96 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 151.4, 151.3, 150.0, 139.5, 137.5, 135.7, 135.4, 131.2, 129.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 127.5, 127.2, 126.8, 112.3, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%): 435.3 (30) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 435.1643, found 435.1626.

GENERAL PROCEDURE B (microwave heating) for the direct alkenylation as illustrated for the preparation of (*E*)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-styryl-9*H*-purine (**5a**)



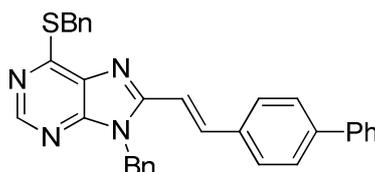
A flame-dried tube filled with argon was charged with **4** (120 mg, 0.361 mmol, 1 eq), CuI (6.9 mg, 0.036 mmol, 10 mol %), phenanthroline (13 mg, 0.072 mmol, 20 mol %), Pd(OAc)₂ (4.1 mg, 0.018 mmol, 5 mol %), *t*BuOLi (57.8 mg, 0.722 mmol, 2 eq) and a solution of distilled β-bromostyrene (132.2 mg, 0.722 mmol, 2 eq) in dioxane (2 mL). The tube was sealed with a rubber cap and heated to 120 °C for 30 min under microwave irradiation. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 85/15). The title compound was obtained as a yellow solid (116 mg, 74%).

(*E*)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-methylstyryl)-9*H*-purine (5b**)**



Yellow solid (91.2 mg, 61%) : mp = 162-164 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.16 (m, 14H), 6.92 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 151.6, 151.3, 150.0, 140.0, 139.6, 137.5, 135.7, 132.6, 131.3, 129.6, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 127.5, 127.2, 126.8, 111.2, 45.7, 32.9, 21.5. MS (ES+) *m/z* (%): 449.2 (100) [M+H]⁺, 471.2 (40) [M+Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₅N₄S [(M+H)⁺] 449.1800, found 449.1816.

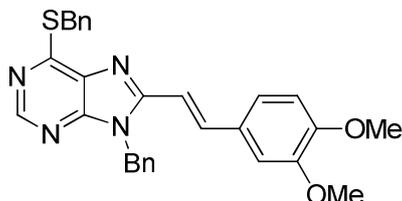
(*E*)-8-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-9-benzyl-6-(benzylthio)-9*H*-purine (5c**)**



Yellow solid (116 mg, 63%) : mp = 172-174 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.60-7.21 (m, 19H), 7.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H).

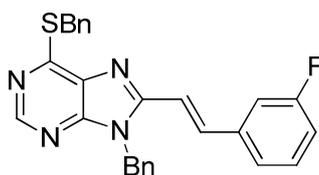
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 151.4, 151.3, 150.0, 142.3, 140.2, 139.0, 137.5, 135.7, 134.3, 131.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.2, 127.0, 126.8, 112.1, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%): 511.3 (85) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 533.3 (55) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 511.1956, found 511.1960.

(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(3,4-dimethoxystyryl)-9H-purine (5d)

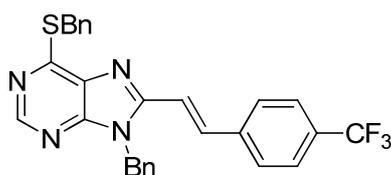


After crystallization from cyclohexane/ Et_2O , the title compound was obtained as a yellow solid (42 mg, 24%) : mp = 132-134 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 8H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 151.7, 151.3, 150.6, 150.1, 149.1, 139.3, 137.5, 135.8, 131.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 127.2, 126.8, 121.5, 111.1, 110.3, 109.6, 56.0, 55.9, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%): 495.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 517.3 (20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 495.1855, found 495.1842.

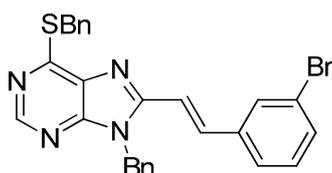
(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-fluorostyryl)-9H-purine (5e)



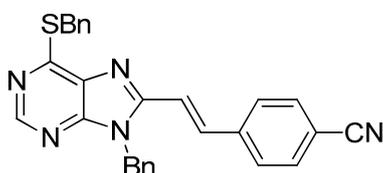
Yellow solid (116 mg, 71%) : mp = 168-170 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36-7.14 (m, 11H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 161.4, 159.0, 151.6, 150.7, 150.0, 138.1, 138.0, 137.6, 137.4, 135.6, 131.2, 130.4, 129.22, 129.16, 128.5, 128.3, 127.3, 126.8, 123.7, 116.6, 116.3, 113.7, 113.4, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 453.3 (45) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 475.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 453.1549, found 453.1558.

(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (5f)

Yellow solid (57 mg, 44%) : mp = 174-176 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 151.8, 150.5, 150.0, 138.7, 137.5, 137.4, 135.6, 131.2, 130.8, 129.22, 129.19, 128.5, 128.4, 127.6, 127.3, 126.8, 125.9, 125.8, 122.1, 114.8, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 503.3 (35) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 525.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ calcd for $[(\text{M}+\text{H})]^+$ 503.1517, found 503.1497.

(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-bromostyryl)-9H-purine (5g)

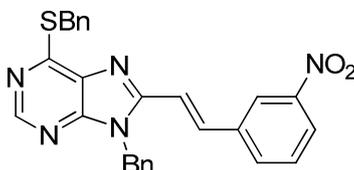
Yellow solid (107 mg, 57%) : mp = 182-184 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.39-7.19 (m, 10H), 6.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 151.6, 150.7, 150.0, 137.7, 137.5, 137.4, 135.5, 132.3, 131.2, 130.4, 129.9, 129.21, 129.16, 128.5, 128.3, 127.3, 126.8, 126.3, 123.0, 113.7, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 513.2 (65) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 537.2 (50) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})]^+$ 513.0749, found 513.0757.

(E)-4-(2-(9-benzyl-6-(benzylthio)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (5h)

Yellow solid (105 mg, 63%) : mp = 206-208 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.70 (s, 2H).

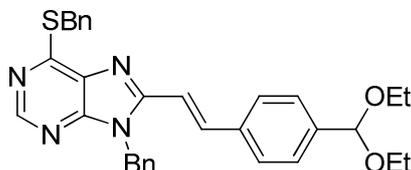
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 151.9, 150.1, 149.9, 139.6, 137.4, 136.9, 135.5, 132.6, 131.2, 129.2, 128.5, 128.4, 127.8, 127.3, 126.7, 118.5, 115.8, 112.5, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 460.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 460.1596, found 460.1589.

(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-nitrostyryl)-9H-purine (5i)

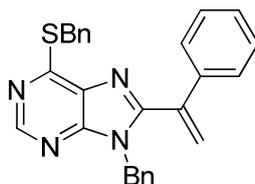


Yellow solid (101.5 mg, 58%) : mp = 186-188 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 8H), 7.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 151.8, 150.1, 150.0, 148.7, 137.4, 137.1, 136.4, 135.5, 133.5, 131.2, 130.0, 129.2, 128.5, 128.4, 127.3, 126.8, 123.8, 121.3, 115.4, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 480.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 502.3 (60) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 480.1494, found 480.1487.

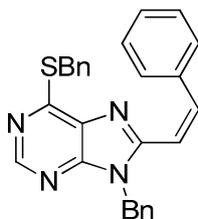
(E)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-(diethoxymethyl)styryl)-9H-purine (5j)



Yellow oil (86 mg, 44%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.34-7.20 (m, 8H), 6.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 151.5, 151.3, 150.0, 140.7, 139.1, 137.5, 135.7, 135.4, 131.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 112.5, 101.1, 61.1, 45.7, 32.9, 15.2. MS (ES+) m/z (%) 537.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 559.4 (80) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 537.2324, found 537.2305.

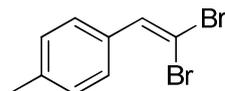
9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(1-phenylvinyl)-9H-purine (5k)

α -bromostyrene was distilled before use. Yellow solid (79 mg, 50%) : mp = 128-130 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33-7.18 (m, 11H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 153.4, 151.9, 150.2, 138.7, 137.6, 137.0, 135.7, 130.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.53, 128.49, 127.8, 127.2, 126.8, 123.2, 46.7, 32.8. MS (ES+) m/z (%) 435.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457.1 (70) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 435.1643, found 435.1627.

(Z)-9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-methylstyryl)-9H-purine (5l)

Yellow oil obtained as an inseparable mixture of E/Z (2:8) isomers (42.1 mg, 26%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 9H), 7.08-7.05 (m, 4H), 6.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 151.8, 150.4, 149.6, 139.6, 139.5, 137.6, 135.8, 132.4, 131.0, 129.33, 129.26, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 127.1, 114.6, 46.1, 33.0, 21.4. MS (ES+) m/z (%) : 449.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 449.1800, found 449.1801.

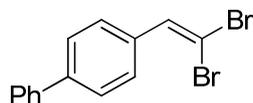
GENERAL PROCEDURE C as illustrated for the preparation of **1-(2,2-dibromovinyl)-4-methylbenzene (6a)**



To a solution of 4-methylbenzaldehyde (2 mL, 16.64 mmol, 1 eq) and CBr_4 (8.27 g, 24.96 mmol, 1.5 eq) in DCM (100 mL) was added drop by drop a solution of PPh_3 (13.1 g, 49.92 mmol, 3 eq) in DCM (30 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated.

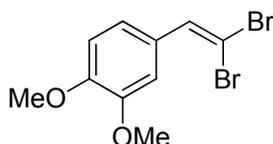
The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane to afford a colorless oil (3.67 g, 80%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz), 2.34 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴³

4-(2,2-dibromovinyl)-1,1'-biphenyl (6b)



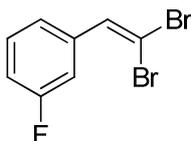
White solid (94%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.⁷⁴

4-(2,2-dibromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (6c)



Yellow oil (65%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁴

1-(2,2-dibromovinyl)-3-fluorobenzene (6d)



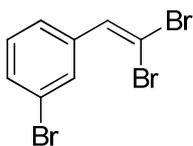
Yellow oil (80%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁵

¹⁴³ Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B. Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9925.

¹⁴⁴ Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Dasgupta, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048.

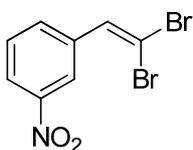
¹⁴⁵ Hagan, J. J.; Ratti, E.; Routledge, C. WO 2005/048999 A2

1-(2,2-dibromovinyl)-3-bromobenzene (6e)



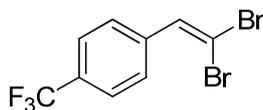
Yellow oil (73%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 7.9$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁶

1-(2,2-dibromovinyl)-3-nitrobenzene (6f)



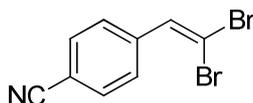
Pale yellow solid (83%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁷

1-(2,2-dibromovinyl)-4-(trifluoromethyl) benzene (6g)



Yellow oil (83 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 4H), 7.52 (s, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁸

4-(2,2-dibromovinyl)benzonitrile (6h)

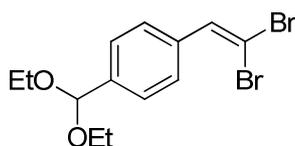


White solid (89%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.62 (m, 4H), 7.50 (s, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴³

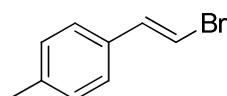
¹⁴⁶ Horibe, H.; Fukuda, Y.; Kondo, K.; Okuno, H.; Murakami, Y.; Aoyama, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10701.

¹⁴⁷ Smith, Donna L.; Lam, Hon Wai; Goundry, William R. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1505.

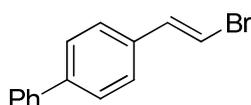
¹⁴⁸ Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis*, **2001**, 2081.

1-(2,2-dibromovinyl)-4-(diethoxymethyl)benzene (6i)

Yellow oil (73%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.46 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 3.67-3.49 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.⁷⁴

GENERAL PROCEDURE D as illustrated for the preparation of **(E)-1-(2-bromovinyl)-4-methylbenzene (7a)**

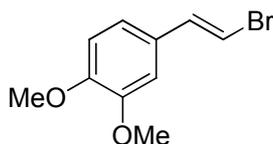
To a solution of **6a** (3 g, 10.87 mmol, 1 eq) in diethyl phosphonate (4.1 mL, 32.61 mmol, 3 eq) was slowly added triethylamine (4.5 mL, 32.61 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. Diethyl ether was added and the salts were removed by filtration. After evaporation of the filtrate, the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane to afford the title compound as a yellow oil (1.6 g, 75%, E/Z 97:3) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁹

(E)-4-(2-bromovinyl)-1,1'-biphenyl (7b)

White solid (75%, E/Z 93:7) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 140.4, 136.7, 134.9, 132.5, 131.9, 129.4, 128.8, 127.5, 127.4, 127.0, 126.9, 126.5, 106.5. MS (ES+) m/z (%) : 280.9 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 280.9942, found 280.9947.

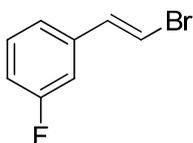
¹⁴⁹ Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1491.

(E)-1-(2-bromovinyl)-4-(diethoxymethyl)benzene (7c)



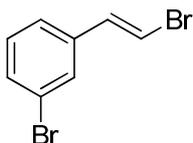
Light yellow oil (99%, E/Z 94:6) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 136.9, 135.9, 127.1, 125.9, 106.8, 101.1, 61.0, 15.2. MS (ES+) m/z (%): 307.2 (90) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_2$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 307.0310, found 307.0315.

(E)-1-(2-bromovinyl)-3-fluorobenzene (7d)



Light yellow oil (39%, E/Z 95:5) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁰

(E)-1-(2-bromovinyl)-3-bromobenzene (7e)

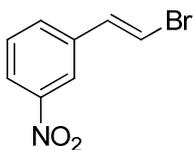


Colourless oil (79%, E/Z 93:7) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵¹

¹⁵⁰ Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 637.

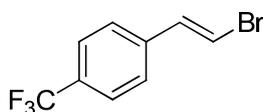
¹⁵¹ Horibe, H.; Fukuda, Y.; Kondo, K.; Okuno, H.; Mutakami, Y.; Aoyama T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10701.

(E)-1-(2-bromovinyl)-3-nitrobenzene (7f)



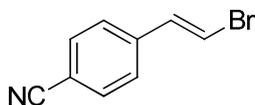
Light yellow solid (83%, E/Z 92:8) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.13 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵²

(E)-1-(2-bromovinyl)-4-(trifluoro-methyl)benzene (7g)



Yellow oil (78%, E/Z 92:8) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.13 (m, 2H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵³

(E)-4-(2-bromovinyl)benzotrile (7h)



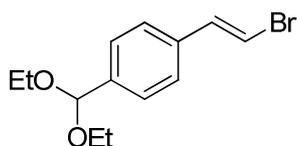
White solid (88%, E/Z 93:7) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁴

¹⁵² Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1491.

¹⁵³ Haack, R. A.; Penning, T. D.; Djurić, S. W.; Dziuba, J. A *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 2783.

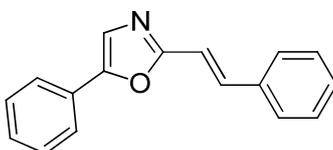
¹⁵⁴ Qian, M.; Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2004**, *10*, 1531.

(E)-1-(2-bromovinyl)-4-(diethoxymethyl)benzene (7i)



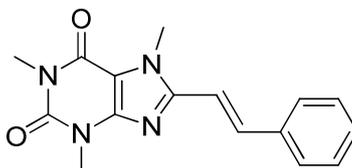
Light yellow oil (73%, E/Z 93:7) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.71-3.09 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.⁷⁴

(E)-5-phenyl-2-styryloxazole (8)



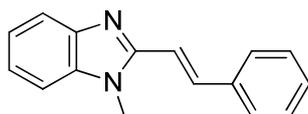
Following the **general procedure B**, a white solid was obtained (274 mg, 80%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.69 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.48-7.32 (m, 7H), 7.00 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.²⁴

(E)-1,3,7-trimethyl-8-styryl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione (9)



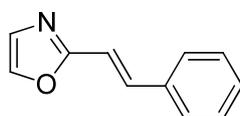
Following the **general procedure B**, a yellow solid was obtained (98 mg, 32%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.^{15b}

(E)-1-methyl-2-styryl-1H-benzo[d]imidazole (10)



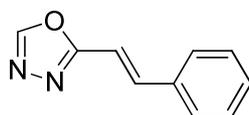
Following the **general procedure B**, a yellow solid was obtained (213 mg, 60%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 6H), 3.90 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁵

(E)-2-styryloxazole (11)



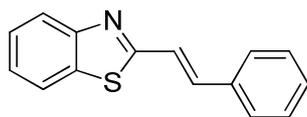
Following the **general procedure B**, a yellow oil was obtained (144 mg, 58%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.²⁴

(E)-2-phenyl-5-styryl-1,3,4-oxadiazole (12)

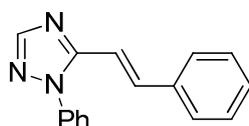


Following the **general procedure B**, a brown solid was obtained (98 mg, 29%) : mp = 134-136 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 6H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 164.0, 138.9, 134.8, 131.8, 130.0, 129.09, 129.05, 127.5, 127.0, 123.8, 110.0. MS (ES+) m/z (%) 271.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 249.1028, found 249.1027.

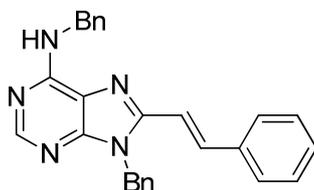
¹⁵⁵ Abbotto, A.; Bradamante, S.; Pagani, G. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *5*, 1761.

(E)-2-styrylbenzo[d]thiazole (13)

Following the **general procedure B**, a brown solid was obtained (215 mg, 58%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.21-7.07 (m, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.²⁴

(E)-1-phenyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazole (14)

Following the **general procedure B**, a brown solid was obtained (188 mg, 61%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 7H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 16$ Hz, 1H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁶

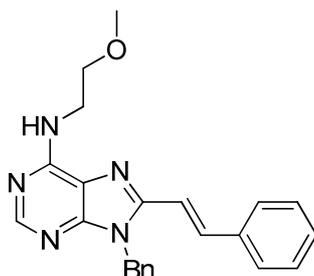
GENERAL PROCEDURE E for the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ amination as illustrated for the preparation of (E)-N,9-dibenzyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (15a)

A solution of m-CPBA (162.9 mg, 0.944 mmol, 2.2 eq) in DCM (1.5 mL) was dried on MgSO_4 and added dropwise to a solution of **5a** (186 mg, 0.429 mmol, 1 eq) in DCM (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2h in an ice bath and then quenched by the addition of a saturated solution of $\text{Ca}(\text{OH})_2$. This mixture was extracted with DCM, washed with water and the organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. A solution of the resulting sulfone, sufficiently pure to be used directly in the next step, and benzylamine (115 mg, 1.073 mmol, 2.5 eq) in EtOH (2 mL) was introduced in a sealed tube and heated at 110°C until the reaction mixture became clear (2h). After evaporation, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 \rightarrow 80/20).

¹⁵⁶ Abbotto, A.; Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G. A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *10*, 6756.

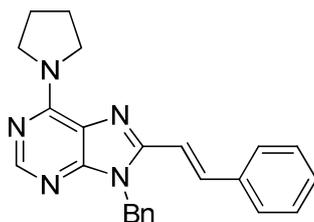
The title compound was afforded as a yellow solid (133.7 mg, 74%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.47-7.22 (m, 15H), 6.96 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.14 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.91 (bs, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 153.0, 150.5, 148.4, 138.5, 136.8, 136.1, 135.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 126.8, 119.8, 113.1, 45.6, 44.8. MS (ES+) m/z (%) : 418.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 418.2032, found 418.2041.

(E)-9-benzyl-N-(2-methoxyethyl)-8-styryl-9H-purin-6-amine (15b)

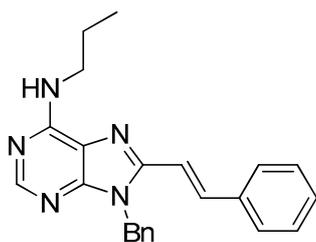


2-methoxyethylamine was distilled before use. Reaction time : 2h. Yellow oil (124 mg, 75%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 8H), 6.95 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.29 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.90 (bs, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 152.8, 148.3, 136.8, 136.1, 135.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.2, 126.8, 119.8, 113.2, 71.3, 58.9, 45.6. MS (ES+) m/z (%) : 386.8 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408.8 (50) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 386.1981, found 386.1992.

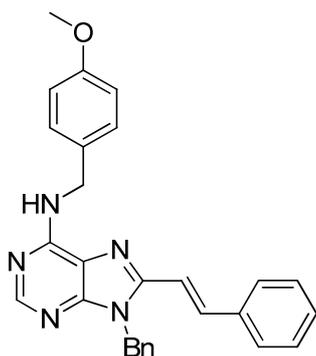
(E)-9-benzyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-8-styryl-9H-purine (15c)



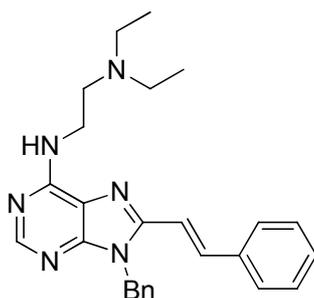
Reaction time : 30 min. Yellow solid (124.3 mg, 76%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38-7.19 (m, 8H), 6.96 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.81 (bs, 2H), 2.06 (bs, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 152.6, 151.5, 147.0, 136.4, 136.0, 135.7, 128.95, 128.88, 128.8, 127.9, 127.1, 126.7, 120.5, 113.6, 45.4, 29.7. MS (ES+) m/z (%) : 382.6 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 382.2032, found 382.2045.

(E)-9-benzyl-N-propyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (15d)

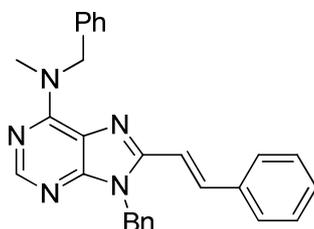
Propylamine was distilled before use. Reaction time : 1h. Yellow oil (125.2 mg, 79%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 8H), 6.96 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.99 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.66 (bs, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 153.0, 148.1, 136.7, 136.1, 135.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.1, 127.2, 126.8, 119.6, 113.2, 45.6, 42.7, 23.0, 11.5. MS (ES+) m/z (%) : 370.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 392.5 (25) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 370.2032, found 370.2031.

(E)-9-benzyl-N-(4-methoxybenzyl)-8-styryl-9H-purin-6-amine (15e)

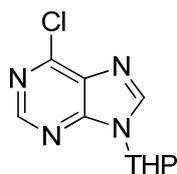
Reaction time : 1h. Yellow oil (150.1 mg, 78%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.37-7.21 (m, 10H), 6.95 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.04 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.84 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 153.9, 153.0, 150.6, 148.3, 136.8, 136.1, 135.6, 130.5, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.1, 127.2, 126.8, 119.8, 114.0, 113.1, 55.3, 45.6, 44.3. MS (ES+) m/z (%) : 448.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 470.6 (80) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 448.2137, found 448.2131.

(E)-N¹-(9-benzyl-8-styryl-9H-purin-6-yl)-N²,N²-diethylethane-1,2-diamine (15f)

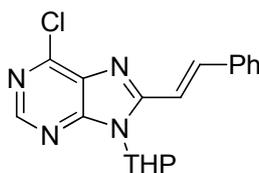
N,N-diethylethylenediamine was distilled before use. Reaction time : 30 min. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOH (100/0 → 80/20) to afford the title compound as a yellow oil (127.7 mg, 66%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 8H), 6.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.76 (bs, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 153.0, 148.1, 136.7, 136.2, 135.8, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.2, 126.8, 119.9, 113.3, 51.7, 46.7, 45.6, 29.7, 11.5. MS (ES+) *m/z* (%) : 427.6 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₁N₆ [(M+H)⁺] 427.2610, found 427.2609.

(E)-N,9-dibenzyl-N-methyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (15g)

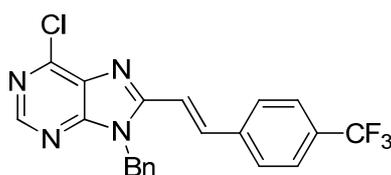
N-methyl-1-phenylmethanamine was distilled before use. Reaction time : 16h. Yellow oil (89.6 mg, 48%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.38-7.24 (m, 13H), 6.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.53 (bs, 2H), 1.62 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 152.3, 152.1, 146.7, 138.1, 136.4, 136.2, 135.9, 129.0, 128.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2, 126.8, 120.2, 113.4, 53.5, 45.5, 43.5. MS (ES+) *m/z* (%) : 432.5 (100) [M+H]⁺, 454.5 (40) [M+Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₆N₅ [(M+H)⁺] 432.2188, found 432.2201.

6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (16)

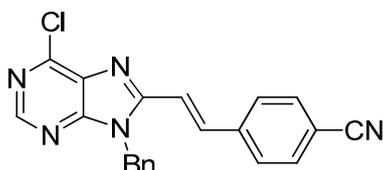
A solution of 6-chloropurine (10 g, 0.065 mol, 1 eq) and PTSA (225 mg, 1.3 mmol, 0.02 eq) in EtOAc (300 mL) was stirred at room temperature during 30 min. Then DHP (10.95 g, 0.13 mol, 2 eq) was added drop by drop and the resulting mixture was heated at 60 °C overnight. NH_4OH was added till basic pH and the organic layer was washed with water till neutral pH, dried over MgSO_4 and evaporated. The yellow oil obtained was triturated in heptane to afford a pale yellow solid (13.7 g, 89%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.⁴⁰

(E)-6-chloro-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (17)

Following the **general procedure B**, a white solid was obtained (730 mg, 43%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 6.01 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (td, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.35 (qd, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 152.3, 151.0, 149.1, 140.4, 135.5, 131.5, 130.0, 129.1, 127.8, 114.5, 83.1, 69.5, 31.6, 25.2, 23.2. MS (ES+) m/z (%) : 341.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

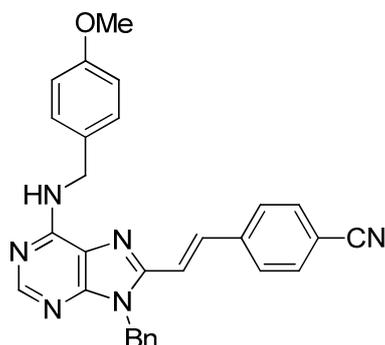
(E)-9-benzyl-6-chloro-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (18a)

Following the **general procedure B**, a white solid was obtained (101.7 mg, 60%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.16 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 153.2, 151.8, 149.7, 139.3, 138.4, 135.1, 131.8, 131.7, 129.4, 128.8, 127.9, 127.0, 126.11, 126.06, 114.4, 46.4. MS (ES+) m/z (%) : 437.2 (80) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 415.0937, found 415.0945.

(E)-4-(2-(9-benzyl-6-chloro-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (18b)

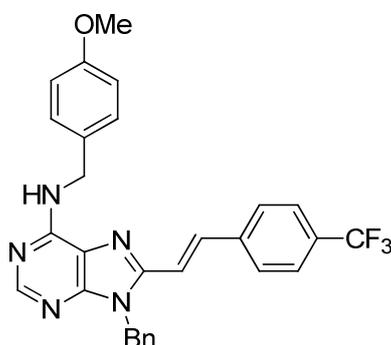
Following the **general procedure B**, a beige solid was obtained (85.1 mg, 56%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.13 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 152.8, 151.9, 149.9, 139.3, 138.6, 135.1, 132.8, 131.7, 129.5, 128.8, 128.1, 126.9, 118.5, 115.4, 113.1, 46.4. MS (ES+) m/z (%) : 394.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 372.1016, found 372.1009.

GENERAL PROCEDURE F for the Pd-catalyzed amination as illustrated for the preparation of **(E)-4-(2-(9-benzyl-6-((4-methoxybenzyl)amino)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (19a)**



A flame-dried tube filled with argon was charged with **18b** (85 mg, 0.216 mmol, 1 eq), Pd₂dba₃ (4 mg, 0.004 mmol, 2 mol %), Xantphos (7.5 mg, 0.013 mmol, 6 mol %), Cs₂CO₃ (105.6 mg, 0.324 mmol, 1.5 eq) and *p*-methoxybenzylamine (34 μ L, 0.259 mmol, 1.2 eq) in dry dioxane (2 ml). The sealed tube placed in an oil bath pre-heated to 120 °C for 4 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄, and evaporated. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 \rightarrow 97/3) to afford the desired product as a yellow solid (68.3 mg, 67%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.35 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.81 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 154.2, 153.5, 147.3, 140.0, 136.0, 134.3, 132.7, 130.5, 129.2, 128.3, 127.6, 126.8, 119.9, 118.7, 116.6, 114.1, 112.1, 55.4, 45.8, 44.2. MS (ES+) *m/z* (%): 473.3 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₅N₆O [(M+H)⁺] 473.2090, found 473.2094.

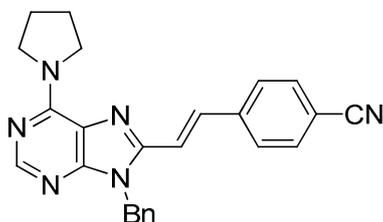
(E)-9-benzyl-N-(4-methoxybenzyl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purin-6-amine (19b)



Yellow solid (68 mg, 68%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (bs, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.83 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H).

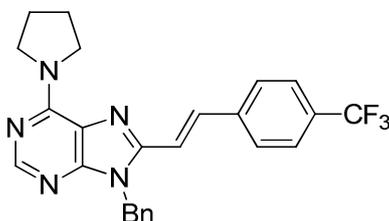
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 154.2, 153.4, 147.6, 139.1, 136.1, 134.9, 130.6, 129.3, 128.2, 127.3, 126.8, 125.8, 122.2, 119.9, 115.7, 114.1, 55.3, 45.7, 44.3. MS (ES+) m/z (%) : 516.5 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 516.2011, found 516.1995.

(E)-4-(2-(9-benzyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (19c)

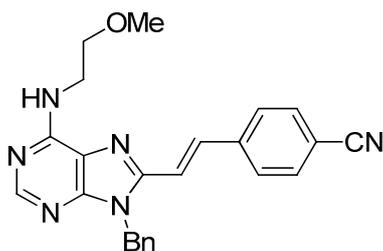


Yellow solid (87 mg, 99%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.28 (bs, 2H), 3.82 (bs, 2H), 2.07 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 152.8, 151.6, 146.0, 140.5, 136.3, 133.2, 132.6, 129.1, 128.1, 127.5, 126.7, 120.8, 118.8, 117.1, 111.8, 49.2, 45.5, 30.2. MS (ES+) m/z (%) : 407.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 407.1984, found 407.1978.

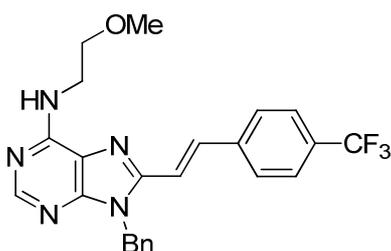
(E)-9-benzyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (19d)



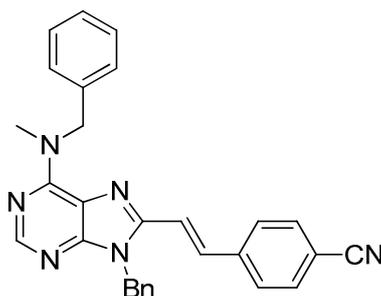
Yellow solid (65.8 mg, 84%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.82 (bs, 2H), 2.07 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 152.8, 151.6, 146.4, 139.6, 136.4, 133.9, 130.7, 130.2, 129.1, 128.1, 127.3, 126.8, 125.8, 120.7, 116.2, 49.1, 45.6, 30.2. MS (ES+) m/z (%) : 450.5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 450.1906, found 450.1912.

(E)-4-(2-(9-benzyl-6-((2-methoxyethyl)amino)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (19e)

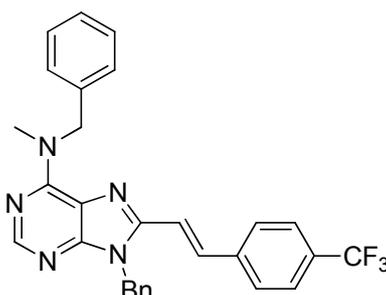
Yellow solid (83.8 mg, 95%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (bs, 2H), 3.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 153.3, 150.6, 147.3, 140.1, 136.1, 134.2, 132.6, 129.2, 128.2, 127.6, 126.8, 120.2, 118.7, 116.7, 112.1, 71.3, 58.9, 45.7, 29.8. MS (ES+) m/z (%) : 411.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 411.1933, found 411.1933.

(E)-9-benzyl-N-(2-methoxyethyl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purin-6-amine (19f)

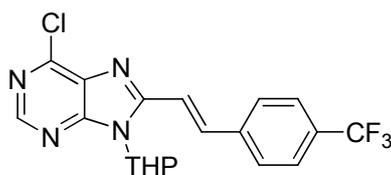
Yellow solid (54.1 mg, 62%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.24 (bs, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.67 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 153.2, 147.6, 139.2, 136.1, 134.9, 130.9, 130.5, 129.2, 128.3, 127.4, 125.9, 122.2, 120.1, 115.7, 71.3, 58.9, 45.8, 29.8. MS (ES+) m/z (%) : 454.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 455.1855, found 455.1846.

(E)-4-(2-(9-benzyl-6-(benzyl(methyl)amino)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (19g)

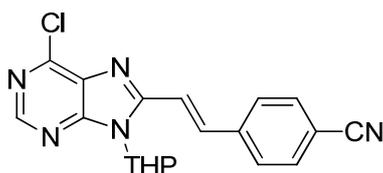
Yellow oil (53.4 mg, 78%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.48-7.63 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 8H), 7.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 152.9, 152.3, 145.7, 140.4, 138.0, 136.3, 133.8, 132.7, 129.2, 128.7, 128.2, 127.9, 127.6, 126.8, 120.5, 118.8, 116.9, 111.9, 45.7, 43.6, 30.3. MS (ES+) m/z (%) : 457.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_6$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 457.2141, found 457.2144.

(E)-N,9-dibenzyl-N-methyl-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purin-6-amine (19h)

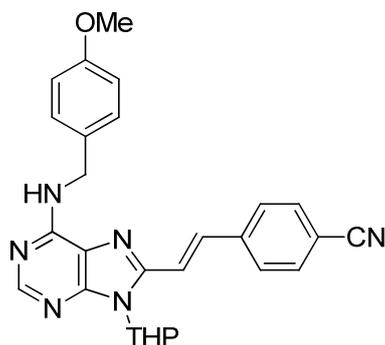
Yellow oil (83.5 mg, 88%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 152.6, 152.1, 145.9, 139.3, 137.9, 136.2, 134.2, 130.6, 130.2, 129.0, 128.6, 128.0, 127.8, 127.3, 127.2, 126.7, 125.7, 122.1, 120.2, 115.8, 45.5, 43.4, 30.1. MS (ES+) m/z (%) : 500.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 500.2062, found 500.2059.

(E)-6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (20a)

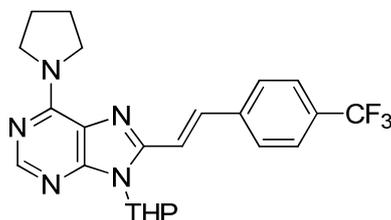
Following the **general procedure B**, a light yellow solid was obtained (88.9 mg, 36%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 11.8$, 1H), 4.34 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.30-1.78 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 152.2, 151.4, 149.7, 138.9, 138.4, 131.4, 127.9, 126.1, 126.0, 122.2, 117.1, 83.2, 69.6, 31.9, 25.3, 23.2. MS (ES+) m/z (%): 431.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 409.1043, found 409.1046.

(E)-4-(2-(6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzotrile (20b)

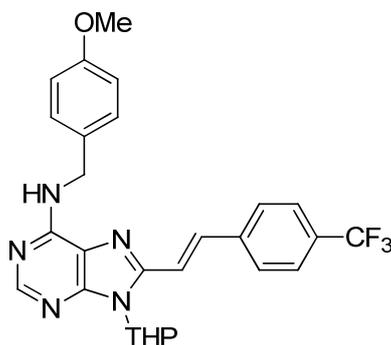
Following the **general procedure B**, a light yellow solid was obtained (80.3 mg, 38%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 11.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.32-2.09 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 152.2, 151.5, 149.9, 139.8, 137.8, 132.8, 131.4, 128.2, 118.6, 118.1, 112.9, 83.3, 69.6, 32.0, 25.3, 23.2. MS (ES+) m/z (%): 282.1 (100) $[\text{M}-\text{THP}]^+$, 366.2 (60) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 366.1122, found 366.1137.

(E)-4-(2-(6-((4-methoxybenzyl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (21a)

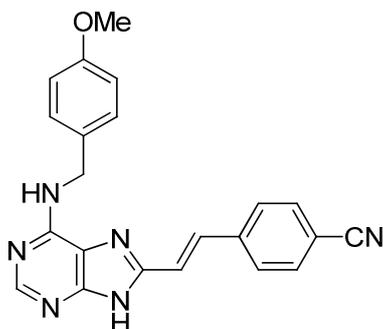
Following the **general procedure F**, a yellow solid was obtained (62.7 mg, 82%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.76-7.55 (m, 6H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.19 (bs, 1H), 5.96 (dd, $J = 11.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.30 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.96-1.68 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 154.2, 153.2, 147.1, 140.5, 133.6, 132.7, 130.5, 129.3, 127.6, 119.5, 118.8, 114.1, 111.9, 82.7, 69.5, 55.4, 43.5, 32.3, 25.4, 23.2. MS (ES+) m/z (%) : 467.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 467.2195, found 467.2206.

(E)-6-(pyrrolidin-1-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (21b)

Following the **general procedure F**, a yellow solid was obtained (25.2 mg, 68%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 3H), 3.84-3.77 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 6H), 1.92-1.64 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.6, 150.4, 146.0, 139.9, 133.1, 129.9, 127.2, 125.8, 120.1, 118.9, 82.4, 69.4, 32.1, 30.2, 25.3, 23.2. MS (ES+) m/z (%) : 444.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 444.2011, found 444.2022.

(E)-N-(4-methoxybenzyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purin-6-amine (21c)

Following the **general procedure F**, a yellow solid was obtained (55.4 mg, 84%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.14 (bs, 1H), 5.95 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.95-1.64 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 154.2, 153.0, 147.5, 139.6, 134.2, 130.8, 130.5, 130.4, 129.4, 127.4, 125.9, 122.3, 119.5, 118.5, 114.2, 82.7, 69.5, 55.4, 43.6, 32.2, 25.4, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 510.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 510.2117, found 510.2123.

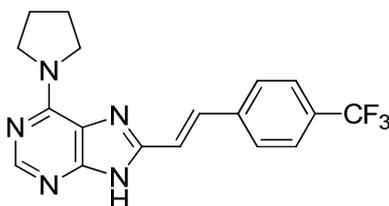
GENERAL PROCEDURE G for the THP-deprotection as illustrated for the preparation of (E)-4-(2-(6-(4-methoxybenzyl)amino)-9H-purin-8-yl)vinyl)benzonitrile (22a)

TFA (33 μL , 0.43 mmol, 10 eq) was added drop by drop to a solution of purine **20a** (20 mg, 0.043 mmol, 1 eq) in DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1h30 and evaporated. Toluene (2 mL) was added and evaporated twice to get rid of acid traces. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOAc (100/0 \rightarrow 50/50) to afford the title compound as a yellow solid (37.3 mg, 99%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (bs, 2H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.64 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.70 (s, 3H).

Partie expérimentale

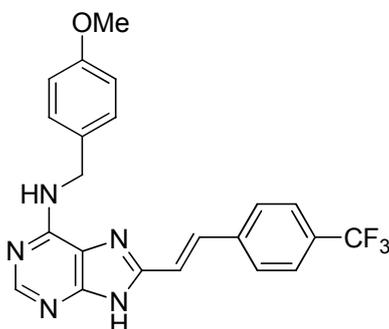
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.1, 152.7, 147.3, 140.2, 132.8, 132.2, 131.9, 128.6, 127.6, 120.9, 118.8, 113.6, 110.6, 55.0, 29.0. MS (ES+) m/z (%) : 383.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 383.1620, found 383.1625.

(*E*)-6-(pyrrolidin-1-yl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9*H*-purine (22b)



Yellow solid (14.5 mg, 93%) : ^1H NMR (300 MHz, DMF- d_7) δ 13.18 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.70 (bs, 2H), 2.02 (bs, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMF- d_7) δ 152.9, 152.6, 152.32, 152.29, 152.2, 147.0, 140.4, 131.9, 127.6, 125.9, 121.2, 120.8, 22.5, 13.7. MS (ES+) m/z (%) : 360.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 360.1436, found 360.1441.

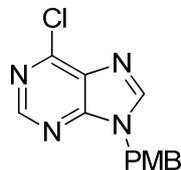
(*E*)-*N*-(4-methoxybenzyl)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9*H*-purin-6-amine (22c)



Yellow solid (28 mg, 87%) : ^1H NMR (300 MHz, DMF- d_7) δ 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.91-6.85 (m, 3H), 4.80 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMF- d_7) δ 158.8, 153.1, 152.1, 147.7, 140.2, 132.5, 129.4, 128.9, 127.7, 126.4, 125.9, 125.8, 124.9, 122.8, 120.6, 113.7, 54.9, 22.5. MS (ES+) m/z (%) : 426.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 426.1542, found 426.1534.

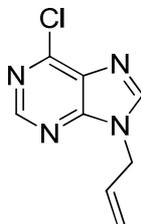
ALCYNYLATION DIRECTE : COUPLAGE ENTRE LE NOYAU PURINE ET DES BROMURES D'ALCYNE OU DES ALCYNES VRAIS

6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purine (23)



To a solution of *p*-methoxybenzylalcohol (19.9 g, 0.14 mol, 2.2 eq) and PPh₃ (37.7 g, 0.14 mol, 2.2 eq) in THF (500 mL) were added 6-chloropurine (10 g, 0.065 mol, 1 eq) and DIAD (28 mL, 0.14 mol, 2.2 eq). The reaction mixture was refluxed during 5h and then concentrated. The oil residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/acetone (100/0 → 90/10) to afford a white solid (8.02 g, 51%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 152.1, 151.9, 151.1, 145.0, 131.6, 129.6, 126.5, 114.7, 55.4, 47.6. MS (ES+) *m/z* (%): 297.1 (100) [M+Na]⁺.

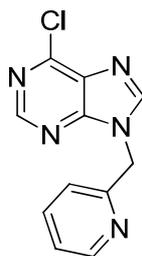
9-allyl-6-chloro-9H-purine (24)



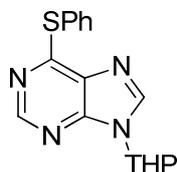
According to the literature,¹⁵⁷ to a solution of 6-chloropurine (501 mg, 3.24 mmol, 1 eq) in THF (100 mL) were added allyl bromide (3.92 g, 32.4 mmol, 10 eq) and K₂CO₃ (4.48 g, 32.4 mmol, 10 eq). The resulting mixture was refluxed overnight and the reaction was quenched with HCl 1M (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x30 mL) and neutralized with saturated NaHCO₃ till pH=9. The aqueous layer was then extracted with DCM (2x30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated to afford a white solid (260.6 mg, 41%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.16-6.02 (m, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 5.9 Hz 2H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁸

¹⁵⁷ Molander, G. A.; Nichlos, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *67*, 6040.

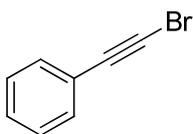
¹⁵⁸ Thibon, J. Latxague, L.; Déleris, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4635.

6-chloro-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-purine (25)

To a solution of pyridin-2-ylmethanol (469 mg, 4.3 mmol, 2.2 eq) and PPh_3 (1.13 g, 4.3 mmol, 2.2 eq) in THF (15 mL) were added 6-chloropurine (300 mg, 1.94 mmol, 1 eq) and DIAD (0.85 mL, 4.3 mmol, 2.2 eq). The reaction mixture was refluxed overnight and then concentrated. The oil residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/acetone (100/0 \rightarrow 90/10) to afford a white solid (282 mg, 59%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.58 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 152.1, 151.9, 151.1, 150.1, 145.9, 137.3, 131.4, 123.6, 122.4, 49.1. MS (ES+) m/z (%) : 268.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

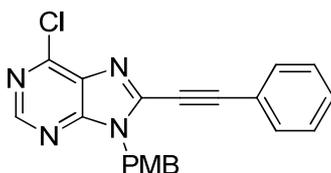
6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (26)

To a solution of purine **16** (5 g, 0.021 mol, 1 eq) and NEt_3 (2.9 mL, 0.021 mol, 1 eq) in *n*-BuOH (50 mL) was added thiophenol (2.1 mL, 0.021 mol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at 60 °C overnight and then washed with saturated NH_4Cl . The organic layer was dried over MgSO_4 and let on the bench for a few hours. A precipitated solid appeared, was then filtered and washed with heptane to produce a white solid (5.9 g, 90%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 5.74 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.76 (td, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 152.4, 148.2, 141.0, 135.7, 130.8, 129.6, 129.4, 127.3, 82.2, 68.9, 31.9, 24.9, 22.8. MS (ES+) m/z (%) : 335 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 313 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 229 (30) $[\text{M}-\text{THP}]^+$.

(bromoethynyl)benzene (27)

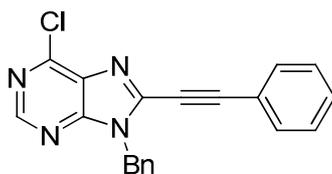
To a solution of distilled phenylacetylene (2.15 mL, 0.020 mol, 1 eq) in acetone (100 mL) were added recrystallized N-bromosuccinimide (3.83 g, 0.022 mol, 1.1 eq) and AgNO₃ (333 mg, 1.96 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h30 then filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane to afford a yellow oil (2.98 g, 84 %) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.43 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁹

GENERAL PROCEDURE H for the direct alkylation as illustrated for the preparation of **6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28a)**

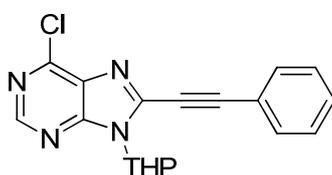


A flame-dried tube filled with argon was charged with **23** (100 mg, 0.364 mmol, 1 eq) , CuBr-SMe₂ (11.2 mg, 0.055 mmol, 15 mol %), DPEPhos (29.4 mg, 0.055 mmol, 15 mol %), tBuOLi (58.3 mg, 0.728 mmol, 2 eq) and a solution of bromophenylacetylene (207.5 mg, 0.910 mmol, 2.5 eq) in dioxane (2 mL). The tube was placed in an oil bath pre-heated to 120 °C for 1h. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 80/20). The title compound was obtained as a beige solid (39.9 mg, 29%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 7.54-7.39 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 152.6, 151.7, 150.7, 139.7, 132.4, 131.6, 130.8, 129.8, 128.9, 127.2, 120.1, 114.4, 98.3, 78.2, 55.4, 47.4. MS (ES+) *m/z* (%): 375.1 (70) [M+H]⁺.

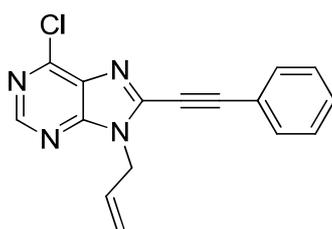
¹⁵⁹ Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734.

9-benzyl-6-chloro-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28b)

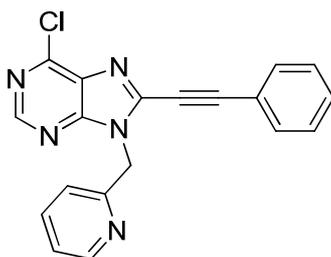
Beige solid (59.7 mg, 42%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 5H), 7.36-7.31 (m, 3H), 5.60 (s, 2H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.⁷⁶

6-chloro-8-(phenylethynyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (28c)

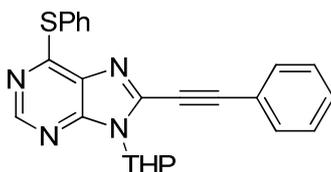
Beige solid (17.2 mg, 12%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 5.93 (dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.79 (td, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.02 (qd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.01-1.65 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.5, 151.4, 150.8, 139.1, 132.4, 131.7, 130.7, 128.9, 120.4, 97.9, 84.3, 78.5, 69.6, 29.6, 25.0, 23.4. MS (ES+) m/z (%): 361.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

9-allyl-6-chloro-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28d)

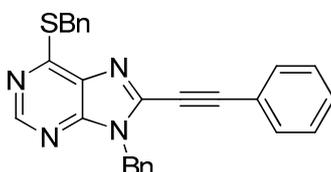
Beige solid (67.8 mg, 44%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 6.13-5.99 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.6, 151.5, 150.5, 139.8, 132.4, 131.5, 130.8, 128.9, 120.1, 119.4, 98.2, 77.7, 46.3. MS (ES+) m/z (%): 317.0 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6-chloro-8-(phenylethynyl)-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-purine (28e)

Light brown solid (19 mg, 24%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.27-7.15 (m, 2H), 5.76 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 152.7, 152.0, 150.7, 149.9, 140.2, 137.0, 132.4, 131.5, 130.6, 128.7, 123.2, 121.4, 120.0, 100.0, 98.5, 48.9. MS (ES+) m/z (%): 368.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

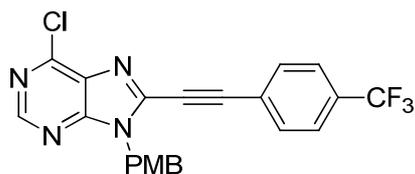
8-(phenylethynyl)-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (28f)

Beige solid (49.3 mg, 37%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 5.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.01 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.95-1.64 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 152.9, 148.6, 136.8, 135.7, 132.3, 130.7, 130.4, 129.7, 129.4, 128.8, 127.2, 120.8, 96.8, 84.0, 79.0, 69.4, 29.7, 25.0, 23.4. MS (ES+) m/z (%): 413.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329.1 (750) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 413.1436, found 413.1437.

9-benzyl-6-(benzylthio)-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28g)

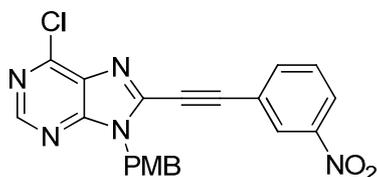
White solid (51.9 mg, 40%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 7H), 7.35-7.28 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 4.67 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 152.7, 148.7, 137.5, 137.2, 135.6, 132.3, 131.1, 130.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.1, 127.4, 120.4, 97.1, 78.6, 47.3, 33.0. MS (ES+) m/z (%): 433.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-8-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-9H-purine (28h)



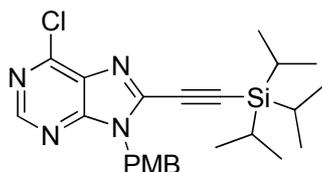
Brown solid (7 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). MS (ES+) m/z (%): 465.1 (50) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-8-((3-nitrophenyl)ethynyl)-9H-purine (28i)

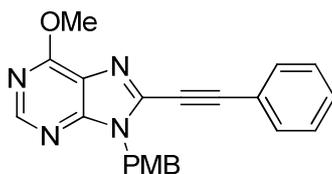


Brown solid (35 mg, 23%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36- 8.33 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 153.1, 151.7, 151.3, 148.3, 138.7, 137.8, 131.5, 130.2, 129.6, 127.1, 126.9, 125.3, 122.0, 114.5, 94.8, 80.1, 55.4, 47.5. MS (ES+) m/z (%): 442.1 (90) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

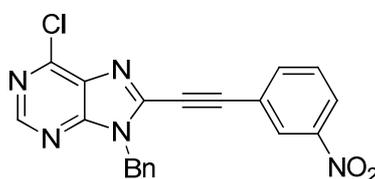
6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-8-((triisopropylsilyl)ethynyl)-9H-purine (28j)



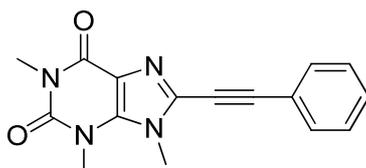
White solid (12.8 mg, 8%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.49 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.16 (s, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 152.8, 151.5, 150.9, 139.2, 131.3, 129.6, 127.2, 114.3, 104.2, 94.3, 55.4, 47.3, 18.7, 11.3. MS (ES+) m/z (%): 477.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6-methoxy-9-(4-methoxybenzyl)-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28l)

White solid (15.8 mg, 12%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 5H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 152.9, 132.1, 130.1, 129.5, 128.7, 127.8, 120.7, 114.1, 95.9, 55.3, 54.4, 46.9. MS (ES+) m/z (%): 393.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

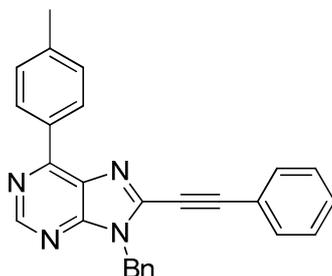
9-benzyl-6-chloro-8-((3-nitrophenyl)ethynyl)-9H-purine (28m)

Light brown solid (33.7 mg, 21%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35-8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.64 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 151.8, 151.4, 148.3, 138.8, 137.8, 134.8, 131.5, 130.2, 129.2, 128.9, 128.0, 127.2, 125.3, 121.9, 95.0, 80.0, 47.9. MS (ES+) m/z (%): 412.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1,3,9-trimethyl-8-(phenylethynyl)-1H-purine-2,6(3H,9H)-dione (28n)

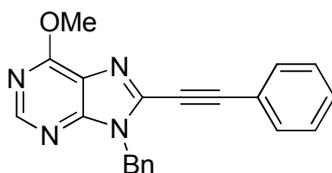
Brown solid (5.3 mg, 5%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 151.6, 147.9, 135.9, 132.2, 130.3, 128.8, 120.5, 108.0, 97.3, 33.3, 29.9, 28.2. MS (ES+) m/z (%): 317.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

GENERAL PROCEDURE H for the direct alkylation by oxidative coupling as illustrated for the preparation of **9-benzyl-8-(phenylethynyl)-6-(p-tolyl)-9H-purine (28q)**

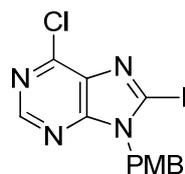


A flame-dried flask filled with argon was charged with **37** (80 mg, 0.266 mmol, 1 eq), Pd(OAc)₂ (1.6 mg, 0.007 mmol, 2.5, mol %), Ag₂CO₃ (110.5 mg, 0.4 mmol, 1.5 eq), AcOH (15 μL, 0.262 mmol, 1 eq) and DMF (1.4 mL). The flask was placed in an oil bath pre-heated to 120 °C and a solution of phenylacetylene (58 μL, 0.528 mmol, 2 eq) in DMF (0.6 mL) was slowly added (0.15 mL every 15 minutes). The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 80/20). The title compound was obtained as a brown solid (8 mg, 8%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48-7.29 (m, 10H), 5.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 153.3, 152.5, 141.7, 138.7, 135.8, 132.9, 132.4, 131.0, 130.5, 130.0, 129.6, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 120.6, 97.4, 78.9, 47.2, 21.8. MS (ES+) *m/z* (%): 401.2 [M+H]⁺.

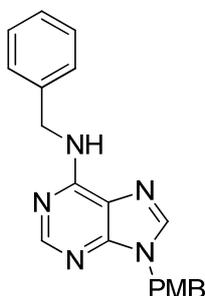
9-benzyl-6-methoxy-8-(phenylethynyl)-9H-purine (28r)



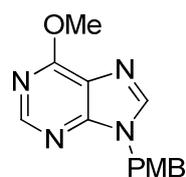
Beige solid (17 mg, 15%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.59-7.29 (m, 10H), 5.57 (s, 2H), 4.20 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 153.1, 152.1, 136.8, 135.8, 132.3, 130.2, 129.3, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 127.6, 126.9, 125.6, 121.7, 120.8, 96.1, 78.7, 54.5, 47.4. MS (ES+) *m/z* (%): 341.1 (100) [M+H]⁺.

6-chloro-8-iodo-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purine (29)

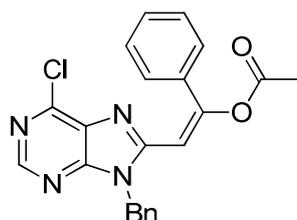
Following **general procedure G** with iodophenylacetylene, a white solid was obtained (71.4 mg, 49%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 153.0, 152.1, 149.3, 133.9, 127.7, 126.5, 114.3, 108.3, 55.4, 49.4. MS (ES+) m/z (%): 422.9 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-benzyl-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purin-6-amine (30)

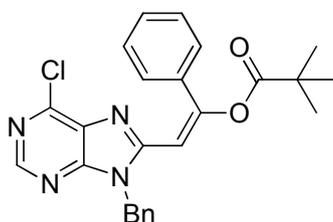
A flame-dried tube filled with argon was charged with **23** (300 mg, 1.09 mmol, 1 eq), Pd_2dba_3 (20 mg, 0.022 mmol, 2 mol %), Xantphos (38.1 mg, 0.066 mmol, 6 mol %), Cs_2CO_3 (534.8 mg, 1.641 mmol, 1.5 eq) and benzylamine (144 μL , 1.317 mmol, 1.2 eq) in dry dioxane (6 ml). The sealed tube placed in an oil bath pre-heated to 120 $^\circ\text{C}$ for 4 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOAc (100/0 \rightarrow 40/60) to afford the desired product as a beige solid (315.9 mg, 84%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 7H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 154.9, 153.4, 139.7, 138.8, 129.4, 128.7, 127.7, 127.4, 119.7, 114.4, 55.4, 46.7. MS (ES+) m/z (%): 346.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-methoxy-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purine (31)

A solution of purine **23** (200 mg, 0.728 mmol, 1 eq) and sodium methoxide (1.42 g, 6.59 mmol, 9 eq, sol 24%) in methanol (35 mL) was refluxed for 1h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl and the solvent was evaporated. The residue was extracted with DCM and washed with water. The organic layer was dried on MgSO₄ and concentrated to afford a white solid (187.6 mg, 95%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 159.8, 152.3, 152.1, 142.0, 129.5, 127.3, 121.5, 114.5, 55.4, 54.3, 47.1. MS (ES+) *m/z* (%): 271.1 (100) [M+H]⁺.

(E)-2-(6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purin-8-yl)-1-phenylvinyl acetate (32)

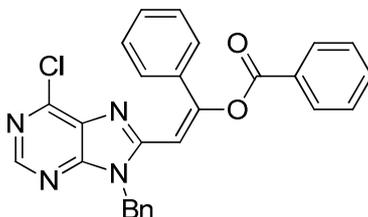
Brown solid : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.43-7.21 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.61 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 155.7, 152.6, 151.9, 150.5, 149.9, 135.1, 133.9, 131.8, 131.0, 129.4, 129.1, 128.7, 127.1, 125.9, 100.2, 46.4, 21.8. MS (ES+) *m/z* (%): 405.4 [M+H]⁺.

(E)-2-(6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purin-8-yl)-1-phenylvinyl pivalate (33)

Brown solid : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 155.5, 152.7, 151.7, 150.5, 149.7, 135.2, 134.4, 131.9, 130.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 125.7, 101.3, 46.3, 39.7, 27.4, 27.1. MS (ES+) m/z (%): 447.1 (55) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 469.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(E)-2-(6-chloro-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purin-8-yl)-1-phenylvinyl benzoate (34)



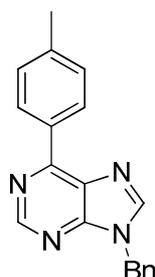
Brown solid (E/Z 77:23): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 5H), 7.70-7.29 (m, 10H), 6.86 (s, 1H), 5.57 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 164.8, 155.8, 152.5, 151.7, 150.4, 135.2, 133.9, 133.7, 131.0, 130.8, 130.3, 130.0, 129.4, 129.1, 128.9, 128.6, 127.1, 125.9, 100.6, 46.4.

9-benzyl-1H-purin-6(9H)-one (35)

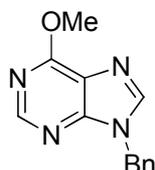


Following the general procedure H with acetic acid as a solvent, a white solid was afforded (74 mg, 80%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 5.37 (s, 2H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Maruyama, T.; Kozai, S.; Uchida, M. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 661.

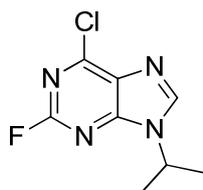
9-benzyl-6-(p-tolyl)-9H-purine (36)

A flame-dried tube filled with argon was charged with **2** (300 mg, 1.226 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.031 mmol, 2.5 mol %), K₂CO₃ (255 mg, 1.845 mmol, 1.5 eq) and *p*-tolylboronic acid (338 mg, 2.486 mmol, 2 eq) in dry toluene (10 ml). The sealed tube placed in an oil bath pre-heated to 100 °C for 24 hours. The reaction mixture was filtered on Celite, rinsed with DCM and the filtrate was evaporated. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 90/10) to afford the desired product as a white solid (308.9 mg, 84%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 7H), 5.49 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁶¹

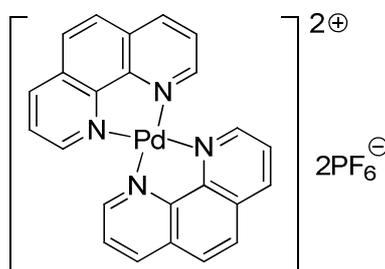
9-benzyl-6-methoxy-9H-purine (37)

A solution of purine **2** (300 mg, 1.226 mmol, 1 eq) and sodium methoxide (2.48 g, 11 mmol, 9 eq, sol 24%) in methanol (40 mL) was refluxed for 1h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl and the solvent was evaporated. The residue was extracted with DCM and washed with water. The organic layer was dried on MgSO₄ and concentrated to afford a white solid (284.9 mg, 97%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 5.42 (s, 5H), 4.20 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 152.3, 152.1, 142.1, 135.3, 129.1, 128.5, 127.8, 121.4, 98.1, 54.3, 47.5. MS (ES+) *m/z* (%): 241.2 (50) [M+H]⁺, 263.1 (100) [M+Na]⁺.

¹⁶¹ Qu, G.-R.; Xin, P.-Y.; Niu, H.-Y.; Jin, X.; Guo, X.-T.; Yang, X.-N.; Guo, H.-M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9099.

6-chloro-2-fluoro-9-isopropyl-9H-purine (38)

To a stirred solution of PPh_3 (4.3 g, 16.35 mmol) in dry THF (28 mL), cooled at $-50\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise DIAD (3.2 mL, 16.25 mmol). The suspension was stirred for 10 min. Then, isopropanol (1.3 mL, 17 mmol) was added. After stirring at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min, a solution of 6-chloro-2-fluoro-9H-purine (2.17 g, 12.57 mmol) in THF (38 mL) was introduced and the reaction mixture was then allowed to warm up overnight. After evaporation of the solvent, the resulting yellow solid was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 \rightarrow 70/30) to afford the title compound as a white solid (2.08 g, 77 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 4.84 (sept, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.^{9f}

[Pd(phen)₂](PF₆)₂ (39)

Compound **39** was synthesized in three steps, all carried out under argon atmosphere.

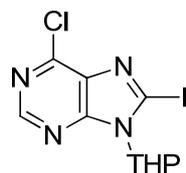
1. To a solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (224 mg, 1 mmol) in distilled acetone (35 mL) was added 1,10-phenanthroline (180 mg, 1 mmol, 1 eq), and the resulting mixture was stirred for 3h at room temperature. Then, the resulting suspension was cooled in an ice bath for 10 minutes and filtered. The precipitate was washed with cooled acetone, and dried *in vacuo* to give $\text{Pd}(\text{phen})(\text{OAc})_2$ in a quantitative yield as a yellow powder.

2. To a suspension of $\text{Pd}(\text{phen})(\text{OAc})_2$ obtained above (ca. 1 mmol) in distilled methanol (35 mL) was TFA (1.6 mL, 25 mmol, 25 eq) and the resulting suspension was stirred for 15 minutes at room temperature. Then, the resulting suspension was cooled in an ice bath for 10 minutes and filtered. The precipitate was washed with cooled methanol, and dried *in vacuo* to give $\text{Pd}(\text{phen})(\text{tfa})_2$ in a quantitative yield as a yellow powder.

3. To a suspension of Pd(phen)(tfa)₂ obtained above (ca. 1 mmol) in distilled methanol (35 mL) was 1,10-phenanthroline (180 mg, 1 mmol, 1 eq) and NaPF₆ (369.5 mg, 2.2 mmol, 2.2 eq), and the resulting suspension was stirred for 30 minutes at room temperature. Then, the resulting suspension was cooled in an ice bath for 10 minutes and filtered. The precipitate was washed with cooled methanol, and dried *in vacuo* to give [Pd(phen)₂](PF₆)₂ in a quantitative yield as a white powder.

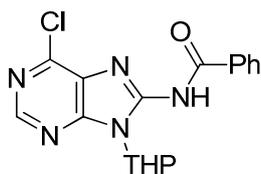
AMIDATION ET AMINATION EN POSITION 8 DU NOYAU PURINE PAR COUPLAGE DE BUCHWALD – HARTWIG

6-chloro-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (40)

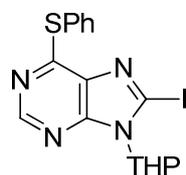


In a dry flask, a solution of lithium diisopropylamide (LDA) was prepared *in situ* from 1.6 M *n*-butyllithium (*n*-BuLi) in hexane (33 mL, 52.5 mmol, 5 eq) and diisopropylamine (7.5 mL, 52.5 mmol, 5 eq) in freshly distilled THF (60 mL) and stirred for 30 min at -78 °C under argon. A solution of **16** (2.5 g, 10.5 mmol) in freshly distilled THF (60 mL) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 1h. Then, a solution of diiodide (12.4 g, 52.5 mmol, 5 eq) in freshly distilled THF (60 mL) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 15 minutes, warmed to room temperature and stirred for 1h. A saturated solution of Na₂S₂O₃ was added until a light yellow mixture was obtained. The resulting mixture was extracted twice with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOH (100/0 → 99/1) to afford the title compound as a yellow solid (3 g, 80%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.76 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.14 (qd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 4H). Spectroscopic data were in agreement with those reported in the literature.¹⁶²

¹⁶² Ibrahim, N.; Chevot, F.; Legraverend, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 305.

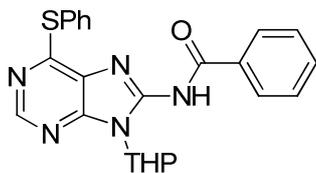
N-(6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (41)

A flame-dried tube filled with argon was charged with **40** (90 mg, 0.247 mmol), Pd₂dba₃ (4.5 mg, 0.005 mmol, 2 mol %), Xantphos (8.6 mg, 0.015 mmol, 6 mol %), cesium carbonate (96.5 mg, 0.296 mmol, 1.2 eq) and benzamide (29.9 mg, 0.247 mmol, 1 eq) in dry dioxane (2 ml). The sealed tube was placed in an oil bath pre-heated to 100 °C for 24 hours. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 70/30). The title compound was obtained as a white solid (24 mg, 31%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71-7.56 (m, 3H), 5.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167.3, 151.7, 151.3, 147.9, 133.0, 132.1, 128.7, 128.4, 83.9, 68.1, 27.9, 24.4, 22.5. MS (ES-) *m/z* (%): 356.1 (100) [M-H]⁻.

8-iodo-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (42)

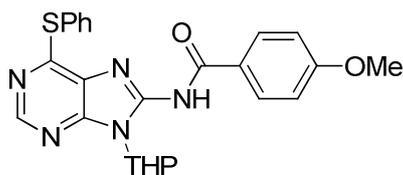
Following the procedure used for compound **40**, a yellow solid was obtained (1.89 g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 5.65 (dd, *J* = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (qd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.10-1.89 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 152.0, 149.9, 135.7, 133.7, 129.8, 129.5, 127.0, 103.5, 87.2, 69.4, 29.0, 24.7, 23.4. MS (ES+) *m/z* (%): 439 (100) [M-THP]⁺, 355 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆IN₄OS [(M-THP)⁺] 439.0090, found 439.0080.

GENERAL PROCEDURE J for the amidation and amination reaction as illustrated for the preparation of **N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43a)**

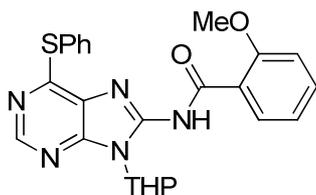


A flame-dried tube filled with argon was charged with **42** (100 mg, 0.228 mmol), Pd₂dba₃ (4.2 mg, 0.005 mmol, 2 mol %), Xantphos (7.9 mg, 0.014 mmol, 6 mol %), cesium carbonate (111.5 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq) and benzamide (33.2 mg, 0.274 mmol, 1.2 eq) in dry dioxane (2 ml). The sealed tube was placed in an oil bath pre-heated to 120 °C for 4 hours. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with water and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 80/20). The title compound was obtained as a white solid (90.7 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.91 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 6H), 6.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 152.9, 152.1, 149.6, 147.8, 136.7, 135.1, 132.1, 130.3, 129.9, 129.3, 128.2, 127.0, 118.8, 82.3, 69.5, 28.2, 24.9, 23.3. MS (ES+) *m/z* (%): 454 (80) [M+Na]⁺, 432 (30) [M+H]⁺, 348 (100) [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₁N₅NaO₂S [(M+Na)⁺] 454.1314, found 454.1303.

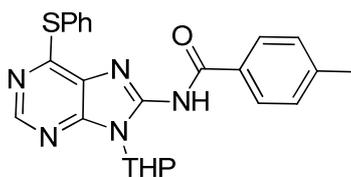
4-methoxy-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43b)



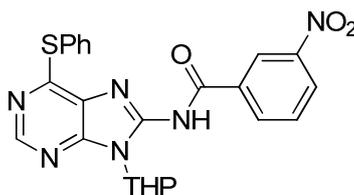
Yellow solid (81 mg, 76%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.22 (bs, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.67-1.63 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 176.7, 162.9, 152.8, 152.1, 149.3, 147.8, 135.0, 131.5, 130.3, 130.0, 129.4, 126.9, 118.9, 113.3, 82.1, 69.4, 55.4, 28.1, 24.9, 23.4. MS (ES+) *m/z* (%): 462 (100) [M+H]⁺, 484 (60) [M+Na]⁺, 378 (80) [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₄N₅O₃S [(M+H)⁺] 462.1600, found 462.1598.

2-methoxy-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43c)

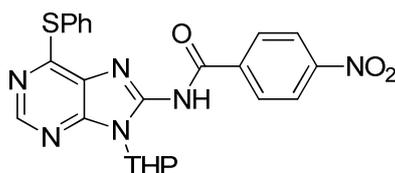
Yellow solid (83 mg, 78%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 158.4, 157.9, 151.6, 148.0, 144.9, 135.6, 134.6, 133.4, 129.45, 129.40, 129.3, 128.0, 122.0, 120.3, 112.0, 83.5, 69.6, 56.6, 29.7, 24.9, 22.9. MS (ES+) m/z (%): 462 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 484 (40) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 378 (100) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 462.1600, found 462.1598.

4-methyl-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43d)

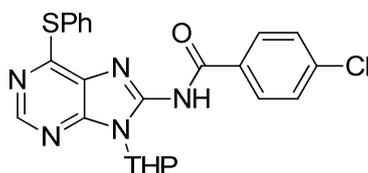
White solid (73 mg, 72%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.12 (bs, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.12 (bs, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 177.3, 153.0, 152.2, 147.9, 142.7, 135.1, 134.1, 130.3, 130.0, 129.6, 129.0, 127.1, 119.0, 82.3, 69.5, 43.5, 30.3, 25.0, 21.8. MS (ES-) m/z (%): 444 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 446.1651, found 446.1638.

3-nitro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43e)

Yellow solid (106 mg, 97%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.63 (bs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.72-7.53 (m, 7H), 6.02 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.6, 152.8, 152.4, 150.6, 148.2, 147.7, 138.7, 135.2, 135.0, 130.7, 130.2, 129.1, 126.5, 126.3, 124.5, 118.2, 82.3, 69.5, 28.1, 24.8, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 475 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 477.1345, found 477.1356.

4-nitro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43f)

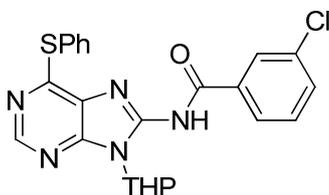
White solid (87 mg, 80%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.70 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71-7.52 (m, 5H), 6.01 (dd, $J = 11.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.87-1.65 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 148.5, 148.0, 139.0, 135.5, 134.4, 131.1, 130.5, 129.4, 126.8, 126.6, 124.9, 82.6, 69.8, 30.0, 25.1, 23.6. MS (ES-) m/z (%): 475 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$; 476 (20) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 477.1345, found 477.1332.

4-chloro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43g)

White solid (97 mg, 91%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.81 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 4H).

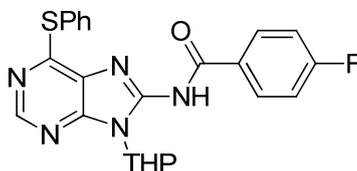
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.0, 152.8, 152.1, 147.6, 138.2, 135.0, 130.7, 130.3, 129.9, 128.2, 126.7, 118.4, 82.1, 69.3, 28.1, 24.8, 23.2. MS (ES $^-$) m/z (%): 464 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 466 (30) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 466.1104, found 466.1095.

3-chloro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43h)

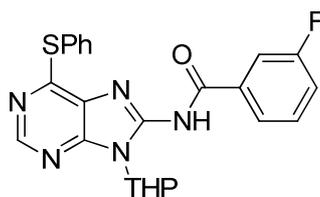


White solid (82 mg, 77%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.74 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.91-1.56 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 175.6, 152.2, 150.1, 147.6, 138.5, 135.0, 134.0, 131.8, 130.4, 130.0, 129.3, 127.4, 126.6, 118.4, 82.1, 69.3, 28.1, 24.8, 23.2. MS (ES $^-$) m/z (%): 464 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 466 (30) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 466.1104, found 466.1091.

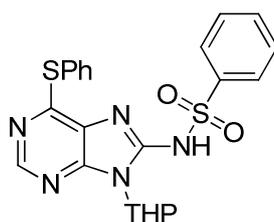
4-fluoro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43i)



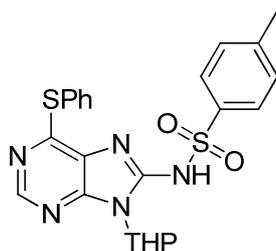
White solid with (68 mg, 68%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.81 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (bs, 2H), 7.67 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.11 (bs, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.65 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 167.0, 163.7, 152.8, 152.2, 149.8, 147.7, 135.1, 133.0, 131.8, 130.4, 130.0, 126.8, 118.6, 115.2, 114.9, 82.2, 69.4, 28.2, 24.9, 23.3. MS (ES $^-$) m/z (%): 449 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 450.1400, found 450.1401.

3-fluoro-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzamide (43j)

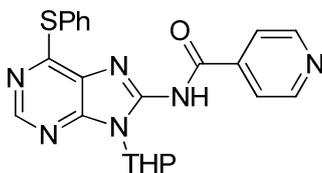
White solid (90 mg, 87%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.65 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 175.9, 164.2, 161.0, 152.9, 152.3, 147.7, 139.2, 135.1, 130.5, 130.1, 129.6, 126.7, 125.0, 119.0, 118.7, 116.3, 116.0, 82.2, 69.4, 28.2, 24.9, 23.3. MS (ES-) m/z (%): 448 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 450.1400, found 450.1400.

N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzenesulfonamide (43k)

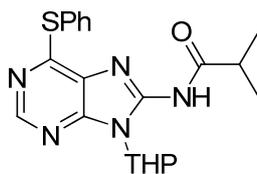
White solid (77 mg, 72%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.68-7.43 (m, 8H), 5.64 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.92 (qd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80-1.52 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.0, 151.9, 149.4, 148.2, 142.0, 134.7, 132.2, 130.8, 130.3, 128.6, 126.3, 125.9, 118.4, 81.9, 69.1, 27.7, 24.5, 22.9. MS (ES-) m/z (%): 466 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ $[(\text{M}-\text{H})^-]$ 466.1008, found 466.1006.

4-methyl-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)benzenesulfonamide (43l)

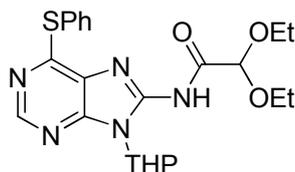
According to the **general procedure J** carried out at 100°C overnight, the title compound was obtained as a yellow solid (69 mg, 63%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.68-7.51 (m, 7H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.62 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.81-1.52 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.0, 149.3, 148.3, 148.2, 142.9, 139.2, 134.7, 130.8, 130.4, 129.2, 126.3, 126.1, 118.5, 81.9, 69.1, 27.7, 24.5, 23.0, 21.4. MS (ES-) m/z (%): 480 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 482.1321, found 482.1302.

N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)isonicotinamide (43m)

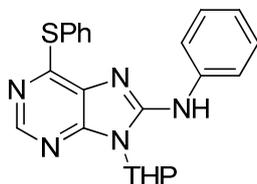
According to the **general procedure J** carried out at 100 °C overnight, the title compound was obtained as a white solid (64 mg, 65%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.65 (bs, 1H), 8.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.5, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 6.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.21-3.03 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 175.2, 152.8, 152.4, 150.8, 150.2, 147.6, 143.7, 135.1, 130.6, 130.1, 126.4, 122.7, 118.2, 82.2, 69.4, 28.1, 24.8, 23.2. MS (ES-) m/z (%): 431 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 433.1447, found 433.1454.

N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)isobutyramide (43n)

White solid (83 mg, 91%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 5.81 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.23 (bs, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.5, 157.7, 151.4, 148.0, 145.2, 135.4, 134.3, 129.3, 127.9, 83.8, 69.8, 35.0, 30.5, 25.0, 22.7, 19.3, 19.1. MS (ES-) m/z (%): 396 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 312(80) $[\text{M}-\text{THP}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 398.1651, found 398.1638.

2,2-diethoxy-N-(6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)acetamide (43o)

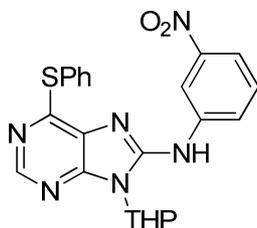
White solid (85 mg, 81%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 5.85 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.91-3.70 (m, 5H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.34 (td, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.8, 158.0, 151.3, 147.0, 143.8, 135.4, 129.0, 127.6, 98.3, 82.9, 69.6, 63.3, 62.6, 30.7, 24.7, 22.3, 15.0. MS (ES+) m/z (%): 458 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 374 (10) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 458.1862, found 458.1863.

N-phenyl-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44a)

White solid (75 mg, 82%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.05-1.64 (m, 6H).

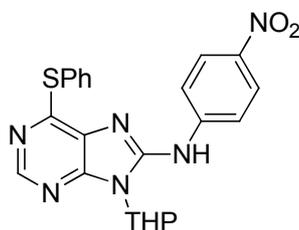
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.5, 149.7, 149.2, 148.5, 138.5, 135.3, 130.3, 129.1, 129.07, 128.95, 128.89, 122.7, 118.3, 83.4, 69.7, 30.5, 25.2, 22.4. MS (ES+) m/z (%): 404 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 320 (30) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 404.1545, found 404.1526.

N-(3-nitrophenyl)-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44b)

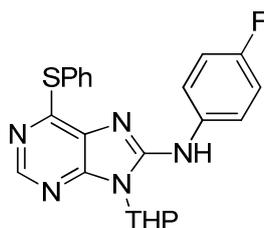


Yellow solid (81 mg, 79%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 3H), 5.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.7, 150.2, 148.6, 148.3, 148.1, 139.6, 135.3, 130.1, 129.6, 129.1, 128.4, 124.1, 117.2, 113.0, 83.7, 69.9, 30.9, 25.2, 22.3. MS (ES-) m/z (%): 447 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 449.1396, found 449.1390.

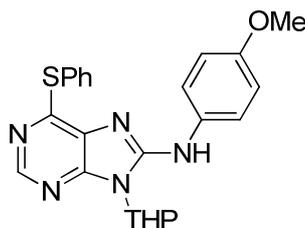
N-(4-nitrophenyl)-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44c)



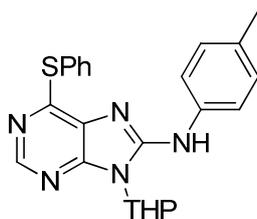
Yellow solid (88 mg, 85%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.72-7.67 (m, 4H), 7.51-7.47 (m, 3H), 5.93 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 2.12-1.78 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.5, 150.4, 148.2, 147.5, 144.2, 142.2, 135.4, 129.5, 129.2, 129.1, 128.4, 125.3, 117.6, 83.8, 69.9, 31.1, 25.2, 22.2. MS (ES-) m/z (%): 447 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 449.1396, found 449.1383.

N-(4-fluorophenyl)-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44d)

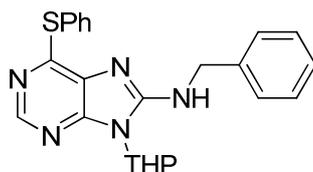
Brown oil (85 mg, 87%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.89 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.08-1.69 (m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.1, 156.9, 153.5, 149.7, 149.3, 148.5, 135.2, 134.6, 130.1, 129.1, 128.93, 128.87, 120.0, 119.9, 115.8, 115.5, 83.5, 69.7, 30.6, 25.2, 22.3. MS (ES-) m/z (%): 420 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 422.1451, found 422.1442.

N-(4-methoxyphenyl)-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44e)

Brown oil (89 mg, 89%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.87 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.4, 152.9, 149.7, 149.5, 148.6, 135.2, 131.9, 130.4, 129.0, 129.0, 128.8, 120.1, 114.3, 83.3, 69.6, 55.6, 30.4, 25.2, 22.3. MS (ES-) m/z (%): 432 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 434.1651, found 434.1648.

6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-N-p-tolyl-9H-purin-8-amine (44f)

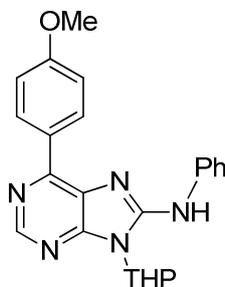
Brown oil (63 mg, 82%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.88 (dd, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.2, 149.5, 149.4, 148.5, 136.0, 135.2, 132.2, 130.4, 129.6, 129.0, 128.9, 128.9, 118.4, 83.3, 69.6, 30.5, 25.2, 22.3, 20.8. MS (ES-) m/z (%): 416 (100) $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 418.1702, found 418.1707.

N-benzyl-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (44g)

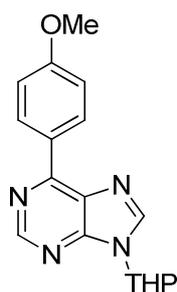
Brown oil (55 mg, 57%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 7H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.78 (qd, $J = 14.8, 5.7$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 151.5, 149.2, 149.0, 138.4, 135.1, 130.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.5, 127.5, 82.9, 69.3, 46.7, 29.9, 25.0, 22.3. MS (ES-) m/z (%): 416 (100) $[\text{M-H}]^-$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 418.1702, found 418.1707.

**COUPLAGE ENTRE UNE 6-THIOETHERPURINE ET DIVERS ACIDES
BORONIQUES SELON LE COUPLAGE DE LIEBESKIND – SROGL**

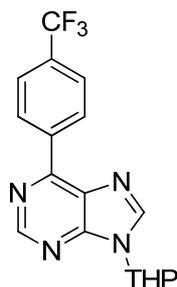
GENERAL PROCEDURE K for the Liebeskind-Srogl coupling as illustrated for the preparation of 6-(4-methoxyphenyl)-N-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-amine (**45a**)



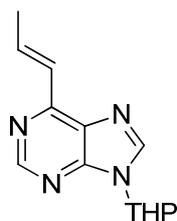
A flame-dried tube filled with argon was charged with **44a** (60 mg, 0.149 mmol, 1 eq), Pd(dppf)Cl₂ (2.2 mg, 0.003 mmol, 2 mol %), CuTC (56.8 mg, 0.298 mmol, 2 eq) and 4-methoxyphenylboronic acid (45.3 mg, 0.298 mmol, 2 eq) in dry dioxane (1.5 ml). The sealed tube was placed in an oil bath pre-heated to 80 °C for 15 minutes. The reaction mixture was taken into EtOAc, washed with NH₄OH 10% (10 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOAc (100/0 → 90/10). The title compound was obtained as a white solid (32.3 mg, 54%) : mp = 118-120 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 5.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.99-1.76 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.3, 151.6, 149.9, 149.8, 148.7, 138.9, 130.9, 129.6, 129.3, 129.1, 122.9, 118.5, 114.0, 83.5, 69.9, 55.5, 30.7, 25.4, 22.5. MS (ES-) *m/z* (%) : 400 (100) [M-H]⁻, 316 (20) [M-THP]⁻. HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₄N₅O₂ [(M+H)⁺] 402.1930, found 402.1932.

6-(4-methoxyphenyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (46a)

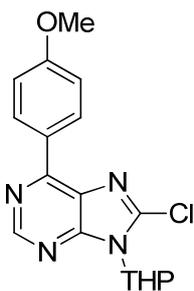
Reaction conditions : 120 °C, 15 min. Beige solid (68.3 mg, 86%) : mp = 154-156 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.84 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.29-2.02 (m, 3H), 1.89-1.65 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 154.7, 152.5, 151.6, 141.6, 131.6, 130.6, 128.4, 114.2, 82.0, 69.0, 55.5, 32.0, 25.0, 22.9. MS (ES+) *m/z* (%): 311.1 (100) [M+H]⁺, 227.1 [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₉N₄O₂ [(M+H)⁺] 311.1508, found 311.1505.

9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-9H-purine (46b)

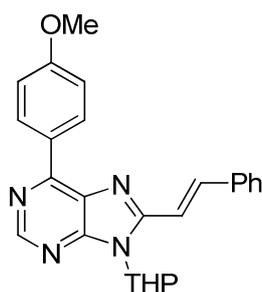
Reaction conditions : 120 °C, 15 min. White solid (43.8 mg, 65%) : mp = 170-172 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.87 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.90-1.67 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.1, 152.5, 152.1, 142.8, 139.0, 132.6, 132.2, 131.5, 130.2, 125.9, 125.61, 125.56, 122.3, 82.2, 69.0, 32.0, 25.0, 22.9. MS (ES+) *m/z* (%): 349.1 (100) [M+H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₆F₃N₄O [(M+H)⁺] 349.1276, found 349.1271.

(E)-6-(prop-1-en-1-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (46c)

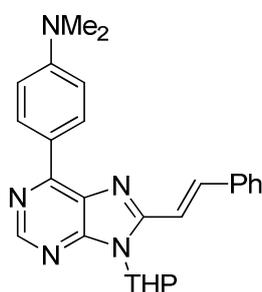
Reaction conditions : 120 °C, 15 min. Dark yellow oil (27.8 mg, 59%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 152.5, 151.0, 141.7, 140.2, 130.6, 126.6, 81.9, 68.9, 31.9, 24.9, 22.9, 19.3. MS (ES+) m/z (%): 245.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 245.1402, found 245.1398.

8-chloro-6-(4-methoxyphenyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (47b)

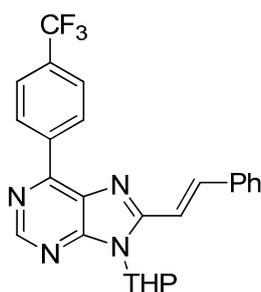
Reaction conditions : 80 °C, 15 min. Brown solid (24.3 mg, 30%) : mp = 128-130 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.81 (dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.03 (qd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 153.5, 153.1, 152.4, 142.1, 131.6, 129.4, 127.9, 114.2, 84.0, 69.5, 55.5, 29.0, 24.8, 23.4. MS (ES+) m/z (%): 345.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 261.2 (60) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 345.1118, found 345.1117.

(E)-6-(4-methoxyphenyl)-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (48a)

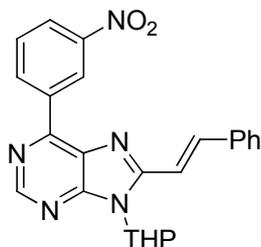
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Yellow oil (71.6 mg, 72%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.08 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.83-3.78 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 153.0, 152.9, 152.2, 151.7, 138.8, 136.1, 131.7, 130.5, 129.6, 129.1, 128.8, 127.8, 115.7, 114.2, 82.7, 69.5, 55.5, 31.9, 25.4, 23.4. MS (ES+) m/z (%): 413.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429.1 (50) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 413.1978, found 413.1978.

(E)-N,N-dimethyl-4-(8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)aniline (48b)

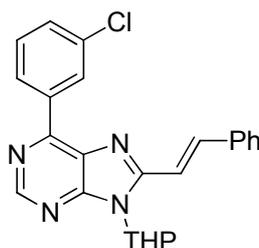
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Dark green solid (67.7 mg, 66%) : mp = 202-204 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.89-8.84 (m, 3H), 8.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.96-1.71 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 152.5, 152.2, 151.6, 151.3, 138.1, 136.1, 131.3, 129.9, 129.4, 129.0, 127.6, 123.6, 115.8, 111.7, 82.5, 69.4, 40.2, 31.8, 25.4, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 426.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 342.2 (35) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 426.2294, found 426.2276.

(E)-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-9H-purine (48c)

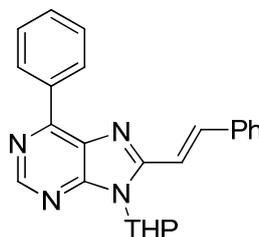
Reaction conditions : 80 °C, 15 min. Light brown solid (73.9 mg, 68%, E/Z 8:2) : mp = 122-124 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03-8.97 (m, 3H, E), 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 0.54H, Z), 8.13 (d, J = 15.8 Hz, 1H, E), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H, E), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H, E), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H, E), 7.49-7.41 (m, 3H, E), 7.18 (d, J = 12.9 Hz, 0.27H, Z), 6.96 (d, J = 12.5 Hz, 0.27H, Z), 6.10 (d, J = 11.1 Hz, 1H, E), 5.89 (d, J = 11.4 Hz, 0.27H, Z), 4.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H, E), 4.23 (d, J = 10.3 Hz, 0.27H, Z), 3.84 (t, J = 11.2 Hz, 1H, E), 3.76-3.69 (m, 0.27H, Z), 2.65-2.53 (m, 0.27H, Z), 2.41-2.30 (m, 1H, E), 2.12 (m, 1H, E), 1.96 (d, J = 14.2 Hz, 1H, E), 1.89-1.63 (m, 4H, E/Z). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.3, 152.1, 151.7, 151.6, 151.2, 140.4, 139.6, 139.4, 135.8, 132.3, 131.9, 131.4, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.2, 127.8, 126.1, 125.5, 125.3, 122.5, 116.9, 115.3, 83.2, 82.8, 69.5, 31.8, 30.7, 25.3, 25.0, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 473.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 451.1746, found 451.1753.

(E)-6-(3-nitrophenyl)-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (48e)

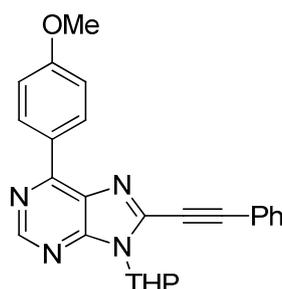
Reaction conditions : 80 °C, 1h. Yellow oil (50.3 mg, 81%, E/Z 95:5) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 6.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 151.6, 149.9, 148.8, 140.0, 137.9, 135.6, 131.3, 130.0, 129.7, 129.1, 127.9, 125.1, 124.8, 115.1, 82.8, 69.6, 31.8, 25.4, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 428.4 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 428.1723, found 428.1732.

(E)-6-(3-chlorophenyl)-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (48f)

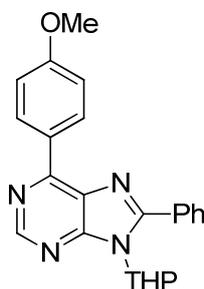
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Yellow oil (54.3 mg, 54%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.88-8.85 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 6H), 6.09 (dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 153.1, 151.5, 151.4, 139.5, 137.9, 135.8, 134.7, 131.1, 130.7, 130.0, 129.7, 129.6, 129.0, 128.3, 128.2, 127.8, 115.3, 82.7, 69.5, 53.6, 31.8, 25.3, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 417.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 333.1 (50) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 417.1482, found 417.1475.

(E)-6-phenyl-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (48g)

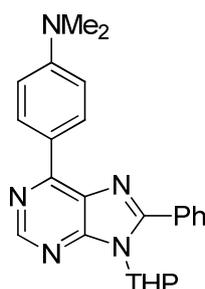
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Yellow oil (42.4 mg, 46%, E/Z 86:14) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.95-8.87 (m, 3H, E), 8.67 (s, 0.30H), 8.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, E), 7.68-7.36 (m, 9H, E), 7.14 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.30H, Z), 6.95 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.15H, Z), 6.09 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, E), 5.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.15H, Z), 4.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, E), 4.21 (d, $J = 14.3$ Hz, 0.15H, Z), 3.84 (t, $J = 10.4$ Hz, 1.15H, E/Z), 2.65-2.53 (m, 0.15H, Z), 2.40-2.28 (m, 1H, E), 2.11 (m, 1.15H, E/Z), 1.95 (d, $J = 14.2$ Hz, 1.15H, E/Z), 1.88-1.68 (m, 3.45H, E/Z). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 153.1, 152.7, 151.6, 139.1, 136.1, 135.9, 130.8, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 115.5, 82.7, 69.5, 31.8, 29.8, 25.4, 23.3. MS (ES+) m/z (%): 383.4 (70) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 299.3 (50) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 383.1872, found 383.1863.

6-(4-methoxyphenyl)-8-(phenylethynyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (49)

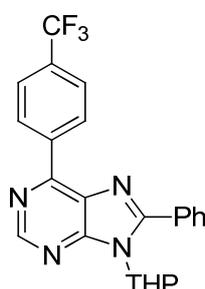
Reaction conditions : 120 °C, 15 min. Light brown solid (16.6 mg, 55%) : mp = 130-132 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.98 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.07 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.98-1.65 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 154.5, 153.1, 152.0, 137.5, 132.3, 131.8, 130.6, 130.4, 128.8, 128.3, 121.0, 114.2, 96.7, 83.8, 79.5, 69.5, 55.5, 29.7, 25.1, 23.6. MS (ES+) m/z (%): 411.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 327.1 (90) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 411.1821, found 411.1811.

6-(4-methoxyphenyl)-8-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (50a)

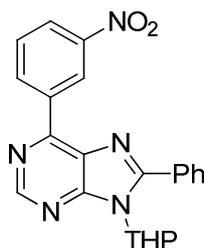
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Beige solid (38.5 mg, 60%) : mp = 158-160 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.13 (qd, J = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 154.9, 154.0, 152.0, 131.7, 130.8, 130.6, 130.2, 130.1, 128.8, 128.6, 114.1, 84.2, 69.1, 55.5, 28.7, 24.3, 23.6. MS (ES+) m/z (%): 387.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 303.1 (40) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 387.1821, found 387.1808.

N,N-dimethyl-4-(8-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)aniline (50b)

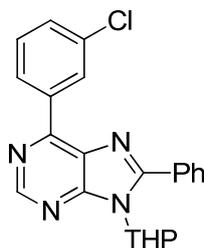
Reaction conditions : 80 °C, 1h. Dark green solid (44.2 mg, 43%) : mp = 208-210 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 3H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.64 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 154.2, 153.7, 152.3, 152.1, 131.4, 130.6, 130.5, 130.1, 128.8, 123.6, 111.7, 84.2, 69.1, 40.3, 29.8, 28.7, 24.9, 23.6. MS (ES+) m/z (%): 400.4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 400.2137, found 400.2140.

8-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-9H-purine (50c)

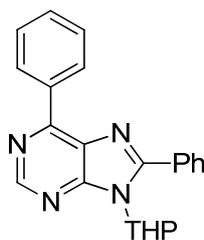
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. White solid (61.2 mg, 56%) : mp = 142-144 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 5.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.89-1.63 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 154.5, 152.4, 152.0, 139.3, 132.4, 132.0, 131.5, 131.1, 130.2, 130.1, 129.9, 128.9, 126.0, 125.6, 125.5, 122.4, 84.4, 69.1, 28.6, 24.8, 23.6. MS (ES+) m/z (%): 425.3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 341.2 (70) $[\text{M}-\text{THP}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 425.1589, found 425.1577.

6-(3-nitrophenyl)-8-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (50e)

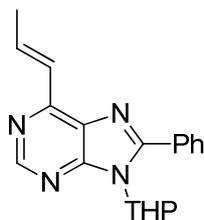
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Brown solid (57.9 mg, 56%) : mp = 150-152 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 9.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 5.67 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.90-1.63 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 154.6, 151.9, 151.0, 148.6, 137.6, 135.8, 131.1, 130.0, 129.6, 128.9, 125.0, 124.5, 84.4, 69.1, 28.6, 24.8, 23.5. MS (ES+) *m/z* (%): 402.3 (85) [M+H]⁺, 318.3 [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₀N₅O₃ [(M+H)⁺] 402.1566, found 402.1563.

6-(3-chlorophenyl)-8-phenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (50f)

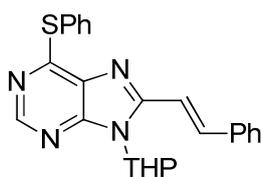
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Beige solid (57.7 mg, 57%) : mp = 126-128 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 5.65 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 154.4, 152.6, 151.9, 137.7, 134.8, 131.2, 131.0, 130.8, 130.1, 130.0, 129.9, 129.6, 128.9, 128.4, 84.4, 69.1, 28.6, 24.8, 23.6. MS (ES+) *m/z* (%): 391.3 (100) [M+H]⁺, 307.2 (90) [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆ClN₄OS [(M+H)⁺] 391.1326, found 391.1320.

6,8-diphenyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (50g)

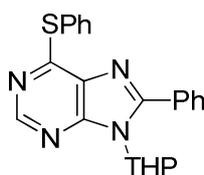
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. White solid (35.8 mg, 39%) : mp = 162-164 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 6H), 5.65 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.15 (qd, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.88-1.61 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 154.3, 154.2, 152.0, 135.9, 131.2, 130.9, 130.1, 130.0, 128.9, 128.7, 84.3, 69.1, 28.7, 24.8, 23.6. MS (ES+) *m/z* (%): 357.3 (90) [M+H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₁N₄O [(M+H)⁺] 357.1715, found 357.1705.

(E)-8-phenyl-6-(prop-1-en-1-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (50h)

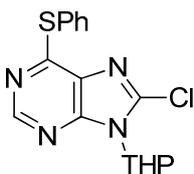
Reaction conditions : 80 °C, 30 min. Light brown oil (61.9 mg, 75%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 11.2, 1.9 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.12 (qd, *J* = 12.7, 3.7 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.85-1.59 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 153.7, 153.4, 152.1, 139.5, 130.8, 130.0, 129.9, 128.8, 126.5, 84.2, 69.0, 28.6, 24.8, 23.5, 19.2. MS (ES+) *m/z* (%): 321.3 (80) [M+H]⁺, 237.3 (100) [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁N₄O [(M+H)⁺] 321.1715, found 321.1705.

(E)-6-(phenylthio)-8-styryl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (51)

White solid (325.4 mg, 54%) : mp = 210-212 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 6H), 5.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 151.6, 151.4, 149.3, 138.9, 135.7, 135.5, 130.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 127.5, 114.9, 82.6, 69.2, 31.5, 25.1, 23.1. MS (ES+) m/z (%) : 415.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 415.1593, found 415.1589.

8-phenyl-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (52)

In a 100 mL round-bottomed flask were introduced **42** (1.41 g, 3.22 mmol, 1 eq), phenylboronic acid (588.9 mg, 4.83 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (1.34 g, 9.66 mmol, 3 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (372 mg, 0.322 mmol, 10 mol %) and 33 mL of a dioxane/water 4:1 solution. The mixture was placed in an oil bath pre-heated to 100 °C and stirred overnight. Then, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layers were collected, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 \rightarrow 85/15) to afford a beige solid (782 mg, 63%) : mp = 186-188 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 6H), 5.55 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.10 (qd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 154.5, 152.0, 150.5, 135.7, 130.8, 130.0, 129.8, 129.5, 129.4, 128.8, 127.6, 84.4, 69.0, 28.7, 24.8, 23.5. MS (ES+) m/z (%) : 389.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 389.1436, found 389.1437.

8-chloro-6-(phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (53)

In a dry flask, a solution of lithium diisopropylamide (LDA) was prepared *in situ* from 1.6 M *n*-butyllithium (*n*-BuLi) in hexane (5 mL, 8 mmol, 5 eq) and diisopropylamine (1.1 mL, 8 mmol, 5 eq) in freshly distilled THF (10 mL) and stirred for 30 min at -78 °C under argon. A solution of **27** (500 mg, 1.6 mmol, 1 eq) in freshly distilled THF (10 mL) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 1h. Then, a solution of hexachloroethane (0.91 mL, 8 mmol, 5 eq) in freshly distilled THF (10 mL) was added dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 15 minutes, warmed to room temperature and stirred for 1h. A saturated solution of NH₄Cl was added and the resulting mixture was extracted twice with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 90/10) to afford the title compound as a beige solid (456.3 mg, 82%) : mp = 128-130 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 5.64 (dd, *J* = 11.2, 1.9 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.89 (qd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.51 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 152.3, 149.6, 141.4, 135.7, 129.6, 129.9, 129.4, 126.9, 84.1, 69.4, 29.0, 24.7, 23.3. MS (ES+) *m/z* (%) : 347.2 (80) [M+H]⁺, 263.1 (100) [M-THP]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆ClN₄OS [(M+H)⁺] 347.0733, found 347.0730.

ETUDE DES PROPRIETES DE FLUORESCENCE

Mesure de rendement quantique

D'après « A guide to recording fluorescence quantum yields (Jobin Yvon Horiba) »

La mesure du rendement quantique ϕ_F d'une molécule est une opération délicate pouvant donner lieu à de nombreuses erreurs. La méthode la plus précise pour mesurer ϕ_F est la méthode comparative de Williams qui implique l'utilisation d'une référence dont le ϕ_F est connu.¹⁶³ A absorbance égale, il est légitime de supposer que deux molécules absorbent le même nombre de photons. Le rapport des intensités de fluorescence donnera alors le rapport des rendements quantiques. Le ϕ_F de référence étant connu, il devient simple de calculer le ϕ_F de l'échantillon. En pratique, cette mesure reste délicate et deux principales limitations sont à prendre en compte : les effets de concentration (réabsorption) et la différence de solvants pour la référence et l'échantillon. Pour répondre à ces problèmes, il faudra travailler à différents valeurs d'absorbance (*i.e.* concentration) et inclure les indices de réfraction des différents solvants dans le calcul de ϕ_F . La molécule de référence est choisie de façon à absorber la longueur d'onde voulue et émettre dans la même région que l'échantillon. Il y a deux composés couramment utilisés comme référence pour la mesure du rendement quantique : la rhodamine 101 (émission 600-650 nm) et la quinine sulfate (émission 400-600 nm).

Nos composés se situent dans le domaine d'émission de la quinine sulfate, ce sera donc notre référence.

¹⁶³ Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst*, **1983**, *108*, 1067.

Partie pratique

L'absorbance des solutions ne doit pas excéder 0.1 pour éviter les effets de réabsorption.

1. Il faut mesurer, pour la référence et l'échantillon, l'absorbance et le spectre de fluorescence à la longueur d'onde d'excitation choisie de 4 solutions de concentration croissante.
2. Il faut tracer la courbe $F=f(A)$ où F est l'intensité de fluorescence intégrée. La courbe obtenue doit être une droite passant par l'origine. Φ_F est alors calculé par la formule :

$$\Phi_X = \Phi_{QS} \frac{\text{Grad}_X \eta_X^2}{\text{Grad}_{QS} \eta_{QS}^2}$$

Où : - les indices X et QS correspondent respectivement à l'échantillon et à la référence

- Grad est le gradient de la droite $F=f(A)$
- η est l'indice de réfraction du milieu considéré.
- $\Phi_{QS} = 0.54^{164}$
- $\eta_{QS} = 1.33$
- $\text{Grad}_{QS} = 6.89 \times 10^5$

Les indices de réfraction des solvants utilisés sont :

- η (toluène) = 1.4941
- η (DCM) = 1.42
- η (MeOH) = 1.3265
- η (DMSO) = 1.477
- η (eau) = 1.33

¹⁶⁴ Melhuish, W. H. J. *Phys. Chem.* **1961**, 65, 229.

Analyse dans DCM

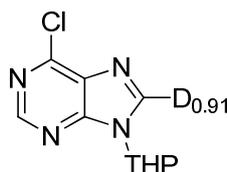
N°	ϕ_F	λ_{\max} (absorption)	λ_{\max} (émission)	$\delta_{\text{Stokes}} (\text{cm}^{-1})$	ϵ
5a	0.04	349	423	5013	30800
5b	0.02	354	428	4884	27100
5c	0.04	363	442	4924	38100
5d	0.01	368	448	4852	30800
5e	0.19	349	427	5234	27400
5f	0.53	352	434	5207	33700
5g	0.17	351	429	5180	28900
5h	0.75	360	452	5654	20000
5i	-	351	-	-	30700
5j	-	-	-	-	-
5k	0.02	299	373	6635	24400
5l	0.02	348	425	5206	14800
15a	0.32	349	435	5665	28000
15b	0.51	349	434	5612	26400
15c	0.77	360	462	6133	24600
15d	0.41	349	438	5822	21200
15e	0.50	349	436	5712	27500
15f	0.05	349	439	5874	28500
15g	0.55	357	455	6033	29100
19a	0.75	369	480	6267	18900
19b	0.81	354	456	6319	15100
19c	0.62	390	490	5233	19800
19d	0.79	373	472	5623	16700
19e	0.63	369	475	6048	15300
19f	0.65	354	454	6222	16900
19g	0.63	385	486	5398	24100
19h	0.63	369	464	5549	18100
22a	0.93	362	437	4741	19300
22b	0.71	359	443	5285	14100
22c	0.74	349	437	5770	15300

Tableau 24

Analyse des purines 22a-c dans différents solvants

N°	Solvant	ϕ_F	λ_{\max} (absorption)	λ_{\max} (émission)	$\delta_{\text{Stokes}} (\text{cm}^{-1})$	ϵ
22a	Toluène	>0.99	370	449	4755	20900
	DCM	0.93	362	437	4741	19300
	MeOH	0.80	357	481	7221	20800
	DMSO	0.81	371	496	6793	19500
	Eau	0.02	337	491	9307	6400
22b	Toluène	0.93	370	446	6150	15700
	DCM	0.71	359	443	5285	14100
	MeOH	0.80	353	457	6447	16800
	DMSO	>0.99	368	481	6384	15600
	Eau	0.07	354	479	7372	11800
22c	Toluène	>0.99	358	437	5050	15900
	DCM	0.74	349	437	5770	15300
	MeOH	0.90	346	444	6379	17400
	DMSO	0.95	360	478	6857	15300
	Eau	0.03	353	463	6730	12500

Tableau 25

EXPERIENCES CINETIQUESSynthèse de la purine C8-deutérée 16-d

In a flame-dried flask filled with argon was charged diisopropylamine (1.2 mL, 8.38 mmol, 5 eq) and freshly distilled THF (9 mL). The reaction mixture is cooled down to -78 °C and *n*-BuLi (5.2 mL, 8.38 mmol, 5 eq) was carefully added drop by drop (clear light yellow solution). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then, a solution of **16** (400 mg, 1.676 mmol, 1 eq) in freshly distilled THF (9 mL) was slowly added (clear orange solution) and the reaction mixture was stirred at -78°C for 1h. Finally, a solution of D₂O (300 μL, 16.76 mmol, 10 eq) in freshly distilled THF was slowly added (cloudy orange solution) and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 minutes, warmed up to room temperature and stirred for 2h30. Water was added to the reaction mixture, which was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated.

The oil residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/EtOH (100/0 → 98/2) to afford a light yellow solid (336.9 mg, 84%). The deuterium was incorporated at 91%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 0.09H), 5.80 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 3H). MS (ES+) m/z (%) : 262.0 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ordre en bromostyrène

Following the **general procedure B**, a flame-dried tube filled with argon was charged with **16** (100 mg, 0.419 mmol, 1 eq), CuI (8.0 mg, 0.042 mmol, 10 mol %), phenanthroline (15.1 mg, 0.084 mmol, 20 mol %), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol, 5 mol %), *t*BuOLi (67.1 mg, 0.838 mmol, 2 eq). A solution of distilled β -bromostyrene (0.37M, 0.42M, 0.47M) in dioxane (2 mL) was added. The tube was sealed with a rubber cap and heated to 120 °C for 30 min under microwave irradiation. Aliquots were taken every 5 minutes and analyzed by NMR spectroscopy for the formation of the product.

[RBr] (M)	Time (min)	NMR Yield (%)	[Product] (M)	V_0
0.37	5	59	0.2190	0.0027
	10	68	0.5218	
	15	70	0.2602	
	20	72	0.2664	
	25	75	0.2793	
0.42	5	75	0.3134	0.0019
	10	81	0.3415	
	15	82	0.3442	
	20	84	0.3529	
	25	85	0.3559	
0.47	5	62	0.2906	0.0032
	10	70	0.3284	
	15	72	0.3391	
	20	74	0.3476	
	25	77	0.3599	
0.52	5	45	0.2327	0.0033
	10	54	0.2793	
	15	55	0.2929	
	20	56	0.3006	
	25	59	0.3042	

Tableau 26

L'équation correspondant au tracé de $V_0 = f([\text{RBr}])$ permet de déterminer l'ordre de la réaction.

Mesures pour le KIE

Microwaves method : Following the **general procedure B**, two flame-dried tubes filled with argon were charged with **16/16-d** (100 mg, 1 eq) , CuI (10 mol %), phenanthroline (20 mol %), Pd(OAc)₂ (5 mol %), *t*BuOLi (2 eq) and a solution of distilled β-bromostyrene (2 eq) in dioxane. The tubes were sealed with a rubber cap and heated to 120 °C for 30 min under microwave irradiation. Aliquots were taken every 5 minutes and analyzed by NMR spectroscopy for the formation of the product.

Molécule	Time (min)	[D] _t (NMR %)	[D] ₀ /[D] _t	Ln ([D] ₀ /[D] _t)
16	0	100	1.0000	0.0000
	5	25	4.0000	1.3863
	10	19	5.2632	1.6607
	15	18	5.5556	1.7148
	20	16	6.2500	1.8326
	25	15	6.6667	1.8971
	30	14	7.1429	1.9661
16-d	0	100	1.0000	0.0000
	5	31	3.2258	1.1712
	10	25	4.0000	1.3863
	15	22	4.5455	1.5141
	20	21	4.7619	1.5606
	25	19	5.2632	1.6607
	30	19	5.2632	1.6607

Tableau 27 – analyses pour le calcul du KIE en utilisant un chauffage sous irradiation micro-ondes

Thermal method : Following **general procedure A**, two flame-dried sealed tubes filled with argon were charged with CuI (10 mol %), phenanthroline (20 mol %) and dioxane (0.5 mL). The reaction mixture were stirred for 30 minutes at room temperature. Then **16/16-d** (100 mg, 1 eq) , Pd(OAc)₂ (5 mol %), *t*BuOLi (2 eq) and a solution of distilled β-bromostyrene (2 eq) in dioxane were added. The tubes were placed in an oil bath pre-heated to 120 °C for 21h. Aliquots were taken and analyzed by NMR spectroscopy for the formation of the product.

Molécule	Time	[D] _t (NMR %)	[D] ₀ /[D] _t	Ln ([D] ₀ /[D] _t)
16	0 min	100	1.0000	0.0000
	10 min	76	1.3158	0.2744
	20 min	68	1.4706	0.3857
	30 min	67	1.4925	0.4005
	1 h	65	1.5385	0.4308
	3 h	63	1.5873	0.4620
	6 h	51	1.9608	0.6733
	21 h	34	2.9412	1.0188
16-d	0 min	100	1.0000	0.0000
	10 min	61	1.6393	0.4943
	20 min	58	1.7241	0.5447
	30 min	56	1.7857	0.5798
	1 h	55	1.8182	0.5978
	3 h	50	2.0000	0.6931
	6 h	44	2.2727	0.8210
	21 h	32	3.1250	1.1394

Tableau 28 – analyses pour le calcul du KIE en utilisant un chauffage thermique

PUBLICATIONS

Microwave-Assisted Pd/Cu-Catalyzed C-8 Direct Alkenylation of Purines and Related Azoles: An Alternative Access to 6,8,9-Trisubstituted Purines

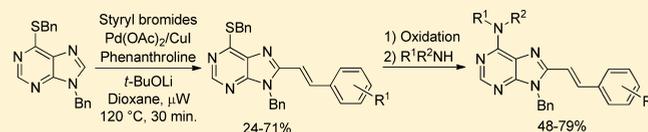
Roxane Vabre,^{†,‡} Franciane Chevot,^{†,‡} Michel Legraverend,[‡] and Sandrine Piguel^{*,†,‡}

[†]Univ Paris-Sud, Orsay, F-91405, France

[‡]Institut Curie/CNRS, UMR 176, Bât. 110-112, Centre Universitaire, 91405 Orsay France

Supporting Information

ABSTRACT: An efficient microwave-assisted palladium/copper mediated C-8 direct alkenylation of purines with styryl bromides has been developed. The method is regioselective, functional group tolerant, rapid, and compatible with other related azoles. Combined with subsequent nucleophilic substitution, it provides an easy access to new 6,8,9-trisubstituted purines.



The purine scaffold is an ubiquitous feature in both biological systems and synthetic compounds finding applications as biologically active compounds and fluorescent probes.^{1–3} The broad spectrum of properties displayed by purines is conferred by the number and diversity of substituents that can be introduced on the seven peripheral atoms. As a consequence, a plethora of methodologies for the construction and functionalization of purines has been intensively explored.^{4–6} In the context of a medicinal chemistry program, we were interested in generating a variety of C-8 vinyl-substituted purines based on the direct alkenylation of a suitably substituted purine, which could subsequently be used for further functionalization on the other positions. Increasing interest in C-8 substituted purines has driven the development of more or less efficient methods for their elaboration, including the heterocyclization of aminopyrimidine derivatives with aldehydes,⁷ carboxylic acids^{8,9} or amides,¹⁰ metal-catalyzed cross-coupling reactions of appropriate C-8-halogenated purines,^{11–17} and direct metalation.^{18,19} A Pd-catalyzed allylic substitution for the preparation of various C-8-alkenylated purines has also been reported.²⁰ In addition, transition-metal-catalyzed C–H bond functionalization of purines has gained significant attention in recent years. In particular, the direct arylation^{21–26} and to a lesser extent direct alkenylation²⁷ and benzylation²⁸ have been developed. A preliminary and single example of microwave-assisted direct alkenylation of 9-benzyladenine has been reported, requiring elevated temperature (160 °C) and an excess of copper (2 equiv).²⁹ Following this work, the same group has exemplified the direct alkenylation process on caffeine and 9-benzyladenine with various alkenyl halides; however, substantially modified conditions and classical heating were used.²⁷ Furthermore, no *E*-styryl bromides bearing electron-withdrawing or electron-donating groups were studied.

Herein, we report our efforts to expand the type of reactions that can be used to functionalize the purine ring and especially the C8-position through a rapid and functional group tolerant

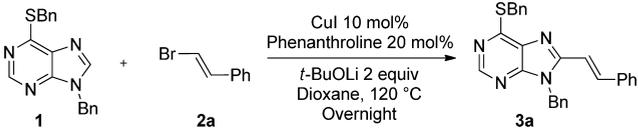
direct alkenylation with various styryl bromides under microwave conditions using a Pd/Cu cocatalyst system. Furthermore, our process is feasible on a purine bearing a labile group in position 6 that can be further functionalized on that position, giving access to new 6,8,9-trisubstituted purines.

As the direct C-8 alkenylation of 6-chloropurine was unsuccessful,³⁰ we envisaged the use of the 6-benzylsulfanyl-9-benzylpurine **1**. Indeed, the thio-ether substituent is known to be inert toward various conditions, including S_NAr and cross-coupling reactions, and as the results show, this motif is also unreactive in the direct alkenylation conditions described here.³¹ Furthermore, the sulfur atom could serve as a leaving group after oxidation to the corresponding sulfone for subsequent substitution with suitable nucleophiles, thus providing new 6,8,9-trisubstituted purines. Compound **1** was readily prepared in a two-step literature procedure starting from 6-chloropurine in an overall yield of 47%.^{31,32}

In the pursuit of our program directed toward the development of copper-catalyzed C–H bond functionalization of azoles, we initially investigated the reaction between purine **1** and (*E*)- β -bromostyrene **2a** by screening a series of copper/ligand sources with LiOtBu as a base in dioxane at 120 °C (Table 1).^{33–35} Unfortunately, despite extensive optimization, we were unable to find an efficient copper-catalyzed protocol. The yield of the alkenylated purine **3a** did not exceed 20% with CuI or CuBr·SMe₂ in combination with phenanthroline as ligand, even after prolonged heating (Table 1, entries 1–2). Other copper/ligand sources resulted in no conversion. Even the system CuI/phenanthroline/K₃PO₄ used by You et al. for the related direct arylation of caffeine failed.³⁶ Adding a small amount of palladium cocatalyst Pd(OAc)₂ to the reaction mixture, which previously had been effective,³³ did not significantly improve the yield (Table 1, entry 3, 22% yield).

Received: September 13, 2011

Published: October 17, 2011

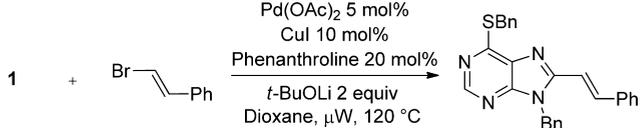
Table 1. Optimization of the Thermal Direct Alkenylation Conditions^a


entry	Pd source (5 mol %)	solvent	yield (%) ^b
1		dioxane	16 ^c
2		dioxane	18
3	Pd(OAc) ₂	dioxane	22
4	Pd(OAc) ₂	dioxane	65 ^d
5	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	dioxane	62 ^d
6	Pd(acac) ₂	dioxane	42 ^d
7	Pd(OAc) ₂	dioxane	51 ^{d,e}
8	Pd(OAc) ₂	DMF	38 ^d
9	Pd(OAc) ₂	toluene	43 ^d
10	Pd(acac) ₂	THF	37 ^f

^aAll reactions were performed in a sealed tube at 0.2 M of purine (1 equiv), styryl bromide (2 equiv), *t*-BuOLi (2 equiv) in dioxane at 120 °C overnight; β -bromostyrene 2a was used as a mixture of *E/Z*: 8/2 isomers. ^bIsolated yields. ^cCuBr·SMe₂ was used. ^dPremixing CuI and phenanthroline for 30 min. ^e10 and 5 mol % copper and ligand were used, respectively. ^fP(*o*-tolyl)₃ was used as ligand; Alami conditions.

Surprisingly, the problem was overcome by premixing the copper source with phenanthroline for 30 min before adding the rest of the reactants. In this way, the alkenylated product 3a was isolated in 65% yield as the single *E*-stereoisomer (Table 1, entry 4). A comparable result was obtained by using PdCl₂(CH₃CN)₂, whereas Pd(acac)₂ gave the expected product in a moderate 42% yield (Table 1, entries 5–6). Dioxane proved to be the better solvent, as reactions in DMF or toluene resulted in lower yields (Table 1, entries 8–9). In control reactions, where the copper catalyst, the ligand, the palladium, or the base was left out, only trace amounts of 3a were formed (not shown). In addition, the reaction conditions reported by Alami et al. for direct alkenylation between caffeine and alkenyl halides were not suitable for our substrate, as the yield of our target compound was low (Table 1, entry 10).²⁷ These findings are consistent with the majority of direct C–H bond functionalization of purines, where a Pd/Cu cocatalyst is generally required, although this is not always the case.^{34,36,37}

Next, we turned our attention to the use of microwave irradiation to shorten reaction times (Table 2). With microwave heating, the targeted 8-styryl-purine 3a was cleanly obtained in a slightly better yield, 74%, in only 30 min compared to 16 h for conventional heating (Table 2, entry 1). But more importantly, preactivation of the copper/ligand duet was no longer needed. The yield of 3a remained unchanged upon increasing the reaction time to 60 min (Table 2, entry 2), whereas lower yields were obtained with a reaction time of 15 min or a temperature of 100 °C (Table 2, entries 3–4). Replacing LiOtBu with Cs₂CO₃ was detrimental to the direct alkenylation process, returning the starting material essentially unchanged (Table 2, entry 5). Changing the ratio of CuI to phenanthroline from 1:2 to 1:1 gave a negative effect, giving 3a in 52% yield (Table 2, entry 6). For comparison, the same reaction carried out for 30 min using traditional oil bath heating afforded the alkenylated purine 3a in only 35% yield after 30 min premixing of the copper/ligand pair (Table 2, entry 7). Thus, the optimum conditions were shown to be CuI (10 mol

Table 2. Optimization of the Microwave-Assisted Direct Alkenylation Conditions^a


entry	reaction time (min)	yield (%) ^b
1	30	74 (73) ^c
2	60	70
3	15	61
4	30	44 ^d
5	30	<5 ^e
6	30	52 ^f
7	30	35 ^g

^aAll reactions were performed at 0.2 M of purine (1 equiv) and styryl bromide (2 equiv) in dioxane heated at 120 °C in a microwave reactor. ^bIsolated yields. ^cYield in parentheses was obtained for a reaction run on a gram-scale. ^dReaction run at 100 °C. ^eCs₂CO₃ was used as base. ^fOnly 10 mol % ligand were used. ^gThermal heating with premixing CuI and phenanthroline for 30 min.

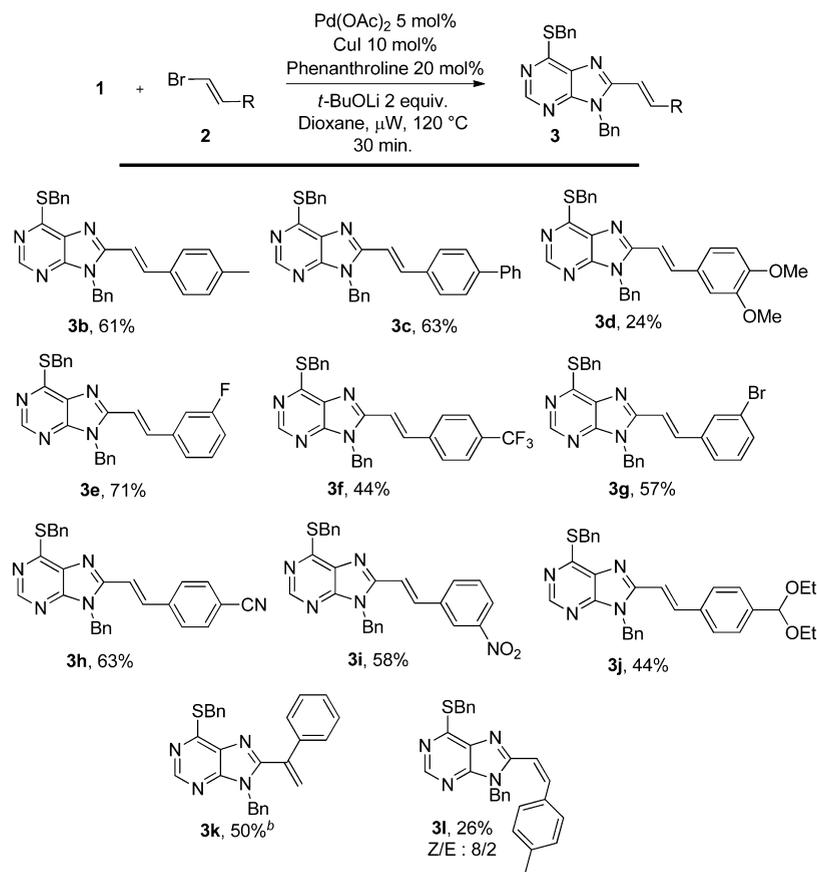
%), phenanthroline (20 mol %), Pd(OAc)₂ (5 mol %) in dioxane at 120 °C under microwave irradiation for 30 min.

This optimized protocol was subsequently applied to the direct C-8 alkenylation of purine 1 with various readily accessible *E*- β -bromostyrenes (Scheme 1). These building blocks were prepared in a two-step sequence starting from the commercially available aldehydes via the Ramirez procedure followed by the Hirao reduction.^{38,39} Both electron-rich and electron-deficient β -bromostyrenes reacted at the C-8 position of the purine in moderate to good yields. These conditions are compatible with a range of functional groups including nitro, cyano, and halides, which may be used for further transformations. However, the dimethoxy substituent gave a disappointing 24% yield. Noteworthy was the acetal group, which survived the reaction conditions and underwent coupling to afford the alkenylated purine 3j in a satisfactory 44% yield.

Unfortunately, related β -bromoalkenes bearing a simple alkyl substituent were not reactive. *Z*- β -bromostyrenes, as illustrated by the use of *Z*- β -bromo-4-methylstyrene, gave the expected compound 3l in a 26% yield as an 8:2 mixture of *Z/E* isomers. These results are still unclear at this stage.

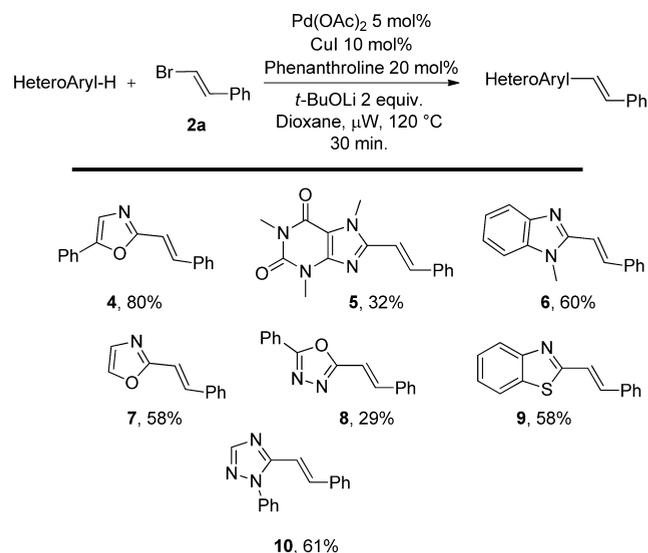
An array of additional related azoles was also compatible with the microwave-assisted catalyzed direct alkenylation conditions, although varied reactivities were observed. Surprisingly, caffeine coupled in a low 32% yield as well as 1,3,4-oxadiazole. Other heterocycles such as 5-phenyloxazole, *N*-methylbenzimidazole, benzothiazole, and 1,2,4-triazole gave moderate to good yields. Oxazole itself was regioselectively alkenylated at the C-2 position (Scheme 2).

After having successfully alkenylated position 8 of the functionalized purine, we were keen to investigate the subsequent reaction at position 6 in order to check whether the double bond would be compatible with the oxidation conditions required for the activation of the 6-benzylsulfanyl group. Pleasingly, selective activation of the sulfur atom was then achieved by oxidation of compound 3a with *m*-CPBA in CH₂Cl₂ to afford the corresponding sulfone in a quantitative yield and that was sufficiently pure to be used in the next step without further purification. This result is particularly noteworthy, as it leaves the C=C double bond untouched and

Scheme 1. Scope of Microwave-Assisted Direct Alkenylation of Purines with Alkenyl Bromides^a

^aYields are calculated on isolated products (average of two runs).

^bCommercially available α -bromostyrene was used as coupling partner 2.

Scheme 2. Scope with Respect to the Heterocycles^a

^aYields are calculated on isolated products (average of two runs).

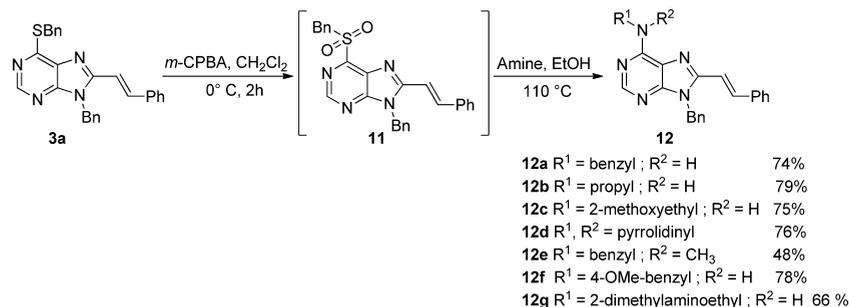
allows subsequent functionalization on the 6 position to access new 6,8,9-trisubstituted purines of biological interest. Indeed, the sulfone **11** underwent facile conversion to the compounds **12a–g** upon reaction with the requisite amine in EtOH at 110 °C via S_NAr. Thus, the 6-amino-8-styrylpurines **12a–g** were

obtained in a two-step sequence from **3a** with an overall yield ranging from 48 to 79% (Scheme 3).

In summary, a microwave-enhanced C-8 direct alkenylation of purines and related azoles with various styryl bromides has been developed, expanding the scope of previously described methods. The high functional group tolerance and the speed of the reaction render this method suitable for the combinatorial synthesis of polyfunctionalized purines that is complementary to existing methodologies. Subsequently, by combining with nucleophilic substitution, the purine ring can now be functionalized at positions 8 and 6, respectively, providing access to new 6,8,9-trisubstituted purines that are actively being investigated as valuable compounds for their biological and physical properties. The presence of the benzylsulfanyl group and its stability in the direct alkenylation conditions opens the way to solid-phase synthesis of polyfunctionalized purines using a sulfur-linked resin as a traceless linker.³¹

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Methods. Commercially available reagents and solvents were used without further purification unless otherwise stated. Yields refer to isolated and purified products. Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on silica gel plates (60F-254) visualized under UV light. Column chromatography was performed on silica gel 60, 40–63 μ m. Chemical shifts of ¹H NMR and ¹³C NMR were reported in ppm (δ units), and residual nondeuterated solvent was used as internal reference. The following abbreviations were used to designate the multiplicities: s =

Scheme 3. Functionalization at Position 6 of the Purine via S_NAr Displacement

singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, bs = broad singlet, bd = broad doublet, m = multiplet. Microwave irradiation was performed on CEM Explorer (CEM Corporation). Temperature measurement of the reaction mixture within the Discovery series was achieved by an IR sensor. The method was set with a maximum power of 150 W with a maximum pressure of 17 bar and used without powermax. Reaction times refer to the hold time at the desired set temperature. Reaction cooling was performed by compressed air after the heating period was over.

General Procedure As Illustrated for the Preparation of (E)-4-(2-Bromovinyl)-1,1'-biphenyl (2c). To a solution of 4-(2,2-dibromovinyl)-1,1'-biphenyl³⁵ (507.2 mg, 1.838 mmol, 1 equiv) in diethyl phosphonate (761.5 mg, 5.514 mmol, 3 equiv) was added triethylamine (557.9 mg, 5.514 mL, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Diethyl ether was added, and the salts were removed by filtration. After evaporation of the filtrate, the residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane to afford the title compound as a white solid (271 mg, 75%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.47–7.36 (m, 5H), 7.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 140.4, 136.7, 134.9, 132.5, 131.9, 129.4, 128.8, 127.5, 127.4, 127.0, 126.9, 126.5, 106.5. MS (ES+) *m/z* (%) 280.90 (100): [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁BrNa [(M + Na)⁺] 280.9942, found 280.9947.

Compounds **2b**,⁴⁰ **2d**,⁴¹ **2e**,⁴² **2f**,⁴³ **2g**,⁴⁴ **2h**,⁴⁵ **2i**,⁴⁰ and **2l**⁴⁶ showed satisfactory spectroscopic data in agreement with those reported in the literature.

(E)-1-(2-Bromovinyl)-4-(diethoxymethyl)benzene (2j). A light yellow oil (857.7 mg, 73%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.64–3.50 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 136.9, 135.9, 127.1, 125.9, 106.8, 101.1, 61.0, 15.2. MS (ES+) *m/z* (%): 307.2 (90) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₇BrNaO₂ [(M + Na)⁺] 307.0310, found 307.0315.

1-Phenyl-1H-[1,2,4]triazole⁴⁷ and 9-benzyl-6-chloro-9H-purine³² were prepared according to procedures described in the literature.

9-Benzyl-6-(benzylthio)-9H-purine (1). Benzylmercaptan (2.67 g, 21.46 mmol, 2.1 equiv) and triethylamine (2.17 g, 21.46 mmol, 2.1 equiv) were added to a solution of 9-benzyl-6-chloro-9H-purine (2.5 g, 10.22 mmol, 1 equiv) in EtOH (40 mL). The reaction mixture was heated at 60 °C overnight. After evaporation, the residue was extracted with DCM and washed with NH₄Cl, and the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. After purification by flash chromatography on silica gel (DCM), the title compound was obtained as a white solid (3.12 g, 92%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36–7.24 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 4.67 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 152.1, 148.7, 142.5, 137.4, 135.1, 131.0, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 127.3, 47.3, 32.8. MS (ES+) *m/z* (%): 333.2 (100) [M + H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₇N₄S [(M + H)⁺] 333.1174, found 333.1188.

General Procedure for the Direct Alkenylation As Illustrated for the Preparation of (E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-styryl-9H-purine (3a). A flame-dried tube filled with argon was charged with **1** (120 mg, 0.361 mmol, 1 equiv), CuI (6.9 mg, 0.036 mmol, 10 mol %), phenanthroline (13 mg, 0.072 mmol, 20 mol %), Pd(OAc)₂ (4.1 mg,

0.018 mmol, 5 mol %), tBuOLi (57.8 mg, 0.722 mmol, 2 equiv), distilled β-bromostyrene (132.2 mg, 0.722 mmol, 2 equiv), and dioxane (2 mL). The tube was sealed with a rubber cap and heated to 120 °C for 30 min under microwave irradiation. The reaction mixture was taken into EtOAc and washed with water, and the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/EtOAc (100/0 → 85/15). The title compound was obtained as a yellow solid (116.2 mg, 74%): mp = 148–150 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 4H), 7.34–7.21 (m, 11H), 6.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 151.4, 151.3, 150.0, 139.5, 137.5, 135.7, 135.4, 131.2, 129.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 127.5, 127.2, 126.8, 112.3, 45.7, 32.9. MS (ES+) *m/z* (%): 435.3 (30) [M + H]⁺, 457.3 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₃N₄S [(M + H)⁺] 435.1643, found 435.1626.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-methylstyryl)-9H-purine (3b). A yellow solid (91.2 mg, 61%): mp = 162–164 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.51–7.16 (m, 14H), 6.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 151.6, 151.3, 150.0, 140.0, 139.6, 137.5, 135.7, 132.6, 131.3, 129.6, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 127.5, 127.2, 126.8, 111.2, 45.7, 32.9, 21.5. MS (ES+) *m/z* (%): 449.2 (100) [M + H]⁺, 471.2 (40) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₅N₄S [(M + H)⁺] 449.1800, found 449.1816.

(E)-8-(2-((1,1'-Biphenyl)-4-yl)vinyl)-9-benzyl-6-(benzylthio)-9H-purine (3c). A yellow solid (116 mg, 63%): mp = 172–174 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.60–7.21 (m, 19H), 7.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 151.4, 151.3, 150.0, 142.3, 140.2, 139.0, 137.5, 135.7, 134.3, 131.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.2, 127.0, 126.8, 112.1, 45.7, 32.9. MS (ES+) *m/z* (%): 511.3 (85) [M + H]⁺, 533.3 (55) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₂₇N₄S [(M + H)⁺] 511.1956, found 511.1960.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(3,4-dimethoxystyryl)-9H-purine (3d). After crystallization from cyclohexane/Et₂O, the title compound was obtained as a yellow solid (42 mg, 24%): mp = 132–134 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34–7.20 (m, 8H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 151.7, 151.3, 150.6, 150.1, 149.1, 139.3, 137.5, 135.8, 131.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.2, 127.2, 126.8, 121.5, 111.1, 110.3, 109.6, 56.0, 55.9, 45.7, 32.9. MS (ES+) *m/z* (%): 495.3 (100) [M + H]⁺, 517.3 (20) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₇N₄O₂S [(M + H)⁺] 495.1855, found 495.1842.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-fluorostyryl)-9H-purine (3e). A yellow solid (116 mg, 71%): mp = 168–170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36–7.14 (m, 11H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 161.4, 159.0, 151.6, 150.7, 150.0, 138.1, 138.0, 137.7, 137.6, 137.4, 135.6, 131.2, 130.4, 129.22, 129.16, 128.5, 128.3, 127.3, 126.8, 123.7, 123.6, 116.6, 116.3, 113.7, 113.6, 113.4, 45.7, 32.9. MS (ES+) *m/z* (%) 453.3 (45) [M + H]⁺, 475.3 (100) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{22}FN_4S [(M + H)^+]$ 453.1549, found 453.1558.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-(trifluoromethyl)styryl)-9H-purine (3f). A yellow solid (57 mg, 44%): mp = 174–176 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.63–7.55 (m, 4H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.35–7.19 (m, 8H), 7.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 151.8, 150.5, 150.0, 138.7, 137.5, 137.4, 135.6, 131.2, 130.8, 129.22, 129.19, 128.5, 128.4, 127.6, 127.3, 126.8, 125.9, 125.8, 122.1, 114.8, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 503.3 (35) $[M + H]^+$, 525.3 (100) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) $C_{28}H_{22}F_3N_4S$ calcd for $[(M + H)^+]$ 503.1517, found 503.1497.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-bromostyryl)-9H-purine (3g). A yellow solid (107 mg, 57%): mp = 182–184 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51–7.44 (m, 3H), 7.39–7.19 (m, 10H), 6.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 151.6, 150.7, 150.0, 137.7, 137.5, 137.4, 135.5, 132.3, 131.2, 130.4, 129.9, 129.21, 129.16, 128.5, 128.3, 127.3, 126.8, 126.3, 123.0, 113.7, 45.7, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 513.2 (65) $[M + H]^+$, 537.2 (50) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{22}BrN_4S [(M + H)^+]$ 513.0749, found 513.0757.

(E)-4-(2-(9-Benzyl-6-(benzylthio)-9H-purin-8-yl)vinyl)-benzoxirone (3h). A yellow solid (105 mg, 63%): mp = 206–208 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56–7.48 (m, 4H), 7.35–7.28 (m, 6H), 7.21–7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 151.9, 150.1, 149.9, 139.6, 137.4, 136.9, 135.5, 132.6, 131.2, 129.2, 128.5, 128.4, 127.8, 127.3, 126.7, 118.5, 115.8, 112.5, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 460.3 (100) $[M + H]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{22}N_5S [(M + H)^+]$ 460.1596, found 460.1589.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(3-nitrostyryl)-9H-purine (3i). A yellow solid (101.5 mg, 58%): mp = 186–188 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34–7.23 (m, 8H), 7.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 151.8, 150.1, 150.0, 148.7, 137.4, 137.1, 136.4, 135.5, 133.5, 131.2, 130.0, 129.2, 128.5, 128.4, 127.3, 126.8, 123.8, 121.3, 115.4, 45.8, 32.9. MS (ES+) m/z (%) 480.2 (100) $[M + H]^+$, 502.3 (60) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{22}N_5O_2S [(M + H)^+]$ 480.1494, found 480.1487.

(E)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-(diethoxymethyl)styryl)-9H-purine (3j). A yellow oil (86 mg, 44%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.34–7.20 (m, 8H), 6.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64–3.51 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.7, 151.5, 151.3, 150.0, 140.7, 139.1, 137.5, 135.7, 135.4, 131.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 112.5, 101.1, 61.1, 45.7, 32.9, 15.2. MS (ES+) m/z (%) 537.4 (100) $[M + H]^+$, 559.4 (80) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{33}N_4O_2S [(M + H)^+]$ 537.2324, found 537.2305.

9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(1-phenylvinyl)-9H-purine (3k). α -Bromostyrene was distilled before use. A yellow solid (79 mg, 50%): mp = 128–130 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33–7.18 (m, 11H), 6.95–6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9, 153.4, 151.9, 150.2, 138.7, 137.6, 137.0, 135.7, 130.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.53, 128.49, 127.8, 127.2, 126.8, 123.2, 46.7, 32.8. MS (ES+) m/z (%) 435.2 (100) $[M + H]^+$, 457.1 (70) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{23}N_4S [(M + H)^+]$ 435.1643, found 435.1627.

(Z)-9-Benzyl-6-(benzylthio)-8-(4-methylstyryl)-9H-purine (3l). A yellow oil obtained as an inseparable mixture of *E/Z* (2:8) isomers (42.1 mg, 26%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40–7.23 (m, 9H), 7.08–7.05 (m, 4H), 6.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6, 151.8, 150.4, 149.6, 139.6, 139.5, 137.6, 135.8, 132.4, 131.0, 129.33, 129.26, 128.8,

128.5, 128.0, 127.3, 127.1, 114.6, 46.1, 33.0, 21.4. MS (ES+) m/z (%): 449.5 (100) $[M + H]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{25}N_4S [(M + H)^+]$ 449.1800, found 449.1801.

Compounds 4,³³ 5,²⁷ 6,⁴⁸ 7,³³ 9,³³ and 10⁴⁹ showed satisfactory spectroscopic data in agreement with those reported in the literature.

(E)-2-Phenyl-5-styryl-1,3,4-oxadiazole (8). A brown solid (98 mg, 29%): mp = 134–136 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14–8.11 (m, 2H), 7.66–7.53 (m, 6H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3, 164.0, 138.9, 134.8, 131.8, 130.0, 129.09, 129.05, 127.5, 127.0, 123.8, 110.0. MS (ES+) m/z (%) 271.1 (100) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{13}N_2O [(M + H)^+]$ 249.1028, found 249.1027.

General Procedure for the Amination As Illustrated for the Preparation of (E)-N,9-Dibenzyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (12a). A solution of *m*-CPBA (162.9 mg, 0.944 mmol, 2.2 equiv) in DCM (1.5 mL) was dried on $MgSO_4$ and added dropwise to a solution of 3a (186 mg, 0.429 mmol, 1 equiv) in DCM (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h in an ice bath and then quenched by the addition of a saturated solution of $Ca(OH)_2$. This mixture was extracted with DCM and washed with water, and the organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. A solution of the resulting sulfone, sufficiently pure to be used directly in the next step, and benzylamine (115 mg, 1.073 mmol, 2.5 equiv) in EtOH (2 mL) was introduced in a sealed tube and heated at 110 °C until the reaction mixture became clear (2 h). After evaporation, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 100/0 \rightarrow 80/20) to afford the title compound as a yellow solid (133.7 mg, 74%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47–7.22 (m, 15H), 6.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.14 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.91 (bs, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 153.0, 150.5, 148.4, 138.5, 136.8, 136.1, 135.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 126.8, 119.8, 113.1, 45.6, 44.8. MS (ES+) m/z (%): 418.3 (100) $[M + H]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{24}N_5 [(M + H)^+]$ 418.2032, found 418.2041.

(E)-9-Benzyl-N-propyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (12b). Propylamine was distilled before use. Reaction time: 1 h. A yellow oil (125.2 mg, 79%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37–7.23 (m, 8H), 6.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.99 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.66 (bs, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3, 153.0, 148.1, 136.7, 136.1, 135.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.1, 127.2, 126.8, 119.6, 113.2, 45.6, 42.7, 23.0, 11.5. MS (ES+) m/z (%): 370.5 (100) $[M + H]^+$, 392.5 (25) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{24}N_5 [(M + H)^+]$ 370.2032, found 370.2031.

(E)-9-Benzyl-N-(2-methoxyethyl)-8-styryl-9H-purin-6-amine (12c). 2-Methoxyethylamine was distilled before use. Reaction time: 2 h. A yellow oil (124 mg, 75%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.36–7.20 (m, 8H), 6.95 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.29 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.90 (bs, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2, 152.8, 148.3, 136.8, 136.1, 135.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.2, 126.8, 119.8, 113.2, 71.3, 58.9, 45.6. MS (ES+) m/z (%): 386.8 (100) $[M + H]^+$, 408.8 (50) $[M + Na]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{24}N_5O [(M + H)^+]$ 386.1981, found 386.1992.

(E)-9-Benzyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-8-styryl-9H-purine (12d). Reaction time: 30 min. A yellow solid (124.3 mg, 76%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38–7.19 (m, 8H), 6.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.81 (bs, 2H), 2.06 (bs, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.7, 152.6, 151.5, 147.0, 136.4, 136.0, 135.7, 128.95, 128.88, 128.8, 127.9, 127.1, 126.7, 120.5, 113.6, 45.4, 29.7. MS (ES+) m/z (%): 382.6 (100) $[M + H]^+$. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{24}N_5 [(M + H)^+]$ 382.2032, found 382.2045.

(E)-N,9-Dibenzyl-N-methyl-8-styryl-9H-purin-6-amine (12e). *N*-Methyl-1-phenylmethan-amine was distilled before use. Reaction time: 16 h. A yellow oil (89.6 mg, 48%): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38–7.24 (m, 13H), 6.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.53 (bs, 2H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ

154.3, 152.3, 152.1, 146.7, 138.1, 136.4, 136.2, 135.9, 129.0, 128.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2, 126.8, 120.2, 113.4, 53.5, 45.5, 43.5. MS (ES+) *m/z* (%): 432.5 (100) [M + H]⁺, 454.5 (40) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₆N₅ [(M + H)⁺] 432.2188, found 432.2201.

(E)-9-Benzyl-N-(4-methoxybenzyl)-8-styryl-9H-purin-6-amine (12f). Reaction time: 1 h. A yellow oil (150.1 mg, 78%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.37–7.21 (m, 10H), 6.95 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.04 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.84 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 153.9, 153.0, 150.6, 148.3, 136.8, 136.1, 135.6, 130.5, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.1, 127.2, 126.8, 119.8, 114.0, 113.1, 55.3, 45.6, 44.3. MS (ES+) *m/z* (%): 448.5 (100) [M + H]⁺, 470.6 (80) [M + Na]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₆N₅O [(M + H)⁺] 448.2137, found 448.2131.

(E)-N¹-(9-Benzyl-8-styryl-9H-purin-6-yl)-N²,N²-diethylethane-1,2-diamine (12g). *N,N*-Diethylethylenediamine was distilled before use. Reaction time: 30 min. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/EtOH 100/0 → 80/20) to afford the title compound as a yellow oil (127.7 mg, 66%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.37–7.22 (m, 8H), 6.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.76 (bs, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 153.0, 148.1, 136.7, 136.2, 135.8, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.2, 126.8, 119.9, 113.3, 51.7, 46.7, 45.6, 29.7, 11.5. MS (ES+) *m/z* (%): 427.6 (100) [M + H]⁺. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₁N₆ [(M + H)⁺] 427.2610, found 427.2609.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

Copies of ¹H and ¹³C for all compounds **1**, **2c**, **2j**, **3a–1**, **4–10**, and **12a–g**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: sandrine.piguel@curie.u-psud.fr.

■ ACKNOWLEDGMENTS

R.V. and F.C. thank the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche for doctoral fellowships. Marianne Bombléd is acknowledged for obtaining MS data.

■ REFERENCES

- (1) Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987.
- (2) Rosemeyer, H. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 361.
- (3) Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579.
- (4) Legraverend, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8585.
- (5) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875.
- (6) Hocek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 245.
- (7) Dang, Q.; Brown, B. S.; Erion, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6559.
- (8) Ibrahim, N.; Legraverend, M. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 658 and references cited therein.
- (9) Hockemeyer, J.; Burbiel, J. C.; Müller, C. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3308.
- (10) Ibrahim, N.; Legraverend, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 463 and references cited therein.
- (11) Nolsøe, J. M. J.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366 and references cited therein.
- (12) Hocek, M.; Pohl, R. *Synthesis* **2004**, 2869 and references cited therein.
- (13) Collier, A.; Wagner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4526.

(14) Vrabel, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Votruba, I.; Hocek, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2849.

(15) Lagisetty, P.; Zhang, Li; Lakshman, M. K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 602.

(16) Saito, Y.; Koda, M.; Shinohara, Y.; Saito, I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 491 and references cited therein.

(17) Sedláček, O.; Břehová, P.; Pohl, R.; Holý, A.; Janeba, Z. *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 488 and references cited therein.

(18) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837.

(19) Zimdars, S.; Mollat du Jourdin, X.; Crestey, F.; Carell, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 792.

(20) Tobrmanová, M.; Tobrman, T.; Dvořák, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 311.

(21) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 201. Chiong, H.-A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449.

(22) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4271 and references cited therein.

(23) Storr, T. E.; Strohmeier, J. A.; Baumann, C. G.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6470 and references cited therein.

(24) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2302 and references cited therein.

(25) Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Li, X.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 11836.

(26) Vaňková, B.; Krchňák, V.; Soral, M.; Hlaváč, J. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 496.

(27) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *31*, 6097.

(28) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 893.

(29) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7279.

(30) Indeed, the substitution of the chloro atom by the *t*-BuOLi was predominant, meaning that this reaction is much faster than the direct alkenylation.

(31) Brun, V.; Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7911.

(32) Lu, W.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5012.

(33) Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.

(34) Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553.

(35) Pacheco Berciano, B.; Lebrequier, S.; Besselièvre, F.; Piguel, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4038.

(36) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296.

(37) Zhao, D.; Wang, W.; Lian, S.; Yang, F.; Lan, J.; You, J. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 1337.

(38) Ramirez, F.; Desai, N. B.; Mc Kelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745.

(39) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745.

(40) Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1491.

(41) O'Byrne, A.; Evans, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8067.

(42) Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 637.

(43) Haack, R. A.; Penning, T. D.; Djurić, S. W.; Dziuba, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2783.

(44) Horibe, H.; Fukuda, Y.; Kondo, K.; Okuno, H.; Mutarami, Y.; Aoyama, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10701.

(45) Qian, M.; Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1531.

(46) Paquette, L. A.; Fristad, W. E.; Dime, D. S.; Bailey, T. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3017.

(47) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cruz-Lopez, P.; Lopez Cara, C.; Carrion, M. D.; Brancale, A.; Hamel, E.; Chen, L.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4248.

(48) Abbotto, A.; Bradamante, S.; Pagani, G. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1761.

(49) Abbotto, A.; Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6756.

Palladium-Catalyzed Amidation and Amination of 8-Iodopurine

Franciane Chevot,^[a,b] Roxane Vabre,^[a,b] Sandrine Piguel,^[a,b] and Michel Legraverend*^[b]

Keywords: Purines / Amination / Amidation / Palladium / Cross-coupling

The synthesis of 8-amido- and 8-aminopurines by a single palladium-catalyzed protocol is reported. The method proceeds efficiently and tolerates a wide range of amides and amines as coupling partners, including aryl, alkyl, sulfone,

and acetal amides, as well as deactivated *m*- and *p*-nitroanilines. In this way, a library of new 6,8,9-trisubstituted purines has been synthesized.

Introduction

Large libraries of 2,6,9-trisubstituted purines bearing an amino substituent at the 2- and/or 6-position(s) have been synthesized, resulting in a great variety of biological activities against CDKs and other enzymes and receptors.^[1] These derivatives are easily obtained by classical methods,^[2] such as S_NAr displacement of 6(2)-chloro-, 6(2)-bromo- or alkyl(phenyl)sulfonyl purine derivatives. Nevertheless, alternative procedures such as palladium-catalyzed coupling, which has now become a more general method for C–N bond formation, have been investigated.^[3–9] These methods have allowed introduction of more structural diversity into the 2- and 6-positions of the purine ring, especially with weakly basic anilines.^[10,11] Interest in C8-aminoaryl purines and C8-*N*-acetylaminoaryl purines comes from their involvement in carcinogenesis as a result of the formation of covalent adducts in the DNA double helix,^[4,5] but this type of derivative has been much less developed and still needs a general method of synthesis. Thus, when applied to 8-halogenopurines, the S_NAr reaction may give only low yields of the 8-aminopurine derivatives.^[5,12] Although 8-aminopurine derivatives have been more studied,^[13] the 8-amidopurine derivatives have been underestimated. They are obtained by acylation of an 8-amino-9-benzylpurine precursor^[14] and 8-aminofluoreno-2'-deoxyguanosine^[4] or by palladium-catalyzed amidation of a 3-benzyl-8-bromopurine precursor.^[14] Two other examples of C8-amidated 2'-deoxyguanosine have been reported by Mallesha and Rangappa from *N*-acetoxyamides, but the product was obtained in very low yield.^[15,16] In addition, two examples of the Cu-mediated direct amidation at the C8–H position of

caffeine were reported recently.^[17] Our group has previously reported the synthesis of various 2- or 6-amidopurines in good yields from 2-iodo- or 6-chloropurine precursors, respectively, by using Buchwald-inspired palladium-catalyzed cross-coupling reactions or S_NAr.^[18–20] Recently, the regioselective Pd-catalyzed amidation of 2,6-dihalopurine nucleosides was reported.^[21] Because very few examples of Pd-catalyzed C-8 amidation of purines have been described, we thought it would be of interest to extend our previous work to the C-8 position of purines for the synthesis of 8-amidopurine libraries.^[14]

In this context, we would like to report the synthesis of various 8-amido and 8-amino purines from 8-iodopurine precursor **3**, in which the 6- and 9-positions are protected by a phenylthio and a pyranonyl group, respectively, by using a Pd-catalyst-based protocol (Scheme 1).

Results and Discussion

The synthesis of 8-iodopurine precursor **3** was carried out in three steps from commercially available 6-chloropurine. A thioether substituent, known to be inert under various conditions including S_NAr and certain cross-coupling reactions, was installed at the 6-position. With some substrates, however, nucleophilic substitutions of thioethers with amines have been observed.^[22,23] In general, the sulfanyl group can serve as a leaving group after oxidation to the corresponding sulfone for subsequent substitution with suitable nucleophiles.^[24–31] The key step was the regioselective lithiation/iodination of the 8-position of 6-phenylsulfanyl derivative **2** by LDA at –78 °C (Scheme 1) by using conditions previously described for the lithiation/iodination of **1**.^[32,33]

Initially, the coupling of 6-chloro-8-iodopurine (**4**) with benzamide as a representative amide was investigated on the basis of our previously reported conditions [Pd₂(dba)₃/Xantphos, Cs₂CO₃ in dioxane at 100 °C].^[19] Unfortunately, **4** was much less reactive than the 6-chloro-2-iodopurine (not shown), and **6** was obtained in moderate yield (30%)

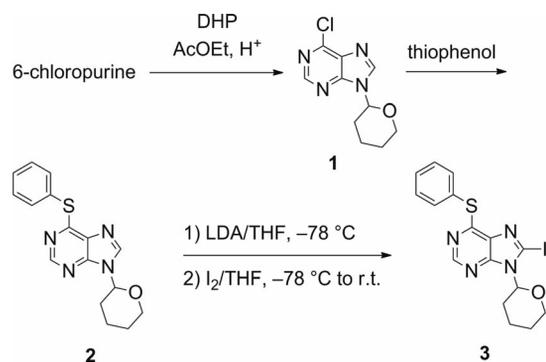
[a] Université Paris-Sud,
91405 Orsay, France

Fax: +33-1-69075381

E-mail: michel.legraverend@curie.fr

[b] UMR 176, Institut Curie/CNRS, Bât. 110, Centre
Universitaire,
91405 Orsay, France

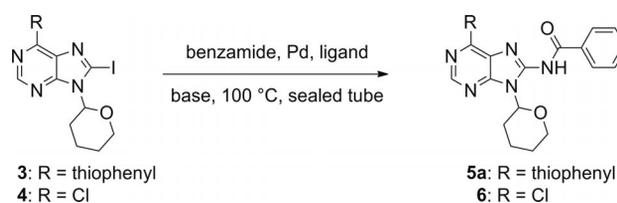
Supporting information for this article is available on the
WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201200168>.

Scheme 1. Synthesis of 8-iodo-6-phenylsulfanyl-purine derivative **3**.

even after prolonged heating (Table 1, Entry 1). When the chlorine atom in the 6-position was replaced by a thiophenyl substituent, the yield of amido derivative **5a** was improved to 47% with Pd(OAc)₂ (Table 1, Entry 2) and to 78% with Pd₂(dba)₃ within a few hours (Table 1, Entry 3). The conditions of Buchwald^[34] for the coupling of amides with aryl chlorides by using monodentate ligand L led to decomposition of the starting compound (Table 1, Entry 4). In order to shorten the reaction time, microwave irradiation was used instead of conventional heating. After two runs of 15 min at 100 °C, the starting material was almost totally recovered (not shown), whereas at 180 °C, total conversion of the starting material was observed. However, **5a** was obtained in only 47% yield (Table 1, Entry 5). Finally, the highest yield of targeted purine **5a** was obtained with a temperature of 120 °C under classical heating for 4 h (92%; Table 1, Entry 6). Thus, the optimum conditions were shown to be 2 mol-% Pd₂(dba)₃, 6 mol-% Xantphos, and 1.5 equiv. Cs₂CO₃ at 120 °C in dioxane for 4 h.

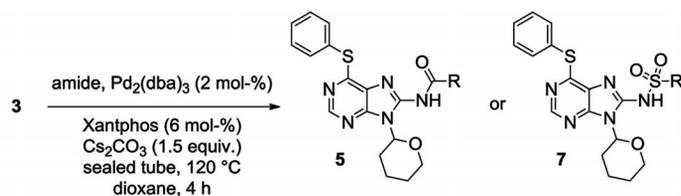
Using these optimized conditions, the scope of the palladium-catalyzed cross-coupling of 8-iodopurine **3** with various aromatic and aliphatic amides was examined (Table 2). We were pleased to see the generality of this reaction, as aryl amides bearing electron-withdrawing groups (NO₂, Cl, and F in the *meta* and *para* positions) as well as electron-

donating groups (OCH₃, CH₃) reacted smoothly with **3** to provide a series of various aryl and aliphatic amides in 63–97% yield. It should be noted that sulfonamides **7** were also synthesized in good yields under the same conditions (Table 2, Entries 14 and 15) from less reactive arylsulfonamides. Such 8-sulfonamidopurine derivatives remain quite rare in the literature, despite the potential interest of this type of molecule in medicinal chemistry.^[35,36] They usually arise from the reaction of arylsulfonyl chlorides with amino derivatives.^[37] To the best of our knowledge, this palladium-catalyzed process involving sulfonamides as a coupling partner has never been reported before on such purine derivatives. This protocol was also efficient with alkyl amide **5l** and acetal amide **5m**. Remarkably, the presence of a tetrahydropyranyl group at the 9-position (i.e., **3**) was not detrimental to this reaction, contrary to the observations made by Li et al.^[14] Indeed, in their work, the reaction between 9-benzyl-8-bromopurine and picolinamide did not lead to the 8-amidopurine derivative neither under palladium-catalyzed nor under copper-catalyzed conditions because of the steric hindrance of the 9-benzyl group. Whereas aliphatic amines such as propylamine and benzylamine reacted smoothly in high yield under the S_NAr conditions (EtOH, Et₃N, reflux, >80% yield) with 8-iodopurine derivative **3** (results not shown),^[38,39] no reaction was observed with aniline. Because of their low nucleophilicity, electron-deficient anilines are typically difficult substrates to employ in C–N cross-coupling or S_NAr reactions.^[6] Therefore, to extend the scope of our method and to check if these amidation conditions could achieve C8 amination in purines, especially with electron-deficient anilines, we then applied our experimental conditions to various anilines. The use of 1.2 equiv. of amine in the presence of 1.5 equiv. of Cs₂CO₃, 2 mol-% of Pd₂(dba)₃, and 6 mol-% of Xantphos in dry dioxane in a sealed tube at 120 °C led to high yields of 8-aminated purines **8** in 57–89% yield (Table 3). Again, this reaction proceeded equally well with arylamines bearing electron-withdrawing and electron-donating substituents.

Table 1. Optimization of the amidation conditions.^[a]

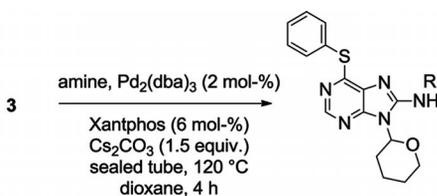
Entry	R	Base (1.5 equiv.)	Pd source (2 mol-%)	Ligand (6 mol-%)	Solvent	Time [h]	Yield [%]
1	Cl	Cs ₂ CO ₃	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	dioxane	18	30 ^[b]
2	PhS	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ ^[c]	Xantphos	dioxane	5	47
3	PhS	Cs ₂ CO ₃	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	dioxane	4	78
4	PhS	K ₃ PO ₄	Pd(OAc) ₂	L ^[d]	<i>t</i> BuOH/H ₂ O ^[e]	5	0
5	PhS	Cs ₂ CO ₃	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	dioxane	1	47 ^[f,g]
6	PhS	Cs ₂ CO ₃	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	dioxane	4	92 ^[h]

[a] Reagents and conditions: Reactions were carried out at 100 °C, unless otherwise stated. [b] Recovery of starting material beside 30% of **6**. [c] 4 mol-%. [d] L = 2-di-*tert*-butylphosphanyl-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (2 mol-%). [e] 5 equiv. H₂O. [f] Heating in a microwave reactor. [g] 180 °C. [h] Heating at 120 °C.

Table 2. Scope of the amidation of **3**.^[a]

Entry	R	Product, % Yield	Entry	R	Product, % Yield	Entry	R	Product, % Yield
1		5a , 92	6		5f , 72	11		5k , 65
2		5b , 78	7		5g , 77	12		5l , 91
3		5c , 76	8		5h , 91	13		5m , 81
4		5d , 97	9		5i , 87	14		7a , 72
5		5e , 80	10		5j , 68	15		7b , 63

[a] Reagents and conditions. All these reactions were performed under the conditions of Table 1, Entry 6 with the exception of sulfonamides **7a** and **7b**, for which the reaction was carried out at 100 °C overnight.

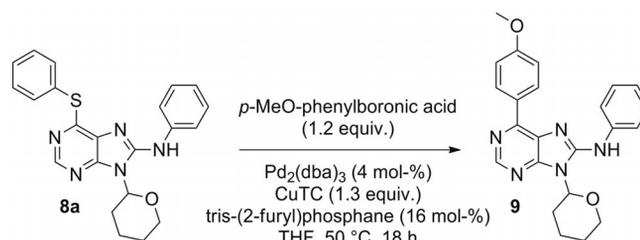
Table 3. Scope of the amination of **3**.^[a]

Entry	R	Product, % Yield
1		8a , 82
2		8b , 89
3		8c , 79
4		8d , 85
5		8e , 87
6		8f , 82
7		8g , 57

[a] Reagents and conditions. Compounds **8** were synthesized under the conditions of amidation of Table 1, Entry 6.

Activation of the phenylsulfanyl group is well known, giving potential access to 6-aminopurine derivatives.^[26,27,30] In addition, other functionalizations are possible, such as thioether-boronic acid cross-coupling,^[40] or mild thioether reductive scission.^[41]

As an example, we treated *p*-MeO-phenyl boronic acid with **8a** in the presence of copper(I) thiophene-2-carboxylate (CuTC) and a palladium catalyst [Pd₂(dba)₃] under Liebeskind conditions.^[40] *p*-Methoxyphenylpurine derivative **9** was obtained in 50% yield (Scheme 2).



Scheme 2. Cross-coupling of 6-phenylsulfanyl purine **8a** with *p*-MeO-phenyl boronic acid.

This boronic acid cross-coupling has already been described with various 2-methylthiopyrimidines.^[40,42,43] Although not optimized, it is reported therein for the first time with a 6-phenylthiopurine heterocycle, expanding the scope of this useful reaction.

Conclusions

A variety of weakly nucleophilic amines and amides have been introduced at the 8-position of purines in high yield by using a palladium-mediated method from a readily available new purine. The phenylsulfanyl group at the 6-position was not reactive under the palladium-catalyzed amidation and amination conditions used in this study. Thioethers are

interesting and underemployed groups in organic synthesis that can easily be introduced and carried through a synthetic sequence, remaining inert under numerous reaction conditions. Under specific conditions, however, they can be activated leading to Suzuki,^[42] Sonogashira,^[44] or Stille^[42,45,46] type reactions. Thus, we have shown that the phenylsulfanyl group at the 6-position of a purine can be involved in a cross-coupling reaction leading to the formation of a carbon–carbon bond. Providing that the THP protecting function at the 9-position can be removed as already shown previously,^[24] the method reported in this communication furnishes a new practical route to 6,8,9-trisubstituted purines that have not been reported before. Furthermore, it opens a route to the solid-phase combinatorial synthesis of 6,8,9-trisubstituted purine libraries through the binding of intermediate **3** to a sulfur-linked Merrifield resin as a traceless linker.

Experimental Section

General Procedure for the Synthesis of 8-Amido- and 8-Amino-purines: A 20-mL flame-dried reaction tube was charged under an atmosphere of argon with 8-iodo-6-phenylthio-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (**3**, 0.23 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (2 mol-%), 4,5-bis(diphenylphosphanyl)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos, 6 mol-%), cesium carbonate (1.5 equiv.), and the appropriate amide or amine (1.2 equiv.) in dry dioxane (2 mL). The sealed tube was warmed at 120 °C for 4 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting crude product was purified by flash chromatography on silica gel (gradient cyclohexane/AcOEt) to afford the desired product.

N-[6-(Phenylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]benzamide (5a): Product **5a** was obtained as a white solid (90 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.87 (br., 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 7.74–7.64 (m, 2 H), 7.61–7.40 (m, 7 H), 6.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.81 (t, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 2.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 1.99–1.60 (m, 5 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.1, 152.9, 152.1, 149.6, 147.8, 136.7, 135.1, 132.1, 130.3, 129.9, 129.3, 128.2, 127.0, 118.8, 82.3, 69.5, 28.2, 24.9, 23.3 ppm. MS (ESI+): *m/z* (%) = 454 (80) [M + Na]⁺, 432 (30) [M + H]⁺, 348 (100) [M – THP]⁺. HRMS (ESI): calcd. for C₂₃H₂₁N₅O₂SNa [M + Na] 454.1314; found 454.1303.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental details; characterization data; and copies of the ¹H NMR, ¹³C NMR, and mass spectra of all compounds.

Acknowledgments

Marianne Bombléd is acknowledged for providing MS data. We thank the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche for doctoral fellowships of F. C. and R. V.

[1] M. Legraverend, D. S. Grierson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987–4006.

- [2] J. Liu, M. J. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5962–5968.
[3] E. Schoffers, P. D. Olsen, J. C. Means, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4221–4223.
[4] L. C. J. Gillet, O. D. Schärer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4205–4208.
[5] N. Böge, M. I. Jacobsen, Z. Szombati, S. Baerns, F. Di Pasquale, A. Marx, C. Meier, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11194–11208.
[6] M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687.
[7] J. J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101–1104.
[8] J. J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043–6048.
[9] M. K. Lakshman, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 234–251.
[10] M. K. Lakshman, J. C. Keeler, J. H. Hilmer, J. Q. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6090–6091.
[11] P. F. Thomson, P. Lagisetty, J. Balzarini, E. D. Clercq, M. K. Lakshman, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1728–1735.
[12] L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875–1916 and references cited therein.
[13] C. Meier, S. Gräsl, *Synlett* **2002**, 802–804.
[14] X. Li, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5742–5755.
[15] H. Mallesha, K. R. R. Kumar, K. Mantelingu, K. S. Rangappa, *Synthesis* **2001**, 1459–1461.
[16] H. Mallesha, K. R. R. Kumar, K. S. Rangappa, *Synthesis* **2001**, *16*, 2415–2418.
[17] Q. Wang, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178–5180.
[18] L. Vandromme, M. Legraverend, S. Kreimerman, O. Lozach, L. Meijer, D. S. Grierson, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 130–141.
[19] S. Piguel, M. Legraverend, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7026–7029.
[20] N. Ibrahim, M. Legraverend, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 658–666.
[21] L. Bosch, I. Cialfù, J. Caner, X. Ariza, A. M. Costa, M. Terrazas, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1358–1362.
[22] G. Lavecchia, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851–5855.
[23] M. Matloobi, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 275–284.
[24] V. Brun, M. Legraverend, D. S. Grierson, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7911–7923.
[25] N. Ibrahim, M. Legraverend, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 463–465.
[26] S. Ding, N. S. Gray, Q. Ding, P. G. Schultz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8273–8276.
[27] S. Ding, N. S. Gray, Q. Ding, X. Wu, P. G. Schultz, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 183–186.
[28] R. Fu, X. Xu, Q. Dang, X. Bai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10810–10816.
[29] R. Fu, X. Xu, Q. Dang, F. Chen, X. Bai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 571–574.
[30] F. J. R. Rombouts, G. Fridkin, W. D. Lubell, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 589–598.
[31] R. Vabre, F. Chevot, M. Legraverend, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9542–9547.
[32] N. Ibrahim, F. Chevot, M. Legraverend, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 305–307.
[33] J. M. J. Nolsoe, L.-L. Gundersen, F. Rise, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366–372.
[34] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505–3508.
[35] L. Yan, D. C. G. Bertarelli, A. M. Hayallah, H. Meyer, K.-N. Klotz, C. E. Müller, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4384–4391.
[36] A. G. Beaman, W. Tautz, R. Duschinsky, E. Grunberg, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 373–378.
[37] A. Ullrich, Y. Knyazev, Y. Zhang, K. György, L. Örfi, I. Szabadkai in WO 2009/127417 A1, DE, **2009**.
[38] S. Manfredini, A. Angusti, A. C. Veronese, E. Durini, S. Vertuani, F. Nalin, N. Solaroli, S. Pricl, M. Ferrone, M. Mura, M. A. Piano, B. Poddesu, A. Cadeddu, P. La Colla, R. Loddo, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1007–1015.
[39] H. Roelen, N. Veldman, A. L. Spek, J. von Frijtag Drabbe Künzel, R. A. A. Mathôt, A. P. IJzerman, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1463–1471.

- [40] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981.
- [41] T. H. Graham, W. Liu, D.-M. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6232–6235.
- [42] C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogl, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349–4352.
- [43] A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771–774.
- [44] V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147–1150.
- [45] M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801–802.
- [46] F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803–805.

Received: February 13, 2012
Published Online: April 11, 2012