

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE (AIX-MARSEILLE II)

FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

**SYNTHESE, PHARMACOMODULATION ET
EVALUATION BIOLOGIQUE DE NOUVEAUX
DERIVES DE QUINAZOLINE A VISEES
ANTIPARASITAIRE ET ANTICANCEREUSE**

THESE

Pour obtenir le grade de

**Docteur en sciences de l'Université de la Méditerranée
AIX-MARSEILLE II**

Discipline : Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement par

Youssef KABRI

Le 12 mars 2010

Directeurs de thèse : Pr P. VANELLE

Dr A. GELLIS

JURY :

MM.	Pr P. A. BONNET	Université de Montpellier 1	Rapporteur
	Pr A. SAMAT	Université de la Méditerranée	Examineur
	Pr T. TERME	Université de la Méditerranée	Examineur
	Pr J.-C. TEULADE	Université d'Auvergne	Rapporteur
	Pr P. VANELLE	Université de la Méditerranée	Examineur

ANNEE : 2010

Remerciements

Au terme de mon travail effectué au sein du Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire de la Faculté de Marseille, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Professeur P. Vanelle, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Marseille, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire, et m'a permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions. Son expérience scientifique, son souci de rigueur et d'organisation et ses encouragements sont autant d'éléments qui ont permis l'avancée de mon travail. Qu'il soit vivement remercié pour la confiance qu'il m'a témoignée, pour toutes ses qualités scientifiques et humaines qui ont toujours été pour moi un réel soutien.

Le Professeur T. Terme, pour son aide précieuse, sa disponibilité permanente, sa gentillesse, ses qualités scientifiques et humaines et pour sa contribution à la réalisation de ce travail. Je suis très sensible à l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger mon travail.

Le Professeur P. A. Bonnet, de l'Université de Montpellier 1, dont je suis très honoré qu'il ait accepté d'être le rapporteur de ce mémoire. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse considération.

Le Professeur J-C. Teulade, de l'Université d'Auvergne, qui m'honore en acceptant d'être le rapporteur de ce mémoire. Qu'il en soit vivement remercié.

Le Professeur A. Samat, de l'Université de la Méditerranée, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner et de juger ce travail. Qu'il reçoive l'assurance de mes sincères remerciements.

Le Professeur J. Maldonado, pour son accueil chaleureux au sein du laboratoire et sa gentillesse. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse considération.

Le Docteur A. Gellis, pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein du laboratoire. Qu'il soit également remercié pour les discussions utiles pour la progression de ce travail.

Le Professeur P. Rathelot, pour son accueil chaleureux au sein du laboratoire, sa gentillesse et son humour. Qu'il trouve ici toute ma gratitude.

Le Docteur M. D. Crozet, pour sa gentillesse, son humour et surtout sa disponibilité à partager ses qualités scientifiques très précieuses. Merci mille fois pour les très précieuses corrections apportées à ce mémoire.

Le Docteur P. Verhaeghe, le fondateur du « quinazopôle », pour sa générosité, sa disponibilité, ses qualités scientifiques et humaines. Je tiens à le remercier pour toutes les corrections apportées à la rédaction des publications et de ce mémoire.

Le Docteur V. Remusat, pour sa générosité, son accueil chaleureux pour les nouveaux arrivants du laboratoire, ses conseils techniques et de sécurité et pour les beaux spectres RMN du proton et du carbone. Merci beaucoup Vincent.

Je tiens à remercier les Docteurs C. Castera-Ducros, C. Curti et G. Giuglio-Tonolo, pour leur gentillesse, leur humour et pour les corrections apportées à ce mémoire.

Je tiens également à remercier le Professeur N. Azas, le Docteur A. Dumètre, le Docteur M. Laget et Monsieur S. Hutter pour leur partenariat biologique dans le cadre de l'évaluation des propriétés antiparasitaires et du profil cytotoxique de nos molécules.

Le Professeur A. Kovacic, pour les tests de cancérologie effectués sur certaines de nos molécules. Qu'il soit profondément remercié.

Monsieur G. Lanzada, pour son aide technique à la paillasse, son humour et pour toutes les discussions que nous avons eues sur le foot. Merci Gilles.

J'adresse des remerciements tout à fait particuliers à tous les membres du Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire. Parmi ces membres du laboratoire, Françoise, France,

Ouassila, Rémi, Omar, Anita, Marc, Ahlem, Aida, Abdou, Thierry, Lauranne, Laura, Manon, Hecham, Martine, Kamil, Gilles Arecchi, Marc Montana.

Enfin, je tiens tout particulièrement à remercier mes Parents, mes Frères et Sœurs qui m'ont toujours poussé à aller de l'avant et qui savent toujours me remonter le moral. Je remercie également mes proches pour leur soutien permanent, sans oublier mes amis, Farid, Amar, Mourad, Mounira, Omar, Azzedine, Hakim, Yassine, Fateh, Robert, Adel, Rafik, Nabila, Nadia, Lylia, Adel Eldjarad, Chakib, Sid Ahmed, Samira, Asma, Halim...

ABREVIATIONS

Ar : Aryl

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ATP : Adénosine triphosphate

CCM : Chromatographie sur couche mince

CTC : Complexe de transfert de charge

DMA : Diméthylacétamide

DME : 1,2-Diméthoxyéthane

DMF : Diméthylformamide

DMS : Sulfate de diméthyle

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DNB : Dinitrobenzène

EGFR : Epidermal growth factor receptor

E_{RC1} : Elimination radicalaire en chaîne unimoléculaire

EtOH : Ethanol

HMTA : Hexaméthylènetétramine

IC₅₀ : Concentration inhibitrice 50%

IS : Index de spécificité

LDA : Diisopropylamidure de lithium

MO : Micro-ondes

NMDA : *N*-méthyl-*D*-aspartate

NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

Nu : Nucléophile

PDE : Phosphodiesterase

Ph : Phényle

Pd(OAc)₂ : Acétate de palladium(II)

Pd(PPh₃)₄ : Palladium de tétrakis(triphénylphosphine)

Pd₂dba₃ : Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RPE : Résonance paramagnétique électronique

S_N1 : Substitution nucléophile unimoléculaire

S_N2 : Substitution nucléophile bimoléculaire

S_NAr : Substitution nucléophile aromatique

S_{RN}1 : Substitution Radicalaire nucléophile unimoléculaire

t.a : Température ambiante

TBAOH : Hydroxyde de tétrabutylammonium

t-BuOK : *tertio*-butylate de potassium

TEMPO : 2,2,6,6-Tétraméthyl-1-pipéridinyloxyle

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

UHP : Peroxyde d'hydrogène urée

VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	p. 1
Chapitre 1 : CONTEXTE PHARMACOCHEMIE : LE NOYAU QUINAZOLINE ET LES REACTIONS PAR TRANSFERT MONOELECTRONIQUE.....	p. 3
I. Introduction.....	p. 3
II. Intérêt pharmaceutique du noyau quinazoline.....	p. 4
II. 1. Activité inhibitrice de tyrosine kinases.....	p. 4
II. 2. Activité cytotoxique antifolique.....	p. 6
II. 3. Activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques.....	p. 7
II. 4. Activité hypnotique.....	p. 7
II. 5. Activité inhibitrice des phosphodiesterases 3 et 4.....	p. 8
III. Méthodes de synthèse des noyaux quinazolin-4(3H)-ones et quinazolines.....	p. 9
III. 1. Synthèse des quinazolin-4(3H)-ones.....	p. 9
III. 1. 1. Utilisation des dérivés de l'acide benzoïque.....	p. 9
III. 1. 1. 1. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec le formamide.....	p. 9
III. 1. 1. 2. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec des dérivés portant un groupement nitrile.....	p. 10
III. 1. 1. 3. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec divers orthoesters.....	p. 10
III. 1. 1. 4. Réaction de l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque avec le thioacétamide.....	p. 11
III. 1. 1. 5. Réaction de l'acide 2-nitrobenzoïque avec le formiate d'ammonium.....	p. 11
III. 1. 1. 6. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec le chlorure de benzoyle.....	p. 12
III. 1. 2. Utilisation des benzamides.....	p. 12
III. 1. 2. 1. Réaction du 2-aminobenzamide avec le benzonitrile.....	p. 12
III. 1. 2. 2. Réaction du 2-aminobenzamide avec des acides carboxyliques.....	p. 13
III. 1. 2. 3. Réaction du 2-amino-4-méthoxy-5-(3-morpholinopropoxy)benzamide avec l'acide formique.....	p. 13
III. 1. 2. 4. Réaction du 2-aminobenzamide avec les aldéhydes.....	p. 14
III. 1. 2. 5. Réaction de 2-nitrobenzamides avec le carbonate de bistrichlorométhyle.....	p. 14
III. 1. 3. Utilisation des benzonitriles.....	p. 15
III. 1. 3. 1. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec le chlorure de chloroacétyle.....	p. 15
III. 2. Synthèse des quinazolines.....	p. 15
III. 2. 1. Utilisation du 2-aminobenzonitrile.....	p. 15
III. 2. 1. 1. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec le benzonitrile.....	p. 15
III. 2. 1. 2. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec l'aniline.....	p. 16
III. 2. 2. Utilisation d'autres substrats.....	p. 16
III. 2. 2. 1. Réaction du N'-(2-cyano-3-fluorophényl)-N,N-diméthylformimidamide avec la 2-chlorobenzylamine.....	p. 16
III. 2. 2. 2. Réaction du N-(2-acétylphényl)alkylamide avec l'ammoniac.....	p. 17
III. 2. 2. 3. Réaction de la N-arylbenzamidine avec les aldéhydes.....	p. 17
III. 2. 2. 4. Réaction du p-tolylcarbamate d'éthyle avec l'hexaméthylènetétramine.....	p. 18
IV. Généralités sur la réaction de substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire ($S_{RN}1$).....	p. 18
IV. 1. Introduction.....	p. 18

IV. 2. Mécanisme de la $S_{RN}1$	p. 19
IV. 3. Critères caractéristiques d'un mécanisme $S_{RN}1$	p. 22
IV. 3. 1. Effets d'inhibiteurs et de pièges à radicaux.....	p. 24
IV. 3. 1. 1. Para- et méta-dinitrobenzène.....	p. 24
IV. 3. 1. 2. Sels de cuivre.....	p. 25
IV. 3. 1. 3. Autres inhibiteurs.....	p. 27
IV. 3. 2. Influence de la lumière.....	p. 28
IV. 3. 3. Effet de l'oxygène moléculaire.....	p. 29
IV. 3. 4. Influence du groupement libérable.....	p. 31
IV. 3. 5. Influence de la position du groupement nitro.....	p. 31
IV. 3. 6. Effet d'entraînement.....	p. 32
IV. 3. 7. Formation de produits secondaires.....	p. 33
IV. 3. 8. Autres critères.....	p. 35
IV. 3. 8. 1. Mise en évidence des radicaux.....	p. 35
IV. 3. 8. 2. Stéréochimie de la substitution.....	p. 36
IV. 3. 8. 3. Effets isotopiques.....	p. 37
IV. 3. 8. 4. Electrochimie.....	p. 37
IV. 4. Réactions $S_{RN}1$ sur un carbone sp^3 en série hétérocyclique.....	p. 38
IV. 4. 1. Historique.....	p. 38
IV. 4. 2. Exemples de réactions $S_{RN}1$ sur un carbone sp^3	p. 39
IV. 4. 3. Réactions poly- $S_{RN}1$	p. 50
IV. 5. Réactions $S_{RN}1$ en série quinonique.....	p. 52
IV. 5. 1. Historique et exemples de réactions $S_{RN}1$ en série quinonique.....	p. 52
IV. 5. 2. Réactions poly- $S_{RN}1$ en série quinonique.....	p. 53
IV. 5. 2. 1. Réactions bis et tétrakis- $S_{RN}1$ en série quinonique.....	p. 54
IV. 5. 2. 2. Réactions d'annellation en série quinonique.....	p. 56
IV. 6. Récents développements en réactivité $S_{RN}1$	p. 57
IV. 6. 1. Utilisation des micro-ondes pour les réactions de transfert monoélectronique.....	p. 57
IV. 6. 2. Utilisation du TDAE pour les réactions de transfert monoélectronique.....	p. 61
IV. 6. 2. 1. Données structurales et physicochimiques.....	p. 61
IV. 6. 2. 2. Réactivité du TDAE.....	p. 62
IV. 6. 2. 3. Utilisation de la méthodologie TDAE en série aromatique.....	p. 63
IV. 6. 2. 4. Utilisation de la méthodologie TDAE en série hétérocyclique.....	p. 65
IV. 7. Réaction $S_{RN}1$ en série hétérocyclique en absence du groupement nitro.....	p. 68
IV. 8. Réactions $S_{RN}1$ sur un carbone sp^2	p. 68
IV. 8. 1. Introduction.....	p. 68
IV. 8. 2. Exemples de réactions $S_{RN}1$ sur un carbone sp^2	p. 68
IV. 8. 2. 1. Réactions avec des carbanions formés à partir d'hydrocarbures.....	p. 68
IV. 8. 2. 2. Réactions avec des anions énolates.....	p. 69
IV. 8. 2. 3. Réactions avec des anions centrés sur l'atome de soufre.....	p. 70
V. Conclusion.....	p. 72
REVUES SUR LES REACTIONS DE SUBSTITUTION PAR TRANSFERT MONO ELECTRONIQUE ET LE MECANISME $S_{RN}1$	p. 73
Chapitre 2 : SYNTHÈSE ET REACTIVITE DU NOYAU QUINAZOLIN-4(3H)-ONE.....	p. 75
I. Introduction.....	p. 75
II. Principe de l'irradiation micro-ondes.....	p. 75
III. Synthèse et réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 4	p. 80
III. 1. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 4.....	p. 80
III. 2. Etude de la réactivité de 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 4 avec l'anion du 2-nitropropane.....	p. 85
III. 3. Influence des conditions expérimentales.....	p. 85

III. 4. Influence des inhibiteurs.....	p. 87
III. 5. Influence du groupement nitro.....	p. 88
III. 6. Mécanisme $S_{RN}1$	p. 88
III. 7. Généralisation de la réaction à divers nitroalcane.....	p. 89
III. 8. Etude de la réactivité avec les anions sulfinates.....	p. 91
III. 8. 1. Historique sur la réactivité des anions sulfinates.....	p. 91
III. 8. 2. Réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one 3 avec les anions sulfinates.....	p. 93
III. 8. 2. 1. Travaux préliminaires.....	p. 93
III. 8. 2. 2. Extension de la réaction à différents anions sulfinates.....	p. 95
III. 8. 3. Réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 4 avec les anions sulfinates.....	p. 97
III. 8. 3. 1. Travaux préliminaires.....	p. 97
III. 8. 3. 2. Extension de la réaction à différents anions sulfinates.....	p. 99
IV. Conclusion.....	p. 100
Chapitre 3 : FONCTIONNALISATION DE LA POSITION 4 DES DERIVES DE 4-CHLORO QUINAZOLINE.....	p. 102
I. Introduction.....	p. 102
II. Synthèse des dérivés de 4-chloroquinazolines 35-38.....	p. 103
II. 1. Fonctionnalisation de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3H)-one 2a.....	p. 103
II. 2. Chloration de la position 4.....	p. 106
III. Réaction de substitution nucléophile aromatique en série 4-chloroquinazoline.....	p. 108
III. 1. Approche bibliographique.....	p. 109
III. 2. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 35.....	p. 112
III. 3. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline 37.....	p. 115
III. 4. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline 38.....	p. 118
IV. Généralités sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.....	p. 121
IV. 1. Introduction-Historique.....	p. 122
IV. 2. Les réactions métallo-catalysées.....	p. 123
IV. 2. 1. Généralités.....	p. 123
IV. 2. 2. Réaction de Kumada.....	p. 125
IV. 2. 3. Réaction de Negishi.....	p. 125
IV. 2. 4. Réaction de Heck.....	p. 126
IV. 2. 5. Réaction de Sonogashira.....	p. 126
IV. 2. 6. Réaction de Stille.....	p. 127
IV. 2. 7. Réaction de Buchwald-Hartwig.....	p. 127
IV. 3. Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura.....	p. 128
IV. 4. Réaction de Suzuki-Miyaura : conditions réactionnelles et applications.....	p. 129
IV. 4. 1. Catalyseurs.....	p. 129
IV. 4. 1. 1. Catalyseurs à base de palladium(0).....	p. 129
IV. 4. 1. 2. Catalyseurs à base de palladium(II).....	p. 130
IV. 4. 2. Bases utilisées.....	p. 131
IV. 4. 3. Influence de l'encombrement stérique.....	p. 131
IV. 4. 4. Exemples de couplages.....	p. 132
IV. 4. 4. 1. Synthèse des biaryles.....	p. 132
IV. 4. 4. 2. Exemples de couplage de dérivés hétéroaromatiques.....	p. 134
IV. 4. 4. 3. Réactions de couplage sur le noyau quinazoline.....	p. 135
V. Etude de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.....	p. 138
V. 1. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura à partir du précurseur 35.....	p. 139
V. 2. Optimisation des conditions opératoires.....	p. 140

V. 3. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura à partir des précurseurs 36-38.....	p. 141
V. 4. Extension de la réaction à différents acides aryl- et hétéroarylboroniques.....	p. 142
VI. Conclusion.....	p. 145
Chapitre 4 : REACTION DE DOUBLE COUPLAGE REGIOSELECTIVE DE SUZUKI-MIYAUURA.....	p. 147
I. Introduction.....	p. 147
II. Synthèse de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 107.....	p. 148
III. Réaction de double couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura.....	p. 149
III. 1. Réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura.....	p. 150
III. 2. Optimisation des conditions opératoires du couplage régiosélectif.....	p. 152
III. 3. Couplage de la position 7.....	p. 155
III. 4. Extension de la réaction à d'autres acides arylboroniques.....	p. 157
IV. Conclusion.....	p. 159
Chapitre 5 : EVALUATION PHARMACOLOGIQUE.....	p. 160
I. Introduction.....	p. 160
II. Propriétés anticancéreuses.....	p. 160
II. 1. Inhibition de tyrosine kinases.....	p. 161
II. 2. "Epidermal Growth Factor Receptor type 1 (EGFR1)".....	p. 162
II. 3. Test de viabilité : test au MTT.....	p. 162
III. Propriétés antipaludiques.....	p. 167
III. 1. Le paludisme.....	p. 168
III. 2. Tests en série quinazolin-4(3H)-one.....	p. 170
III. 3. Tests en série 4-aminoquinazoline.....	p. 173
IV. Propriétés anti- <i>Leishmania</i>	p. 179
IV. 1. Evaluation anti- <i>Leishmania</i>	p. 180
V. Conclusion.....	p. 182
CONCLUSION GENERALE.....	p. 184
GENERALITE SUR LA PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 189
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2.....	p. 191
I. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one 2a.....	p. 191
I. 1. Méthode 1 : Utilisation du 2-aminobenzonitrile.....	p. 191
I. 1. 1. Première étape : Synthèse du 2-chloro-N-(2-cyanophényl)acétamide 1.....	p. 191
I. 1. 2. Deuxième étape : Synthèse de la 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one 2a.....	p. 192
I. 2. Méthode 2 : Utilisation du 2-aminobenzamide.....	p. 192
I. 2. 1. Réaction avec le chlorure de chloroacétyle.....	p. 193
I. 2. 2. Réaction avec le chlorure d'acétyle.....	p. 193
I. 2. 3. Réaction avec le chlorure de 2-nitrobenzoyle.....	p. 194
I. 2. 4. Réaction avec le chlorure de benzoyle.....	p. 194
II. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one 3.....	p. 195
III. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 4.....	p. 195
IV. Synthèse du 2-chloro-N-(2-cyano-4-nitrophényl)acétamide 5.....	p. 196
V. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 6.....	p. 197
VI. Réaction par transfert monoélectronique de type S _{RN} 1.....	p. 198

VI. 1. Conditions micro-ondes (avec l'anion du 2-nitropropane).....	p. 198
VI. 2. Conditions de transfert de phase de Norris (avec l'anion du 2-nitropropane).....	p. 199
VI. 3. Extension de la réaction dans les conditions micro-ondes.....	p. 199
VI. 3. 1. Réaction avec l'anion du nitrocyclopentane.....	p. 199
VI. 3. 2. Réaction avec l'anion du nitrocyclohexane.....	p. 200
VI. 3. 3. Réaction avec l'anion du nitrocyclododecane.....	p. 200
VII. Procédure générale de la synthèse de la 3-méthyl-2-(sulfonylméthyl)-quinazolin-4(3H)-one.....	p. 201
VII. 1. Réaction avec le chlorure de benzènesulfonyl.....	p. 201
VII. 2. Réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzène-1-sulfonyl.....	p. 202
VII. 3. Réaction avec le chlorure de 4-chlorobenzène-1-sulfonyl.....	p. 203
VII. 4. Réaction avec le chlorure de 4-fluorobenzène-1-sulfonyl.....	p. 203
VII. 5. Réaction avec le chlorure de 4-bromobenzène-1-sulfonyl.....	p. 204
VII. 6. Réaction avec le chlorure de 4-nitrobenzène-1-sulfonyl.....	p. 204
VII. 7. Réaction avec le chlorure de 3-nitrobenzène-1-sulfonyl.....	p. 205
VII. 8. Réaction avec le chlorure de thiophène-2-sulfonyl.....	p. 206
VIII. Procédure générale de la synthèse de la 3-méthyl-6-nitro-2-(sulfonylméthyl)-quinazolin-4(3H)-one.....	p. 206
VIII. 1. Réaction avec le chlorure de benzènesulfonyl.....	p. 207
VIII. 2. Réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzène-1-sulfonyl.....	p. 207
VIII. 3. Réaction avec le chlorure de 4-chlorobenzène-1-sulfonyl.....	p. 208
VIII. 4. Réaction avec le chlorure de 4-fluorobenzène-1-sulfonyl.....	p. 208
VIII. 5. Réaction avec le chlorure de 4-bromobenzène-1-sulfonyl.....	p. 209
VIII. 6. Réaction avec le chlorure de 4-nitrobenzène-1-sulfonyl.....	p. 210
VIII. 7. Réaction avec le chlorure de 4-méthoxybenzène-1-sulfonyl.....	p. 210
VIII. 8. Réaction avec le chlorure de 2-nitrobenzène-1-sulfonyl.....	p. 211
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 3.....	p. 212
I. Réaction de substitution nucléophile aromatique.....	p. 212
I. 1. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 30.....	p. 212
I. 2. Synthèse de la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 31.....	p. 213
I. 3. Synthèse de la 2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 32.....	p. 213
I. 4. Synthèse de la 6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3H)-one 33.....	p. 214
I. 5. Synthèse de la 2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3H)-one 34.....	p. 215
I. 6. Synthèse de la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 35.....	p. 216
I. 7. Synthèse de la 4-chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline 36.....	p. 217
I. 8. Synthèse de la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline 37.....	p. 218
I. 9. Synthèse de la 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline 38.....	p. 219
I. 10. Procédure générale pour la synthèse de N-alkyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine et N-aryl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine 39-50.....	p. 220
I. 10. 1. Réaction avec la benzénamine.....	p. 221
I. 10. 2. Réaction avec la 3-bromobenzénamine.....	p. 221
I. 10. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzénamine.....	p. 222
I. 10. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzénamine.....	p. 223
I. 10. 5. Réaction avec la propan-2-amine.....	p. 223
I. 10. 6. Réaction avec la N-butylamine.....	p. 224
I. 10. 7. Réaction avec la benzylamine.....	p. 225
I. 10. 8. Réaction avec la N-phényléthylamine.....	p. 225
I. 10. 9. Réaction avec la 3-chlorobenzénamine.....	p. 226
I. 10. 10. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine.....	p. 227
I. 10. 11. Réaction avec la 2-(pipérazin-1-yl)éthanol.....	p. 227
I. 10. 12. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine.....	p. 228

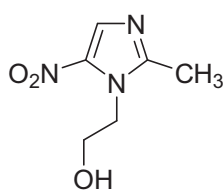
I. 11. Procédure générale pour la synthèse de <i>N</i>-alkyl-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine et <i>N</i>-aryl-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine 51-60.....	p. 229
I. 11. 1. Réaction avec la benzénamine.....	p. 229
I. 11. 2. Réaction avec la 3-bromobenzénamine.....	p. 230
I. 11. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzénamine.....	p. 230
I. 11. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzénamine.....	p. 231
I. 11. 5. Réaction avec la 3-chlorobenzénamine.....	p. 232
I. 11. 6. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine.....	p. 232
I. 11. 7. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine.....	p. 233
I. 11. 8. Réaction avec la 1-(3,4-dichlorophényl)pipérazine.....	p. 234
I. 11. 9. Réaction avec la 1-(4-fluorophényl)pipérazine.....	p. 234
I. 11. 10. Réaction avec la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine.....	p. 235
I. 12. Procédure générale pour la synthèse de <i>N</i>-alkyl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine et <i>N</i>-aryl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine 61-72.....	p. 236
I. 12. 1. Réaction avec la benzénamine.....	p. 236
I. 12. 2. Réaction avec la 3-bromobenzénamine.....	p. 237
I. 12. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzénamine.....	p. 237
I. 12. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzénamine.....	p. 238
I. 12. 5. Réaction avec la 2-chlorobenzénamine.....	p. 239
I. 12. 6. Réaction avec la <i>N</i> -(2-chlorobenzyl)amine.....	p. 239
I. 12. 7. Réaction avec la <i>N</i> -(4-méthoxybenzyl)amine.....	p. 240
I. 12. 8. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine.....	p. 241
I. 12. 9. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine.....	p. 241
I. 12. 10. Réaction avec la 1-(4-fluorophényl)pipérazine.....	p. 242
I. 12. 11. Réaction avec la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine.....	p. 243
I. 12. 12. Réaction avec la 1-(5-chloro-2-méthylphényl)pipérazine.....	p. 243
II. Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.....	p. 244
II. 1. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolines 73-82.....	p. 244
II. 1. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique.....	p. 245
II. 1. 2. Réaction avec l'acide <i>p</i> -chlorophénylboronique.....	p. 245
II. 1. 3. Réaction avec l'acide <i>p</i> -fluorophénylboronique.....	p. 246
II. 1. 4. Réaction avec l'acide <i>o</i> -tolylboronique.....	p. 246
II. 1. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique.....	p. 247
II. 1. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique.....	p. 248
II. 1. 7. Réaction avec l'acide <i>m</i> -nitrophénylboronique.....	p. 248
II. 1. 8. Réaction avec l'acide <i>p</i> -méthoxyphénylboronique.....	p. 249
II. 1. 9. Réaction avec l'acide <i>m</i> -trifluorométhylphénylboronique.....	p. 250
II. 1. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique.....	p. 250
II. 2. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(méthoxyméthyl)-6-nitro-quinazolines 83-92.....	p. 251
II. 2. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique.....	p. 251
II. 2. 2. Réaction avec l'acide <i>p</i> -chlorophénylboronique.....	p. 252
II. 2. 3. Réaction avec l'acide <i>p</i> -fluorophénylboronique.....	p. 253
II. 2. 4. Réaction avec l'acide <i>o</i> -tolylboronique.....	p. 253
II. 2. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique.....	p. 254
II. 2. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique.....	p. 254
II. 2. 7. Réaction avec l'acide <i>m</i> -nitrophénylboronique.....	p. 255
II. 2. 8. Réaction avec l'acide <i>p</i> -méthoxyphénylboronique.....	p. 256
II. 2. 9. Réaction avec l'acide <i>m</i> -trifluorométhylphénylboronique.....	p. 256
II. 2. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique.....	p. 257

II. 3. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(tosylméthyl)-quinazolines 93-102	p. 257
II. 3. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique	p. 258
II. 3. 2. Réaction avec l'acide <i>p</i>-chlorophénylboronique	p. 258
II. 3. 3. Réaction avec l'acide <i>p</i>-fluorophénylboronique	p. 259
II. 3. 4. Réaction avec l'acide <i>o</i>-tolylboronique	p. 260
II. 3. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique	p. 260
II. 3. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique	p. 261
II. 3. 7. Réaction avec l'acide <i>m</i>-nitrophénylboronique	p. 262
II. 3. 8. Réaction avec l'acide <i>p</i>-méthoxyphénylboronique	p. 262
II. 3. 9. Réaction avec l'acide <i>m</i>-trifluorométhylphénylboronique	p. 263
II. 3. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique	p. 264
II. 4. Réaction de Suzuki-Miyaura par chauffage classique	p. 264
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 4	p. 265
Réaction de double couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura	p. 265
I. Synthèse de la 2-chloro-<i>N</i>-(5-chloro-2-cyanophényl)acétamide 103	p. 265
II. Synthèse de la 7-chloro-2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3<i>H</i>)-one 104	p. 266
III. Synthèse de la 7-chloro-2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3<i>H</i>)-one 105	p. 266
IV. Synthèse de la 7-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3<i>H</i>)-one 106	p. 267
V. Synthèse de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 107	p. 268
VI. Procédure générale du double couplage de Suzuki-Miyaura	p. 269
VI. 1. Réaction avec l'acide <i>p</i>-méthoxyphénylboronique	p. 270
VI. 2. Réaction avec l'acide <i>p</i>-chlorophénylboronique	p. 270
VI. 3. Réaction avec l'acide phénylboronique	p. 271
VI. 4. Réaction avec l'acide <i>p</i>-fluorophénylboronique	p. 272
VI. 5. Réaction avec l'acide <i>o</i>-tolylboronique	p. 272
VII. Procédure générale du monocouplage régiosélectif de Suzuki-Miyaura	p. 273
VII. 1. Réaction avec l'acide <i>p</i>-méthoxyphénylboronique	p. 273
VII. 2. Réaction avec l'acide <i>p</i>-chlorophénylboronique	p. 274
VII. 3. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique	p. 275
VII. 4. Réaction avec l'acide <i>m</i>-nitrophénylboronique	p. 275
VII. 5. Réaction avec l'acide <i>m</i>-(trifluorométhyl)phénylboronique	p. 276
VIII. Procédure générale du couplage de la position 7	p. 276
VIII. 1. Réaction avec l'acide <i>p</i>-chlorophénylboronique	p. 277
VIII. 2. Réaction avec l'acide phénylboronique	p. 278
VIII. 3. Réaction avec l'acide <i>p</i>-fluorophénylboronique	p. 278
VIII. 4. Réaction avec l'acide <i>o</i>-tolylboronique	p. 279
VIII. 5. Réaction avec l'acide <i>m</i>-(trifluorométhyl)phénylboronique	p. 280
VIII. 6. Réaction avec l'acide <i>p</i>-méthoxyphénylboronique	p. 280
VIII. 7. Réaction avec l'acide phénylboronique	p. 281
VIII. 8. Réaction avec l'acide <i>p</i>-fluorophénylboronique	p. 282
VIII. 9. Réaction avec l'acide <i>o</i>-tolylboronique	p. 282

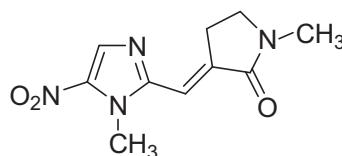
INTRODUCTION GENERALE

A partir de 1983, le Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire (LPCR) de la Faculté de Pharmacie de Marseille, Universités d'Aix-Marseille I, II, III-CNRS 6264 : Laboratoire Chimie Provence, s'est intéressé à l'étude de la réactivité d'agents alkylants hétérocycliques ou quinoniques. Ainsi, plusieurs séries de nouvelles molécules à potentialités biologiques ont pu être synthétisées par des réactions par transfert monoélectronique de type $S_{RN}1$ ou initiées par le TDAE et plus récemment par des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura.

Les réactions par transfert monoélectronique ont conduit notamment en série 5-nitroimidazole, à l'obtention du composé RP 57967, qui s'est révélé beaucoup plus actif *in vivo* contre les bactéries anaérobies que le métronidazole ou Flagyl® (RP 8823).



RP 8823

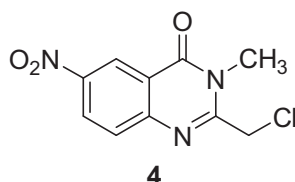


RP 57967

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire, il m'a été confié un travail de synthèse et de pharmacomodulation en série quinazoline en utilisant la méthodologie micro-ondes, qui s'intitule : « Synthèse, pharmacomodulation et évaluation biologique de nouveaux dérivés de quinazoline à visées antiparasitaire et anticancéreuse ».

Dans la première partie du **Chapitre 1**, nous rappellerons les structures des principales quinazolines d'intérêt thérapeutique et leurs indications dans différentes pathologies. La deuxième partie sera consacrée à la présentation des principales méthodes de préparation du noyau quinazoline, rapportées dans la littérature, dont le précurseur est généralement la quinazolin-4(3H)-one. Nous mentionnerons, dans la dernière partie, quelques rappels concernant les caractéristiques de réactions de substitution par transfert monoélectronique. Nous terminerons par quelques exemples sur les réactions de substitution par transfert monoélectronique.

Le **Chapitre 2** sera consacré, après un rappel général sur les micro-ondes, à la synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** et l'étude de sa réactivité *via* des réactions par transfert monoélectronique avec l'anion du 2-nitropropane à travers des conditions de chauffage classiques et de chauffage sous irradiation micro-ondes.



Par la suite, nous généraliserons cette réaction en série quinazolinone à d'autres anions nitronates et sulfinates sous irradiation micro-ondes.

Dans la première partie du **chapitre 3**, nous décrirons la synthèse des dérivés de 4-chloroquinazoline diversement substitués en position 2, qui seront utilisés par la suite comme précurseurs pour la réaction de substitution nucléophile aromatique avec les amines, conduisant à des dérivés de 4-aminoquinazoline. La deuxième partie, sera consacrée à des rappels sur différentes réactions de couplage, sur le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura et sur les types de catalyseurs utilisés. Nous présenterons également quelques exemples de réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sur la formation des biaryles et en particulier en série quinazoline. Enfin, nous étudierons la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sur les dérivés de 4-chloroquinazoline avec différents acides arylboroniques.

Dans le **Chapitre 4**, nous présenterons la synthèse de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107** et l'étude de la réaction régiosélective de Suzuki-Miyaura. Ainsi, des doubles couplages sur les positions 4 et 7 en utilisant différents acides arylboroniques, seront réalisés par cette réaction.

Le **Chapitre 5** sera consacré à l'évaluation pharmacologique de certains produits synthétisés au cours de ce travail de thèse. Les tests biologiques concerneront deux domaines principaux : la cancérologie et la parasitologie.

En conclusion de ce travail, nous résumerons l'ensemble des résultats obtenus et nous dégagerons les nombreuses perspectives de développement.

Chapitre 1 : CONTEXTE PHARMACOCHEMIE : LE NOYAU QUINAZOLINE ET LES REACTIONS PAR TRANSFERT MONOELECTRONIQUE

I. Introduction

Parmi les thématiques de recherche développées au sein du laboratoire, notre équipe s'intéresse notamment à l'étude des propriétés chimiques d'hétérocycles aromatiques azotés, dont le noyau quinazoline (benzo[e]pyrimidine). En effet, les quinazolines représentent une grande famille de composés hétérocycliques aux propriétés pharmacologiques extrêmement diversifiées, notamment dans les domaines antimicrobien,¹ anticonvulsivant,² antimalarique³ et surtout antitumoral.^{4,5}

Dans la première partie de ce chapitre, nous décrirons les structures des principales quinazolines d'intérêt thérapeutique et leurs indications dans différentes pathologies, à l'image du cancer du poumon non à petites cellules, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du sein, cancer colorectal, hypertension artérielle...

¹ a) Rohini, R.; Shanker, K.; Reddy, P. M.; Ho, Y.-P.; Ravinder, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3330.

b) Kuyper, L. F.; Baccanari, D. P.; Jones, M. L.; Hunter, R. N.; Tansik, R. L.; Joyner, S. S.; Boytos, C. M.; Rudolph, S. K.; Knick, V.; Wilson, H. R.; Caddell, J. M.; Friedman, H. S.; Comley, J. C.; Stables, J. N. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 892.

² Jatav, V.; Mishra, P.; Kashaw, S.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1945.

³ a) Bhattacharjee, A. K.; Hartell, M. G.; Nichols, D. A.; Hicks, R. P.; Stanton, B.; van Hamont, J. E.; Milhous, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 59.

b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.

c) Madapa, S.; Tusi, Z.; Mishra, A.; Srivastava, K.; Pandey, S. K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 222.

⁴ Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Pervin, A.; Zhang, H.; Jiang, S.; Willardsen, J. A.; Anderson, M. B.; Baichwal, V.; Mather, G. G.; Jessing, K.; Hussain, R.; Hoang, K.; Pleiman, C. M.; Tseng, B.; Drewe, J.; Xiong Cai, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4771.

⁵ a) Garrison, J. B.; Shaw, Y.-J.; Chen, C.-S.; Kyprianou, N. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 11344.

b) Benning, C. M.; Kyprianou, N. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 597.

c) Lichtner, R. B.; Menrad, A.; Sommer, A.; Klar, U.; Schneider, M. R. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 5790.

Au cours de la deuxième partie, nous présenterons les principales méthodes de préparation du noyau quinazoline, rapportées dans la littérature, dont le précurseur est généralement la quinazolin-4(3*H*)-one. Nous aborderons notamment les méthodes utilisant des dérivés d'acide benzoïque, de benzamide et de benzonitrile.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à quelques rappels sur la réaction de substitution par transfert monoélectronique de type $S_{RN}1$, son mécanisme et ses spécificités. Nous présenterons également, dans cette partie, les différents concepts développés au sein du laboratoire dans ce domaine ($S_{RN}1$ en série hétérocyclique, $S_{RN}1$ en série quinonique, activation par irradiation micro-ondes et utilisation du TDAE comme nouvel agent réducteur pour des réactions par transfert monoélectronique).

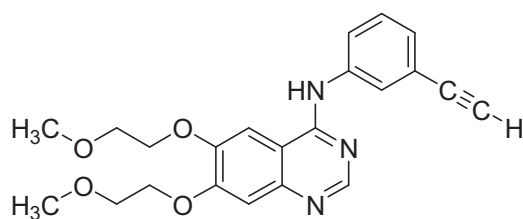
II. Intérêt pharmaceutique du noyau quinazoline

II. 1. Activité inhibitrice de tyrosine kinases

Les inhibiteurs de tyrosine kinases constituent une nouvelle classe de médicaments anticancéreux ayant révolutionné le pronostic vital dans certains cancers. C'est avec l'apparition de l'Imatinib (Glivec[®]) en 2001 que ce groupe de médicaments novateurs est né. Leur mécanisme d'action, basé sur l'inhibition de récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine-kinase intrinsèque permet enfin d'entrevoir une approche chimiothérapeutique anticancéreuse ciblée, autre que la stratégie des anticorps monoclonaux. Au sein de ce groupe, le pharmacophore le plus répandu répond au motif 4-anilinoquinazoline, avec 4 représentants :

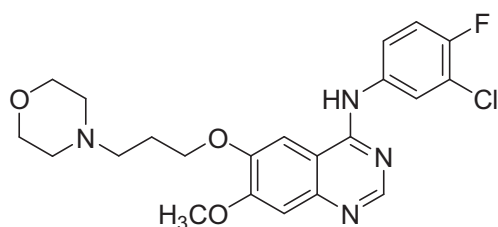
L'erlotinib⁶ (Tarceva[®]), inhibiteur de l'EGFR1 (« Epidermal Growth Factor Receptor type 1 »), est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques de cancers bronchiques non à petites cellules, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Plus récemment, ce médicament s'est vu agréer dans le traitement de première ligne du cancer du pancréas, en association à la gemcitabine (Gemzar[®]).

⁶ Pao, W.; Miller, V.; Zakowski, M.; Doherty, J.; Politi, K.; Sarkaria, I.; Singh, B.; Heelan, R.; Rusch, V.; Fulton, L.; Mardis, E.; Kupfer, D.; Wilson, R.; Kris, M.; Varmus, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2004**, *101*, 13306.



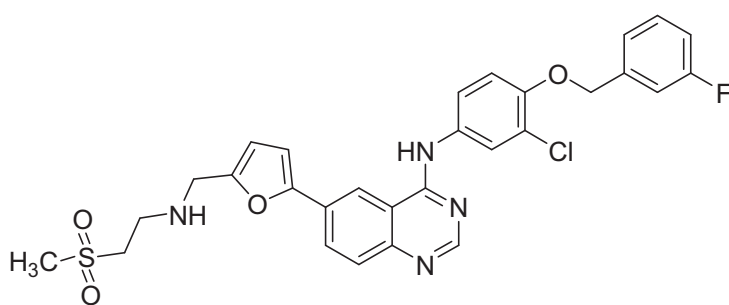
Erlotinib

Le géfitinib⁷ (Iressa[®]), lui aussi inhibiteur de l'EGFR1, est disponible en France sous ATU nominative. Il est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans la prise en charge du mésothéliome pleural malin.



Géfitinib

Le lapatinib⁸ (Tyverb[®]) inhibiteur de l'EGFR1, est utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte, en association à la capécitabine (Xeloda[®]), dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression des récepteurs Erb-2 chez les patients réfractaires aux traitements de 1^{ère} ligne (anthracycline + taxane + trastuzumab).

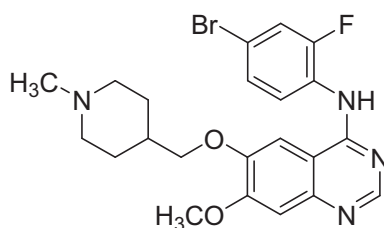


Lapatinib

⁷ Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5749.

⁸ Wood, E. R.; Truesdale, A. T.; McDonald, O. B.; Yuan, D.; Hassell, A.; Dickerson, S. H.; Ellis, B.; Pennisi, C.; Horne, E.; Lackey, K.; Alligood, K. J.; Rusnak, D. W.; Gilmer, T. M.; Shewchuk, L. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6652.

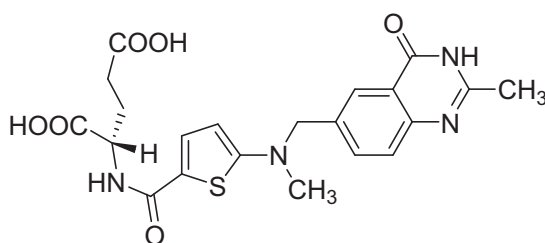
La dernière née des 4-anilinoquinazolines inhibitrices de kinases, le vandétanib⁹ (Zactima[®]), est en cours d'essai clinique de phase III dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. De manière originale, cette molécule inhibe à la fois l'EGFR et le VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor).



Vandétanib

II. 2. Activité cytotoxique antifolique

Le raltitrexed¹⁰ (Tomudex[®]) est un médicament de la réserve hospitalière utilisé en cancérologie, dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez les patients n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine, notamment pour des raisons d'intolérance. Cette molécule de structure apparentée à l'acide folique est un inhibiteur spécifique de la thymidilate synthétase.



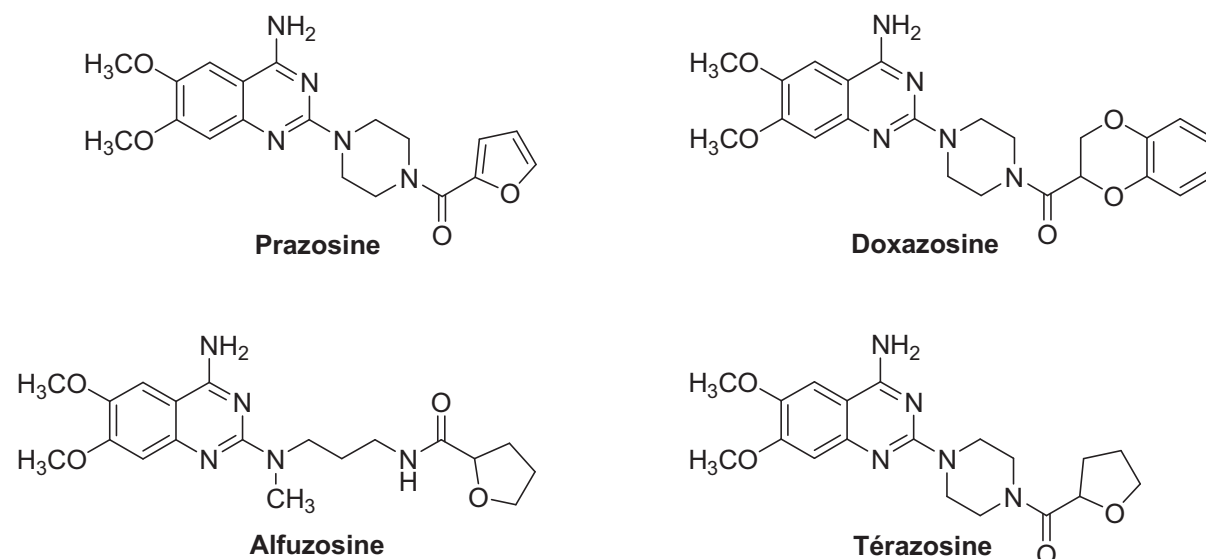
Raltitrexed

⁹ Heymach, J. V.; Paz-Ares, L.; De Braud, F.; Sebastian, M.; Stewart, D. J.; Eberhardt, W. E. E.; Ranade, A. A.; Cohen, G.; Manuel Trigo, J.; Sandler, A. B.; Bonomi, P. D.; Herbst, R. S.; Krebs, A. D.; Vasselli, J.; Johnson, B. E. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 5407.

¹⁰ Jackman, A. L.; Taylor, G. A.; Gibson, W.; Kimbell, R.; Brown, M.; Hilary Calvert, A.; Judson, I. R.; Hughes, L. R. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5579.

II. 3. Activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques

Certains dérivés 6,7-diméthoxylés du noyau 4-aminoquinazoline exercent une activité antagoniste¹¹ des récepteurs α_1 -adrénergiques.^{12,13} Le premier d'entre-eux, la prazosine (Minipress[®] et Alpress[®]) est ainsi principalement employée dans le traitement de l'hypertension artérielle. D'autres molécules comme la doxazosine (Zoxan[®]), l'alfuzosine (Xatral[®] et Urion[®]) et la térazosine (Dysalfa[®] et Hytrine[®]), présentent une bonne sélectivité pour les récepteurs α_1 -adrénergiques situés au niveau de la prostate, de la vessie et de l'urètre. De ce fait, ils sont prescrits dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, le traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate ou enfin comme traitement adjuvant dans certaines formes de rétention urinaire.



II. 4. Activité hypnotique

Le noyau 3-arylquinazolin-4(3H)-one fut abondamment étudié pour ses propriétés anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivante.¹⁴ En effet, ce noyau présente une certaine analogie structurale avec celle des benzodiazépines. De plus, ces molécules sont connues pour

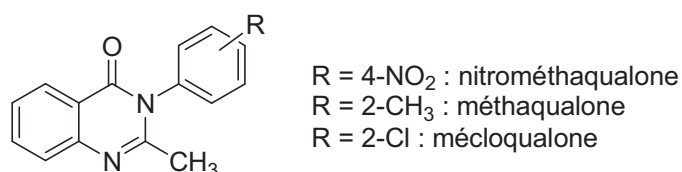
¹¹ Campbell, S. F.; Davey, M. J.; Hardstone, J. D.; Lewis, B. N.; Palmer, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 49.

¹² Civantos Calzada, B.; Alexandre de Artinano, A. *Pharmacol. Res.* **2001**, 44, 195.

¹³ Docherty, J. R. *Pharmacol. Ther.* **1989**, 44, 241.

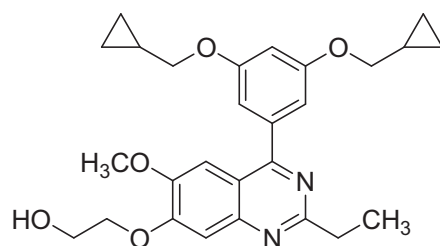
¹⁴ Wolfe, J. F.; Rathman, T. L.; Sleevi, M. C.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 161.

se lier sur le site spécifique aux benzodiazépines des récepteurs gabaergiques.¹⁵ Parmi les molécules issues de ce noyau, la mécloqualone et la méthqualone ont été commercialisées dans différents pays, dont la France, avant que leur usage ne soit finalement interdit pour cause de toxicomanie. De surcroît, leur utilisation a donné lieu à de nombreux effets indésirables affectant le psychisme (risque suicidaire). La nitrométhqualone, quant à elle, donna lieu à des essais cliniques de phase I dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie, sans que ces études ne débouchent jamais sur une quelconque commercialisation.¹⁶



II. 5. Activité inhibitrice des phosphodiesterases 3 et 4

En 1998, une équipe suisse¹⁷ a démontré que des molécules dérivées du noyau 2-alkyl-4-phénylquinazoline présentaient des propriétés inhibitrices des phosphodiesterases (PDE) de type 3 et 4. De tels inhibiteurs seraient utilisables en thérapeutique comme bronchodilatateurs (PDE₃ et PDE₄) et anti-inflammatoires (PDE₄). La molécule présentée ci-dessous est le « lead », avec des IC₅₀ comprises entre 15 et 30 nM.



¹⁵ Koe, B. K.; Minor, K. W.; Kondratas, E.; Lebel, L. A.; Koch, S. W. *Drug Dev. Res.* **1986**, 7, 255.

¹⁶ *Psychotropics and other CNS medication*, Lundbeck Institute: Skodsborg, **2004-2005**.

¹⁷ Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2891.

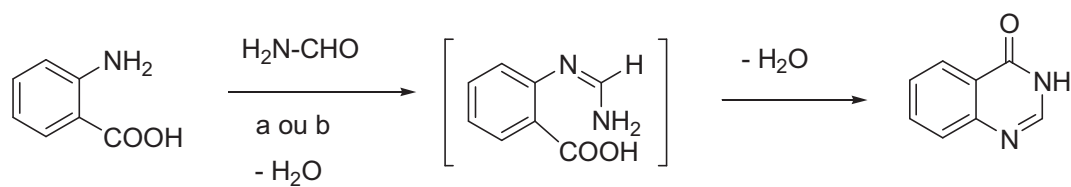
III. Méthodes de synthèse des noyaux quinazolin-4(3H)-ones et quinazolines

L'intérêt des quinazolines en chimie médicinale a stimulé le développement de nouvelles méthodes de préparation de ce noyau. Nous verrons que les quinazolin-4(3H)-ones représentent les principaux précurseurs permettant l'accès au noyau quinazoline, à partir de dérivés d'acide benzoïque, de benzamides ou de benzonitriles.

III. 1. Synthèse des quinazolin-4(3H)-ones

III. 1. 1. Utilisation des dérivés de l'acide benzoïque

III. 1. 1. 1. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec le formamide



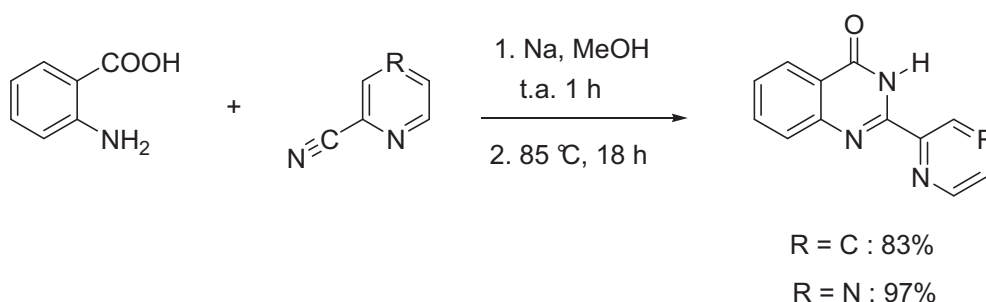
a : Conditions classiques : 150 °C, 6 h, 59%

b : Conditions MO : 60 W, 150 °C, 20 min, 90%

Le noyau quinazolin-4(3H)-one est synthétisé à partir de l'acide 2-aminobenzoïque en présence de formamide.¹⁸ En conditions classiques, le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C pendant 6 heures, et le produit désiré est obtenu avec un rendement de 59%. Dans les conditions micro-ondes (60 W, 150 °C), le même produit est obtenu avec un rendement de 90%, en seulement 20 minutes de temps de réaction.

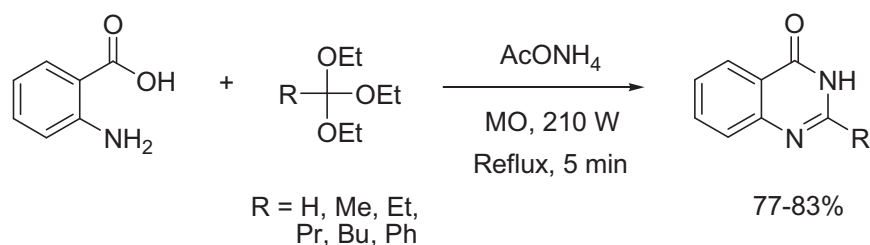
¹⁸ Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3911.

III. 1. 1. 2. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec des dérivés portant un groupement nitrile



Les dérivés de 2-arylquinazolin-4(3*H*)-one sont obtenus suivant une cyclocondensation de l'acide 2-aminobenzoïque avec le groupement nitrile porté par des dérivés hétéro-aromatiques. La réaction est effectuée à température ambiante pendant 1 heure en présence de méthanolate de sodium¹⁹ formé *in situ*, puis la réaction est chauffée à 85 °C pendant 18 heures.

III. 1. 1. 3. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec divers orthoesters

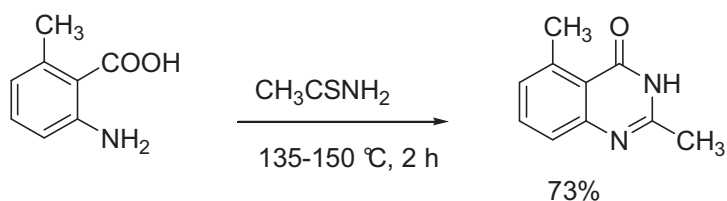


Dans cet exemple, la synthèse du dérivé quinazolin-4(3*H*)-one implique la condensation de l'acide anthranilique avec divers orthoesters, en présence d'acétate d'ammonium sous irradiation micro-ondes.²⁰ L'utilisation de l'acétate d'ammonium permet de libérer de l'ammoniac *in situ*. Les rendements obtenus varient entre 77 et 83% selon la nature du dérivé orthoester utilisé.

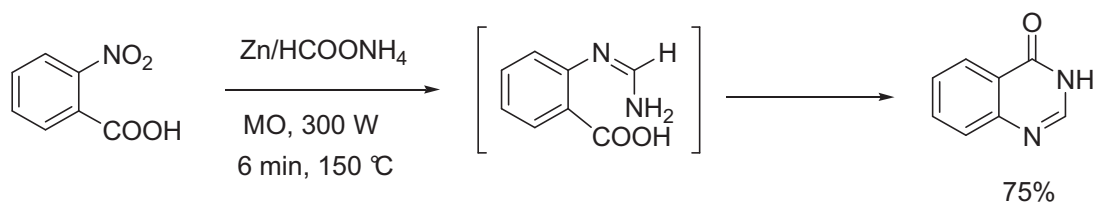
¹⁹ a) Flanagan, S. P.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9808.

b) Connolly, D. J.; Guiry, P. J. *Synlett* **2001**, 1707.

²⁰ Rad-Moghadam, K.; Mohseni, M. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 487.

III. 1. 1. 4. Réaction de l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque avec le thioacétamide

Une synthèse de la 2,5-diméthylquinazolin-4(3*H*)-one à partir de l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque a été rapportée.²¹ La réaction est faite en présence de thioacétamide en l'absence de solvant. En chauffant entre 135 et 150 °C pendant 2 heures, la 2,6-diméthylquinazolin-4(3*H*)-one est obtenue avec un rendement de 73%.

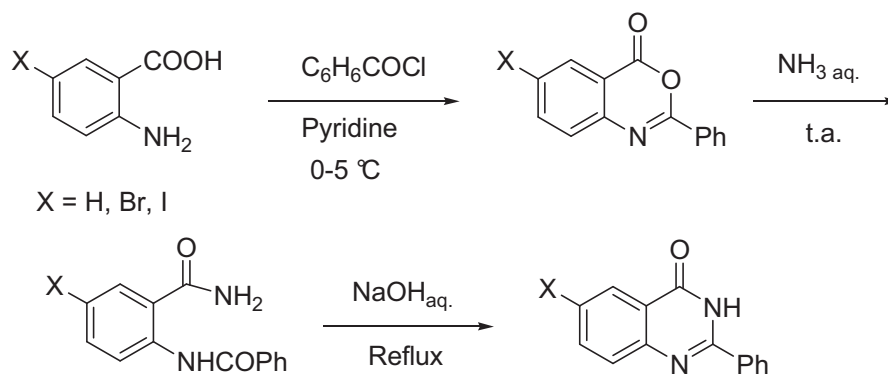
III. 1. 1. 5. Réaction de l'acide 2-nitrobenzoïque avec le formiate d'ammonium

L'acide 2-nitrobenzoïque est converti en quinazolin-4(3*H*)-one en employant le zinc et le formiate d'ammonium sous irradiation micro-ondes. L'imine intermédiaire est obtenue après réduction du groupement nitro en amine puis condensation avec le formamide issu de la décomposition du formiate d'ammonium. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire conduit à la quinazolin-4(3*H*)-one avec un rendement de 75%.²²

²¹ Cao, S.-L.; Ma, X.-Q. *Huaxue Shiji* **2004**, 26, 27.

²² Kamel, A.; Reddy, K. S.; Prasad, B. R.; Babu, A. H.; Ramana, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6517.

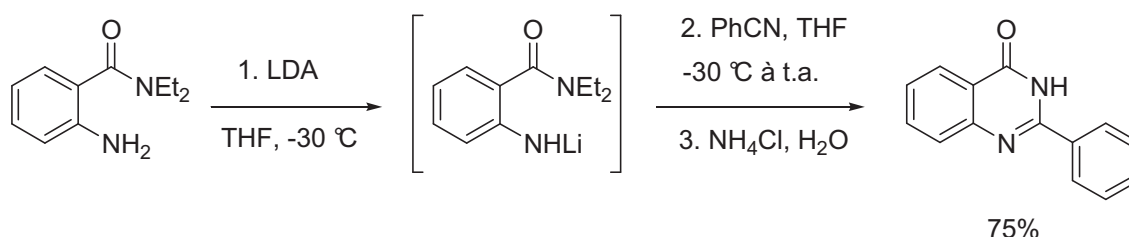
III. 1. 1. 6. Réaction de l'acide 2-aminobenzoïque avec le chlorure de benzoyle



La réaction des dérivés de l'acide 2-aminobenzoïque avec le chlorure de benzoyle dans la pyridine anhydre à 0-5 °C pendant 4 heures conduit au produit intermédiaire, la 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one disubstituée en position 2 et 6.²³ Cette dernière est traitée par l'ammoniaque à température ambiante et conduit au dérivé 2-benzamidobenzamide.²⁴ La dernière étape est une cyclisation en présence d'hydroxyde de sodium aqueux, au reflux,²⁵ permettant la synthèse de 2-phénylquinazolin-4(3*H*)-ones substituées en position 6.²⁶

III. 1. 2. Utilisation des benzamides

III. 1. 2. 1. Réaction du 2-aminobenzamide avec le benzonitrile



²³ Raghu Ram Rao, A.; Bahekar, R. H. *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 434.

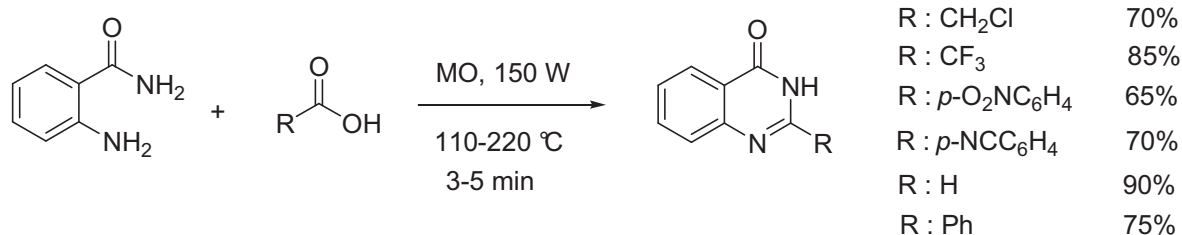
²⁴ Rocco, S. A.; Barbarini, J. E.; Rittner, R. *Synthesis* **2004**, 429.

²⁵ Bahekar, R. H.; Raghu Ram Rao, A. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **2001**, 51, 284.

²⁶ Mani Chandrika, P.; Yakaiah, T.; Raghu Ram Rao, A.; Narsaiah, B.; Chakra Reddy, N.; Sridhar, V.; Venkateshwara Rao, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 846.

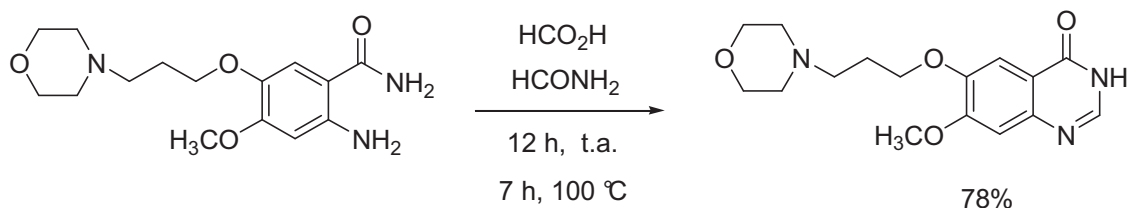
Une autre méthode de synthèse de 2-phénylquinazolin-4(3*H*)-one a été décrite par Couture *et al.*²⁷. La réaction consiste à faire réagir le 2-(diéthylcarbamoyl)phénylamidure de lithium avec le benzonitrile. La 2-phénylquinazolin-4(3*H*)-one est obtenue avec un rendement de 75%.

III. 1. 2. 2. Réaction du 2-aminobenzamide avec des acides carboxyliques



Les quinazolin-4(3*H*)-ones substitués en position 2 peuvent être préparées à partir du 2-aminobenzamide et d'acides carboxyliques. La réaction est faite sans solvant, en chauffant le mélange réactionnel à une température qui varie entre 110 et 220 °C selon l'acide carboxylique utilisé, sous irradiation micro-ondes.²⁸ La réaction dure entre 3 et 5 minutes et le composé désiré est obtenu avec des rendements qui varient entre 70 et 90%.

III. 1. 2. 3. Réaction du 2-amino-4-méthoxy-5-(3-morpholinopropoxy)benzamide avec l'acide formique

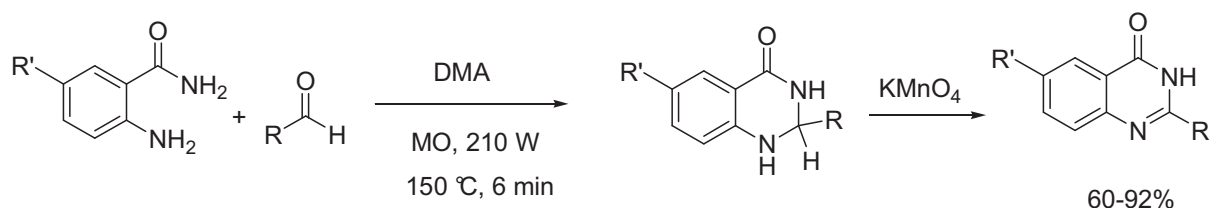


La 7-méthoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4(3*H*)-one est obtenue en chauffant à 100 °C le 2-amino-4-méthoxy-5-(3-morpholinopropoxy)benzamide dans le formamide en présence de l'acide formique.²⁹ Cette synthèse permet d'accéder facilement à des précurseurs de quinazolines pourvues d'activités inhibitrices d'EGFR1 (cf. chapitre 1, §. II. 1).

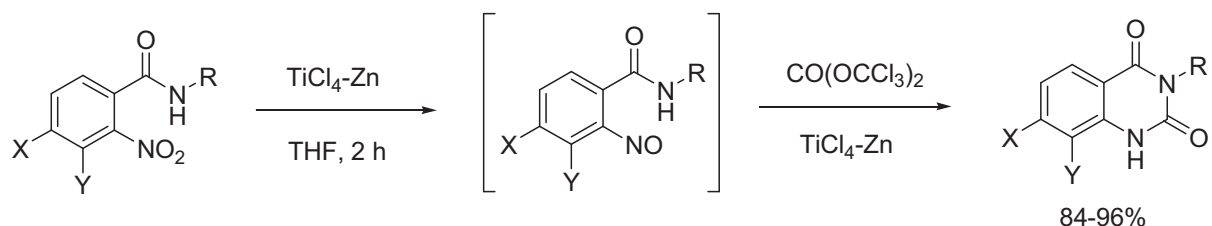
²⁷ Couture, A.; Cornet, H.; Grandclaude, P. *Synthesis* **1991**, 1009.

²⁸ Rahimizadeh, M.; Tavallai, Z.; Bakavoli, M. *Indian J. Chem.* **2004**, 43B, 679.

²⁹ Wang, J.-Q.; Gao, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Zheng, Q.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4102.

III. 1. 2. 4. Réaction du 2-aminobenzamide avec les aldéhydes

Les 2-arylquinazolin-4(3H)-ones peuvent être synthétisées à partir de 2-aminobenzamides par réaction avec divers aldéhydes, en présence de permanganate de potassium dans le diméthylacétamide, sous irradiation micro-ondes. Le milieu réactionnel est irradié avec une puissance de 210 W à 150 °C pendant 6 minutes, conduisant au produit oxydé avec des rendements qui varient entre 60 et 92%.³⁰

III. 1. 2. 5. Réaction de 2-nitrobenzamides avec le carbonate de bistrichlorométhyle

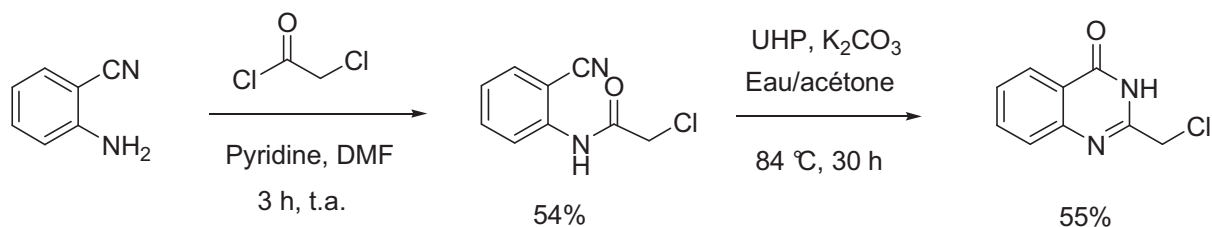
La synthèse des quinazolin-2,4(1H,3H)-diones est faite à partir de divers 2-nitrobenzamides et de carbonate de bistrichlorométhyle en présence du système TiCl₄/Zn, utilisé comme agent réducteur.³¹ La réaction est réalisée dans le THF au reflux pendant 2 heures. Après réduction du groupement nitro en groupement nitroso par le titane(0), l'intermédiaire formé réagit avec le triphosgène pour conduire après une cyclisation aux dérivés de quinazolin-2,4(1H,3H)-diones avec des rendements qui varient entre 84 et 96%.

³⁰ Bakavoli, M.; Sabzevari, O.; Rahimizadeh, M. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 1466.

³¹ Shi, D.-Q.; Dou, G.-L.; Li, Z.-Y.; Ni, S.-N.; Li, X.-Y.; Wang, X.-S.; Wu, H.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9764.

III. 1. 3. Utilisation des benzonitriles

III. 1. 3. 1. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec le chlorure de chloroacétyle

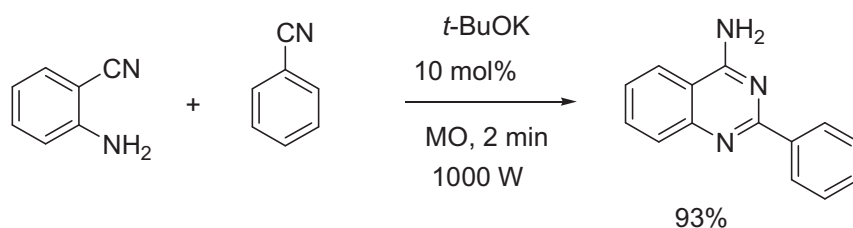


La synthèse de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one se fait en deux étapes, à partir de la réaction de Niementowski.³² La première étape est une condensation du 2-aminobenzonitrile avec le chlorure de chloroacétyle dans le DMF, en présence de pyridine. La réaction est réalisée à température ambiante pendant 3 heures pour conduire à l'intermédiaire amide avec un rendement de 54%. La deuxième étape est une hydrolyse partielle du groupement nitrile en présence de peroxyde d'hydrogène urée (UHP) et de carbonate de potassium, suivie d'une cyclisation.³³ Après 30 heures d'agitation à 84 °C, la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one est obtenue avec 55% de rendement.

III. 2. Synthèse des quinazolines

III. 2. 1. Utilisation du 2-aminobenzonitrile

III. 2. 1. 1. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec le benzonitrile



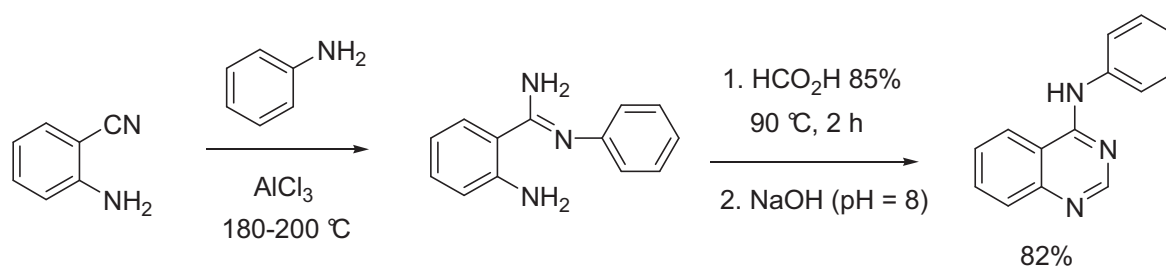
La 4-amino-2-(phényl)quinazoline est obtenue par réaction du 2-aminobenzonitrile avec le benzonitrile en présence de *tertio*-butylate de potassium (*t*-BuOK). La réaction est faite

³² Niementowski, S. V. *J. Prakt. Chem.* **1895**, 51, 564.

³³ Bavetsias, V. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4547.

sous irradiation micro-ondes, sans ajout d'autre solvant organique. La 4-amino-2-(phényl)quinazoline est obtenue avec un rendement de 93%, après seulement 2 minutes de temps de réaction.³⁴

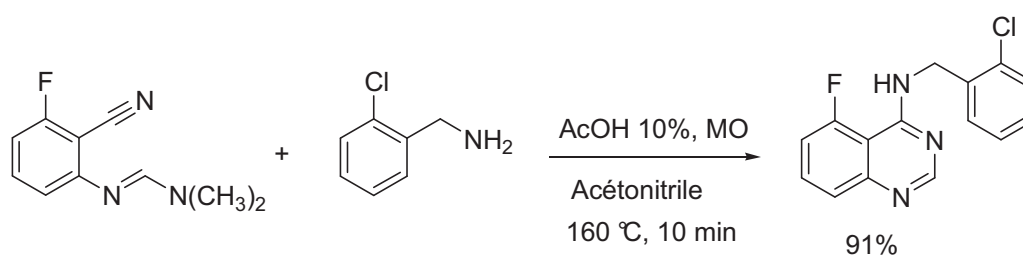
III. 2. 1. 2. Réaction du 2-aminobenzonitrile avec l'aniline



La réaction du 2-aminobenzonitrile avec l'aniline et le chlorure d'aluminium anhydre en chauffant entre 180 et 200 °C, conduit à l'intermédiaire 2-amino-*N*-phénylbenzimidamide. Ce dernier est chauffé à 90 °C dans l'acide formique pendant 2 heures puis traité par la soude, conduisant à la 4-anilinoquinazoline avec 82% de rendement.³⁵

III. 2. 2. Utilisation d'autres substrats

III. 2. 2. 1. Réaction du *N'*-(2-cyano-3-fluorophényl)-*N,N*-diméthylformimidamide avec la 2-chlorobenzylamine



La *N*-(2-chlorobenzyl)-5-fluoro-quinazolin-4-amine est préparée à partir du (*E*)-*N'*-(2-cyano-3-fluorophényl)-*N,N*-diméthylformimidamide et de la 2-chlorobenzylamine.³⁶ La

³⁴ Seijas, J. A.; Pilar Vázquez-Tato, M.; Montserrat Martínez, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2215.

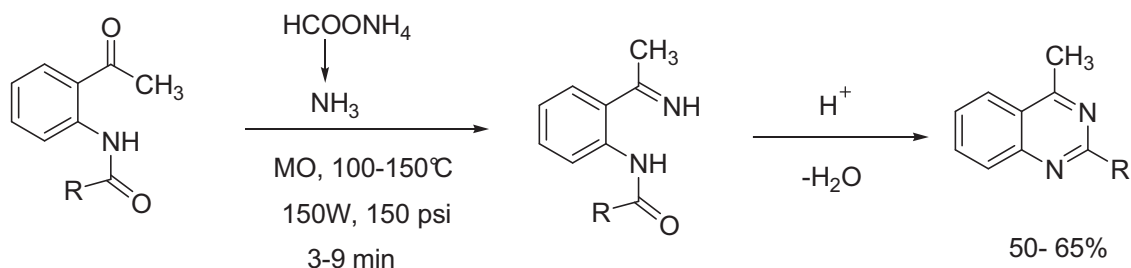
³⁵ a) Szczepankiewicz, W.; Suwinski, J.; Bujok, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9343.

b) Szczepankiewicz, W.; Suwinski, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1785.

³⁶ Yoon, D. S.; Han, Y.; Stark, T. M.; Haber, J. C.; Gregg, B. T.; Stankovich, S. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4775.

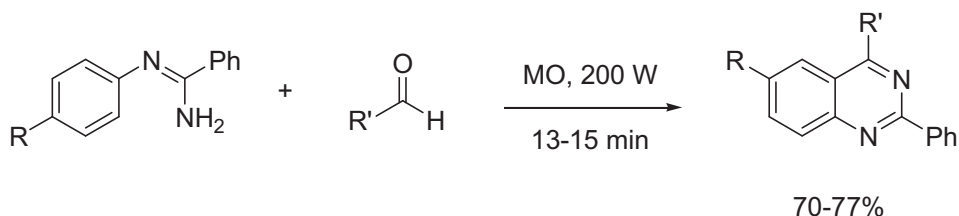
réaction est faite dans l'acétonitrile, en présence d'acide acétique à 10%, sous irradiation micro-ondes, en chauffant à 160 °C pendant 10 minutes, et conduit à un rendement de 91%.

III. 2. 2. 2. Réaction du *N*-(2-acétylphényl)alkylamide avec l'ammoniac



Le noyau 4-méthylquinazoline substitué en position 2 est ici préparé à partir du *N*-(2-acétylphényl)alkylamide et du formiate d'ammonium (HCOONH_4). Le formiate d'ammonium se décompose par chauffage, et l'ammoniac formé (NH_3) génère l'imine qui se cyclise en milieu acide.³⁷ La réaction est faite sous irradiation micro-ondes pendant 3 à 9 minutes et les dérivés 4-méthylquinazolines sont obtenus avec des rendements qui varient entre 50 et 65%.

III. 2. 2. 3. Réaction de la *N*-arylbenzamidine avec les aldéhydes

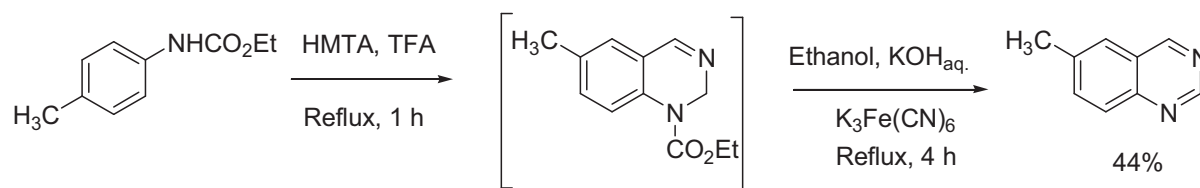


Un autre protocole de synthèse de 4-phénylquinazolines substituées en position 2 et 6 a été décrit en 2005 par Kumar *et al.*. La réaction est réalisée sous irradiation micro-ondes, en l'absence de solvant, en faisant réagir la *N*-arylbenzamidine avec divers aldéhydes aromatiques.³⁸ Après 15 minutes de réaction, les produits attendus sont isolés avec des rendements qui varient entre 70 et 77%.

³⁷ Ferrini, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 69.

³⁸ Kumar, V.; Mohan, C.; Gupta, M.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3533.

III. 2. 2. 4. Réaction du *p*-tolylcarbamate d'éthyle avec l'hexaméthylènetétramine



Cette méthode de synthèse de la 7-méthylquinazoline consiste à utiliser en premier lieu l'hexaméthylènetétramine (HMTA) dans l'acide trifluoroacétique (TFA). Ceci permet de réaliser une double aminométhylation sur la position *ortho* et sur l'atome d'azote du groupement carbamate du *p*-tolylcarbamate d'éthyle, suivie par une cyclisation conduisant au 7-méthylquinazoline-1(2*H*)-carboxylate d'éthyle. Ce dernier est traité au reflux de l'éthanol par le ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) et l'hydroxyde de potassium pour conduire après déshydrogénation oxydative et déprotection au dérivé attendu, avec un rendement de 44%.³⁹

IV. Généralités sur la réaction de substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire ($\text{S}_{\text{RN}}1$)

IV. 1. Introduction

Depuis les premiers travaux décrits en 1966 par Kornblum et Russell sur les réactions de substitution faisant intervenir des transferts monoélectroniques et la mise en évidence d'un nouveau type de mécanisme en chaîne, de nombreux travaux ont été publiés dans ce domaine.

Ce chapitre se consacrera à quelques rappels essentiels pour la compréhension des réactions de substitution par transfert monoélectronique sur un atome de carbone sp^3 , et les critères de mise en évidence de cette réaction ainsi que quelques références récentes.

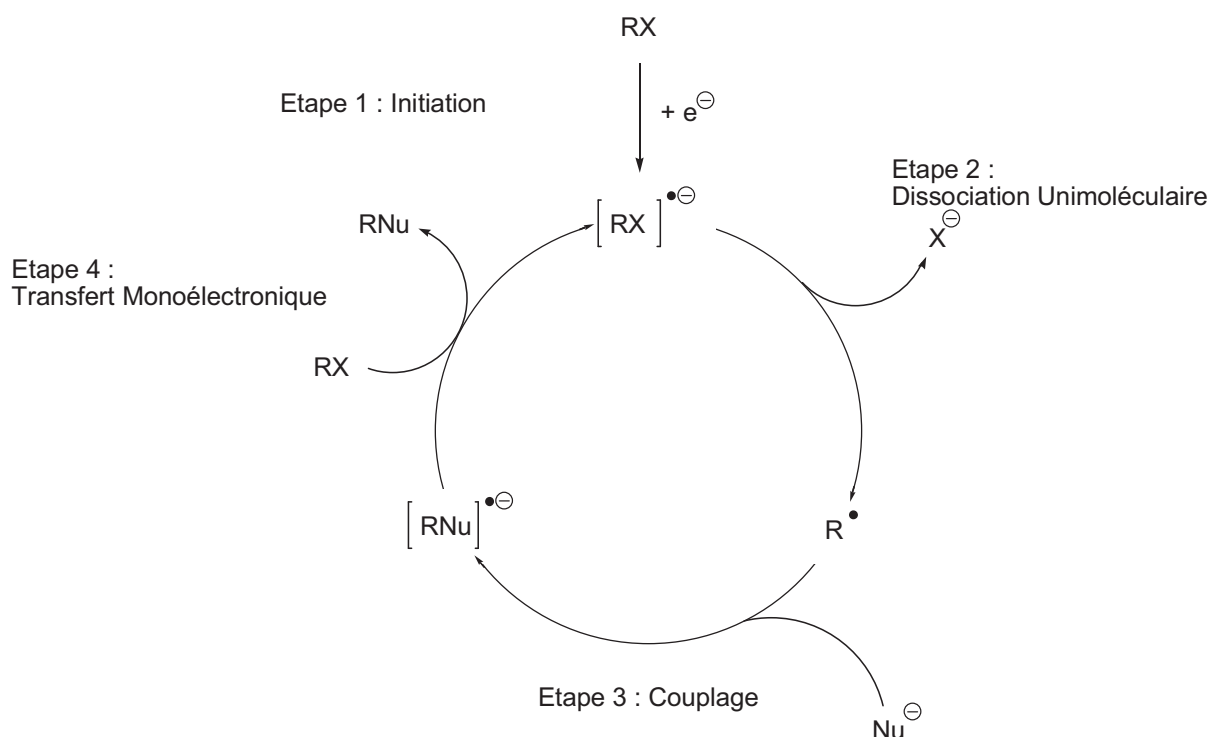
Remarque : plusieurs revues ont été consacrées aux différents aspects des réactions de transfert monoélectronique. Celles dont nous avons pu disposer lors de nos travaux sont

³⁹ Chilin, A.; Marzaro, G.; Zanatta, S.; Barbieri V.; Pastorini, G.; Manzini, P.; Guiotto, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12351.

précisées à la fin de la bibliographie de ce chapitre.

IV. 2. Mécanisme de la $S_{RN}1$

La substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire ($S_{RN}1$) est une réaction en chaîne qui fait intervenir des molécules neutres, des radicaux, des radicaux anions et des anions, comme le montre le schéma suivant dans lequel R représente un groupe possédant un carbone sp^3 (ou sp^2 aromatique), X un nucléofuge convenable et Nu^- un nucléophile.



Ce mécanisme a lieu en quatre étapes :

La première étape d'initiation ou d'amorçage est une réduction monoélectronique du substrat RX qui se comporte donc en accepteur d'électron ou oxydant. Le transfert d'électron peut être spontané, la source d'électrons étant le nucléophile lui-même, ou réalisé sous l'action d'une électrode (réduction cathodique),^{40,41} des électrons solvatés (métaux alcalins,

⁴⁰ a) Savéant, J.-M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 1. b) Savéant, J.-M. *New. J. Chem.* **1992**, 16, 131. c) Andrieux, C. P.; Hapiot, P.; Savéant, J.-M. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 723. d) Pinson, J.; Savéant, J.-M. "in *Electroorganic Synthesis*", Littler, R. D.; Weinberg, N. L. Eds., Marcel Dekker : New-York, **1991**, p. 29. e) Degrand, C.; Prest, R.; Compagnon, P. L. "in *Electroorganic Synthesis*" Littler R. D.; Weinberg, N. L. Eds. Marcel Dekker : New-York, **1991**, p. 45.

radical anion du type sodium-naphtalène), des sels inorganiques, l'amalgame [Na(Hg)], ou encore photochimique (photoréduction), thermique ou sonique.⁴² Elle conduit au radical anion correspondant $RX^{\bullet-}$. Dans le cas d'une $S_{RN}1$ sur un atome de carbone sp^3 , le substrat RX contient un groupement fonctionnel, le plus souvent un groupement nitro, ayant une orbitale moléculaire de basse énergie dans laquelle l'électron non apparié peut aller pour former un radical anion relativement stable.

La seconde étape correspond à la dissociation unimoléculaire du radical anion $RX^{\bullet-}$ en anion X^- (nucléofuge) et en radical $R^{\bullet}$. Le radical $R^{\bullet}$ ainsi formé devient le réactif électrophile, dans la suite de la réaction, de préférence au substrat RX.

La vitesse de cette dissociation dépend de plusieurs facteurs tels que la force de liaison R-X, la nucléofugacité du groupement partant X, et la structure du radical anion. Nous observerons généralement que les mauvais nucléofuges pour les réactions S_N1 et S_N2 sont de bons nucléofuges pour les réactions $S_{RN}1$ et inversement.

La troisième étape est le couplage du radical $R^{\bullet}$ avec le nucléophile Nu^- conduisant au radical anion $RNu^{\bullet-}$. Cette étape est l'étape clé de ce mécanisme. Elle constituait une nouveauté en 1966, puisqu'à l'exception des travaux de Waters,⁴³ aucun exemple de couplage entre un radical $R^{\bullet}$ et un nucléophile Nu^- n'avait été proposé précédemment. De plus, elle est peu sensible à l'encombrement stérique contrairement à la S_N2 . Cette étape procure donc à la $S_{RN}1$ tout son intérêt et lui permet l'obtention de molécules très ramifiées dans des conditions de réactions douces.

La quatrième étape est l'oxydation du radical anion du produit de substitution $RNu^{\bullet-}$ en produit final RNu . Cette oxydation pourra être réalisée par un accepteur d'électron présent dans le milieu ou une électrode par exemple ou plus généralement par le substrat RX qui est réduit en radical anion $RX^{\bullet-}$, ce qui va permettre à la réaction en chaîne de se poursuivre.

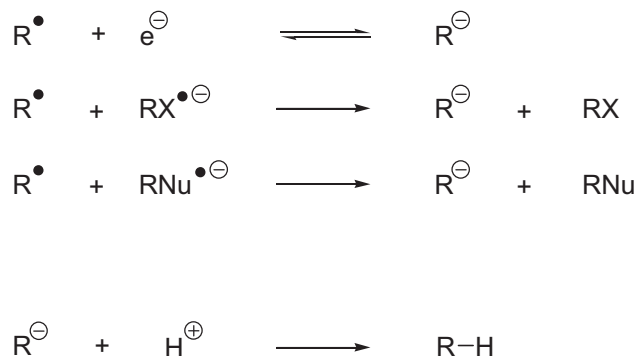
Ces quatre étapes du mécanisme de la substitution par transfert électronique montrent que la réaction est catalytique en électron dans le cas idéal. Ceci n'est pas réalisé dans la

⁴¹ Alam, N.; Amatore, C.; Combella, A.; Thiebault, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6347.

⁴² Dickens, M. J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4709.

⁴³ Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1942**, 266.

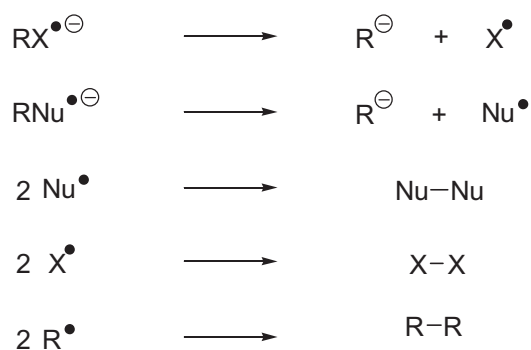
majorité des cas et différentes réactions secondaires sont observées. Parmi ces réactions secondaires, on trouve différentes réactions de transfert monoélectronique qui aboutissent à la formation du carbanion $R^{\ominus}$, qui conduit par protonation ultérieure, au produit de réduction RH .



Par ailleurs, dans des solvants comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'acétonitrile, l'arrachement d'hydrogène par le radical $R^{\bullet}$ sur le solvant donneur d'hydrogène (SH) peut conduire au même produit de réduction RH .



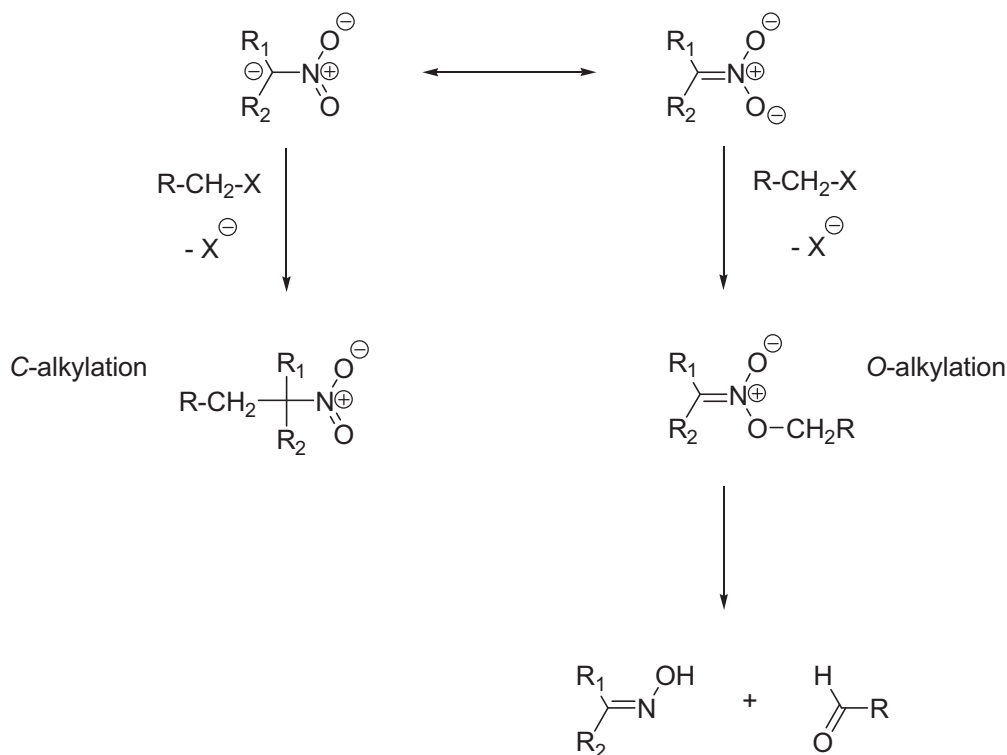
D'autres réactions de terminaison potentielles peuvent conduire soit à des dissociations soit à des dimérisations.



Enfin, une autre réaction secondaire peut entrer en compétition avec la $S_{RN}1$ lorsque le nucléophile utilisé est un anion nitronate. Cette complication supplémentaire qui est à l'origine de la découverte de la réaction de substitution par transfert monoélectronique s'ajoute aux différentes réactions évoquées précédemment.

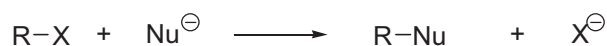
Le caractère ambident de l'anion nitronate fait qu'il peut réagir avec un substrat

électrophile RX soit par l'atome de carbone pour conduire au produit de *C*-alkylation par un mécanisme $S_{RN}1$, soit par l'atome d'oxygène par un mécanisme S_N2 et conduire au produit de *O*-alkylation généralement instable qui évolue vers la formation d'aldéhyde ou de cétone, si le carbone portant le nucléofuge est secondaire.



IV. 3. Critères caractéristiques d'un mécanisme $S_{RN}1$

Le bilan réactionnel d'une réaction de substitution nucléophile par transfert monoélectronique est en tous points identiques à celui d'une S_N1 ou d'une S_N2 , si l'on ne tient pas compte des problèmes de stéréochimie :



Cependant, seule une étude mécanistique peut permettre de distinguer les réactions S_N1 ou S_N2 des réactions $S_{RN}1$. La mise en évidence d'un mécanisme radicalaire en chaîne au cours d'une réaction chimique donnée passe par divers critères expérimentaux prouvant l'existence d'intermédiaires radicalaires (radicaux libres et radicaux anions) lors du déroulement de cette réaction. L'observation directe d'un radical libre par des méthodes physiques telles que l'électrochimie, la résonance paramagnétique électronique (RPE) et la polarisation nucléaire induite chimiquement (P(A)NIC) donne de précieux renseignements sur

la structure et les réactions éventuelles des intermédiaires paramagnétiques d'une réaction. De plus, d'autres méthodes dites chimiques, existent et permettent par des réactions chimiques caractéristiques de montrer la présence de radicaux libres ou d'un transfert d'électron.

Les réactions permettant de détecter la présence de radicaux libres peuvent être classées en 4 groupes :

- 1- Réactions de transfert d'hydrogène ou d'halogénure.
- 2- Réactions de couplage.
- 3- Réactions d'isomérisation ou de réarrangement.
- 4- Réactions d'addition.

Les critères les plus couramment étudiés pour la mise en évidence d'un mécanisme $S_{RN}1$ sont : la mise en évidence d'une catalyse par la lumière et l'inhibition de la formation des produits par des quantités catalytiques de pièges à radicaux ou d'accepteurs d'électron puissants. Chanon⁴⁴ a d'ailleurs détaillé la classification des critères décrits pour l'étude d'un mécanisme $S_{RN}1$ comme suit :

- 1- Impossibilité de trouver une relation simple linéaire de la variation d'énergie libre. Ceci signifie que les réactions de substitution des chlorures *p*-nitrobenzyliques ne peuvent être expliquées par les paramètres σ .
- 2- Inhibition de la formation de produits par des quantités catalytiques de pièges à radicaux ou d'accepteurs d'électron puissants.
- 3- Photostimulation et rendements quantiques élevés.
- 4- Ordre anormal de nucléofugacité (par exemple l'anion nitrite se comportant comme un bon nucléofuge).
- 5- Substitution nucléophile sur un atome de carbone tertiaire.
- 6- Détection de radicaux ou de radicaux anions intermédiaires en RPE.
- 7- Racémisation ou réarrangement de radicaux ou de radicaux anions intermédiaires.
- 8- Activation par entraînement (appelée aussi initiation catalytique en chaîne).
- 9- Données cinétiques ne permettant pas l'attribution de mécanismes polaires.
- 10- Polymérisation induite par des radicaux intermédiaires, en particulier du styrène.
- 11- Initiation par l'apport d'électrons par voie électrochimique.

⁴⁴ Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 81, 1.

12- Obtention de produits disubstitués sans la formation intermédiaire de produits monosubstitués.

IV. 3. 1. Effets d'inhibiteurs et de pièges à radicaux

La $S_{RN}1$ est une réaction radicalaire en chaîne qui fait intervenir des radicaux libres et des radicaux anions. Elle peut donc facilement être inhibée par des « pièges à électrons » (composés fortement accepteurs d'électrons) et des pièges à radicaux. Ainsi, les transferts d'électron ne se font plus sur le substrat entraînant la chaîne, mais sur les substances parasites plus facilement réductibles. Des études significatives de l'inhibition des réactions $S_{RN}1$ d'halogénonitroalcanes et d'halogénures *p*-nitrobenzyliques ont été réalisées en mesurant le rendement de produit en fonction du temps.^{45,46}

Divers inhibiteurs sont utilisés.

IV. 3. 1. 1. *Para-* et *mé*ta-dinitrobenzène

Ce sont les accepteurs d'électron les plus couramment utilisés.

Les premières études sur les inhibitions^{47,48,49} ont rapporté que l'*ortho* et le *para*-dinitrobenzène étaient plus efficaces que le *mé*ta-dinitrobenzène. Le potentiel de réduction du radical anion intermédiaire doit être moins élevé que celui du *p*-dinitrobenzène pour que l'inhibition ait lieu.⁴³ Ainsi, l'absence d'inhibition par le *p*-dinitrobenzène de la réaction $S_{RN}1$ du chlorure de *p*-nitrobenzyle avec l'anion du 4-nitroimidazole a été interprétée comme une capacité à accepter un électron, similaire du radical anion intermédiaire et du *p*-dinitrobenzène.⁵⁰

En introduisant dans le milieu réactionnel un meilleur accepteur d'électron que le

⁴³ Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1942**, 266.

⁴⁵ Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5660.

⁴⁶ Russell, G. A.; Norris, R. K.; Panek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5839.

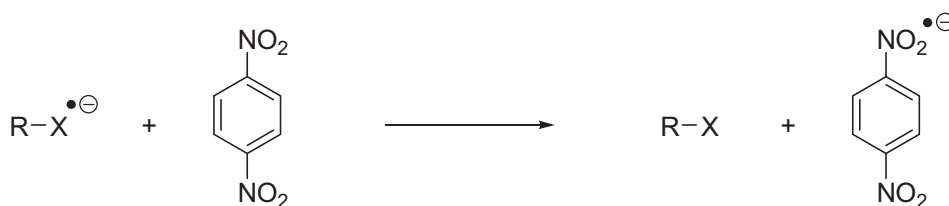
⁴⁷ Kornblum, N. "in *The Chemistry of Functional Groups*" Patai, S. Ed. Wiley : New-York, **1982** ; Suppl. F, Chap. 10, p. 361.

⁴⁸ Kornblum, N.; Davies, T. M.; Earl, G. W.; Holy, N. L.; Kerber, R. C.; Musser, M. T.; Snow, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 725.

⁴⁹ Kornblum, N.; Davies, T. M.; Earl, G. W.; Greene, G. S.; Holy, N. L.; Kerber, R. C.; Manthey, J. W.; Musser, M. T.; Snow, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5714.

⁵⁰ Bowman, W. R.; Salt, W. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1943.

substrat de départ comme le *p*-dinitrobenzène, il est possible de retarder le transfert d'électron à l'origine de la *C*-alkylation.



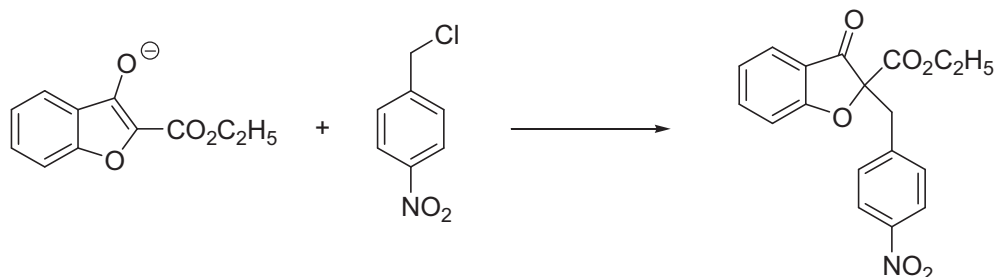
L'addition de 20 mol% de *p*-DNB au milieu réactionnel fait chuter le pourcentage de la *C*-alkylation du sel du lithium du 2-nitropropane par le chlorure de *p*-nitrobenzyle de 92 à 6%. L'efficacité de l'inhibition décroît dans l'ordre *p*-DNB > *m*-DNB > PhNO₂ ce qui est directement lié à leur facilité de réduction. Les potentiels de réduction par rapport à l'électrode saturée au calomel dans l'acétonitrile à 25 °C sont :⁵¹



La réaction majoritairement observée dans l'exemple donné est la S_N2 (*O*-alkylation), insensible à la présence d'un bon accepteur d'électron.

IV. 3. 1. 2. Sels de cuivre

En 1966, Kornblum⁴⁵ a étudié l'influence des sels de cuivre sur la *C*-alkylation du sel de sodium de la 2-carbéthoxycoumaran-3-one et du chlorure de *p*-nitrobenzyle :



L'addition de 6.10⁻⁶ moles de CuCl₂ par mole d'anion suffit à changer les proportions de *C*-alkylation (90%) et *O*-alkylation (2%) en *C*-alkylation (40%) et *O*-alkylation (60%) qui sont sensiblement les proportions observées avec le chlorure de *m*-nitrobenzyle qui ne réagit

⁴⁵ Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5660.

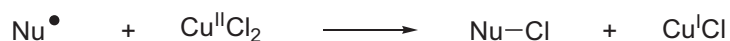
⁵¹ Maki, A. H.; Geske, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1852.

pas par transfert d'électron. En d'autres termes, CuCl_2 présent au 1/160 000 de la concentration du chlorure de *p*-nitrobenzyle et de l'anion supprime totalement la réaction par transfert monoélectronique.

Il en est de même dans le cas du 2-chlorométhyl-1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole où une très faible concentration de CuCl_2 (1/160 000 par rapport à l'électrophile) inhibe 98% de la réaction.

L'efficacité de l'inhibition par CuCl_2 a conféré à ce sel un rôle de « critère » quasi-obligatoire pour la mise en évidence des réactions de substitution par transfert monoélectronique.

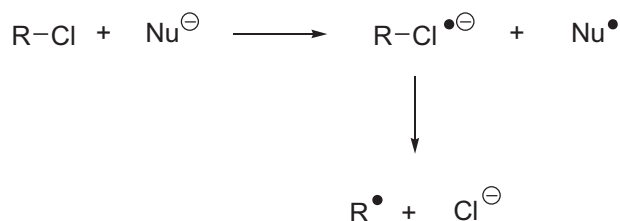
Pour expliquer cette inhibition, les différentes réactions suivantes sont proposées.



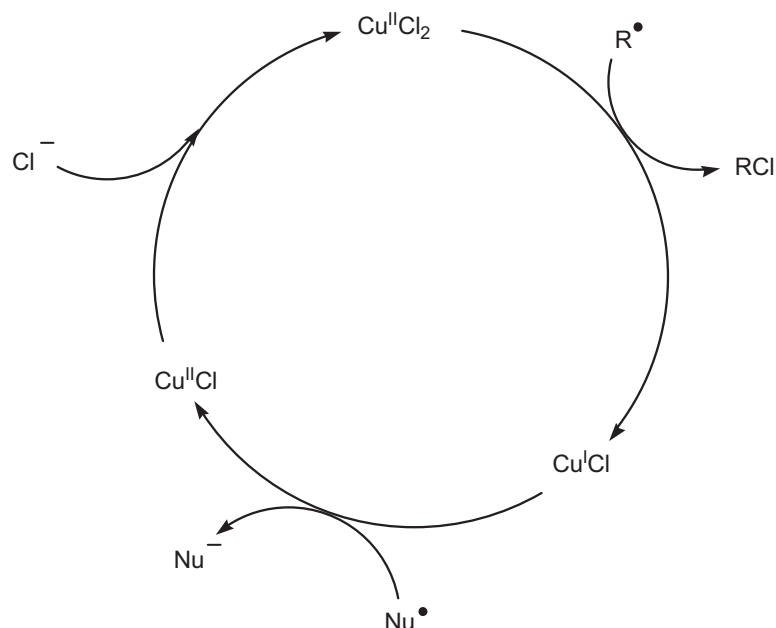
Cette réaction est extrêmement rapide puisque Kochi⁵² a proposé pour le radical hexène-5-yle, une constante de vitesse $k = 2.10^8 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ et pour le radical cyclopropylméthyle $k = 1,1.10^9 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$.



En quantité catalytique, l'effet d'inhibition peut être attribué au cycle catalytique suivant :



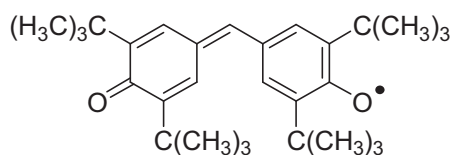
⁵² Kochi, J. K. "Proc. 23 rd Int. Cong. of Pure and Applied Chemistry", Boston, USA, 1971, vol 4, p. 377.



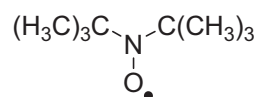
A côté de CuCl_2 , seul le CuSO_4 a été étudié comme inhibiteur de réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$, mais il s'est avéré beaucoup moins efficace.⁴⁵

IV. 3. 1. 3. Autres inhibiteurs

Kornblum⁵³ a montré que 5% en mole de galvinoxyle ou de di-*tert*-butylnitroxyle permettait une inhibition de la *C*-alkylation.



Galvinoxyle



Di-*tert*-butylnitroxyle

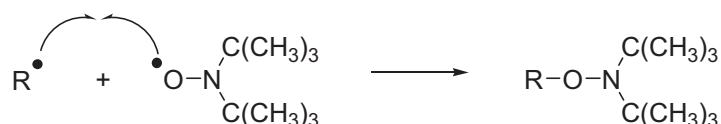
Le di-*tert*-butylnitroxyle est connu pour être un antioxydant, un inhibiteur de polymérisation et un piège à radicaux très efficace.

Le piégeage d'un radical $\text{R}^\bullet$ conduit à une *O*-alkyl-di-*tert*-butylhydroxylamine.⁵⁴

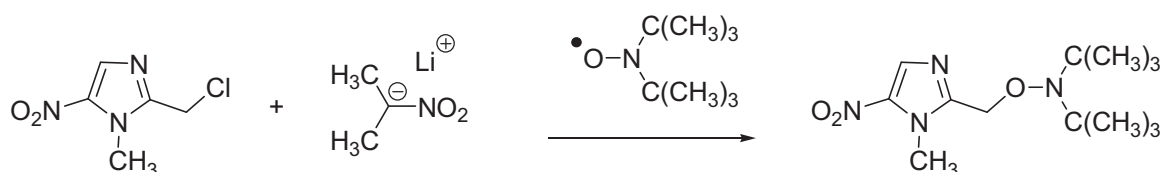
⁴⁵ Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5660.

⁵³ Kornblum, N.; Boyd, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5784.

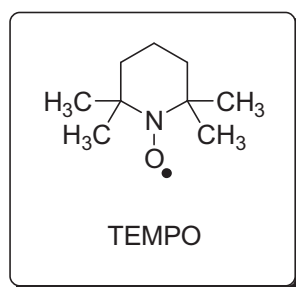
⁵⁴ Hoffman, A. K.; Feldman, A. M.; Gelblum, E.; Hodgson, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 639.



La mise en évidence d'un tel produit de couplage a été décrite pour la première fois par Vanelle⁵⁵ lors de la réaction entre le 2-chlorométhyl-1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole et le sel de lithium du 2-nitropropane :



Rappelons enfin que le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) est également couramment utilisé comme inhibiteur d'une réaction $S_{\text{RN}}1$.

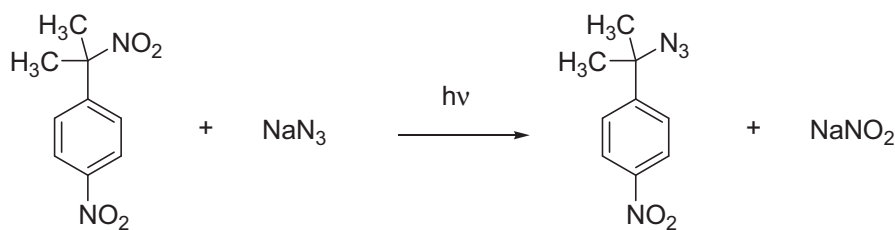


IV. 3. 2. Influence de la lumière

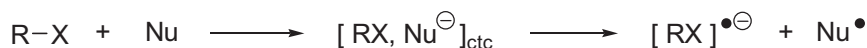
La première étape de la $S_{\text{RN}}1$ (capture d'un électron par le substrat RX) est souvent initiée ou accélérée par photoinduction par de la lumière visible ou proche ultraviolet. Certaines réactions n'interviennent exclusivement que sous irradiation, et l'un des exemples les plus caractéristiques est la réaction entre l' α,p -dinitrocumène et l'azoture de sodium qui, en présence de lumière, conduit au produit de couplage avec un rendement de 94% en moins de 10 minutes. Par contre dans l'obscurité totale, aucune réaction ne se produit au bout de 48 heures.⁵⁶

⁵⁵ Vanelle, P. *Thèse Doctorat ès-Sciences Physiques* Marseille, **1987**.

⁵⁶ Manthey, J. W. *Thèse* Purdue University, **1969**.



L'effet catalytique de la lumière dans la plupart des réactions S_{RN}1 a le mérite de poser le problème de la photoinitiation. Parmi les hypothèses énoncées, la plus raisonnable semble être que le transfert d'électron se fasse par l'intermédiaire d'un complexe de transfert de charge (CTC) entre le nucléophile et le substrat.⁵⁷ Chanon⁵⁸ a suggéré qu'un complexe de transfert de charge à l'état fondamental soit favorable à un transfert d'électron dans l'état excité.



Comme de nombreuses réactions S_{RN}1 présentent de vives couleurs quand les réactifs sont mis en contact,⁵⁹ ces couleurs disparaissant avec la fin de la réaction, elles peuvent indiquer l'intervention de complexes de transfert de charge.

IV. 3. 3. Effet de l'oxygène moléculaire

Russell et Danen ont montré très tôt que l'oxygène de l'air a une influence sur la réaction du chlorure de *p*-nitrobenzyle avec le sel de lithium du 2-nitropropane.^{60,61} De même, le chlorure de *p*-nitrocumyle traité par le sel de sodium du malonate de diéthyle sous atmosphère inerte, conduit au produit de *C*-alkylation avec un rendement de 90%, alors qu'il ne donne que l'alcool correspondant au substrat, avec un rendement de 88% en présence d'oxygène moléculaire ; l'oxygène moléculaire piégeant le radical intermédiaire formé.

⁵⁷ Wade, P. A.; Morrison, H. A.; Kornblum, N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3102.

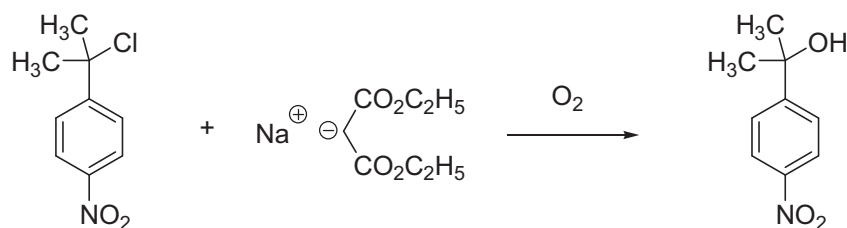
⁵⁸ Julliard, M.; Chanon, M. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 425.

⁵⁹ Tamura, R.; Yamawaki, K.; Azuma, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5743.

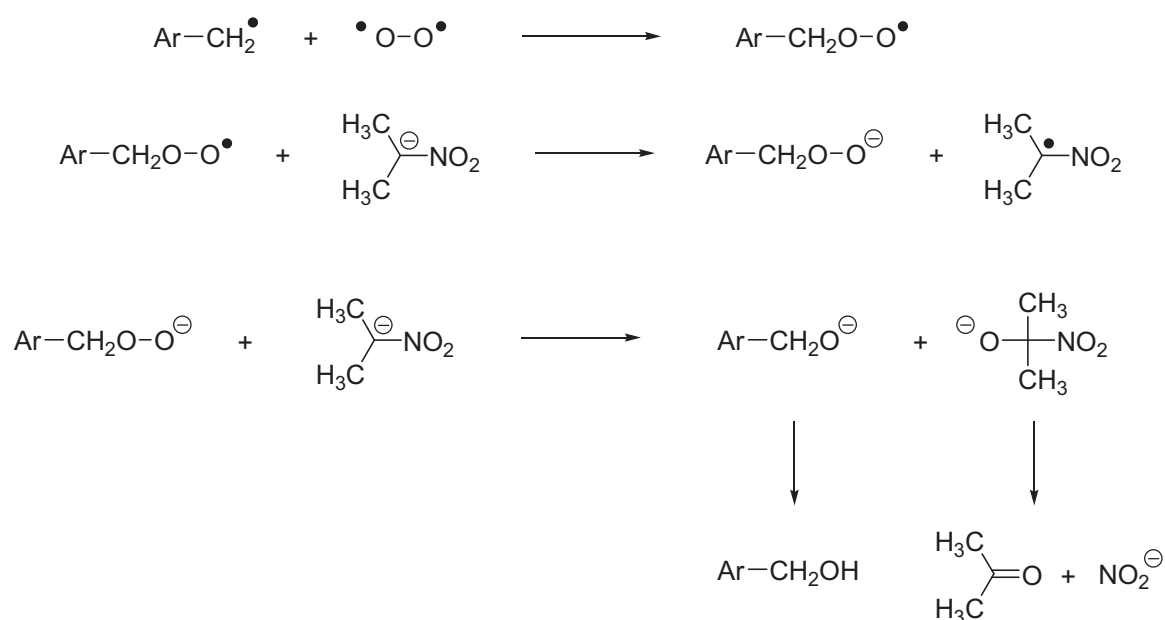
⁶⁰ Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5663.

⁶¹ Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 347.

En utilisant de petites quantités de dioxygène, Kornblum a mis en évidence le caractère en chaîne de ce mécanisme.⁶²



Barreau⁶³ schématise le mécanisme de formation de l'alcool de la façon suivante :



Le radical benzylique intermédiairement formé réagit avec le dioxygène présent dans le milieu réactionnel. Ceci conduit à un radical peroxy qui réagit avec l'anion nitronate pour donner l'anion peroxy correspondant qui réagit à son tour avec un deuxième équivalent d'anion nitronate pour donner le *p*-nitrobenzylate. Cet alcoolate peut ensuite se protoner au cours du traitement.

⁶² Kornblum, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 734.

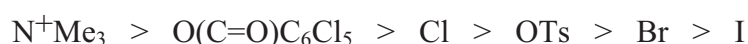
⁶³ Barreau, M. *Thèse Doctorat ès-Sciences Physiques* Paris, **1973**.

IV. 3. 4. Influence du groupement libérable

Kornblum et Pink⁶⁴ ont montré que la réaction entre le sel de lithium du 2-nitropropane et le $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X}$ était gouvernée par la nature de X. En effet, si en série benzylique non substituée, le groupement partant (X = Cl, Br, I ou OTs) n'a aucun effet sur la réaction avec le sel de lithium du 2-nitropropane dans le DMF (obtention de 82% à 84% de benzaldéhyde et de 1% de produit de C-alkylation, le 2-benzyl-2-nitropropane), il n'en est pas de même pour le système substitué en *para* par un groupement nitro.

La présence du groupement nitro rend possible la réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$, qui rentre alors en compétition avec la $\text{S}_{\text{N}}2$.

L'étude des vitesses de O- et C-alkylation⁶⁵ montre que, lors de la réaction avec le sel de lithium du 2-nitropropane dans les séries des halogénures *o*, *m* et *p*-nitrobenzyliques, en passant du chlorure au bromure et à l'iode, la vitesse de O-alkylation augmente d'un facteur 1000 tandis que la vitesse de C-alkylation n'augmente que d'un facteur 7. En d'autres termes, la vitesse de la O-alkylation ($\text{S}_{\text{N}}2$) est fortement dépendante du groupement libérable alors que celle de la C-alkylation ($\text{S}_{\text{RN}}1$) y est peu sensible. Les bons groupements partants pour une $\text{S}_{\text{RN}}1$ avec l'anion nitronate, c'est-à-dire les mauvais groupements partants pour une $\text{S}_{\text{N}}2$ seront donc, dans l'ordre suivant :



IV. 3. 5. Influence de la position du groupement nitro

Comme nous venons de le voir, la présence sur le cycle benzénique d'un groupement électroattracteur, comme le nitro, est indispensable pour qu'une réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ ait lieu ; mais sa position en *ortho*, *méta* ou *para* sur le cycle peut conduire à des résultats différents. En effet, quand le chlorure de benzyle est nitré en position *para*, sa réaction avec le sel du 2-nitropropane permet d'obtenir 83 à 95% du produit de C-alkylation **A**. Par contre, en employant le chlorure d'*o*-nitrobenzyle, le produit C-alkylé **B** est isolé avec un rendement de

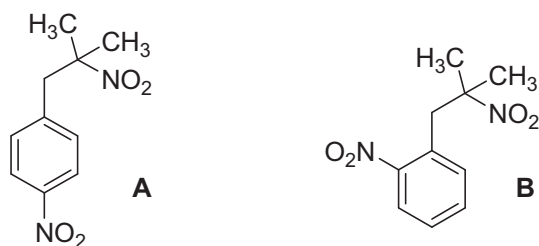
⁶⁴ a) Kornblum, N.; Pink, P. *Tetrahedron* **1963**, 19, 17.

b) Kornblum, N.; Pink, P.; Yorka, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2779.

⁶⁵ a) Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3904.

b) Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4520.

seulement 46%.⁶⁶ Par ailleurs, le chlorure de *m*-nitrobenzyle ne donne aucun produit de *C*-alkylation, il réagit uniquement par *O*-alkylation avec cet anion nitronate.



D'après Geske,⁶⁷ le fait que les chlorures d'*o*-nitrobenzyle et de *p*-nitrobenzyle ne donnent pas les mêmes résultats en *C*-alkylation ($S_{RN}1$) s'explique par une réduction plus difficile de l'*o*-nitrotoluène par rapport au *p*-nitrotoluène. Ceci est dû, sans aucun doute, à la gêne stérique présente dans l'isomère *ortho* qui entraîne une mauvaise coplanéité de la molécule, diminuant ainsi la réductibilité du groupement nitro par rapport au cycle.

Par contre, même si le *m*-nitrotoluène est aussi facilement réductible que le *p*-nitrotoluène, le chlorure de *m*-nitrobenzyle, lui, ne donne aucun produit de *C*-alkylation. Ceci reflète l'incapacité du radical anion du chlorure de *m*-nitrobenzyle à perdre l'ion chlorure par une élimination interne analogue à celle existant pour le radical anion du chlorure de *p*-nitrobenzyle.

Donc, en série benzylique, il est préférable d'avoir un groupement nitro en position *para* pour obtenir de meilleurs rendements en réaction radicalaire $S_{RN}1$.

IV. 3. 6. Effet d'entraînement

Lorsqu'une réaction pouvant se dérouler selon un mécanisme $S_{RN}1$, met en jeu un nucléophile insuffisamment réactif pour que l'étape d'initiation se réalise, on peut utiliser un autre nucléophile plus réactif. Cet autre nucléophile, rajouté en quantité catalytique dans le milieu réactionnel, initie la chaîne qui se développe ensuite en consommant le nucléophile moins réactif.

⁶⁶ Hass, H. B.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1767 et 3482.

⁶⁷ Geske, D. H.; Ragle, J. L.; Bambenek, M. A.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 987.

Ce concept introduit par Kornblum⁶⁸ donne des résultats remarquables : la réaction entre l' α,p -dinitrocumène et l'azoture de sodium ne donne aucun produit de C-alkylation après 48 heures dans l'obscurité. Lorsqu'on ajoute au milieu réactionnel 10 mmoles % de sel de lithium du 2-nitropropane, on obtient le produit de substitution avec un rendement de 97% après 3 heures de réaction.

Ce type de catalyse réductrice est à rapprocher des résultats obtenus en introduisant dans les réactions $S_{RN}1$ de petites quantités de métaux alcalins destinés à fournir au milieu des électrons solvatés.^{69,70}

IV. 3. 7. Formation de produits secondaires

Les radicaux jouent un rôle très important dans le mécanisme $S_{RN}1$. On peut donc s'attendre à l'apparition de nombreux sous-produits dans ce type de réaction, leur présence étant directement liée à l'efficacité du cycle catalytique.⁷¹

En effet, chaque espèce intermédiaire intervenant dans le cycle peut réagir de plusieurs manières possibles : réaction inverse, décomposition, dimérisation, arrachement d'un atome d'hydrogène. La réactivité de chaque intermédiaire vis-à-vis de ces réactions désactivantes détermine l'efficacité du cycle au même titre que la concentration relative des espèces intermédiaires.

La catalyse par transfert d'électron fait apparaître pendant la réaction des espèces oxydantes et réductrices. On peut ainsi établir une matrice des interactions moléculaires pouvant intervenir entre oxydants et réducteurs :

⁶⁸ Kornblum, N.; Swiger, R.T.; Earl, G. W.; Pinnick, H. W.; Stuchal, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5513.

⁶⁹ Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1407.

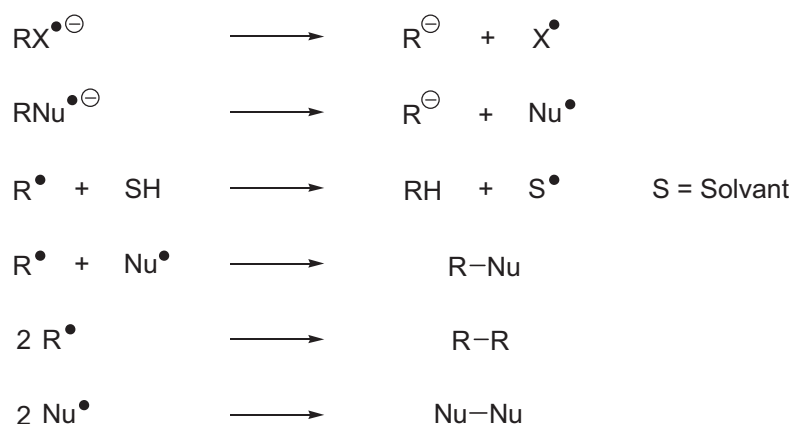
⁷⁰ Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 683.

⁷¹ Scagliarini, J. P. *Thèse Doctorat 3^{ème} cycle* Marseille **1987**.

Oxydant	Réducteur		
	$\text{Nu}^{\ominus}$	$\text{RNu}^{\bullet\ominus}$	$\text{RX}^{\bullet\ominus}$
Nu	O	=	=
RX	x	x	O
RNu	=	O	=
$\text{R}^{\bullet}$	+	+	+
SH	\$	\$	\$

Parmi tous les transferts électroniques pouvant se produire dans le milieu, seuls ceux représentés par (x) sont chimiquement actifs et font avancer la réaction vers les produits. Les autres sont soit des transferts « indifférents » (O), soit des transferts réversibles (=), soit des transferts créant des espèces pouvant donner des sous-produits (+), soit des transferts inactifs (\$).

Les réactions de terminaison de chaîne possibles sont les suivantes :



Les réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ sur les substrats *para*-nitrobenzyliques et cumyliques produisent très peu ou pas de sous-produits. Ceci est exceptionnel pour une réaction faisant intervenir des radicaux libres, mais nous sommes, dans ce cas, dans des conditions de fonctionnement optimum du cycle $\text{S}_{\text{RN}}1$. En substitution sur cycle aromatique et sur hétérocycle, l'efficacité de la chaîne est moindre et l'on peut caractériser des sous-produits.

Dans tous les cas, les sous-produits sont un indice précieux pour l'attribution d'un mécanisme réactionnel. De plus, la formation de produits secondaires sera toujours plus

importante dans les réactions réalisées en présence d'inhibiteurs et permettra de mieux comprendre les évolutions des différentes espèces mises en jeu.

IV. 3. 8. Autres critères

IV. 3. 8. 1. Mise en évidence des radicaux

La mise en évidence de radicaux anions ou de radicaux libres dans les réactions de substitution nucléophile est un indice important pour l'attribution du mécanisme $S_{RN}1$. La technique la plus apte pour mettre en évidence des radicaux dans ce type de réaction est la résonance paramagnétique électronique (RPE). Cette technique a été utilisée par Kornblum⁶⁵ et par Russell,⁶¹ ils ont ainsi obtenu des résultats plus fins. En suivant la réaction du chlorure de *para* et de *mé*ta-nitrobenzyle avec l'anion du 2-nitropropane, Russell met en évidence les espèces suivantes :



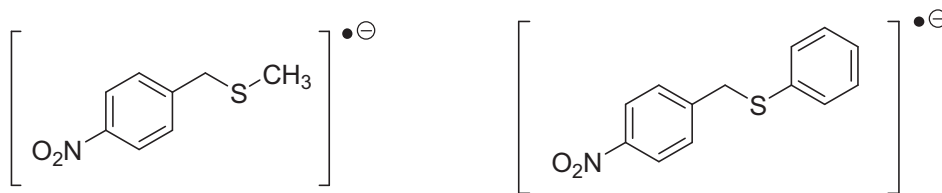
Dans ce type d'expérience, aucun signal n'est détecté en l'absence d'irradiation. De même, le radical anion du chlorure de *p*-nitrobenzyle, trop réactif vis-à-vis de la dissociation, n'est pas mis en évidence. L'observation de tels radicaux anions est évidemment facilitée lorsqu'ils sont stables. C'est le cas du produit de couplage de l'anion du 2-nitropropane avec des dérivés *p*-nitrobenzyliques possédant de mauvais groupements partants comme : $^+N(CH_3)_3$.

⁶¹ Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 347.

⁶⁵ a) Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3904.

b) Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4520.

Dans d'autres travaux, Russell met en évidence les radicaux anions suivants :



Il est intéressant de remarquer que ces radicaux anions sont observés lorsque le produit de couplage isolé est mis en présence du nucléophile,⁷² c'est-à-dire qu'un transfert d'électron peut se produire entre le produit final et le nucléophile. Parallèlement, Crozet met en évidence des radicaux dans les réactions de substitution nucléophile faisant intervenir des substrats de type benzylique avec et sans substituant⁷³ et ce, en utilisant la technique de piégeage par des molécules de type nitroso. Une bonne mise en garde au sujet des limites des techniques de piégeage est par la suite exposée.⁷⁴

L'étude de l'apparition de radicaux dans les réactions de substitution nucléophile n'est pas réservée à la RPE. En fait, toutes les techniques existantes peuvent être utilisées.⁷⁵ Il faut remarquer que l'apparition d'un signal RPE n'est pas en soi une preuve d'un mécanisme $S_{RN}1$ puisqu'un radical peut être présent sans initier la chaîne caractéristique de ce mécanisme.

IV. 3. 8. 2. Stéréochimie de la substitution

C'est un critère peu utilisé. Cependant, l'étude de la stéréochimie de la substitution permet de confirmer l'existence du mécanisme radicalaire.

Le processus S_N2 sur des substrats optiquement actifs conduit à une inversion de configuration alors que le processus $S_{RN}1$ conduit à une racémisation. Ceci est observé dans les réactions de l' α -méthylpropyl- α -para-dinitrobenzène avec différents nucléophiles où l'on observe une racémisation dans tous les cas.⁷⁶

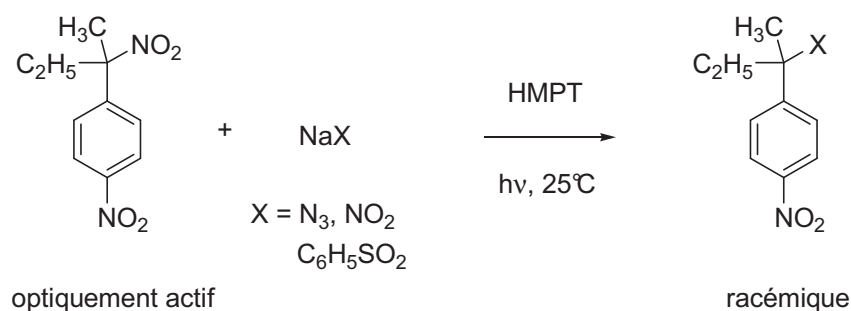
⁷² Russell, G. A.; Pecoraro, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3331.

⁷³ Crozet, M. P.; Flesia, E.; Surzur, J.-M.; Tordo, P.; Boyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *51*, 4563.

⁷⁴ Flesia, E.; Crozet, M. P.; Surzur, J.-M.; Jauffred, R.; Ghiglione, C. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1699.

⁷⁵ Hausser, K. H.; Mobins, K. *Method. Chim.* **1974**, *1A*, 379.

⁷⁶ Wade, P. A. *Thèse* Purdue University, **1973**.



Il existe des cas où l'existence du mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ conduit à une rétention de configuration. Ceci a été montré par Norris sur des substrats de type cyclohexane : pour un excès de nucléophile (PhS^-), la réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ avec le 4-*tert*-butyl-2-méthyl-1-nitro-1-*para*-nitrophénylcyclohexane se produit avec rétention de configuration, alors que pour de faibles concentrations, il existe une compétition entre inversion et rétention.⁷⁷ Ceci s'explique par le fait que le radical anion $\text{RX}^{\bullet-}$ formé à partir de ce substrat ne peut se réarranger en radical plan si la constante de vitesse d'attaque du nucléophile est trop grande et donne un produit de substitution avec une rétention de configuration.

IV. 3. 8. 3. Effets isotopiques

En 1975, Pryor et Hendrickson introduisent un nouveau critère de réactivité $\text{S}_{\text{RN}}1$. Des études faites sur des nucléophiles de type peroxyde montrent que la réactivité $\text{S}_{\text{RN}}1$ introduit un effet isotopique inverse par rapport à celui attendu dans les $\text{S}_{\text{N}}2$.⁷⁸

L'utilisation de nucléophiles β deutériés permet de mesurer des vitesses de réaction plus faibles lorsque le mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ intervient dans la réaction :

$$k_{\text{H}} / k_{\text{D}} > 1 : \text{S}_{\text{RN}}1 \quad \text{et} \quad k_{\text{H}} / k_{\text{D}} < 1 : \text{S}_{\text{N}}2$$

IV. 3. 8. 4. Electrochimie

L'électrochimie peut être utilisée pour induire les substitutions $\text{S}_{\text{RN}}1$ en imposant au milieu réactionnel un potentiel d'électrode égal au potentiel de réduction du substrat en

⁷⁷ Norris, R. K.; Smyth King, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 3, 79.

⁷⁸ Pryor, W. A.; Hendrickson, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1582.

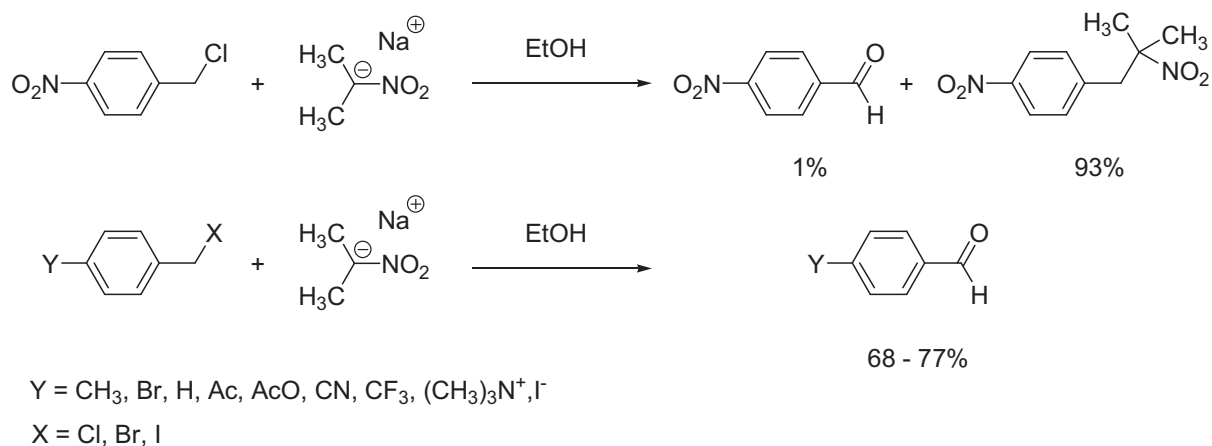
présence d'un nucléophile.⁷⁹ De nombreux travaux ont été réalisés sur le sujet avec des substrats de type halogéno-quinoléine et halogéno-naphtalène.

La voltampérométrie cyclique peut être utilisée pour estimer la réactivité des nucléophiles et pour déterminer les constantes de vitesse de dissociation des radicaux anions et des interactions entre radicaux et nucléophiles.

IV. 4. Réactions S_{RN}1 sur un carbone sp³ en série hétérocyclique

IV. 4. 1. Historique

En 1949, Hass et Bender⁶⁶ avaient montré la réactivité particulière du chlorure de *p*-nitrobenzyle dans la réaction avec le sel de sodium du 2-nitropropane, confirmant les travaux de Weisler et Helmkamp⁸⁰ publiés en 1945. Dans l'éthanol, le chlorure de *p*-nitrobenzyle conduit avec Na(CH₃)₂CNO₂ au *p*-nitrobenzaldéhyde (1%) et au produit de *C*-alkylation avec un rendement de 83%. Les huit autres halogénures benzyliques étudiés, ne portant pas le groupement nitro, conduisent dans les mêmes conditions aux aldéhydes correspondants avec des rendements de 68 à 77%.



Le mécanisme proposé par Hass et Bender pour la *C*-alkylation a été totalement contredit par la suite. Il faut attendre 1966 et les publications simultanées de Kornblum⁴⁵ et

⁴⁵ Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5660.

⁶⁶ Hass, H. B.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1767 et 3482.

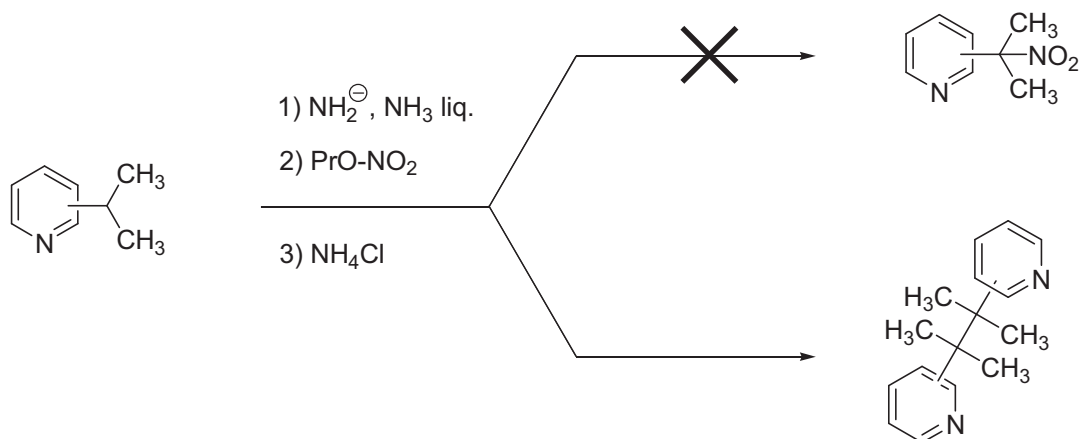
⁷⁹ Pinson, J.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1506.

⁸⁰ Weisler, L.; Helmkamp, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1167.

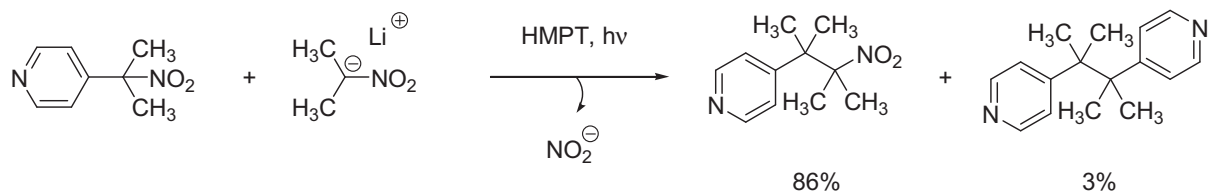
Russell⁶⁰ pour obtenir un mécanisme satisfaisant rendant compte de la C-alkylation. Ce mécanisme a été étendu en 1970 en série aromatique par Bunnett qui a proposé le sigle $S_{RN}1$, maintenant universellement adopté.

IV. 4. 2. Exemples de réactions $S_{RN}1$ sur un carbone sp^3

En 1973, Feuer⁸¹ décrit le premier exemple de substitution $S_{RN}1$ en série pyridinique. En étudiant la nitration de la 4-isopropylpyridine en présence d'amidure de sodium ou de potassium dans l'ammoniac liquide, il se forme avec un rendement de 88%, le bis(4-pyridyl)-2,3-diméthyl-2,3-butane au lieu du dérivé nitrotertiaire attendu. Un résultat identique est obtenu avec la 2-isopropylpyridine qui conduit également au dimère avec un rendement de 90%.



En 1978, Feuer et Kornblum⁸² montrent que la réaction du 4-(1-méthyl-1-nitroéthyl)pyridine avec les anions nitronates ou le phénylthiolate suit un mécanisme $S_{RN}1$.



C'est également en 1978 que Newcombe et Norris⁸³ étendent ces résultats au 2-(1-

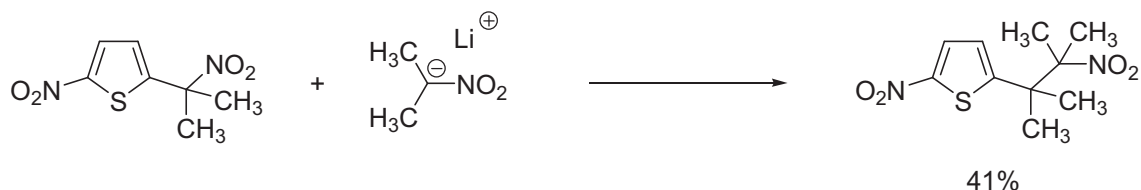
⁶⁰ Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5663.

⁸¹ Feuer, H.; Doty, J. K.; Lawrence, J. P. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 417.

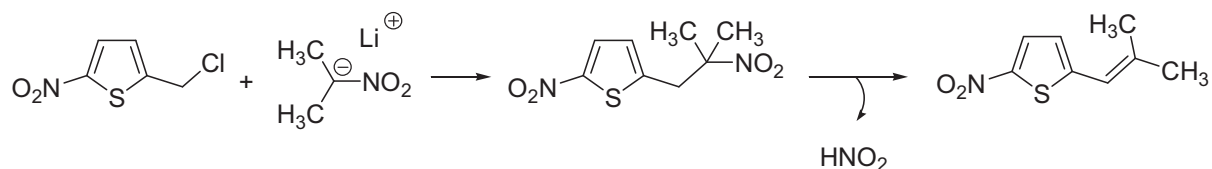
⁸² Feuer, H.; Doty, J. K.; Kornblum, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 37, 3662.

⁸³ Newcombe, P. J.; Norris, R. K. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 2463.

méthyl-1-nitroéthyl)-5-nitrothiophène.

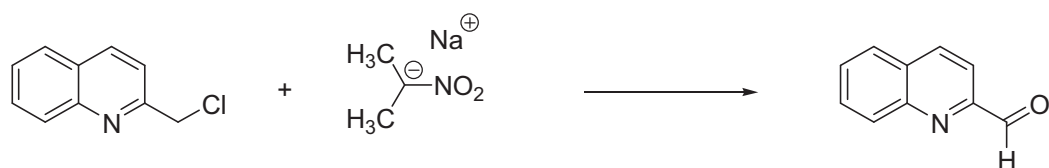


De même, le 2-chlorométhyl-5-nitrothiophène réagit selon un mécanisme $S_{RN}1$ avec l'anion du 2-nitropropane et conduit, après élimination d'acide nitreux, au produit éthylénique avec un faible rendement (15%).⁸⁴



En modulant le nombre d'équivalents d'anion nitronate et le temps de réaction, il a été possible par la suite, d'augmenter considérablement ce rendement (71%), et d'étendre cette réaction à d'autres anions nitronates.⁸⁵

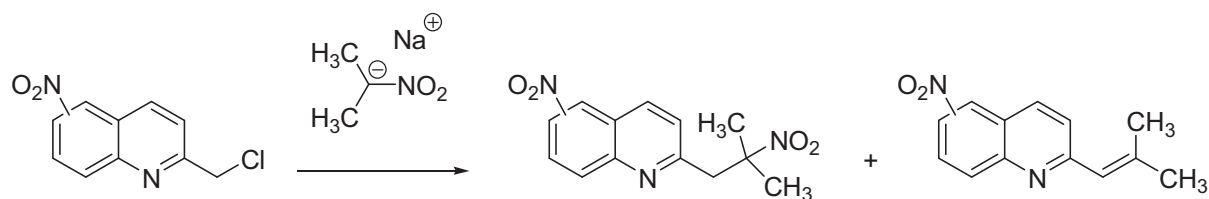
Nishikawa⁸⁶ a étudié la $S_{RN}1$ sur la quinoléine et son *N*-oxyde. Il a pu montrer la nécessité, sur cet hétérocycle, de la présence d'un groupement nitro pour observer une *C*-alkylation.



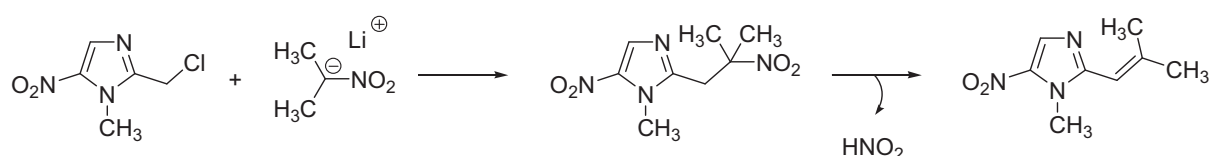
⁸⁴ Newcombe, P. J.; Norris, R. K. *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2647.

⁸⁵ Vanelle, P.; Ghezali, S.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 41.

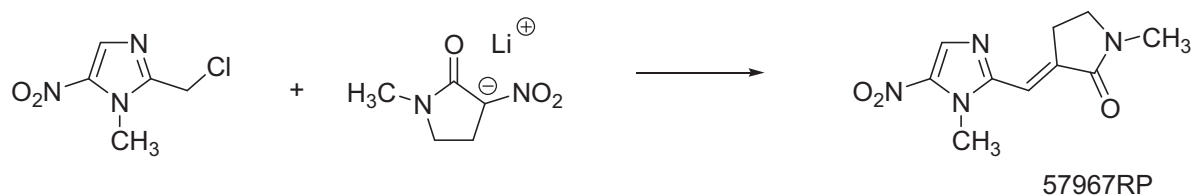
⁸⁶ Nishikawa, M.; Saeki, S.; Hamana, M.; Noda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2436.



Le premier exemple d'hétérocycle azolique impliqué dans une réaction $S_{RN}1$ est décrit en 1985 par notre groupe.⁸⁷ Le 2-chlorométhyl-1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole réagit par *C*-alkylation avec l'anion du 2-nitropropane et divers anions nitronates aliphatiques et hétérocycliques.



Le composé pyrrolidinique⁸⁸ RP 57967 ainsi préparé, s'est révélé être l'agent le plus actif connu contre de nombreuses bactéries anaérobies :



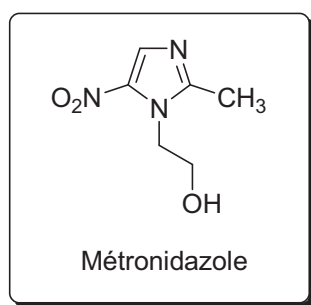
Il a montré une activité *in vivo* 43 fois plus importante par administration sous-cutanée, contre *Clostridium perfringens* que le produit de référence commercialisé par Sanofi-Aventis : le métronidazole (Flagyl®). Il s'est aussi révélé être 100 fois plus actif *in vitro* sur *Entamæba histolytica* et *Trichomonas vaginalis* que le métronidazole.⁸⁹ L'utilité synthétique des réactions par transfert monoélectronique a pu être ainsi démontrée pour la préparation de molécules biologiquement actives.

⁸⁷ a) Crozet, M. P.; Surzur, J.-M.; Vanelle, P.; Ghiglione, C.; Maldonado, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1023.

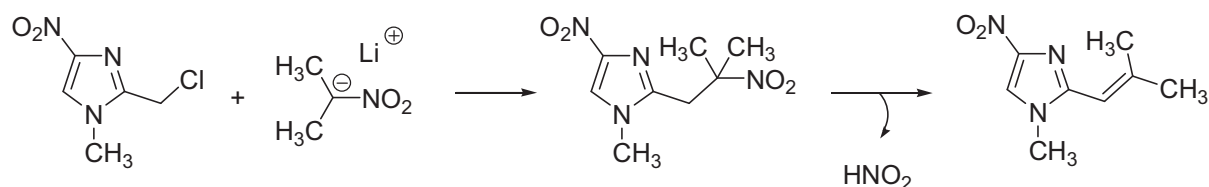
b) Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5477. c) Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 167. d) Vanelle, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Senouki, K.; Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Eur J. Med. Chem.* **1991**, 26, 709. e) Vanelle, P.; Crozet, M. P. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **1998**, 2, 547.

⁸⁸ Jentzer, O.; Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 687.

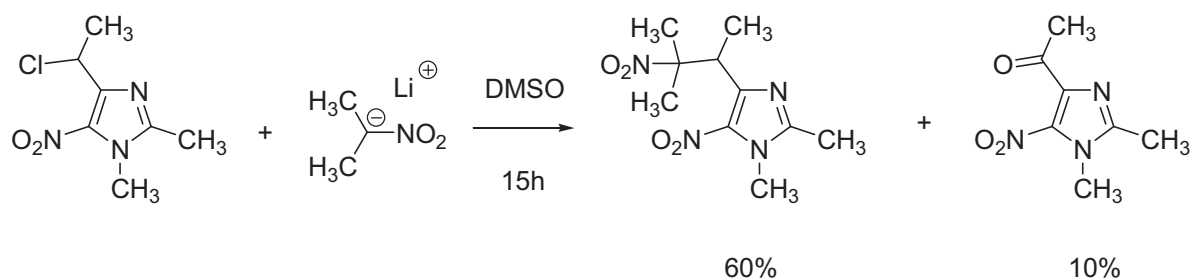
⁸⁹ Vanelle, P.; Maldonado, J.; Gasquet, M.; Delmas, F.; Timon-David, P.; Jentzer, O.; Crozet, M. P. *J. Pharm. Pharmacol.* **1991**, 43, 735.



Contrairement à la série benzylique où la position *méta* du nitro ne permettait pas au composé de réagir par mécanisme $S_{RN}1$ avec l'anion du 2-nitropropane, l'imidazole portant le groupement nitro en position 4 réagit avec ce même anion selon un mécanisme de substitution par transfert monoélectronique, dans des conditions de transfert de phase, avec un bon rendement.⁹⁰



Par ailleurs, la réaction $S_{RN}1$ sur un groupement chlorométhyle situé en position *ortho-like* du groupement nitro est également plus efficace en série imidazolique⁹¹ qu'en série benzylique.⁶⁷ En effet, la réaction $S_{RN}1$ du sel de lithium du 2-nitropropane avec le 4-(1-chloroéthyl)-1,2-diméthyl-5-nitro-1*H*-imidazole dans le DMSO conduit à 60% de rendement en produit de *C*-alkylation et 10% en produit de *O*-alkylation (cétone), alors qu'avec le chlorure d'*o*-nitrobenzyle, le rendement en *C*-alkylation n'est que de 46%.



Ce meilleur rendement en produit *C*-alkylé, peut en partie s'expliquer par un

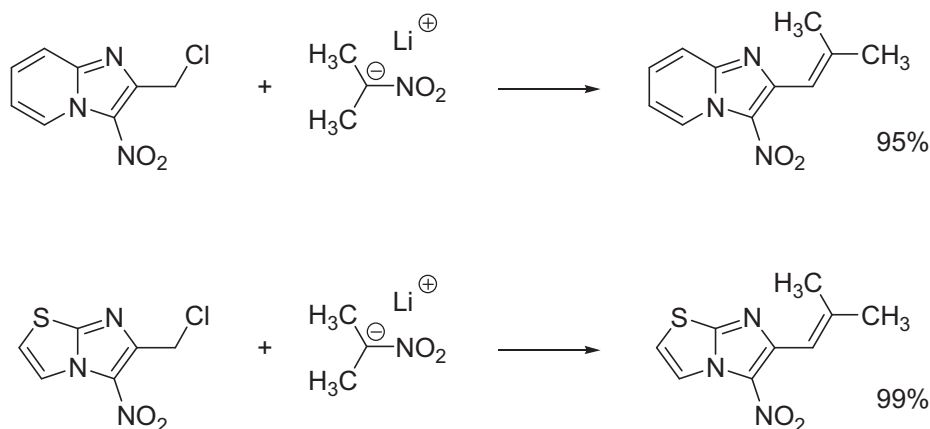
⁶⁷ Geske, D. H.; Ragle, J. L.; Bambenek, M. A.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 987.

⁹⁰ Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Maldonado, J. C. *R. Acad. Sci. Paris* **1988**, 306, 967.

⁹¹ Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Maldonado, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1269.

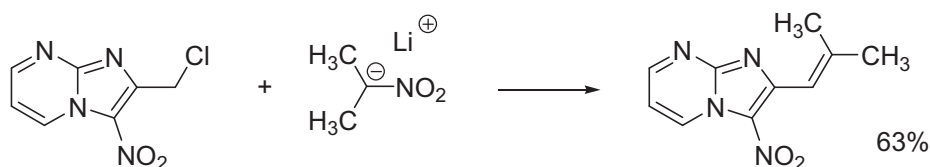
encombrement stérique du cycle pentagonal moindre par rapport au cycle hexagonal.

Le rendement en *C*-alkylation est encore meilleur en séries imidazo[1,2-*a*]pyridine⁹² et imidazo[2,1-*b*]thiazole,⁹³ où l'anion du 2-nitropropane réagit avec ces composés toujours nitrés en *ortho-like* du groupement chlorométhyle par un mécanisme S_{RN}1 avec respectivement 95% et 99% de rendement dans des conditions de transfert de phase.



Depuis les années 90, le concept de réaction par transfert monoélectronique a été étendu à de nombreux hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés, avec d'excellents rendements.

En série imidazo[1,2-*a*]pyrimidine,⁹⁴ seul le produit de *C*-alkylation est isolé avec un rendement de 63%.



D'autres hétérocycles azotés nitrés en "*ortho*" du chlorométhyle réagissent avec l'anion du 2-nitropropane par S_{RN}1, avec de bons rendements : la 2-chlorométhyl-6,8-diméthyl-1-nitroimidazo[1,2-*a*][1,8]naphtyridine donne le produit de *C*-alkylation et son dérivé

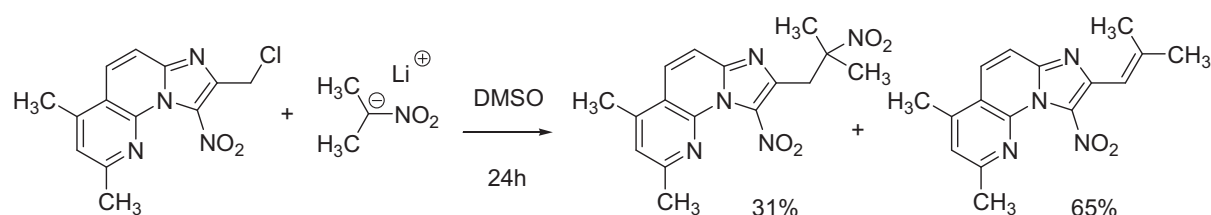
⁹² a) Vanelle, P.; Maldonado, J.; Madadi, N.; Gueiffier, A.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3013.

b) Vanelle, P.; Madadi, N.; Roubaud, C.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5173.

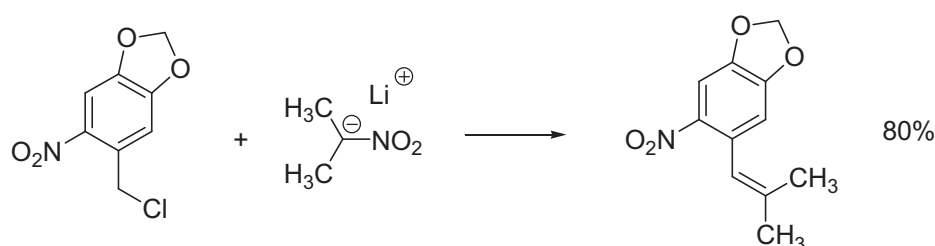
⁹³ Vanelle, P.; Madadi, N.; Maldonado, J.; Giraud, L.; Sabuco, J.-F.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1991**, 32, 2083.

⁹⁴ Roubaud, C.; Vanelle, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1995**, 50, 9643.

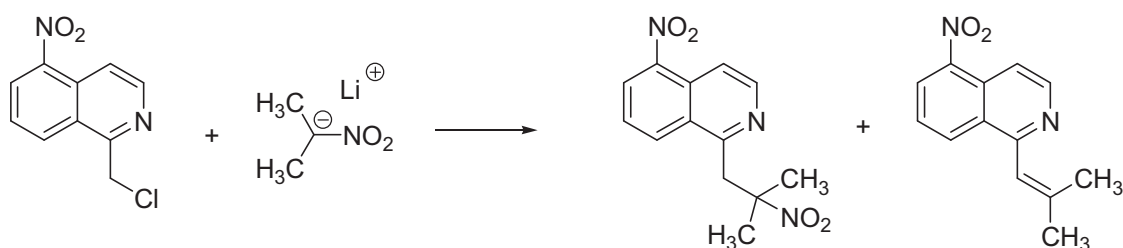
éthylénique avec un rendement de 96%, après 24 heures de réaction.⁹⁵



En série 6-nitrobenzo[1,3]dioxole, dans les conditions de Kornblum en utilisant 2 équivalents d'anion, le composé éthylénique est isolé avec 80% de rendement.⁹⁶



Des travaux en série isoquinoléine ont permis de décrire une réaction $S_{RN}1$ entre la 1-chlorométhyl-5-nitroisoquinoléine⁹⁷ et l'anion du 2-nitropropane :



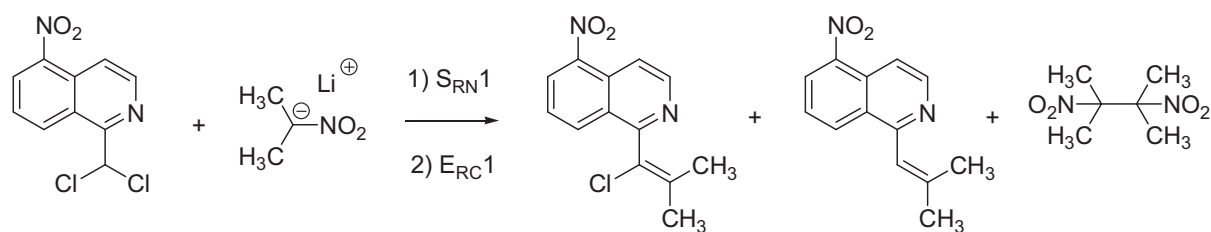
et de mettre en évidence en série hétérocyclique la première réaction $E_{RC}1$ (Elimination, Radical Chain, Unimolecular) avec la 1-dichlorométhyl-5-nitroisoquinoléine.⁹⁸

⁹⁵ a) Vanelle, P.; Ghezali, S.; Maldonado, J.; Chavignon, O.; Gueiffier, A.; Teulade, J. C.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1541. b) Vanelle, P.; Terme, T.; Crozet, M. P. *Recent Res. Dev. Organic Chem.* **2001**, *5*, 129.

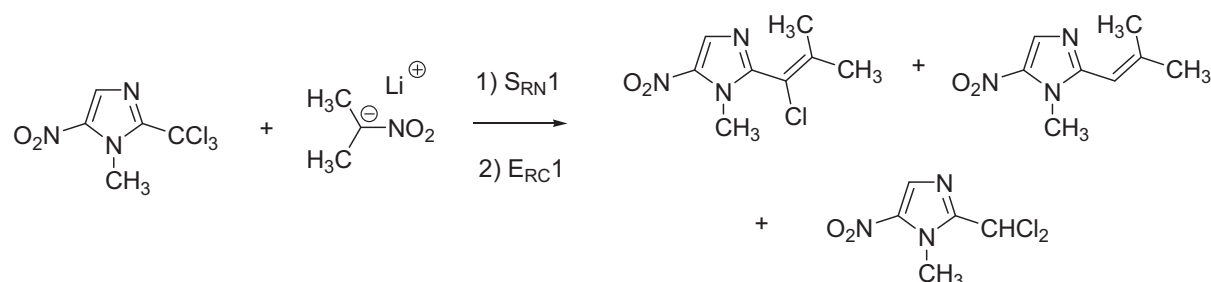
⁹⁶ Meuche-Albeny, J.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 989.

⁹⁷ a) Vanelle, P.; Rathelot, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Heterocycl. Commun.* **1994**, *1*, 41. b) Vanelle, P.; Rathelot, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1519.

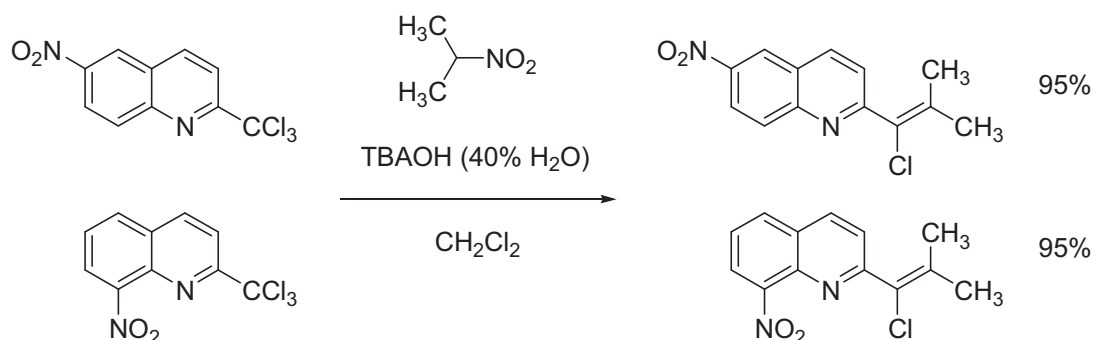
⁹⁸ Vanelle, P.; Rathelot, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8385.



Cette séquence de réactions $S_{RN}1$ et $E_{RC}1$ consécutives a été étendue en série imidazo[1,2-*a*]pyridine⁹⁹ et décrite pour la première fois en série 5-nitroimidazole¹⁰⁰ sur un agent trihalogéné : le 1-méthyl-5-nitro-2-trichlorométhyl-1*H*-imidazole.



Récemment, la séquence de réactions $S_{RN}1$ et $E_{RC}1$ a été étudiée en série 2-trichlorométhylquinoléine.¹⁰¹ Cette méthodologie a permis d'obtenir des dérivés de quinoléines fonctionnalisés par un groupement chlorovinyle disubstitué avec d'excellents rendements.



La réactivité, dans des réactions de transfert monoélectronique, d'hétérocycles soufrés a également été étudiée au sein du laboratoire. Le 2-chlorométhyl-5-nitrothiazole,¹⁰² le 4-chlorométhyl-7-nitro-2,1,3-benzothiadiazole¹⁰³ mais également un analogue de l' α,p -dinitro-

⁹⁹ Ghezali, S.; Vanelle, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 79.

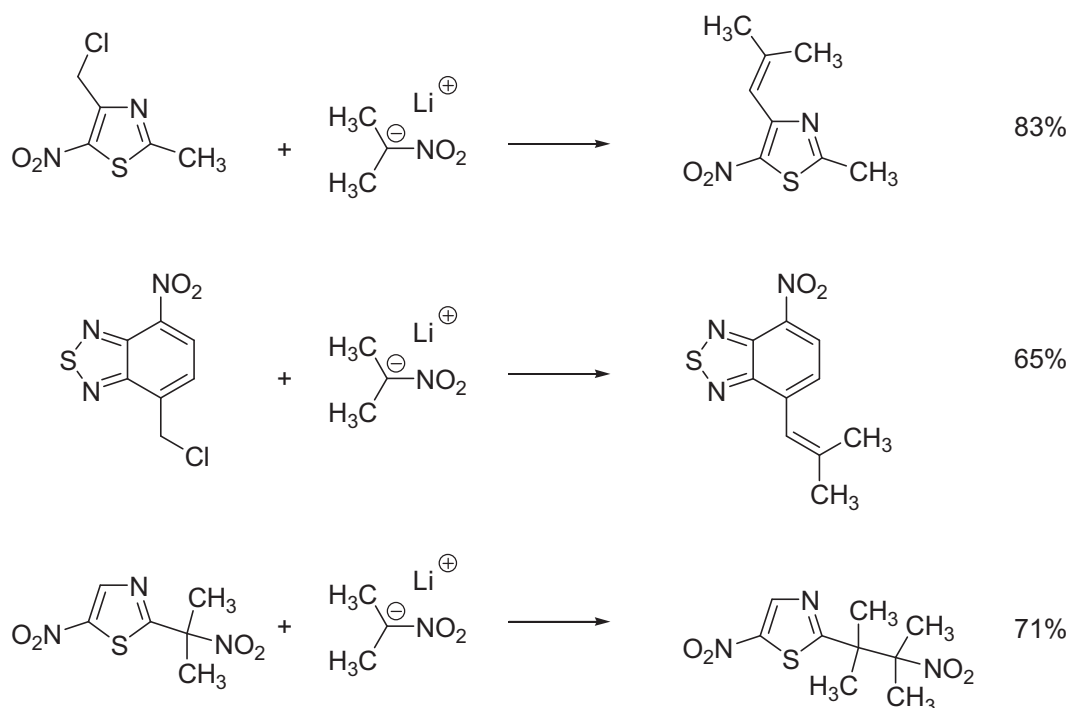
¹⁰⁰ Vanelle, P.; Benakli, K.; Giraud, L.; Crozet, M. P. *Synlett* **1999**, 801.

¹⁰¹ Verhaeghe, P.; Rathelot, P.; Rault, S.; Vanelle, P. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 891.

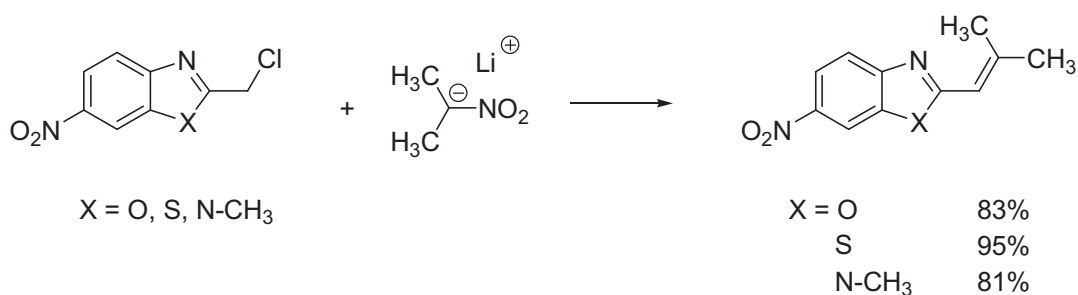
¹⁰² Gellis, A.; Vanelle, P.; Kaafarani, M.; Benakli, K.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5471.

¹⁰³ Vanelle, P.; Tremblais-Liégeois, C.; Meuche, J.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1997**, 45, 955.

cumène en série thiazolique¹⁰⁴ ont été alkylés par l'anion du 2-nitropropane avec de bons rendements.



Une réactivité $S_{RN}1$ a été récemment décrite sur des dérivés du benzothiazole, du benzoxazole et du benzimidazole conduisant dans les conditions de Kornblum avec 3 équivalents d'anion du 2-nitropropane, à de très bons rendements en C-alkylation.¹⁰⁵



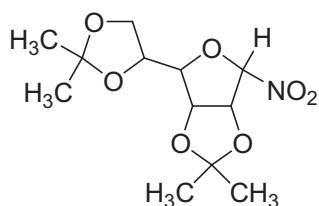
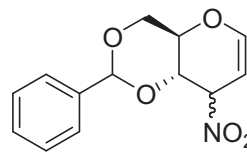
Des anions nitronates captodatifs ont également été étudiés avec des substrats hétérocycliques d'intérêt biologique, connus pour réagir par $S_{RN}1$ avec l'anion du 2-nitropropane. Ces anions sont formés à partir de nitrosucres issus du D-mannose et du D-glucose.¹⁰⁶

¹⁰⁴ Gellis, A.; Vanelle, P.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2085.

¹⁰⁵ a) Njoya, Y.; Boufatah, N.; Gellis, A.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2002**, 57, 1423.

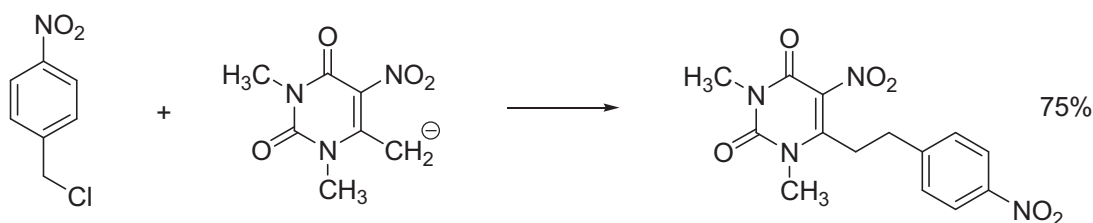
b) Njoya, Y.; Gellis, A.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Sulfur Lett.* **2003**, 26, 67.

¹⁰⁶ Vanelle, P.; Crozet, M. P. "in *Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*", Vanelle, P. Ed.; Research Signpost : Trivandrum, **2002**, p. 131.

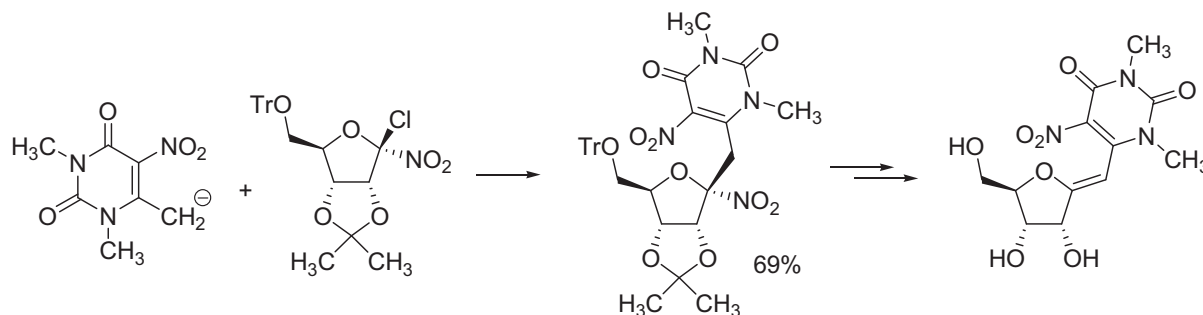
1-Déoxy-2,3:5,6-di-O-dipropylidène-1-nitro- α -D-mannofuranose

4,6-O-Benzylidène-3-déoxy-3-C-nitro-D-glutamal et D-allal

Dans le cadre de travaux sur la réactivité d'anions de bases pyrimidiniques en $S_{RN}1$, notre équipe a réalisé l'alkylation d'un anion nitronate comportant le squelette uracile par le chlorure de *p*-nitrobenzyle.¹⁰⁷



Ce type de réaction a été utilisé pour effectuer la synthèse d'un homo-C-nucléoside pouvant avoir des activités antivirales.

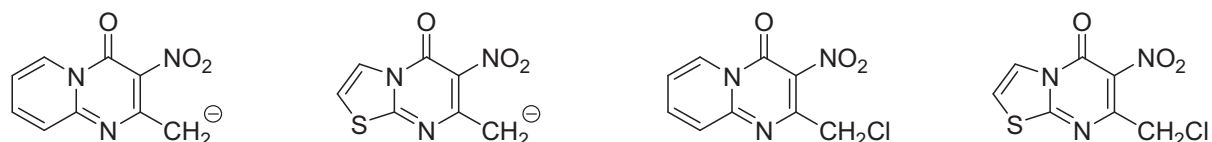


Ces travaux ont été étendus à d'autres systèmes hétérocycliques pour étudier la réactivité dans des réactions $S_{RN}1$ de nouveaux anions et de nouveaux agents alkylants réductibles¹⁰⁸ comme par exemple :

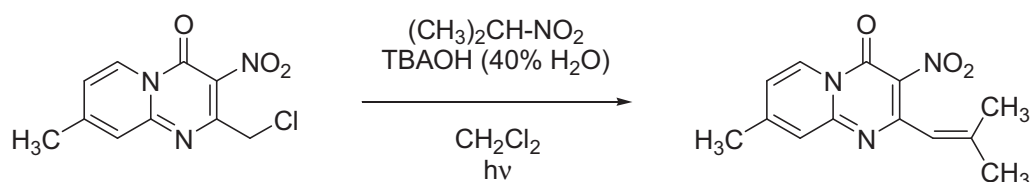
¹⁰⁷ a) Crozet, M. P.; Gellis, A.; Pasquier, C.; Vanelle, P.; Aune, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 525.

b) Crozet, M. D.; Gellis, A.; Kaafarani, M.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2001**, 55, 1271.

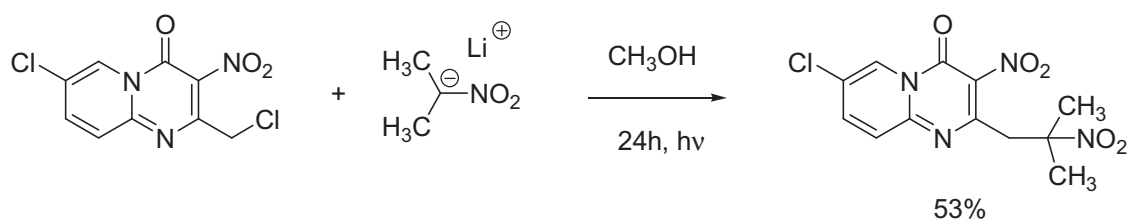
¹⁰⁸ Djekou, S.; Gellis, A.; El-Kashef, H.; Vanelle, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1225.



Des réactions de transfert monoélectronique effectuées sur le noyau 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one, dans des conditions de catalyse par transfert de phase avec du dichlorométhane, ont mené à 77% de rendement en produit *C*-alkylé.¹⁰⁹



Le produit de *C*-alkylation a également été isolé suite à la réaction entre le sel de lithium du 2-nitropropane et la 6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one dans le méthanol.¹¹⁰



Enfin la réactivité de différents agents alkylants réductibles nitrohétérocycliques avec des anions de nitroesters a été aussi introduite au laboratoire en vue de préparer de nouveaux nitroesters α,α -disubstitués par réaction $S_{RN}1$ ainsi que les aminoacides α,α -disubstitués correspondants.¹¹¹



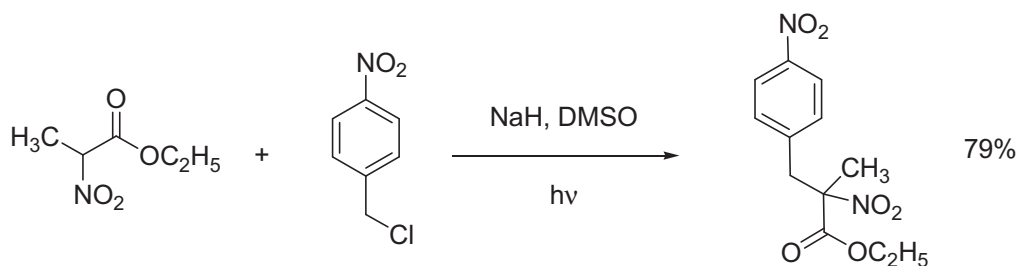
Une étude détaillée des conditions expérimentales a permis d'éviter la formation des

¹⁰⁹ Djekou, S.; Gellis, A.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2001**, 55, 535.

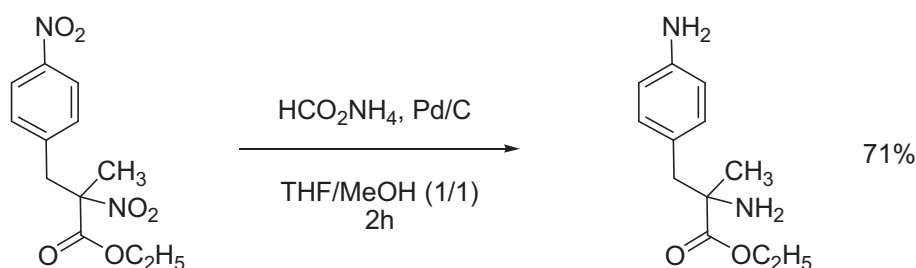
¹¹⁰ Castera-Ducros, C. *Thèse Doctorat en Sciences* Marseille, **2006**.

¹¹¹ Béraud, V.; Perfetti, P.; Pfister, C.; Kaafarani, M.; Vanelle, P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4923.

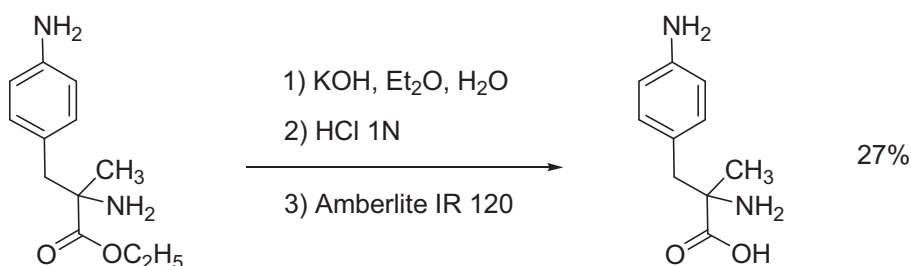
produits secondaires résultant de l'élimination d'acide nitreux. Par exemple, la réaction avec le chlorure de *p*-nitrobenzyle conduit au produit de *C*-alkylation avec un rendement de 79%.



Le nitroester est ensuite réduit en aminoester :

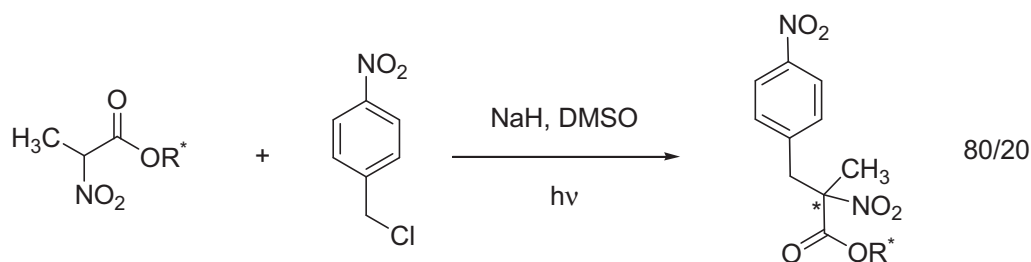


Après saponification et traitement sur une colonne échangeuse d'ions, l'acide α,α-disubstitué est préparé avec un rendement de 27%.



Par ailleurs, les premiers exemples de réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ sur un atome de carbone saturé diastéréosélectives ont été décrites en utilisant des anions de nitroesters portant une copule chirale et un rapport diastéréoisomérique de 80/20 a pu être obtenu.¹¹²

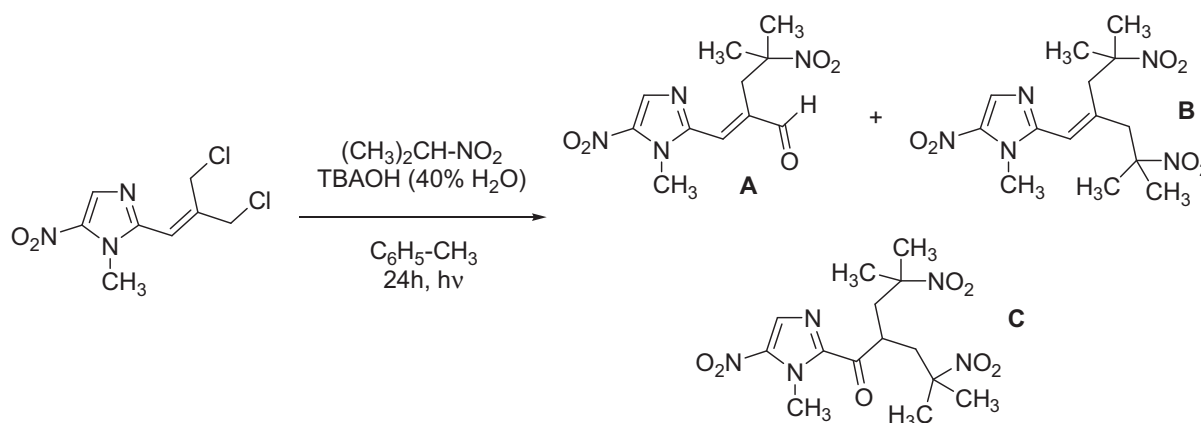
¹¹² Nougier, R.; Béraud, V.; Vanelle, P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5013.



IV. 4. 3. Réactions poly-S_{RN1}

Notre groupe s'est attaché à la préparation d'électrophiles bis-alkylants hétérocycliques et a étudié leur réactivité dans des réactions de C-alkylation avec l'anion du 2-nitropropane, ce qui a permis la description de réactions bis-S_{RN1} sur des atomes de carbone sp³ portant les nucléofuges en position allylique et à longue distance du groupement nitro.

Les résultats en série 5-nitroimidazole¹¹³ montrent que le composé bis-alkylant réagit avec l'anion du 2-nitropropane pour conduire à 3 produits :



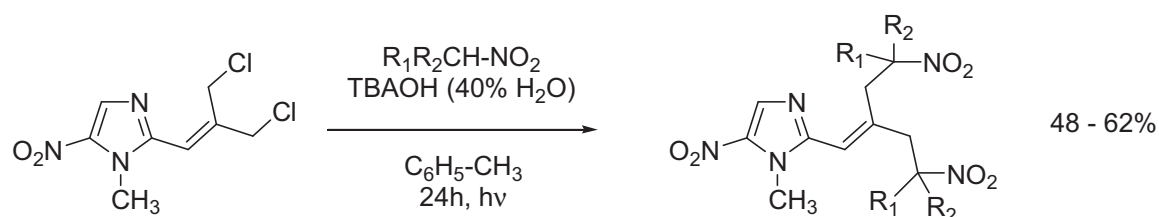
Si le produit de bis-C-alkylation **B** qui résulte d'un mécanisme bis-S_{RN1} était attendu, il n'en est pas de même du dérivé **A** qui provient à la fois d'une réaction de C- et O-alkylation et du dérivé **C** dont la formation pourrait s'expliquer par une réaction S_{RN1} suivie d'une S_{N2}' et d'une réaction de Michael.

En généralisant cette réaction bis-S_{RN1} décrite avec l'anion du 2-nitropropane à divers anions nitronates, seul le produit de bis-C-alkylation a été isolé.¹¹⁴ Ce résultat s'expliquerait

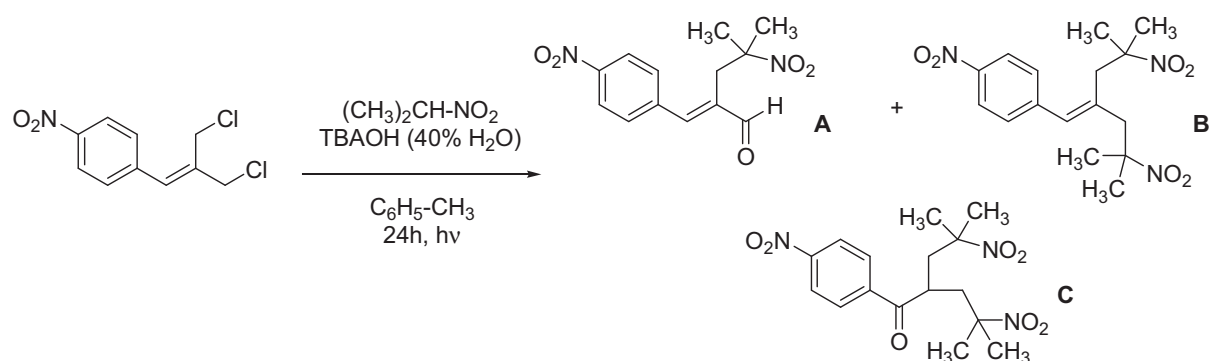
¹¹³ Vanelle, P.; Benakli, K.; Maldonado, J.; Roubaud, C.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1996**, 43, 731.

¹¹⁴ Vanelle, P.; Benakli, K.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1998**, 48, 181.

par une possible gêne stérique due à la présence du groupement méthyle sur l'azote en position 1 du noyau imidazole lors de l'attaque par des anions nitronates plus encombrés que l'anion du 2-nitropropane, gêne qui serait défavorable aux réactions ioniques compétitives (S_N2 et S_N2') et favoriserait le mécanisme $S_{RN}1$.



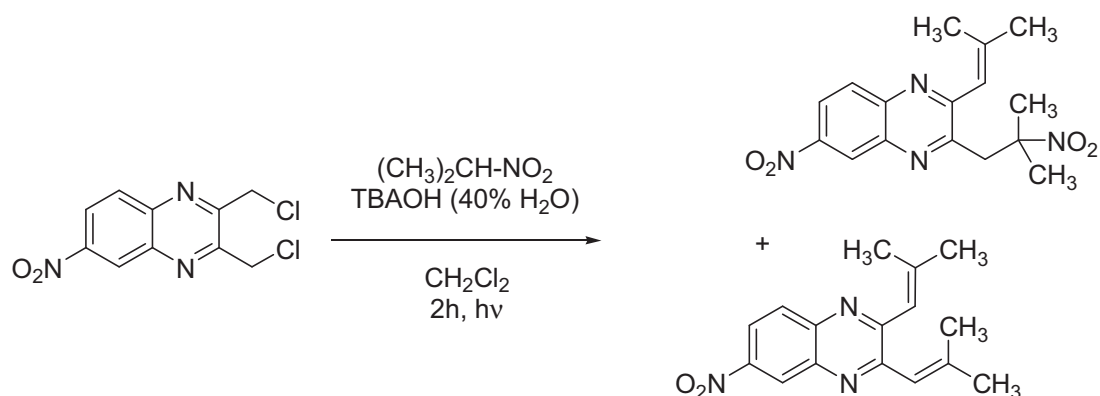
De même, la réaction bis- $S_{RN}1$ a été étendue en série *p*-nitrobenzylique avec des résultats similaires conduisant tant avec l'anion du 2-nitropropane qu'avec d'autres anions nitronates aux trois produits analogues à ceux décrits en série 5-nitroimidazole.¹¹⁵



La réaction bis- $S_{RN}1$ en série nitroquinoxaline dans les conditions de catalyse par transfert de phase conduit sélectivement à deux produits de *C*-alkylation : le mono et le bis-éliminé, avec de bons rendements.¹¹⁶

¹¹⁵ Benakli, K.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synth. Commun.* **2002**, 1859.

¹¹⁶ Benakli, K. *Thèse Doctorat en Sciences* Marseille, **1999**.

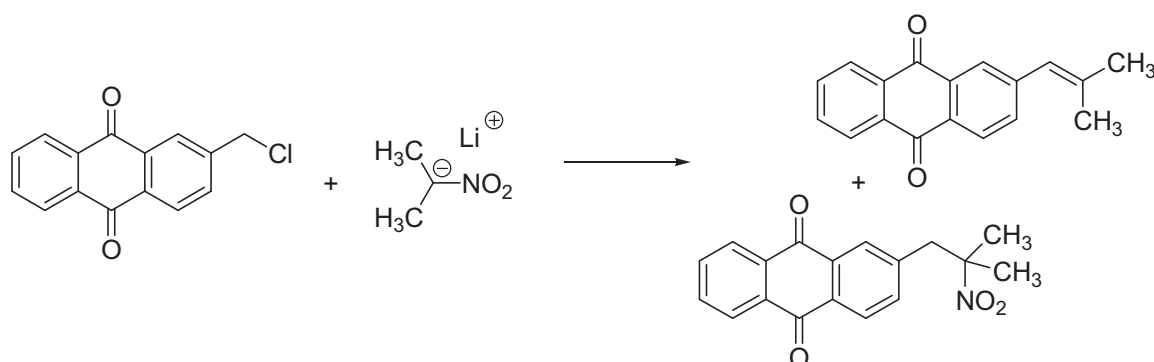


IV. 5. Réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ en série quinonique

Le groupement électroattracteur nitro est donc indispensable pour qu'une réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ ait lieu. Mais il en existe d'autres tout aussi efficaces. En effet, avec les dérivés nitrés, les composés quinoniques sont parmi les plus faciles à réduire par transfert monoélectronique. Les deux groupements carbonyle font office de très bons accepteurs d'électrons comme le groupement nitro.

IV. 5. 1. Historique et exemples de réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ en série quinonique

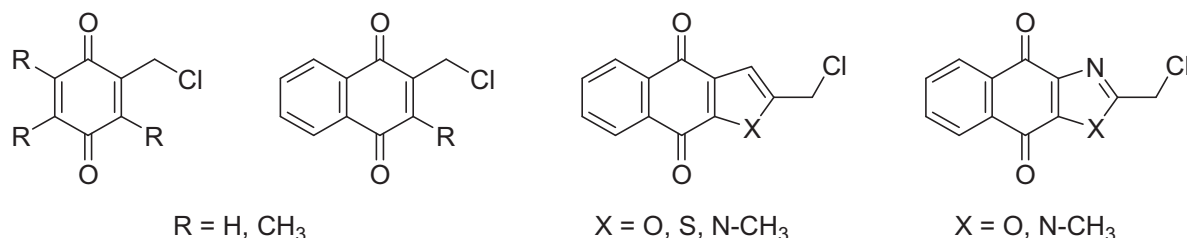
Le premier essai de réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ en série anthraquinonique a été réalisé par Crozet *et al.*¹¹⁷ sur la 2-chlorométhylantraquinone conduisant au produit de C-alkylation et au dérivé éthylénique.



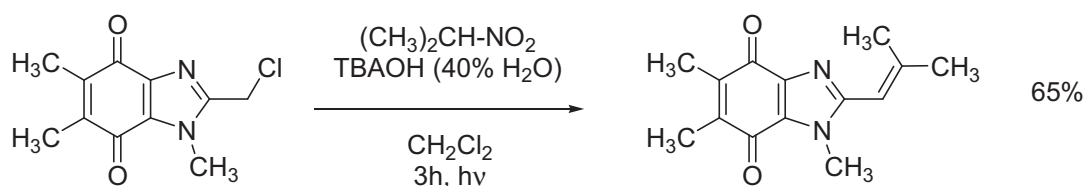
¹¹⁷ a) Crozet, M. P.; Jentzer, O.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5531.

b) Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Donini, S.; Maldonado, J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11253.

Depuis, de nombreuses études de réactivité par transfert monoélectronique ont été développées sur différents substrats quinoniques. Deux récentes revues retracent l'ensemble des ces travaux en série quinonique¹¹⁸ et quinone hétérocyclique.¹¹⁹



Des travaux en série benzimidazole-4,7-dione¹²⁰ ont permis de décrire une réaction $S_{RN}1$ entre la 2-chlorométhyl-1,5,6-triméthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,7-dione et l'anion du 2-nitropropane dans les conditions de transfert de phase de Norris dans le toluène pendant 3 heures conduisant à la 1,5,6-triméthyl-2-(2-méthyl-2-nitropropyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,7-dione avec 65% de rendement.



Notre équipe a ensuite montré que cette réaction était généralisable à divers anions nitronates cycliques et malonate (notamment le méthylmalonate de diéthyle).

IV. 5. 2. Réactions poly- $S_{RN}1$ en série quinonique

Ces dernières années, notre équipe a étendu cette réactivité par transfert monoélectronique à d'autres types de substrats quinoniques possédant deux ou plusieurs sites d'alkylation.

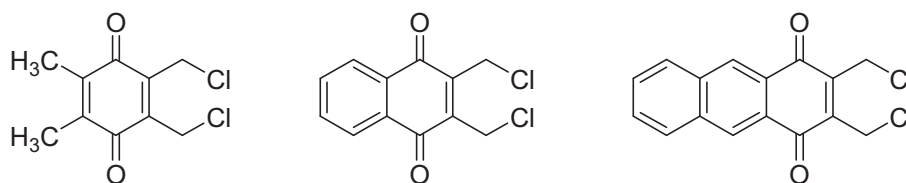
¹¹⁸ Vanelle, P.; Terme, T.; Giraud, L.; Crozet, M. P. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2000**, 4, 1.

¹¹⁹ Vanelle, P.; Terme, T.; Gellis, A.; Crozet, M. P. *Res. Adv. in Organic Chem.* **2000**, 1, 27.

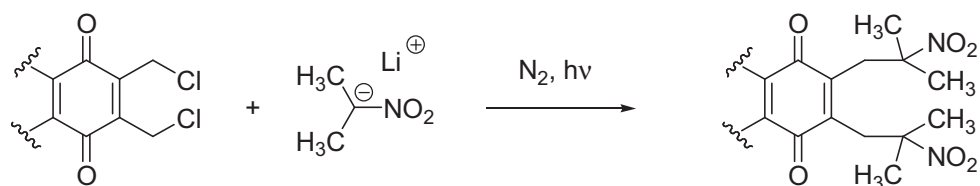
¹²⁰ Sebba Boufatah, N. *Thèse Doctorat en Sciences Marseille*, **2004**.

IV. 5. 2. 1. Réactions bis et tétrakis-S_{RN}1 en série quinonique

Dans un premier temps, notre équipe a réalisé la synthèse de trois nouveaux agents bis-alkylants benzo-, naphtho- et anthraquinoniques, et étudié leur réactivité.



Mis à réagir avec l'anion du 2-nitropropane dans des conditions favorables aux réactions de transfert monoélectronique (atmosphère inerte, catalyse photochimique), ces 2,3-bis(chlorométhyl)quinones ont conduit aux produits de bis-C-alkylation.¹²¹

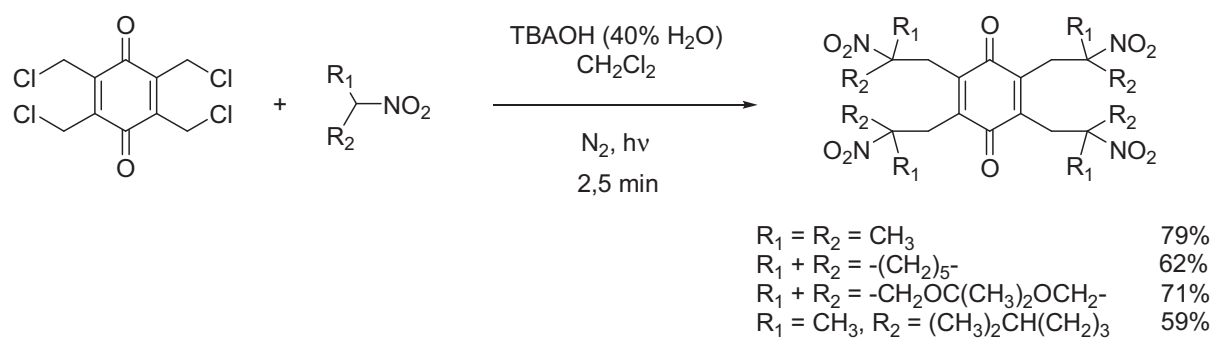


Afin de progresser dans la connaissance des réactions poly-S_{RN}1 en série quinonique, notre groupe s'est intéressé à la synthèse d'un agent tétrakis-alkylant : la 2,3,5,6-tétrakis(chlorométhyl)-1,4-benzoquinone, qui réagit suivant un mécanisme tétrakis-S_{RN}1 avec l'anion du 2-nitropropane pour conduire au composé tétrakis-C-alkylé correspondant.¹²²

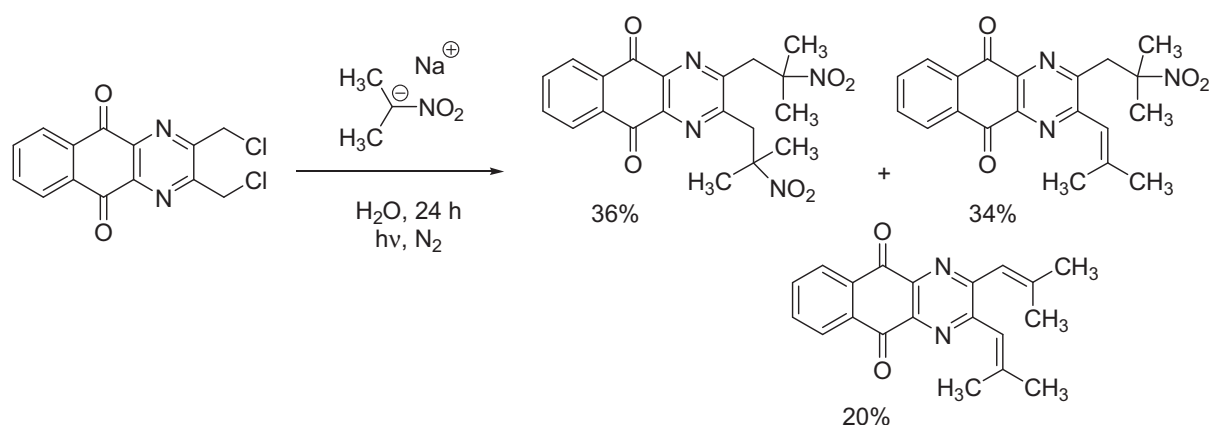
Cette réaction tétra-S_{RN}1 a été généralisée à d'autres nitroalcanes secondaires avec de bons rendements.

¹²¹ Terme, T.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3877.

¹²² Vanelle, P.; Terme, T.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6383.



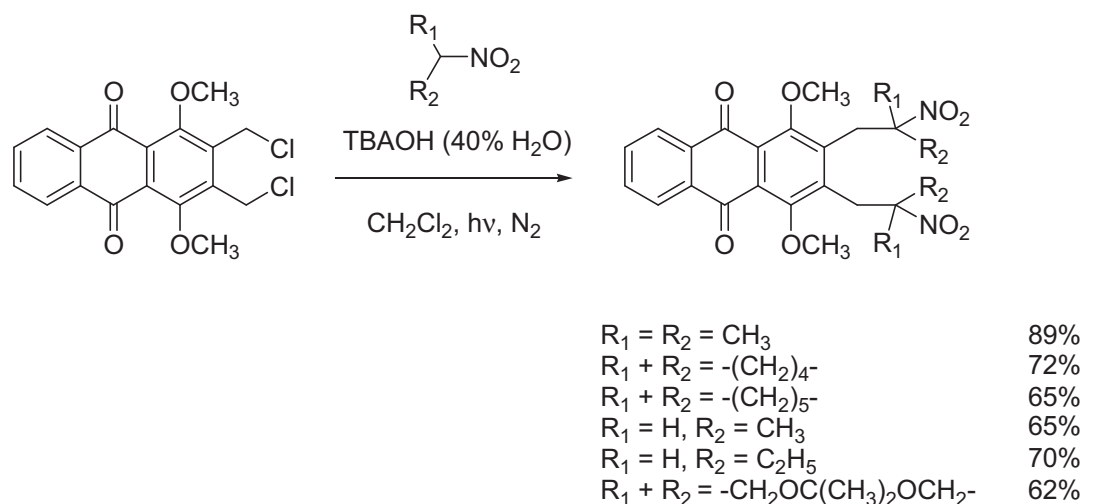
Par la suite, notre équipe¹²³ a utilisé la stratégie bis-S_{RN1} pour la synthèse de nouvelles benzo[g]quinoxaline-5,10-diones en faisant réagir la 2,3-bis(chlorométhyl)benzo[g]quinoxaline-5,10-dione avec divers anions nitronates (comme l'anion du 2-nitropropane) et malonates.



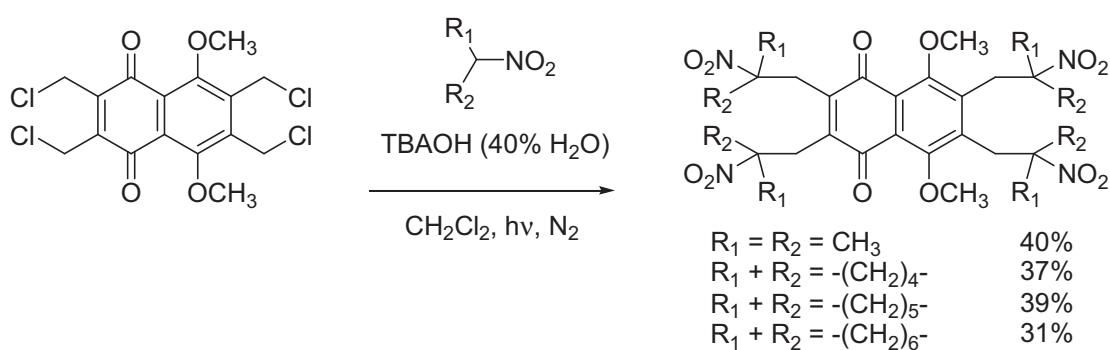
Des réactions de bis-S_{RN1} ont également été réalisées sur le noyau anthraquinone,¹²⁴ et plus précisément sur la 2,3-bis(chlorométhyl)-1,4-diméthoxyanthraquinone avec divers anions nitronates.

¹²³ Rémusat, V.; Terme, T.; Gellis, A.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 221.

¹²⁴ Béziane, A.; Terme, T.; Vanelle, P. *Molecules* **2005**, *10*, 289.



Dernièrement, une réactivité tétrakis- $\text{S}_{\text{RN}}1$ a été décrite en série naphtoquinonique,¹²⁵ cette méthodologie permettant l'accès à de nouveaux produits C-alkylés hautement fonctionnalisés dans des conditions de transfert de phase.



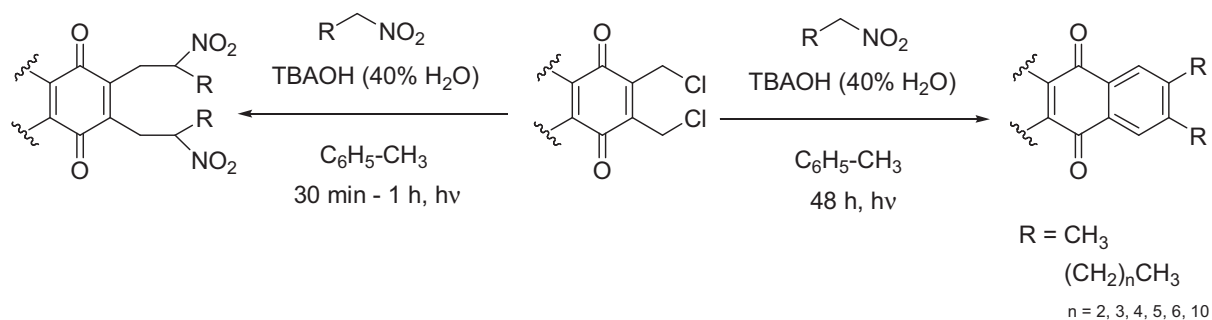
IV. 5. 2. 2. Réactions d'annellation en série quinonique

En étudiant la réactivité des composés bis-chlorométhylés quinoniques avec des anions nitronates primaires, notre groupe a constaté que les produits de bis-C-alkylation pouvaient évoluer par électrocyclisation, vers des dialkylquinones possédant un cycle supplémentaire.^{126,127}

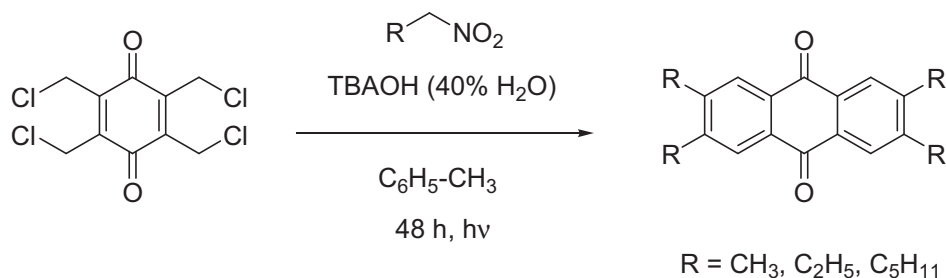
¹²⁵ Béziante, A.; Khoumeri, O.; Terme, T.; Vanelle, P. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 38.

¹²⁶ Terme, T.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Actual. Chim. Thér.* **2001**, 27, 113.

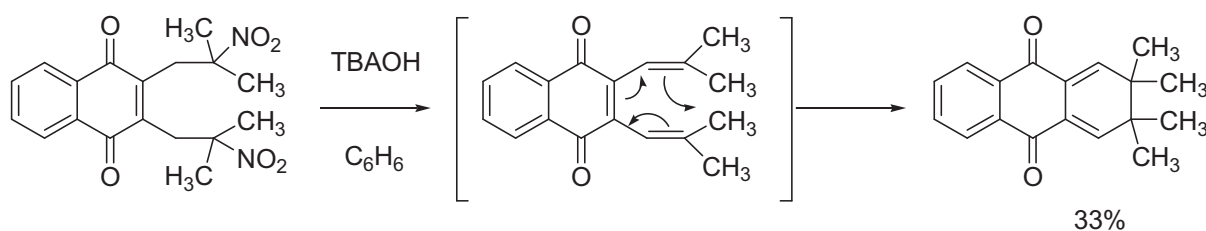
¹²⁷ Terme, T.; Crozet, M. P.; Giraud, L.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1097.



Cette réaction d'électrocyclisation a été décrite avec succès avec la tétrakis-(chlorométhyl)benzoquinone où après une tétrakis- $\text{S}_{\text{RN}}1$, une double réaction d'annellation conduit à des anthraquinones tétrasubstituées.¹²²



Il est à noter que cette réaction d'annellation a également été observée lors de la réaction d'élimination d'acide nitreux sur la naphthoquinone bis-C-alkylée : après élimination d'acide nitreux par un excès de base, le produit éthylénique subit une électrocyclisation avec formation d'un cycle supplémentaire.¹²⁸



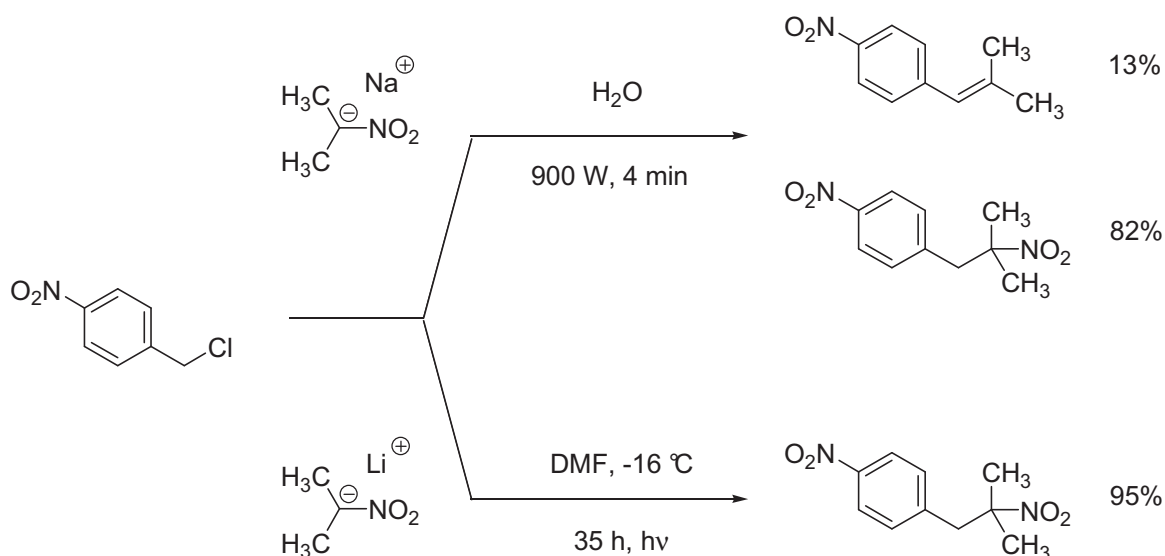
IV. 6. Récents développements en réactivité $\text{S}_{\text{RN}}1$

IV. 6. 1. Utilisation des micro-ondes pour les réactions de transfert monoélectronique

¹²² Vanelle, P.; Terme, T.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6383.

¹²⁸ Vanelle, P.; Donini, S.; Terme, T.; Maldonado, J.; Roubaud, C.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3323.

C'est en 1999 que le premier exemple de réaction de substitution par transfert monoélectronique sous irradiation micro-ondes a été décrit entre le chlorure de *p*-nitrobenzyle et l'anion du 2-nitropropane.¹²⁹ Cette technologie a permis l'obtention non seulement du composé *C*-alkylé, mais aussi du produit éliminé, avec un temps de réaction considérablement réduit, passant de 35 heures à 4 minutes.

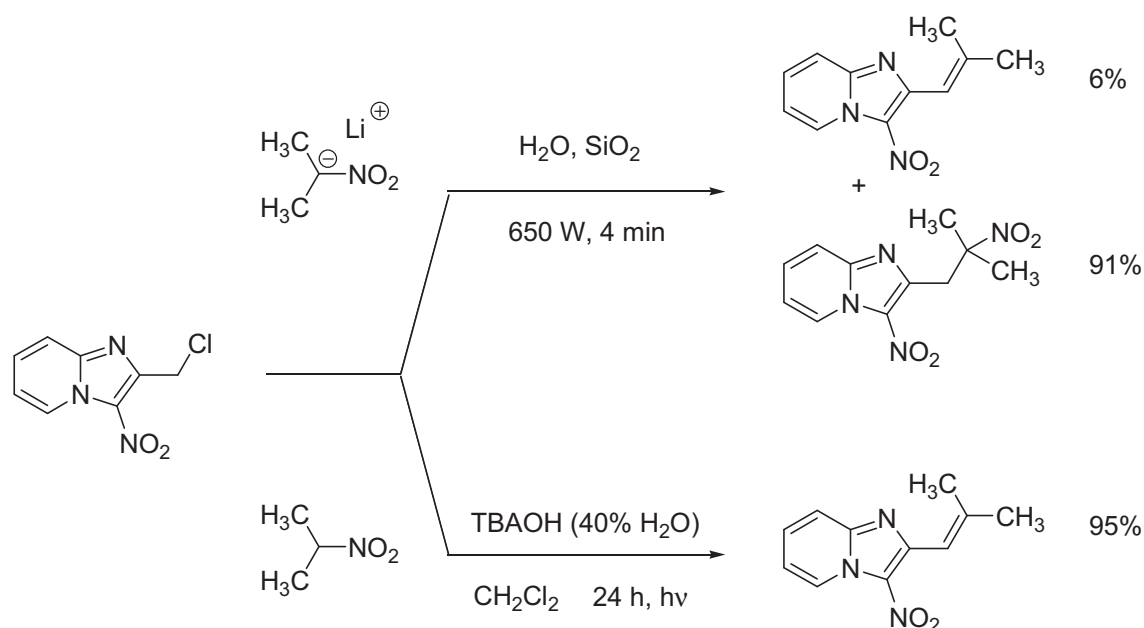


Suite à ce résultat, plusieurs essais de réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ sous irradiation micro-ondes ont été réalisés sur différents hétérocycles afin de les comparer aux modes opératoires conventionnels (catalyse par transfert de phase, conditions de Kornblum...).

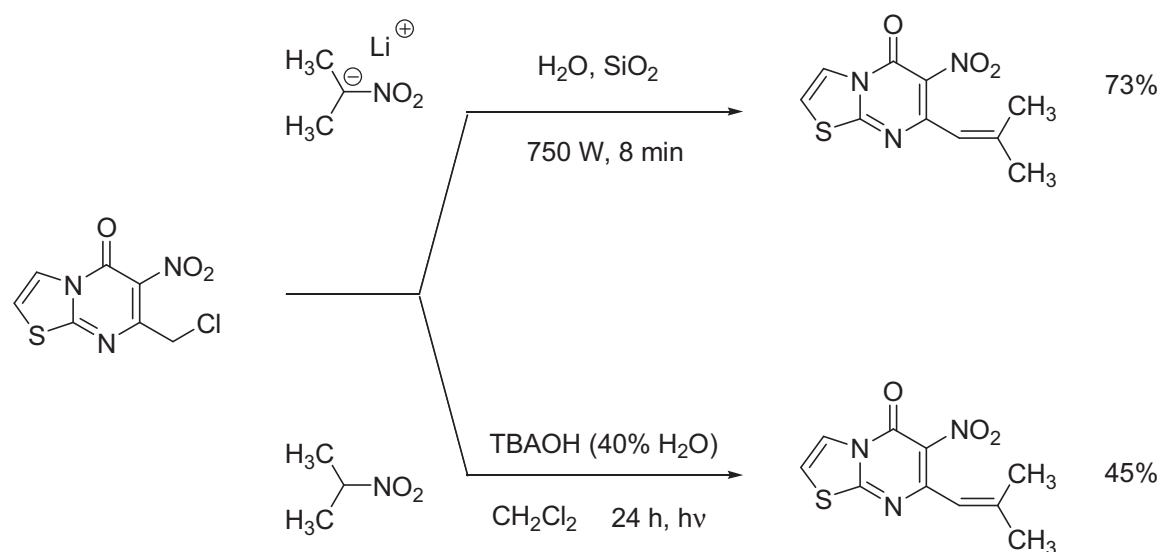
En série imidazo[1,2-*a*]pyridine, outre la réduction du temps de réaction, l'utilisation de cette technique permet d'isoler le produit de *C*-alkylation non éliminé, qui n'était pas obtenu par voie classique.¹³⁰

¹²⁹ Vanelle, P.; Gellis, A.; Kaafarani, M.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4343.

¹³⁰ Gellis, A.; Djekou, S.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Actual. Chim. Théor.* **2000**, 26, 259.



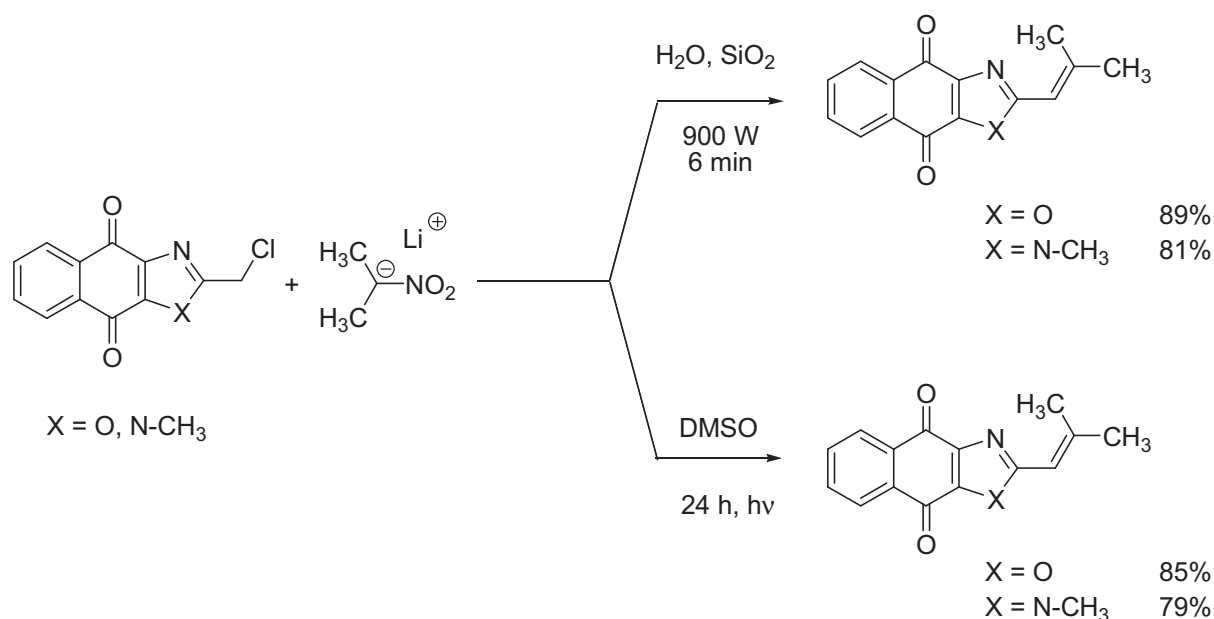
En série thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one, l'utilisation des micro-ondes a permis d'améliorer considérablement les rendements en composé éthylénique.¹³¹



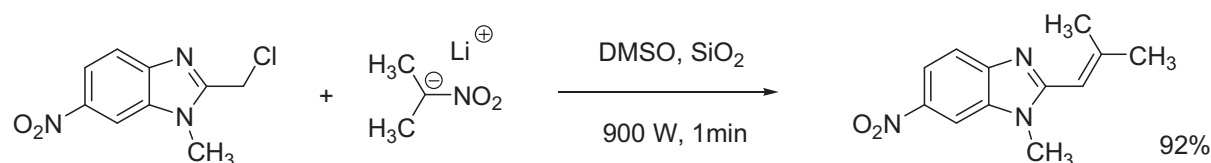
En série quinonique, des études comparatives ont été menées sur la 2-chlorométhylnapht[2,3-*d*]oxazole-4,9-dione et sur la 2-chlorométhyl-1-méthyl-1*H*-napht[2,3-*d*]imidazole-4,9-dione. L'irradiation micro-ondes comme précédemment, accélère la réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ faisant passer le temps de réaction de 24 heures par voie classique à 6 minutes.¹³²

¹³¹ Gellis, A.; Njoya, Y.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1257.

¹³² Rathelot, P.; Njoya, Y.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2000**, 53, 1075.



En série benzimidazole,¹³³ l'utilisation de la technologie micro-ondes a permis l'obtention avec succès du produit de C-alkylation entre la 2-chlorométhyl-1-méthyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazole avec un meilleur rendement et un temps de réaction considérablement réduit par rapport aux conditions de Kornblum.



Cette réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ a également été généralisée à divers anions nitronates cycliques.

D'autres réactions sous irradiation micro-ondes ont été réalisées en série nitro-hétérocyclique au sein de notre laboratoire et sont décrites dans une récente revue.¹³⁴

En conclusion, la technologie micro-ondes permet de réaliser des réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ avec un temps de réaction relativement court (généralement inférieur à 10 minutes). Les conditions opératoires sont, de plus, simplifiées : ces réactions utilisent souvent de l'eau comme solvant en présence de silice, avec des traitements de manipulation plus facile caractérisant ainsi une chimie dite plus « propre » ou « chimie verte ».

¹³³ Njoya, Y.; Boufatah, N.; Gellis, A.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2002**, 57, 1423.

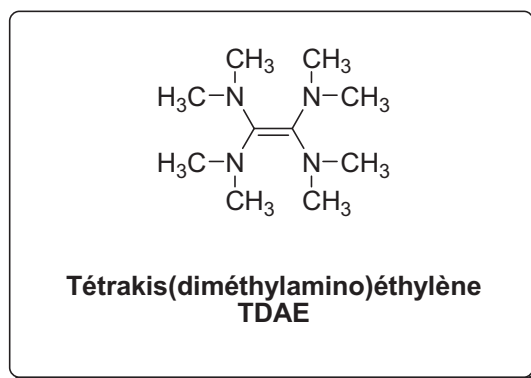
¹³⁴ Gellis, A.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. "in *Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*" Vanelle, P. Ed., Research Signpost : Trivandrum, **2002**, p. 113.

Cependant, afin d'obtenir les meilleurs rendements en C-alkylation, il est nécessaire de définir certains paramètres comme la puissance, le temps d'exposition aux micro-ondes, la nature du support solide et/ou du solvant utilisé.

IV. 6. 2. Utilisation du TDAE pour les réactions de transfert monoélectronique

IV. 6. 2. 1. Données structurales et physicochimiques

Le TDAE, tétrakis(diméthylamino)éthylène, synthétisé par Pruett¹³⁵ en 1950 appartient à la classe des tétraaminoéthylènes. Ces oléfines, très enrichies en électrons par la présence des quatre fonctions amines, possèdent des propriétés physicochimiques très spécifiques, à l'image de leur pouvoir réducteur. Elles peuvent aussi être utilisées comme puissants nucléophiles, comme bases capables de donner des électrons π , ou encore comme agents de réduction.¹³⁶



L'étude systématique des propriétés des tétraaminoéthylènes débute dans les années 60 lors de la découverte par Wanzlick¹³⁷ d'un autre membre de cette famille, le 1,1',3,3'-tétraphényl-2,2'-biimidazolidinydilène, possédant des propriétés analogues.

Le TDAE présente 2 étapes réversibles d'oxydation monoélectronique à -0,78 V et -0,61 V vs SCE dans l'acétonitrile (potentiel standard normal : E^0),^{138,139} correspondant au radical cation TDAE^{•+} et au dication TDAE²⁺.

¹³⁵ Pruett, R. L.; Barr, K. E.; Bahner, C. T.; Gibson, J. D.; Lafferty, R. H. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3646.

¹³⁶ Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 754.

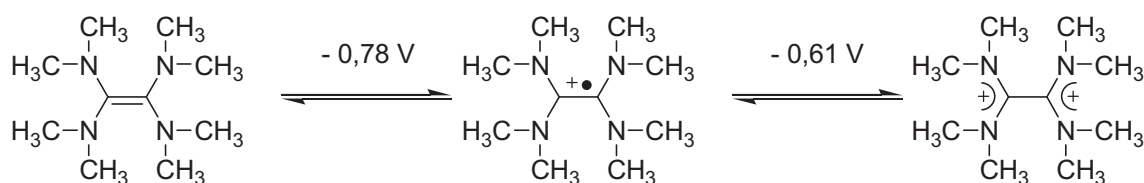
¹³⁷ Wanzlick, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 75.

¹³⁸ Burkholder, C.; Dolbier, W. R. Jr.; Médebielle, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5385.

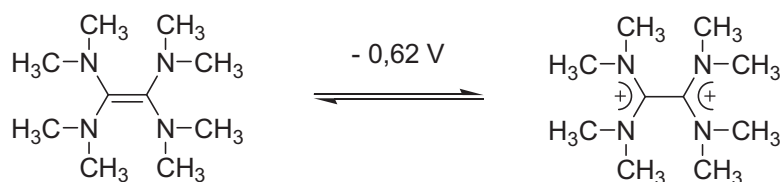
¹³⁹ Foxman, B. M.; Guarrera, D.; Miller, J. S.; Calabrese, J. C.; Reis, A. H. Jr. *Mater. Chem.* **1996**, 6, 1627.

Dans le diméthylformamide, une seule étape biélectronique d'oxydation est observée à $-0,62 \text{ V vs SCE}$,^{138,140} le voltampérogramme ne montrant qu'une seule vague d'oxydation.

Potentiel de réduction dans l'acétonitrile



Potentiel de réduction dans le DMF



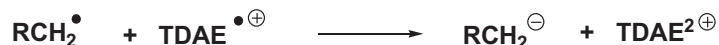
IV. 6. 2. 2. Réactivité du TDAE

Le tétrakis(diméthylamino)éthylène est un donneur d'électrons pouvant activer des liaisons Carbone-Halogène, pour conduire à la formation d'un radical électrophile et d'un anion nucléophile stables. En effet, à partir d'un dérivé halogéné RCH_2X et en présence de TDAE à -20°C dans le DMF, il se forme un complexe de transfert de charge (CTC) de couleur rouge foncée entre le TDAE et le dérivé halogéné.

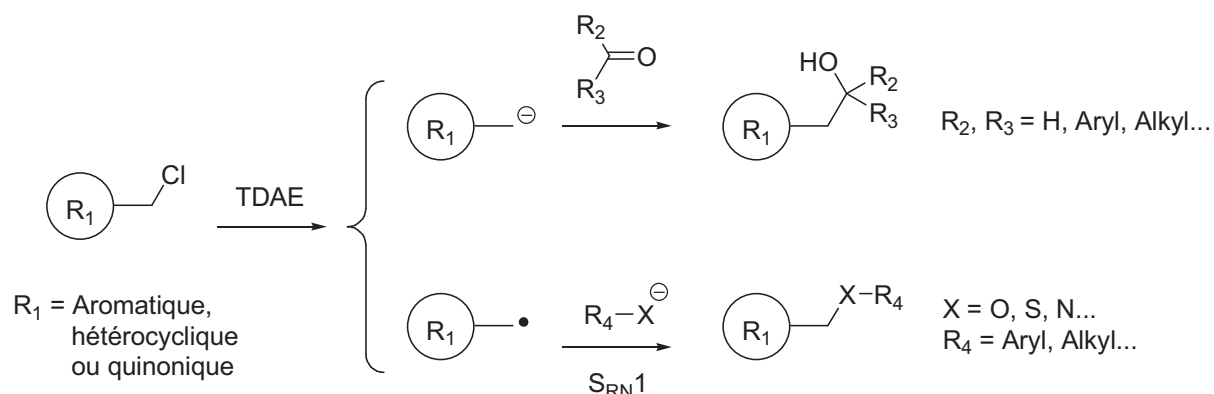
A température ambiante, ce complexe de transfert de charge se décompose en radical $\text{RCH}_2^\bullet$ avec libération d'anion halogénure et formation du radical cation $\text{TDAE}^{\bullet+}$. Le radical $\text{RCH}_2^\bullet$ pourra évoluer vers la formation d'un anion RCH_2^- , *via* un deuxième transfert monoélectronique à partir du TDAE ou du radical cation $\text{TDAE}^{\bullet+}$.¹³⁸

¹³⁸ Burkholder, C.; Dolbier, W. R. Jr.; Médebielle, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5385.

¹⁴⁰ Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 148.



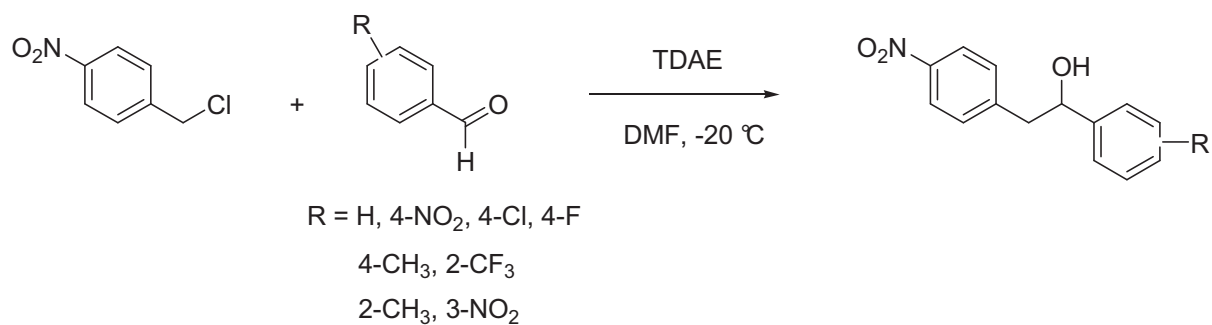
L'utilisation du TDAE en présence d'un dérivé halogéné permet donc la formation *in situ* de deux espèces, un radical électrophile et un anion nucléophile, tous deux stables, à l'origine d'une double réactivité. En effet, l'anion nucléophile pourra réagir avec divers électrophiles, à l'image des dérivés carbonylés, selon un mécanisme d'addition nucléophile, pour former les dérivés hydroxylés correspondants. Le radical électrophile pourra, quant à lui, être piégé par un nucléophile introduit dans le milieu réactionnel, selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{RN}}1$.



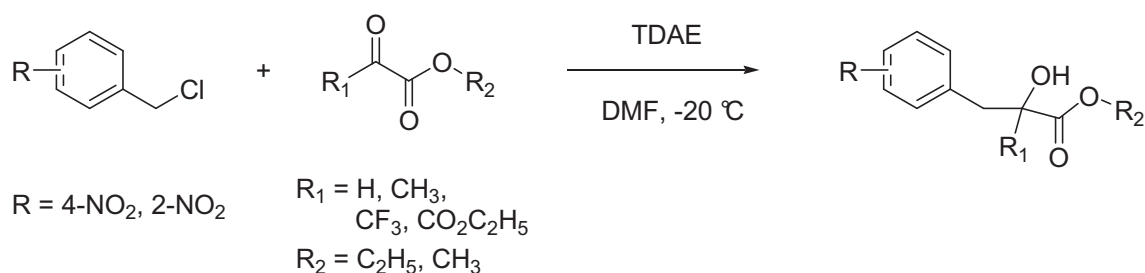
IV. 6. 2. 3. Utilisation de la méthodologie TDAE en série aromatique

Notre équipe a synthétisé de nouveaux analogues du chlorambucil¹⁴¹ par réaction entre le chlorure de *p*-nitrobenzyle et divers aldéhydes en utilisant le TDAE comme activateur de la liaison Carbone-Halogène.

¹⁴¹ Giuglio-Tonolo, G.; Terme, T.; Médebielle, M.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6433.



Avec d'excellents rendements compris entre 60 et 80%, de nouveaux esters dérivés du 2-hydroxypropionate d'éthyle ont été également préparés par notre groupe de recherche à partir de chlorures de nitrobenzyle et de différents esters α -carbonylés en présence de TDAE.¹⁴²

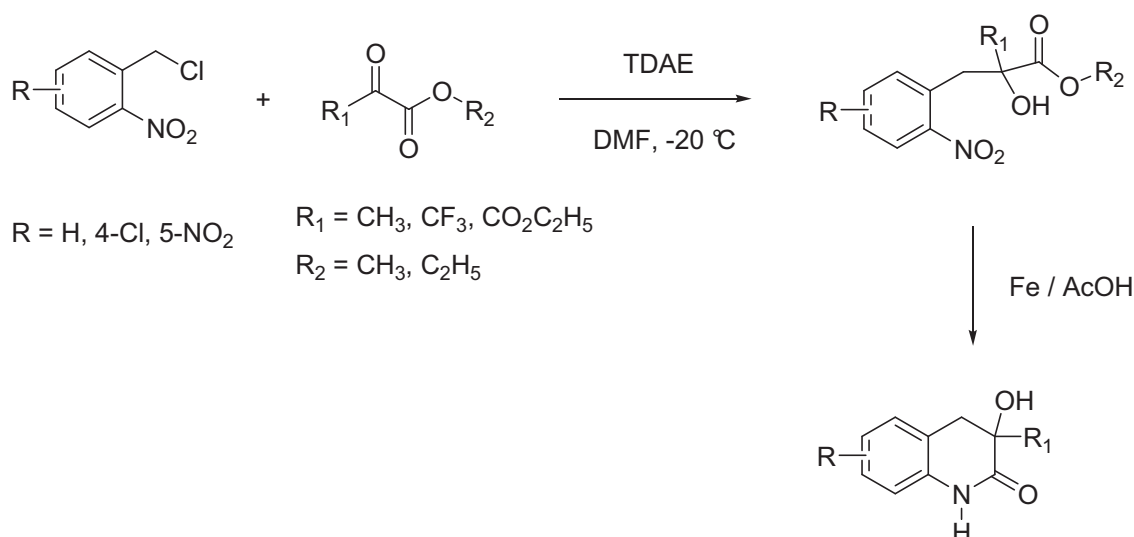


Cette méthodologie a permis récemment à notre laboratoire la synthèse en deux étapes de nouveaux dérivés de type 1*H*-quinolin-2-ones à potentialités pharmacologiques.

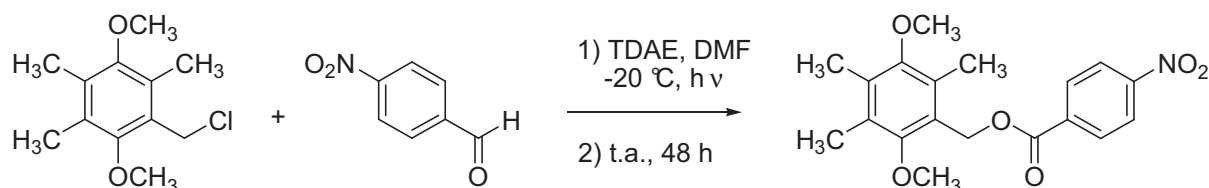
La première étape faisant intervenir un chlorure de nitrobenzyle en présence d' α -céto-ester et de TDAE, conduit à des α -hydroxy-esters qui après réduction et cyclisation donnent les 3,4-dihydroquinolin-2-ones avec de bons rendements.¹⁴³

¹⁴² Giuglio-Tonolo, G.; Terme, T.; Médebielle, M.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5121.

¹⁴³ Giuglio-Tonolo, G.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synlett* **2005**, 2, 251.

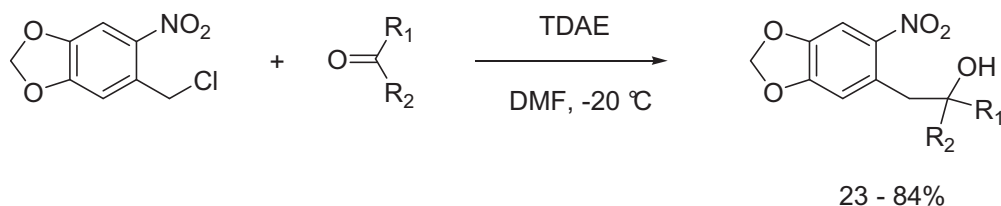


Cette méthodologie a également conduit à de nouveaux benzoates de benzyle à partir du 1-chlorométhyl-2,5-diméthoxy-3,4,6-triméthylbenzène et des aldéhydes aromatiques.¹⁴⁴ Ce dernier résultat met en évidence une réactivité particulière du TDAE sous forme d'un transfert d'électron photoinduit entre le TDAE et le 4-nitrobenzaldéhyde par exemple.



IV. 6. 2. 4. Utilisation de la méthodologie TDAE en série hétérocyclique

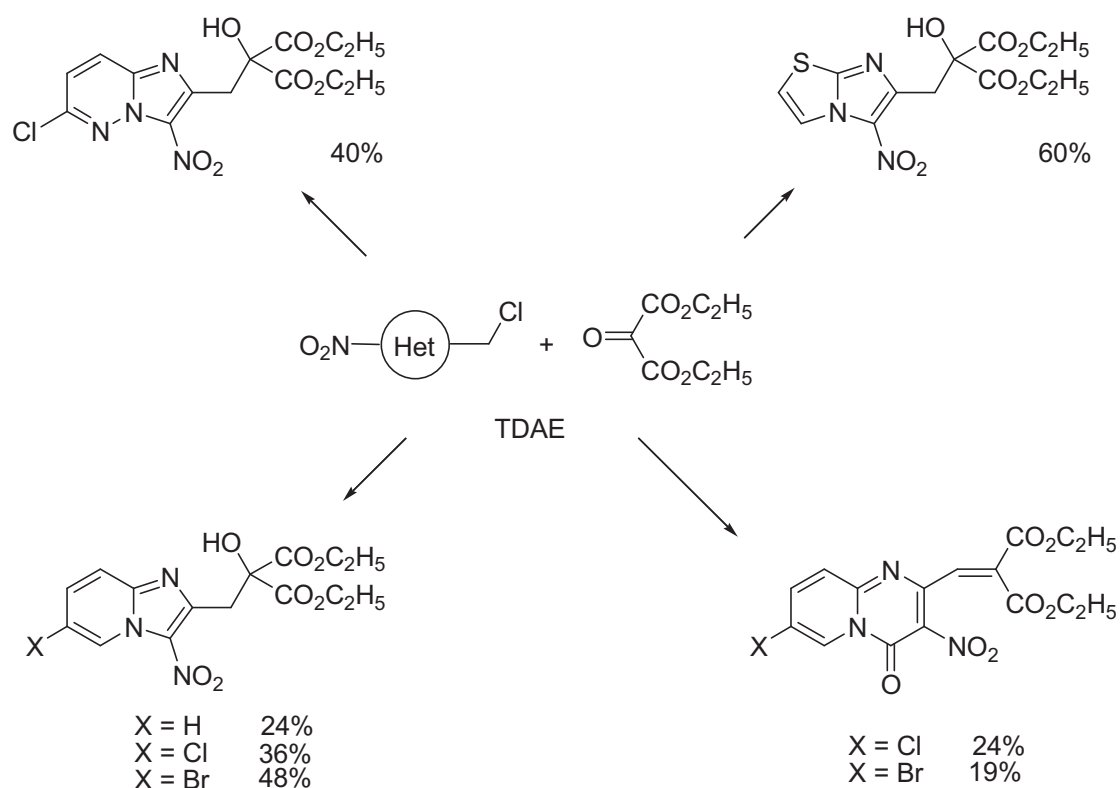
Des réactions entre le 5-chlorométhyl-6-nitrobenzo[1,3]dioxole et divers dérivés carbonylés (pyruvates, aldéhydes et cétones aromatiques) en présence de TDAE, ont permis la synthèse d'alcools diaryles, d' α -hydroxy-esters et de dérivés α -hydroxy-lactames avec de bons rendements.¹⁴⁵



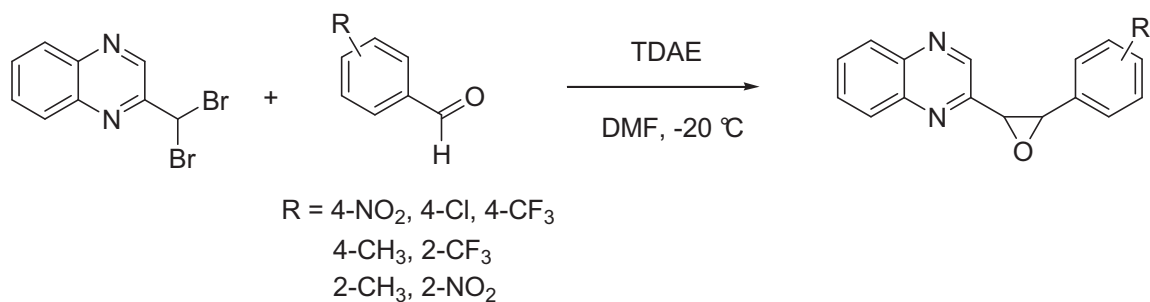
¹⁴⁴ Amiri-Attou, O.; Terme, T.; Médebielle, M.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1016.

¹⁴⁵ Amiri-Attou, O.; Terme, T.; Vanelle, P. *Molecules* **2005**, 10, 545.

Cette méthodologie a pu être étendue à divers hétérocycles, en particulier dans le cadre de réactions avec le cétomalonate de diéthyle.¹⁴⁶



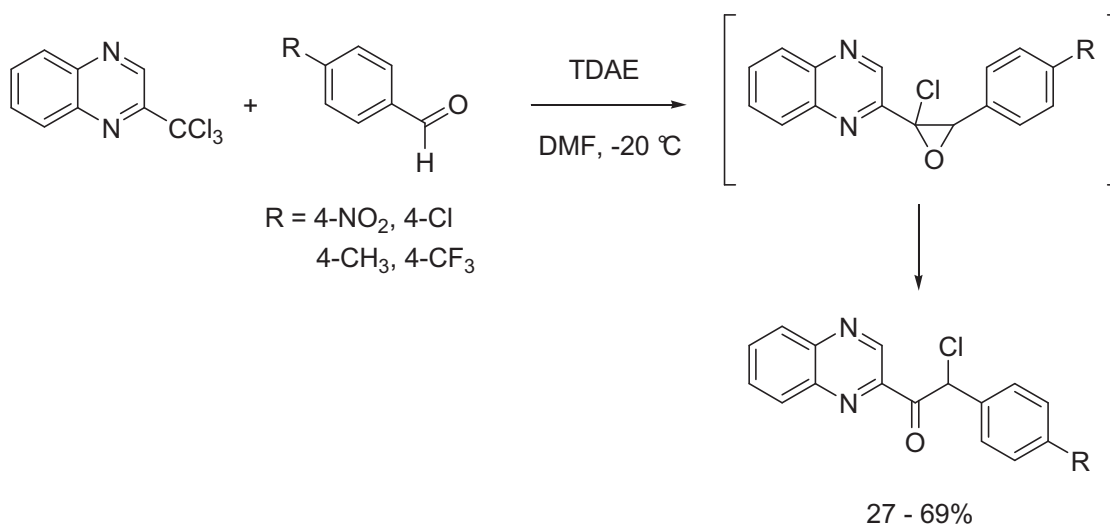
Notre équipe de recherche a décrit la synthèse par réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ en présence de TDAE, de dérivés oxiranes à partir de la 2,2-dibromométhylquinoxaline avec différents aldéhydes aromatiques.¹⁴⁷



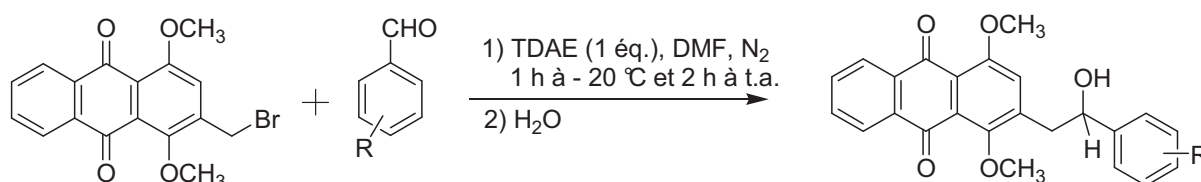
¹⁴⁶ Montana, M.; Crozet, M. D.; Castera-Ducros, C.; Terme, T.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2008**, 75, 925.

¹⁴⁷ Montana, M.; Terme, T.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8373.

Cet hétérocycle a conduit à d'autres résultats intéressants et particulièrement, son analogue trichlorométhylé en position 2.¹⁴⁸ En effet, la réaction de la 2-trichlorométhyl-quinazoline avec des dérivés du benzaldéhyde en présence de TDAE donne des α -chloro-cétones, selon un mécanisme original faisant intervenir une structure de type chloroépoxyde.



Enfin, notre groupe de recherche développe actuellement la méthodologie TDAE en série quinonique. Des travaux ont été réalisés en série anthraquinonique¹⁴⁹ afin d'obtenir des structures proches des anthracyclines connues pour leurs activités anti-tumorales.



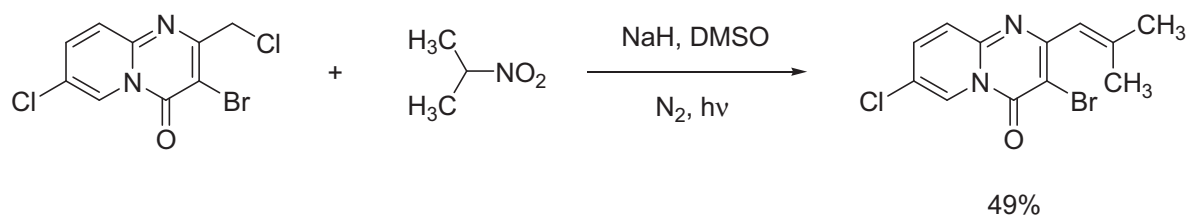
En définitive, cette stratégie de synthèse utilisant le TDAE comme donneur d'électron est une méthode facile, originale et efficace pour former des liaisons carbone-carbone dans des conditions opératoires douces, nous permettant ainsi la synthèse de nouvelles molécules à potentialités pharmacologiques.

¹⁴⁸ Montana, M.; Terme, T.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6573.

¹⁴⁹ Khoumeri, O.; Montana, M.; Terme, T.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11237.

IV. 7. Réaction S_{RN}1 en série hétérocyclique en absence du groupement nitro

Le premier exemple de réaction S_{RN}1 en série 3-bromo-7-chloro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one sans groupement nitro en α du groupement chlorométhyle a été décrit récemment par notre équipe.¹⁵⁰ Par analogie, avec les dérivés de type quinonique,^{151,152} le système formé par le groupement carbonyle et l'atome de brome pourrait stabiliser le radical intermédiaire, facilitant ainsi la réaction S_{RN}1.



IV. 8. Réactions S_{RN}1 sur un carbone sp²

IV. 8. 1. Introduction

La substitution nucléophile sur un carbone sp² peut être réalisée selon un mécanisme S_{RN}1. Les substrats favorables sont des composés aromatiques ou hétéroaromatiques non activés ou des halogénures vinyliques. De nombreux substituants sont compatibles avec cette réaction, notamment des groupements alkyle, OR, OAr, SAr, CF₃, CO₂R, NH₂, NHCOR, NHBoc, SO₂R, CN, COAr, NR₂, F, etc.¹⁵³ Quelques exemples de nucléophiles sont présentés ci-après.

IV. 8. 2. Exemples de réactions S_{RN}1 sur un carbone sp²

IV. 8. 2. 1. Réactions avec des carbanions formés à partir d'hydrocarbures

¹⁵⁰ Szabo, R.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Synlett* **2008**, 2836.

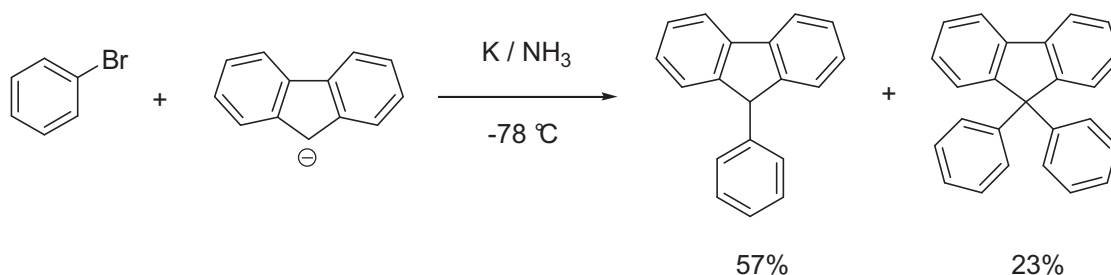
¹⁵¹ a) Roydhouse, M. D.; Walton, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1059.

b) Guastavino, J. F.; Barolo, S. M.; Rossi, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3898.

¹⁵² a) Vanelle, P.; Terme, T.; Giraud, L.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 391. b) Vanelle, P.; Terme, T.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6383. c) Vanelle, P.; Donini, S.; Terme, T.; Maldonado, J.; Roubaud, C.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3323. d) Crozet, M. P.; Giraud, L.; Sabuco, J.-F.; Vanelle, P.; Barreau, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4125.

¹⁵³ Rossi, R. A.; Lukach, A. E. "in *Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*" Vanelle, P. Ed.; Research Signpost : Trivandrum, **2002**.

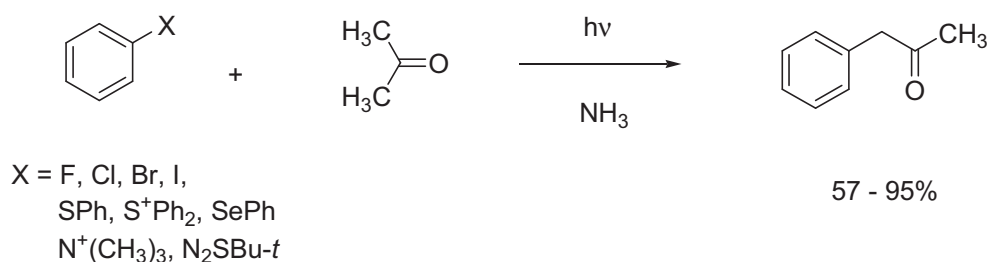
Peu d'anions dérivés d'hydrocarbures ont été étudiés et leur utilité synthétique reste assez restreinte.^{154,155,156} Les réactions secondaires de poly-arylations sont souvent observées. Ainsi, le bromobenzène réagit avec l'anion du fluorène dans l'ammoniac liquide et conduit majoritairement au produit monoarylé.¹⁵²



IV. 8. 2. 2. Réactions avec des anions énoles

Les anions énoles, aliphatiques ou cycliques, ont été les plus étudiés vis-à-vis des réactions $S_{\text{RN}}1$ sur aromatique. Les réactions se déroulent généralement dans l'ammoniac liquide ou le DMSO et l'irradiation par la lumière n'est pas toujours nécessaire.¹⁵⁷

L'arylation de l'acétone peut alors être réalisée de cette manière avec de bons rendements.⁶⁹



L'obtention de composés carbonylés permet alors des réactions de cyclisation en utilisant des substrats aromatiques adéquatement substitués et constitue une méthode efficace

⁶⁹ Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1407.

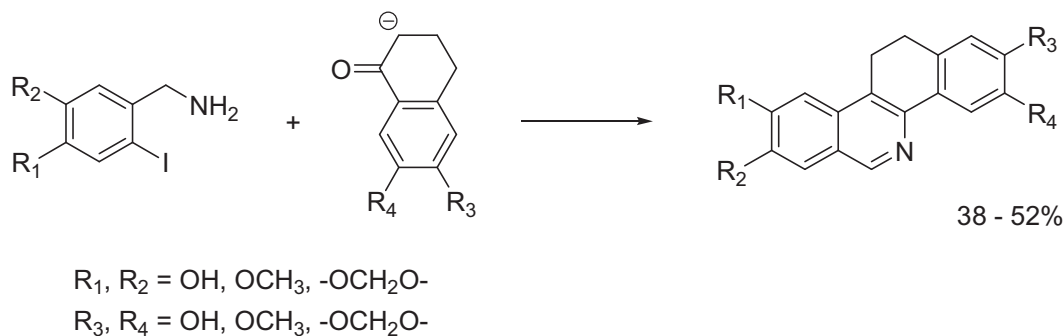
¹⁵⁴ Tolbert, L. M.; Siddiqui, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1744.

¹⁵⁵ Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3020.

¹⁵⁶ Tolbert, L. M.; Siddiqui, S. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1079.

¹⁵⁷ Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881.

de préparation d'hétérocycles. Ainsi, notons l'accès à des indoles,¹⁵⁸ azaindoles,¹⁵⁹ benzofuranes,¹⁶⁰ ou isoquinoléines¹⁶¹ pouvant intervenir comme étape clé dans la synthèse d'analogues de produits naturels ou d'alcaloïdes à forte potentialité pharmacologique comme par exemples des benzo[*c*]phénanthridines.



IV. 8. 2. 3. Réactions avec des anions centrés sur l'atome de soufre

Zoltewicz *et al.*¹⁶² ont réalisé une étude de la réactivité du thiophénate de sodium vis-à-vis de la 3-iodopyridine, la 3-bromoquinoléine et la 4-bromoisoquinoléine. Le méthylate de sodium étant utilisé pour générer l'anion du thiophénol *in situ*, son caractère réducteur a été mis en évidence, conduisant aux hétérocycliques déhalogénés correspondants *via* un mécanisme radicalaire.

¹⁵⁸ a) Beugelmans, R.; Roussi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 950.

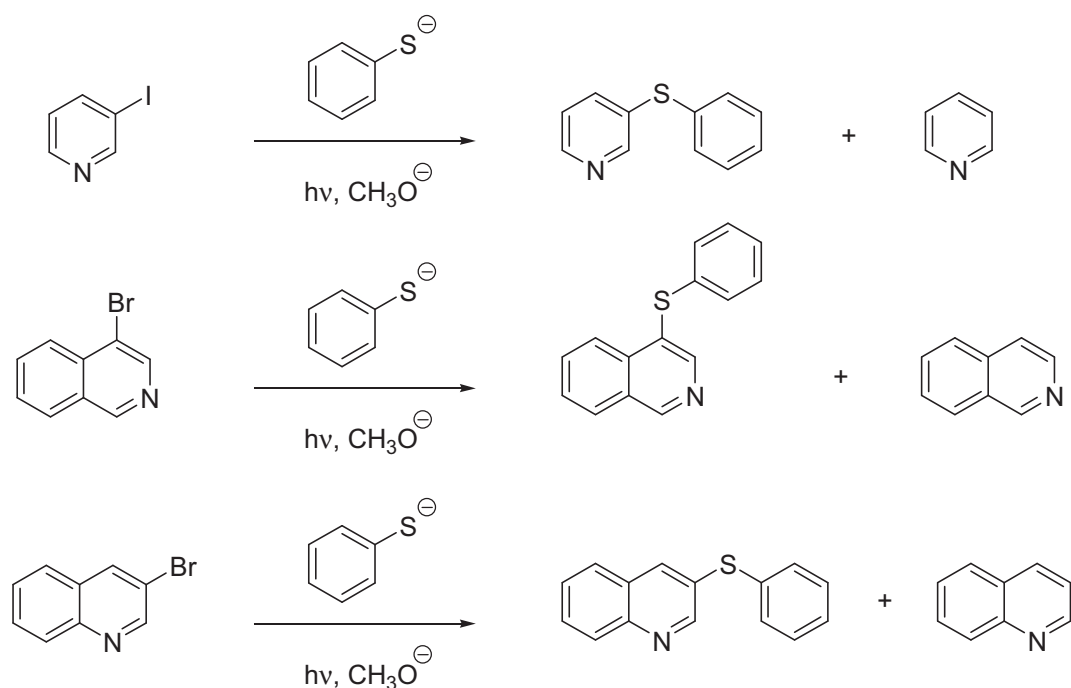
b) Beugelmans, R.; Roussi, G. *Tetrahedron* **1981**, 37, 393.

¹⁵⁹ Estel, L.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2740.

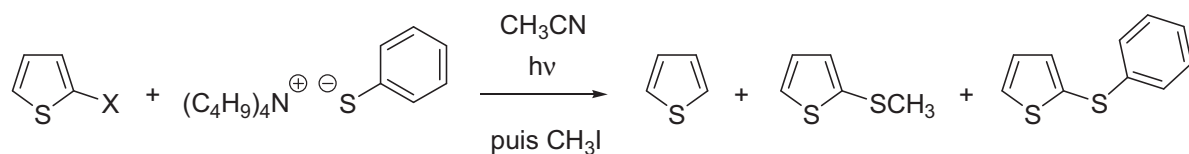
¹⁶⁰ Beugelmans, R.; Ginsburg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 508.

¹⁶¹ Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quinteros-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4933.

¹⁶² Zoltewicz, J. A.; Locko, G. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4214.

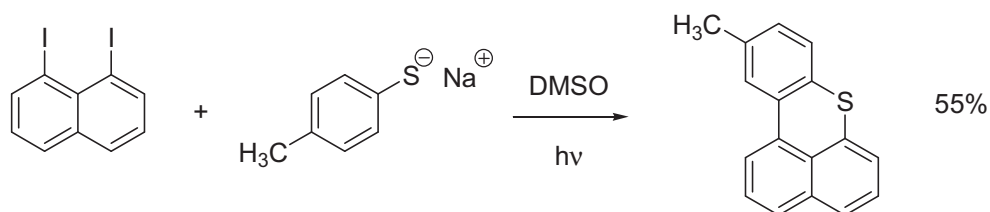


Des réactions $\text{S}_{\text{RN}}1$ faisant intervenir l'anion du thiophénol en tant que nucléophile ont également été décrites en série thiophénique.¹⁶³ Après traitement du milieu par l'iodure de méthyle, différents produits de couplage et de fragmentation sont isolés, mettant en évidence l'intervention d'espèces radicalaires.



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

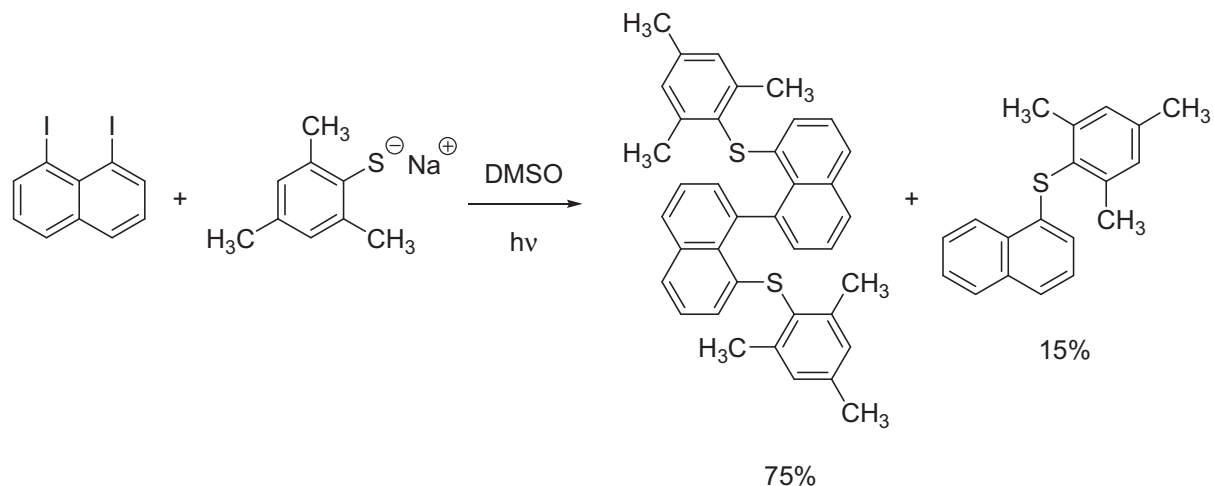
La réaction du 1,8-diiodonaphtalène avec le *p*-tolylthiolate de sodium dans le DMSO conduit exclusivement à la formation du composé cyclisé de type thioxanthène plutôt qu'au produit disubstitué normalement attendu et suivant un procédé de double $\text{S}_{\text{RN}}1$.¹⁶⁴



¹⁶³ Novi, M.; Garbarino, G.; Petrillo, G.; Dell'Erba, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5382.

¹⁶⁴ Norris, R. K.; McMahon, J. A. *Arkivoc*, **2003**, (10), 139.

La cyclisation, consécutive à la réaction intramoléculaire d'un des radicaux intermédiaires, est remplacée par un couplage et une réduction de l'intermédiaire correspondant lorsque les positions *ortho* du groupement arylthio sont bloquées.



V. Conclusion

Ce chapitre bibliographique nous a permis de rappeler, dans un premier temps, les structures des grands principes actifs à noyau quinazoline ainsi que leurs indications thérapeutiques en tant qu'inhibiteurs de tyrosine kinases, antifoliques, antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques et inhibiteurs des phosphodiesterases 3 et 4.

Dans la deuxième partie, nous avons précisé les principales méthodes de préparation du noyau quinazoline rapportées dans la littérature, dont le précurseur est généralement la quinazolin-4(3*H*)-one. Cet hétérocycle est principalement préparé à partir de dérivés d'acides benzoïques, de benzamides et de benzonitriles.

Nous avons ensuite resitué, dans la dernière partie, le contexte de la réaction de substitution par transfert monoélectronique de type $S_{RN}1$, en rappelant son mécanisme, les critères utilisés pour mettre en évidence ce processus radicalaire en chaîne et les principales extensions en série hétérocyclique et quinonique. Nous avons également présenté les récents développements en réactivité $S_{RN}1$ avec la méthodologie micro-ondes et l'utilisation du TDAE comme nouvel agent réducteur pour des réactions par transfert monoélectronique.

**REVUES SUR LES REACTIONS DE SUBSTITUTION PAR
TRANSFERT MONOELECTRONIQUE
ET LE MECANISME $S_{RN}1$**

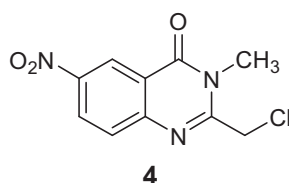
- Russell, G. A. *Spec. Publ. Chem. Soc.* **1970**, 24, 271.
- Kornblum, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 734.
- Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 413.
- Wolfe, J. F.; Carver, D. R. *Org. Prep. Proc. Int.* **1978**, 10, 225.
- Savéant, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 323.
- Kornblum, N. in “*The Chemistry of Functional Groups*”, Patai, S. Ed., Wiley : New-York, **1982**, Suppl. F, Chap. 10, p. 361.
- Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 1.
- Rossi, R. A.; De Rossi, R. H. “*Aromatic Substitution by the $S_{RN}1$ Mechanism*”, ACS Monograph 178 ; American Chemical Society : Washington, DC, **1983**.
- Norris, R. K. in “*The Chemistry of Functional Groups*”, Patai, S.; Rappoport, Z. Eds., Wiley : Chichester UK, **1983** ; Suppl. D, Chap. 16, p. 681.
- Julliard, M.; Chanon, M. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 425.
- Beugelmans, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 547.
- Julliard, M.; Chanon, M. *Chemica Scripta* **1984**, 24, 11.
- Russell, G. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1987**, 23, 271.
- Chanon, M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 214.
- Bowman, W. R. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 283.
- Bowman, W. R. in “*Photoinduced Electron Transfer*”, Fox, M. A.; Chanon, M. Eds., Elsevier : Amsterdam, **1988**; Part. C, p. 487.
- Lablache-Combier, A. in “*Photoinduced Electron Transfer*”, Fox, M. A.; Chanon, M. Eds., Elsevier : Amsterdam, **1988**, Part. C, p. 134.
- Russell, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 1.
- Chanon, M.; Rajzmann, M.; Chanon, F. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6193.
- Savéant, J. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 1.
- Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Penenori, A. B. in “*Recent Advances in the $S_{RN}1$ Reaction of Organic Halides*”, Patai, S.; Rappoport, Z. Eds.; Wiley and Sons : Chichester, UK, **1995**; Suppl. D2, Chap. 24, p. 1395.

- Vanelle, P.; Terme, T.; Giraud, L.; Crozet, M. P. *Recent Res Devel. Organic Chem.* **2000**, 4, 1.
- Vanelle, P.; Terme, T.; Gellis, A.; Crozet, M. P. *Res. Adv. in Organic Chem.*, **2000**, 1, 27.
- Vanelle, P.; Terme, T.; Crozet, M. P. *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **2001**, 5, 129.
- “*Electron Transfer in Chemistry*”, Balzani, V.; Piotrowiak, P.; Rodgers, M. A. J.; Mattay, J.; Astruc, D.; Gray, H. B.; Winkler, J.; Fukuzumi, S.; Mallouk, T. E.; Haas, Y.; de Silva, A. P.; Gould, I. Eds., Wiley-VCH : New-York, **2001**, 5 Volumes.
- “*Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*”, Vanelle, P. Ed., Research Signpost : Trivandrum, **2002**.
- Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 1, 71.
- Terme, T.; Crozet, M.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2004**, 8, 437.

Chapitre 2 : SYNTHESE ET REACTIVITE DU NOYAU QUINAZOLIN-4(3*H*)-ONE

I. Introduction

Dans l'objectif de notre travail de pharmacomodulation sur le noyau quinazoline, et dans le cadre de la thématique de recherche du laboratoire centrée sur l'étude de réactions de substitution par transfert monoélectronique ($S_{RN}1$) en série hétérocyclique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4**, précurseur du noyau quinazoline.



Ce chapitre débutera tout d'abord par des généralités sur l'utilisation de la technologie micro-ondes. Par la suite, nous détaillerons la synthèse de la molécule cible, la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4**, et nous terminerons par l'étude de la réactivité de ce composé vis-à-vis d'anions nitronates et sulfinates.

II. Principe de l'irradiation micro-ondes^{1,2}

Historiquement, c'est au cours de la seconde guerre mondiale (1940), au Royaume Uni, que les micro-ondes furent découvertes. En effet, afin de prévenir les attaques aériennes allemandes, deux chercheurs anglais, Randall et Booth développèrent la technologie RADAR (RAdio Detection And Ranging), basée sur l'émission d'ondes électromagnétiques dont la longueur d'onde est de l'ordre du mètre, suivie de la réception de ces ondes réfléchies sur les objets métalliques. Ces physiciens remarquèrent alors que les antennes émettrices de ces ondes RADAR dégageaient une chaleur importante lorsqu'on s'en approchait. Des travaux

¹ Perreux, L.; Loupy, A. *Microwaves in Organic Chemistry*, Loupy, A. Wiley VCH, **2002**.

² Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley VCH, **2005**.

complémentaires leurs permirent d'imputer cet effet thermique à des ondes électromagnétiques de longueur d'onde voisine du décimètre.

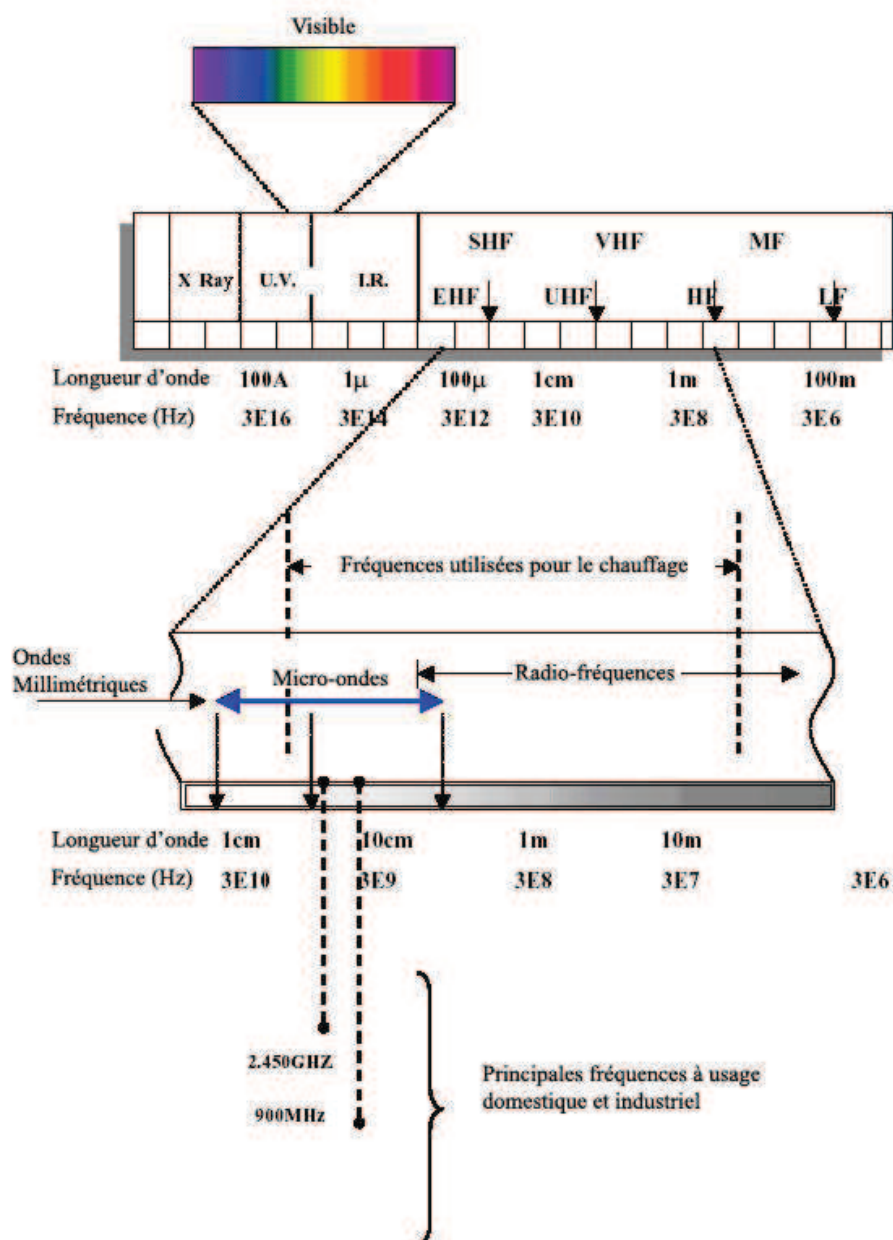
La toute première application civile de cette découverte physique fut, dès 1947, la production du tout premier four à micro-ondes appelé Radarange. La première version domestique fut commercialisée par Raytheon en 1952. Il fallut ensuite attendre la publication de l'équipe de Gedye³ en 1986 pour que l'utilisation des micro-ondes soit évoquée en tant que source de chauffage de milieux réactionnels en chimie organique. C'est finalement en 1993 que l'équipe de Rault,⁴ en collaboration avec les centres de recherche Moulinex et Atochem, a mis au point et déposé le premier brevet décrivant un dispositif d'opérations chimiques sous application micro-ondes, et commercialisé le premier réacteur micro-ondes de synthèse appelé Normatron®. Par la suite, les organiciens ont pu développer l'application de cette technologie en synthèse organique avec de nombreux succès. Dans une revue de 2001, l'équipe de Lidström⁵ présente un inventaire assez complet des nombreuses réactions conduites sous application micro-ondes, publiées entre 1994 et 2000.

Les micro-ondes sont donc des radiations électromagnétiques de très faible énergie dont la longueur d'onde, comprise entre 1 cm et 1 m, est intermédiaire à celle des infra-rouges et celle des ondes radio. Au sein de la zone des fréquences correspondantes (300 MHz à 30 GHz), la fréquence la plus couramment employée est 2,45 GHz (four à micro-ondes domestique).

³ Gedye, R. N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.

⁴ Rault, S.; Derobert M. *Eur. pat. Appl.* **1993**, 0595084A1.

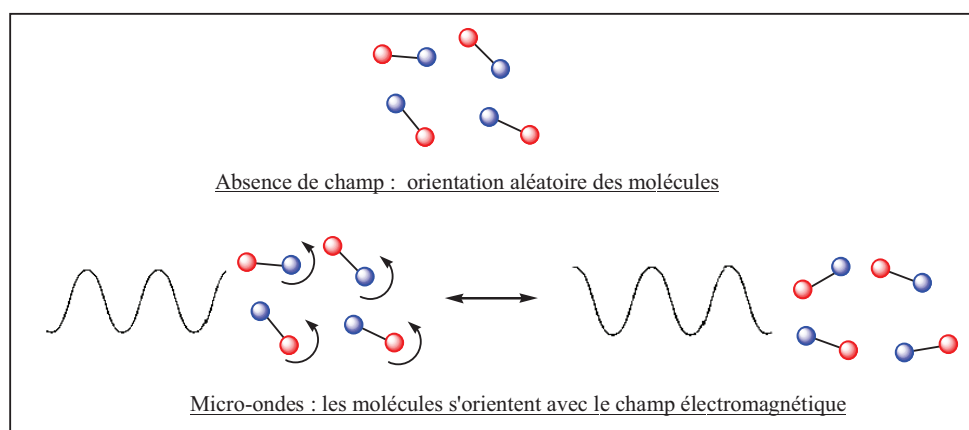
⁵ Lidström, P.; Tinerney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.



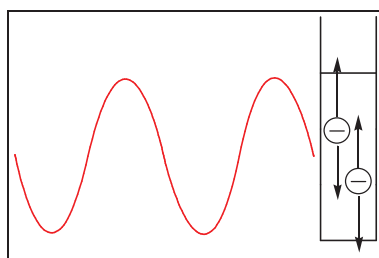
Contrairement aux rayonnements UV, visible, ou même IR, ces ondes électromagnétiques disposent donc d'une très faible énergie, de l'ordre de l'électron-volt, qui les rend incapables d'influer sur les niveaux énergétiques électroniques ou sur l'énergie de vibration des molécules. L'unique interaction énergétique possible entre la matière et les micro-ondes, permettant leur exploitation en chimie organique, relève donc d'un apport d'énergie thermique.

L'apport d'énergie thermique au moyen de micro-ondes peut s'expliquer par deux processus fondamentaux : la polarisation dipolaire et la conduction ionique.

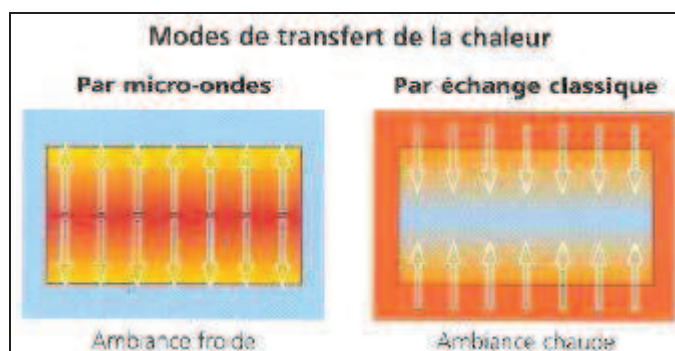
Le phénomène de polarisation dipolaire s'explique par l'effet que produit un champ électromagnétique micro-ondes, oscillant à une basse fréquence, sur la matière polaire. Celle-ci, initialement organisée autour de liaisons intermoléculaires de basse énergie, va être soumise à la force induite par le champ oscillant, tendant à orienter cette matière polaire en suivant le sens du champ. L'oscillation périodique de ce champ va donc exercer une contrainte mécanique sur la matière polaire, à l'origine de frottements intermoléculaires expliquant l'effet thermique qui en résulte.



La conduction ionique s'observe lorsque les milieux irradiés par micro-ondes contiennent des espèces chargées. En effet, celles-ci vont également subir l'action du champ électromagnétique, occasionnant des frottements entre la matière non chargée et celle chargée, se mouvant dans le sens du champ. Cet effet varie en fonction de la taille et de la charge des ions. Une fois encore, c'est l'énergie cinétique transmise à la matière qui est convertie en énergie thermique.



Le chauffage du milieu réactionnel ainsi produit par irradiation micro-ondes occasionne par ailleurs moins de déperditions énergétiques que celui effectué par chauffage conventionnel. En effet, dans des conditions adaptées, le transfert de l'énergie micro-ondes mise en jeu vers le milieu réactionnel est intégral ; la chaleur transférée à la matière diffuse depuis l'intérieur de l'enceinte. Il s'agit du procédé de chauffage présentant le minimum de pertes par diffusion calorifique, comme présenté dans le schéma suivant :



Les micro-ondes interagissent également avec le solvant, de manière différente selon la nature de ce dernier. Avec les solvants polaires, on peut observer un transfert d'énergie des molécules de solvant vers les réactifs. Ce type de transfert énergétique peut être recherché en présence de molécules fragiles, sensibles aux effets thermiques.

L'énergie absorbée par les solvants n'est pas entièrement restituée aux réactifs. C'est pourquoi l'effet des solvants apolaires sur les réactions peut être encore plus intéressant. En effet, ce type de solvant absorbe très peu les micro-ondes (ils sont dits « transparents » aux micro-ondes), ce qui permet une absorption spécifique d'énergie plus importante de la part des réactifs polaires.

L'utilisation des micro-ondes en chimie organique est devenue une méthodologie de routine dans de nombreux laboratoires de synthèse. Cette technologie permet la réalisation ou l'optimisation de réactions selon des modalités hautement intéressantes. Une réduction des temps de réaction et une hausse des rendements constituent les deux principaux atouts de cette approche. Plus récemment, dans le cadre du développement de la « chimie verte » (chimie respectueuse de l'environnement), les micro-ondes ont également démontré, outre la réduction des quantités d'énergie nécessaire à la conduite des réactions, leur grand intérêt dans la réalisation de réactions sans solvant.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude sur la synthèse de nouveaux dérivés de quinazoline sous irradiation micro-ondes, en utilisant le four multimodes Ethos Synth. Lab. Station (Milestone[®]) présenté ci-dessous :



III. Synthèse et réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4**

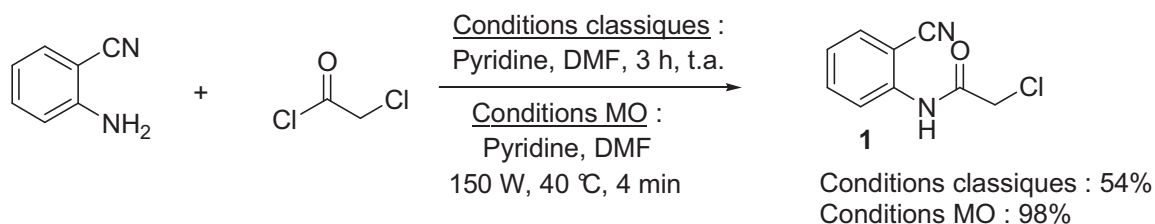
Dans le cadre de nos travaux sur la réactivité $S_{RN}1$ en série hétérocyclique, nous nous sommes proposés de synthétiser la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** et d'étudier sa réactivité avec divers anions (nitronates et sulfinates).

III. 1. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4**

La 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** est obtenue en 4 étapes à partir du produit commercial, le 2-aminobenzonitrile.

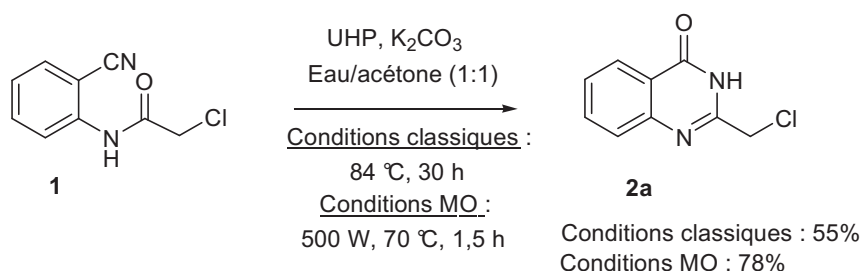
Nous avons effectué l'étape de condensation dans les conditions classiques de Bavetsias⁶ et sous irradiation micro-ondes, en vue de comparer ces deux méthodologies.

⁶ Bavetsias, V. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4547.



Dans les conditions classiques, la molécule **1** est obtenue avec un rendement de 54% après 3 heures de réaction à température ambiante dans le DMF et en présence de pyridine. La méthodologie micro-ondes nous a permis d'isoler la molécule **1** avec un rendement de 98% et un temps de réaction de 4 minutes. Nous sommes ainsi parvenus à synthétiser la 2-chloro-*N*-(2-cyanophényl)acétamide avec un temps de réaction 45 fois plus court et en doublant le rendement.

De la même manière, nous avons comparé l'étape de cyclisation dans les conditions classiques de Bavetsias⁶ et les conditions micro-ondes.

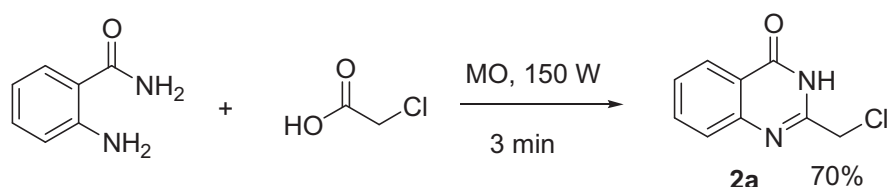


Dans les conditions classiques, la 2-chlorométhylquinazolin-4(3H)-one **2a** est obtenue avec un rendement de 55% pour un temps de réaction de 30 heures. La réaction est effectuée dans un mélange eau/acétone en chauffant à 84 °C et en présence de l'UHP (peroxyde d'hydrogène urée) et K₂CO₃. Par ailleurs, les conditions micro-ondes, ont permis la préparation de la molécule **2a** avec un rendement de 78% en seulement 1,5 heure (20 fois plus rapide).

Ces résultats montrent l'intérêt de l'utilisation des micro-ondes, avec un gain de temps considérable et une nette amélioration des rendements observés pour l'obtention de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3H)-one **2a**.

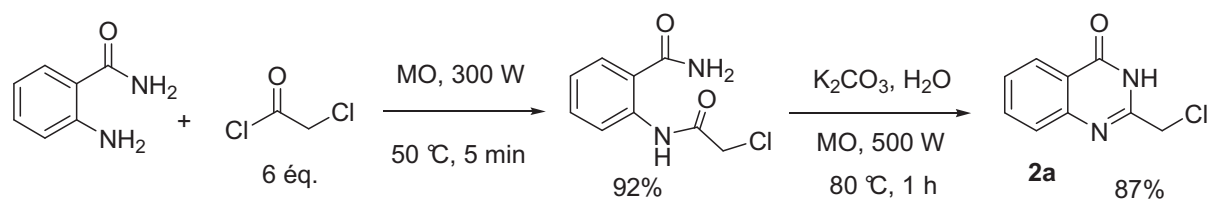
⁶ Bavetsias, V. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4547.

En vue de privilégier notre thématique « chimie verte », une autre méthode, décrite récemment dans la littérature par Rahimizadeh *et al.*⁷ a retenu notre attention. Ces auteurs ont en effet, obtenu le composé **2a** en faisant réagir le 2-aminobenzamide et l'acide 2-chloroacétique sous irradiation micro-ondes sans utiliser de solvant, en une seule étape avec un rendement de 70%.



Nous avons, donc réalisé cette réaction en nous inspirant des travaux de Rahimizadeh, en chauffant à 40 °C sous irradiation micro-ondes. Nous avons essayé de chauffer à 150 °C, température décrite dans l'article pour le chauffage classique (la température du chauffage sous irradiation micro-ondes n'étant pas citée), sans jamais atteindre cette température. Après 5 minutes de réaction, aucune trace du produit attendu n'a été observée, et seul le produit de départ a été récupéré. Face à ce résultat, nous avons augmenté la puissance d'irradiation à 300 W en chauffant à 40 °C, et après 3 minutes de réaction, nous n'avons obtenu que des résines.

Par la suite, nous avons utilisé le chlorure de chloroacétyle et malgré de nombreux essais, nous n'avons pas isolé le composé **2a** en une seule étape. En effet, la réaction du 2-aminobenzamide avec un excès de chlorure de chloroacétyle (6 équivalents) conduit au produit intermédiaire, le 2-(2-chloroacétamido)benzamide. Ce dernier est isolé puis engagé directement dans la réaction de cyclisation en présence de K₂CO₃ dans l'eau et sous irradiation micro-ondes, permettant l'obtention du produit **2a** comme le montre le schéma suivant :



⁷ Rahimizadeh, M.; Tavallai, Z.; Bakavoli, M. *Indian J. Chem. Sect B.* **2004**, 43B, 679.

Cette méthode a été généralisée à différents chlorures d'acide, permettant la synthèse des produits **2b-2d** avec de bons rendements (Tableau 1).⁸

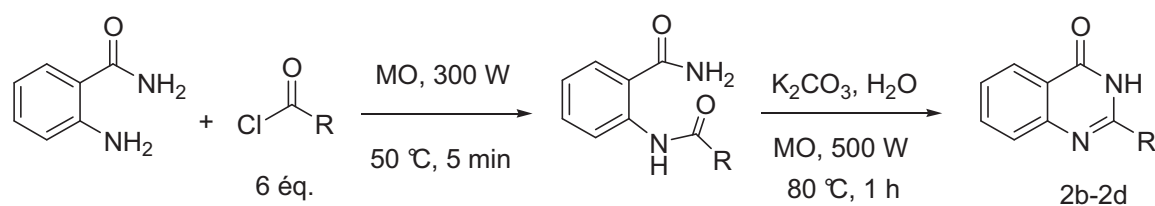
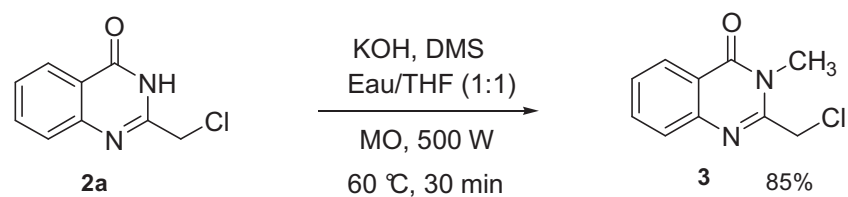


Tableau 1 : Réaction du 2-aminobenzamide avec différents chlorures d'acide

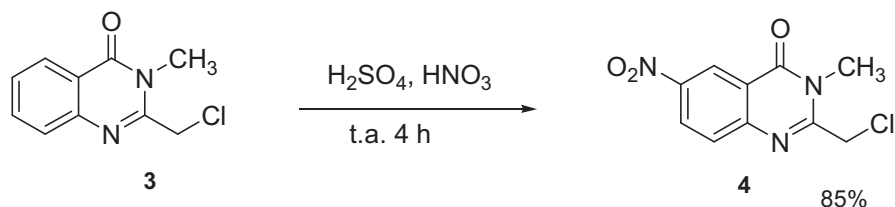
Essai	Chlorure d'acide	Produit	Rdt
1			87%
2			81%
3			83%
4			72%

Par méthylation de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3H)-one **2a** en présence de DMS (sulfate de diméthyle) dans un mélange Eau/THF sous irradiation micro-ondes, le produit **3** est obtenu avec un rendement de 85%

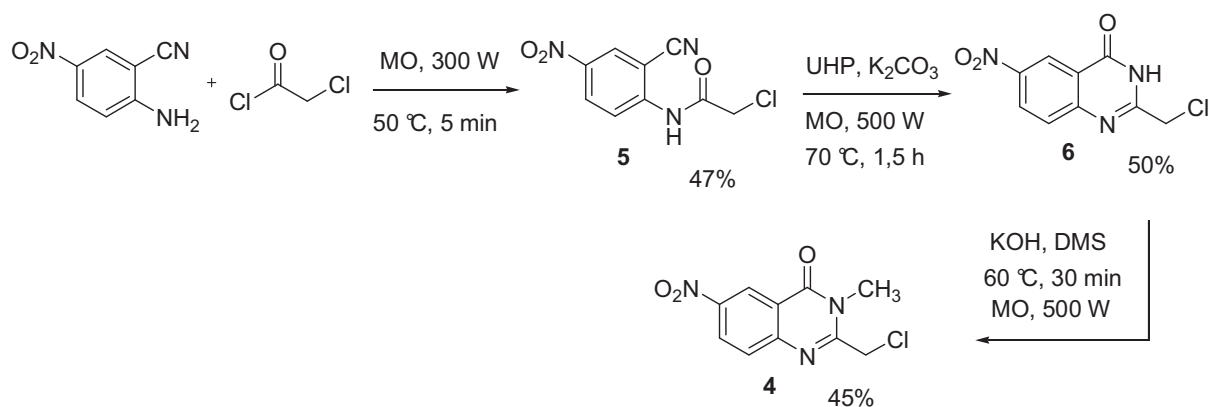
⁸ Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201.



La réaction de nitration du composé **3** en utilisant un mélange $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, conduit à la molécule cible **4**, nitrée en position 6.⁹ L'addition de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique se fait à 0 °C. Puis, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** est ainsi obtenue avec un rendement de 85%.



Dans le but de diminuer le nombre d'étapes de synthèse du substrat **4**, nous avons exploré une autre voie de synthèse à partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile, comme le montre le schéma suivant :



⁹ a) Singh, S. K.; Fetzer, O. S.; Hynes, J. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1459.

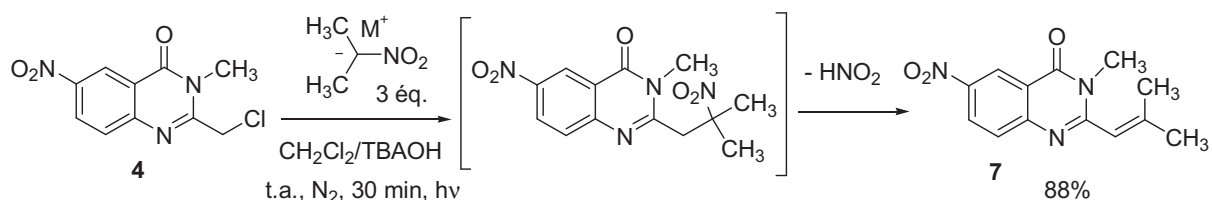
b) Hynes, J. B.; Singh, S. K.; Fetzer, O.; Shane, B. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4078.

c) Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Hollis Showalter, H. D.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 918.

Cependant, cette stratégie de synthèse ne sera pas retenue car son rendement global n'est que de 11% contre 58% pour la synthèse en 4 étapes.

III. 2. Etude de la réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec l'anion du 2-nitropropane

Suite à la mise au point de la synthèse de la molécule cible **4**, nous avons étudié la réactivité de ce composé vis-à-vis de l'anion du 2-nitropropane dans les conditions de Norris.¹⁰ Nous avons fait réagir la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec l'anion du 2-nitropropane (3 équivalents) dans un mélange de CH₂Cl₂ et d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) en solution aqueuse à 40%, sous atmosphère d'azote, irradiation lumineuse et à température ambiante. Après 30 minutes de réaction, le composé de départ **4** est totalement consommé et nous avons obtenu le dérivé éthylénique **7** avec un rendement de 88%. Le produit intermédiaire de C-alkylation n'est pas isolé car il subit rapidement l'élimination d'une molécule d'acide nitreux pour conduire au dérivé éthylénique correspondant.



III. 3. Influence des conditions expérimentales

Par la suite, nous avons étudié la réaction dans d'autres conditions, en particulier les conditions de Kornblum¹¹ (DMSO) et en utilisant la technologie micro-ondes. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 2.

¹⁰ Burt, B. L.; Freeman, D. J.; Gray, P. G.; Norris, R. K.; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 35, 3063.

¹¹ Kornblum, N.; Pink, P.; Yorka, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2779.

Tableau 2 : Influence des conditions expérimentales sur la réaction entre la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** et l'anion du 2-nitropropane

Essai	Solvant	Conditions	M ⁺	Temps	Rdt (7) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	TBAOH, t.a., N ₂ , hv	NBu ₄	30 min	88%
2	DMSO	t.a., N ₂ , hv	Li	60 min	78%
3	Méthanol	65 °C, N ₂ , hv	Li	180 min	71%
4	Méthanol	MO, 65 °C, 500 W	Li	15 min	98%
5	Eau/acétone	MO, 70 °C, 500 W	Li	30 min	49%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **4**, après purification par chromatographie sur colonne de silice.

Par voie classique, le meilleur résultat est obtenu dans les conditions de transfert de phase de Norris. La réaction est réalisée dans le dichlorométhane en présence de TBAOH à température ambiante pendant 30 minutes, permettant la synthèse de la molécule **7** avec 88% de rendement.

En utilisant un solvant protique polaire comme le méthanol (essai 3), le rendement en produit de C-alkylation est inférieur à celui observé dans les conditions de Kornblum avec le DMSO comme solvant (essai 2). Ceci est en corrélation avec les travaux de Bowman¹² et Russell¹³ qui ont montré que la nature du solvant influait sur la vitesse de la réaction S_{RN}1 de (CH₃)₂C(X)NO₂ avec les anions nitronates. La vitesse de réaction est plus grande dans les solvants aprotiques polaires (DMF, DMSO) que dans les solvants protiques (CH₃OH).¹⁴ Ceci est expliqué par une forte solvation du radical anion (intermédiaire réactionnel de la réaction S_{RN}1) par le méthanol, ce qui retarderait sa dissociation en radical et en anion et ralentirait donc le mécanisme en chaîne de la S_{RN}1.¹⁵

Sous irradiation micro-ondes, le meilleur résultat en produit **7** est obtenu avec un très bon rendement de 98%. La réaction est effectuée dans le méthanol à 65 °C avec une puissance de 500 W, pour un temps de réaction de 15 minutes en utilisant 3 équivalents d'anion du 2-nitropropane.

¹² Al-Khalil, S. I.; Bowman, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 461.

¹³ Russell, G. A.; Ros, F.; Mudryk, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7601.

¹⁴ Bowman, W. R.; Richardson, G. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1980**, 1407.

¹⁵ Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 347.

De plus, nous noterons que l'utilisation d'un excès d'anion du 2-nitropropane (3 équivalents) est basée sur des travaux réalisés précédemment. En effet, l'étude de l'influence du rapport donneur/accepteur trouve son origine dans la constatation que N. Kornblum a toujours utilisé 2 équivalents d'anion nitronate dans des réactions qui en principe peuvent être stœchiométriques. P. Vanelle¹⁶ a par la suite montré qu'un excès d'anion semblait avoir un effet favorable sur le rendement des réactions S_{RN}1, et que l'utilisation de 3 équivalents d'anion nitronate représentait le meilleur compromis.

III. 4. Influence des inhibiteurs

Pour étudier le mécanisme mis en jeu lors de la réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** avec l'anion du 2-nitropropane, nous avons effectué une série de réactions d'inhibition (Tableau 3).

Tableau 3 : Influence des inhibiteurs sur la réaction du composé **4** avec l'anion du 2-nitropropane.

Essai	Conditions	Nombre d'éq.	Rdt (7) ^a
-	Sans inhibiteur	-	98%
1	CuCl ₂	0,1	0%
2	<i>p</i> -dinitrobenzène	0,1	58%
3	<i>p</i> -dinitrobenzène	1	0%
4	TEMPO	0,1	39%
5	TEMPO	1	0%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **4**, après purification par chromatographie sur colonne de silice.

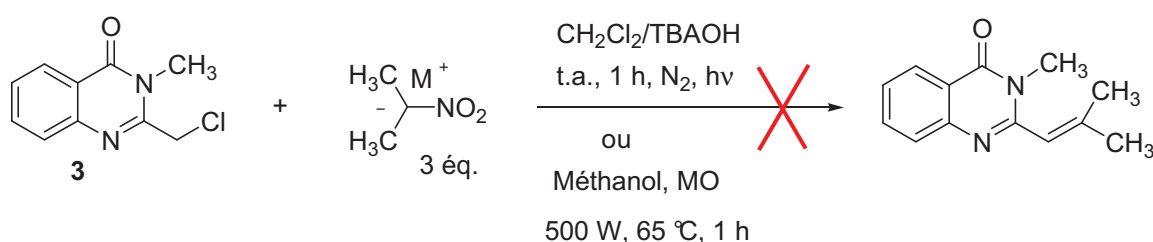
Dans l'essai 1, en utilisant 0,1 équivalent de CuCl₂, la réaction est totalement inhibée et aucune trace du produit éthylénique **7** n'a été observée. Avec le *p*-dinitrobenzène, l'inhibition totale de la réaction nécessite l'utilisation de 1 équivalent (essai 3), alors qu'une inhibition partielle a été observée avec 0,1 équivalent de *p*-dinitrobenzène (essai 2). Le même résultat a été observé en utilisant le TEMPO comme inhibiteur (essais 4 et 5).

¹⁶ Vanelle, P. *Thèse Doctorat ès-Sciences*, Marseille, **1987**.

Ces résultats tendent à confirmer l'intervention d'un mécanisme radicalaire en chaîne pour la réaction entre la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** et l'anion du 2-nitropropane.

III. 5. Influence du groupement nitro

Nous avons fait réagir le dérivé quinazoline non nitré **3** avec l'anion du 2-nitropropane dans les conditions de transfert de phase de Norris ainsi que sous irradiation micro-ondes.

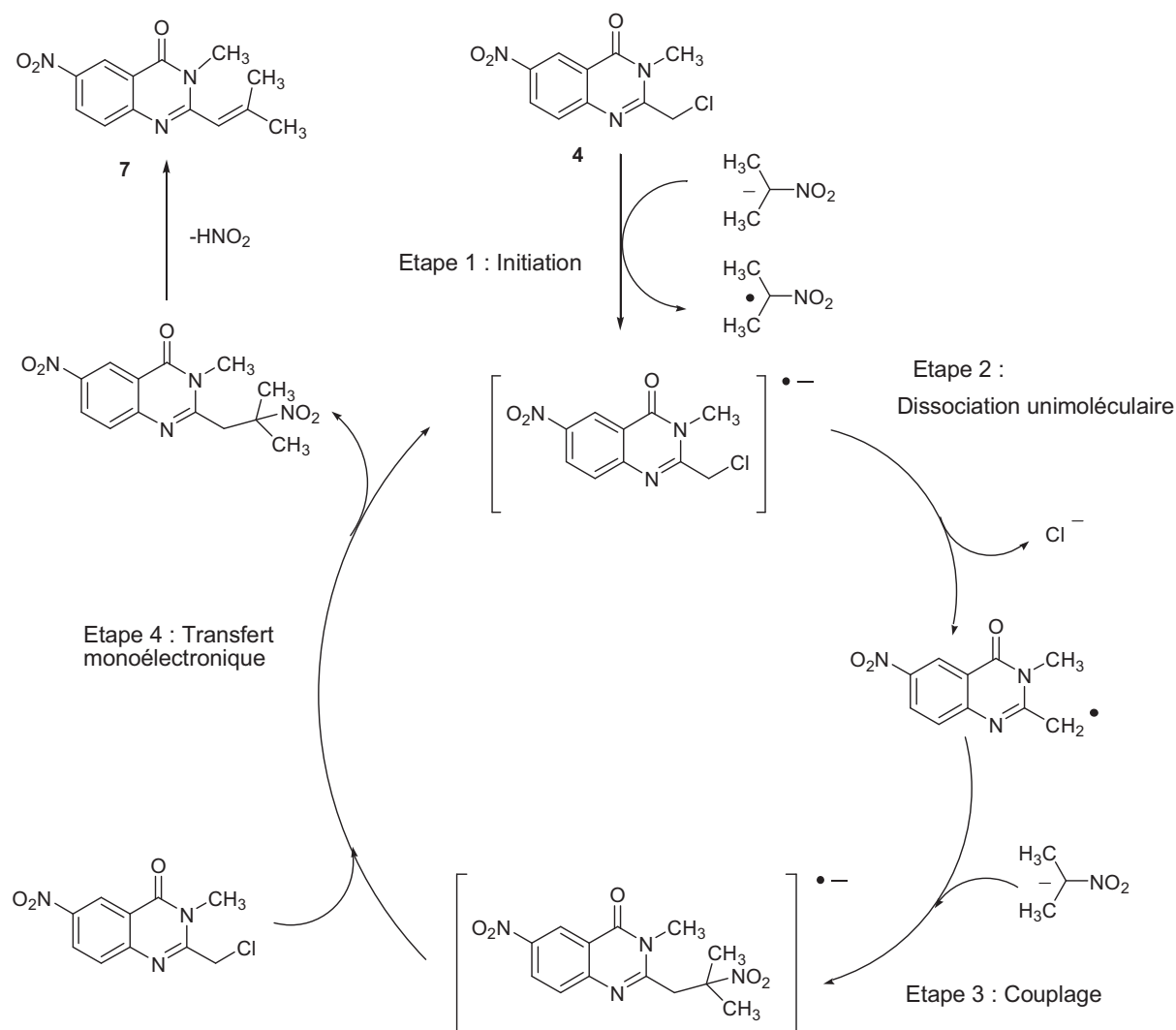


Après 1 heure de réaction, soit dans les conditions de transfert de phase soit dans les conditions micro-ondes, nous n'avons pas observé de produit de C-alkylation et n'avons récupéré que le produit de départ **3**. Ces résultats montrent donc l'importance de la présence du groupement nitro pour les réactions de substitution par transfert monoélectronique ($\text{S}_{\text{RN}}1$).

III. 6. Mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$

A partir des résultats précédents concernant les réactions d'inhibition, nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel décrit dans le Schéma 1, pour la réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** avec l'anion du 2-nitropropane : il s'agit d'un mécanisme présenté sous forme d'un cycle catalytique comportant les 4 étapes classiques de la réaction de substitution par transfert monoélectronique de type $\text{S}_{\text{RN}}1$.

Schéma 1 : Mécanisme radicalaire en chaîne de type $S_{RN}1$ entre la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** et l'anion du 2-nitropropane.



III. 7. Généralisation de la réaction à divers nitroalcanes

Nous avons synthétisé une série de dérivés éthyléniques à partir de la réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec différents nitroalcanes, primaires et secondaires (Tableau 4), en utilisant les conditions optimales décrites précédemment (méthanol, 65 °C sous irradiation micro-ondes, puissance de 500 W).

Tableau 4 : Généralisation de la réaction S_{RN}1 à divers nitroalcane⁸

Essai	Nitroalcane	Produit	Rdt ^a
1			98%
2			97%
3			95%
4			93%
5			66%
6			61%
7			64%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **4**, après purification par chromatographie sur colonne de silice.

La réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec les nitroalcane secondaires conduit aux dérivés **7-10**, issus de la C-alkylation suivie d'une

⁸ Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201.

élimination d'une molécule d'acide nitreux avec de très bons rendements. Avec les nitroalcanes primaires, nous avons obtenu les produits de C-alkylation **11-13**, avec des rendements qui varient entre 61 et 66%. Cependant, après plusieurs essais de purification par chromatographie sur colonne de silice et recristallisation dans différents solvants, les spectres RMN ont montré en plus du produit de C-alkylation, la présence de traces de dimères issus des nitroalcanes.

III. 8. Etude de la réactivité avec les anions sulfinates

La nature du nucléophile utilisé est cruciale pour les réactions $S_{RN}1$ et, également, pour la compréhension de la relation entre le nucléophile et le substrat.¹⁷ Il nous a alors paru intéressant d'étudier le comportement des substrats **3** et **4** vis-à-vis de nucléophiles soufrés et, en particulier les anions sulfinates.¹⁸⁻²¹

III. 8. 1. Historique sur la réactivité des anions sulfinates

Il est connu que les anions sulfinates réagissent comme nucléophiles dans les réactions $S_{RN}1$ avec différents substrats. La réactivité de ces anions a fait l'objet de quelques études ces vingt dernières années : le méthylsulfinat,²² le phénylsulfinat²¹⁻²³ et le *p*-tolylsulfinat.^{24,25}

En effet, parmi ces composés, le benzènesulfinat de sodium est souvent utilisé et conduit avec de bons rendements aux sulfones correspondantes. Notons par exemple, la réaction du 2-chloro-2-nitropropane avec le benzènesulfinat de sodium réalisée par Kornblum *et al.*¹⁸

¹⁷ Bowman, W. R. "Photoinduced Electron Transfer: Photoinduced Nucleophilic Substitution at sp^3 -Carbon", Fox, M. A.; Chanon, M. Ed., Elsevier, Amsterdam, **1988**.

¹⁸ Kornblum, N.; Kestner, M. N.; Boyd, D. D.; Cattran, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3356.

¹⁹ Norris, R. K.; Wright, T. A. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1107.

²⁰ Palacios, S. M.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4147.

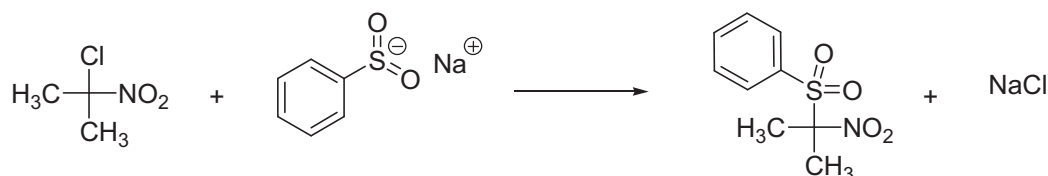
²¹ Miyake, H.; Yamamura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 89.

²² Bowman, W. R.; Symons, M. C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 25.

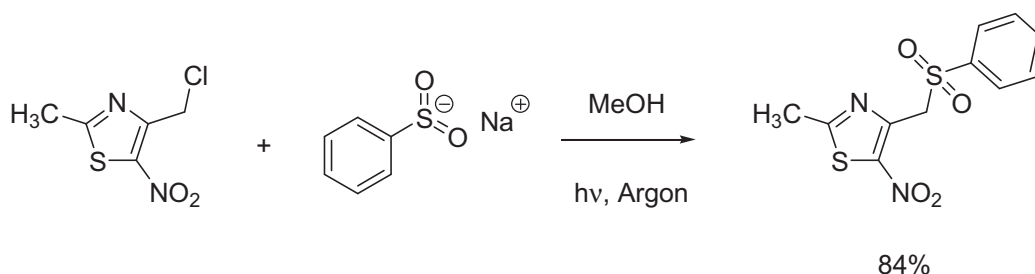
²³ Russell, G. A.; Ros, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7349.

²⁴ Al-Khalil, S. I.; Bowman, W. R.; Symons, M. C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, **1986**, 535.

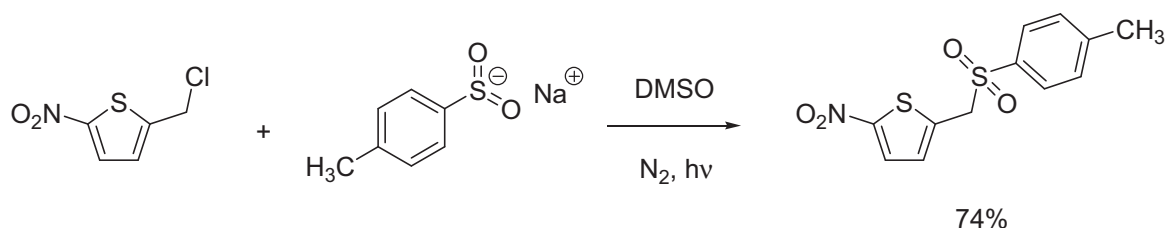
²⁵ Kornblum, N.; Ackermann, P.; Swiger, R. T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5294.



La réactivité du 4-chlorométhyl-2-méthyl-5-nitrothiazole a été étudiée au sein du laboratoire en présence d'anions arylsulfonates notamment le benzènesulfinate de sodium. En effectuant la réaction dans le méthanol, sous atmosphère inerte et irradiation par la lumière, pendant 12 heures, le produit de *S*-alkylation : le 2-méthyl-5-nitro-4-(phénylesulfonylméthyl)thiazole, dont la structure exacte a été décrite par diffraction de rayons X,²⁶ est isolé avec un rendement de 84%.



Dans les mêmes conditions opératoires, mais en présence d'une quantité catalytique de chlorure cuivrique le rendement en produit de *S*-alkylation (5%) a considérablement diminué et 80% de composé de départ sont retrouvés intacts. En se plaçant dans l'obscurité et en faisant buller de l'oxygène moléculaire, le rendement en sulfone passe à 70%, et l'on récupère 18% de composé de départ. Il semblerait donc que cette réaction se déroule selon un mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ comme l'a démontré Norris en série nitrothiophénique²⁷ entre le 2-chlorométhyl-5-nitrothiophène et le 4-méthylbenzènesulfinate de sodium.



²⁶ Crozet, M. D.; Vanelle, P.; Giorgi, M.; Gellis, A. *Acta Crystallogr., C. Cryst. Struct. Commun.* **2002**, C58, o496.

²⁷ Flower, I. F.; Newcombe, P. J.; Norris, R. K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4202.

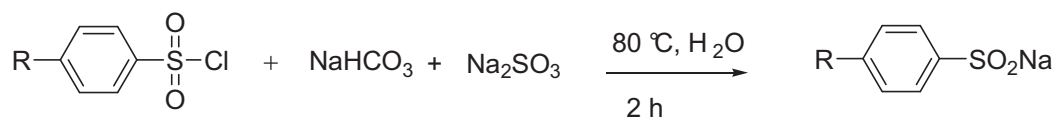
De plus, l'utilisation des sulfones en chimie médicinale s'est considérablement développée au cours de ces vingt dernières années. Ce groupement fonctionnel a été employé dans diverses méthodes de synthèse, comme intermédiaire, permettant l'accès à de nombreux produits fonctionnalisés. L'acidité des protons en α d'un groupement sulfonyl donne lieu à diverses transformations sur cette position. Cette fonction peut, par ailleurs, servir de nucléofuge ou de groupement protecteur selon les protocoles utilisés, avec par exemple la possible élimination d'un groupement arylsulfonyl par des méthodes réductives, oxydatives ou alkylantes.²⁸

Ces exemples de substitution nucléophile centrés sur un atome de soufre nous ont permis d'étudier la réactivité des dérivés de quinazolin-4(3H)-one **3** et **4** vis-à-vis d'anions sulfinates.

III. 8. 2. Réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3** avec les anions sulfinates

III. 8. 2. 1. Travaux préliminaires

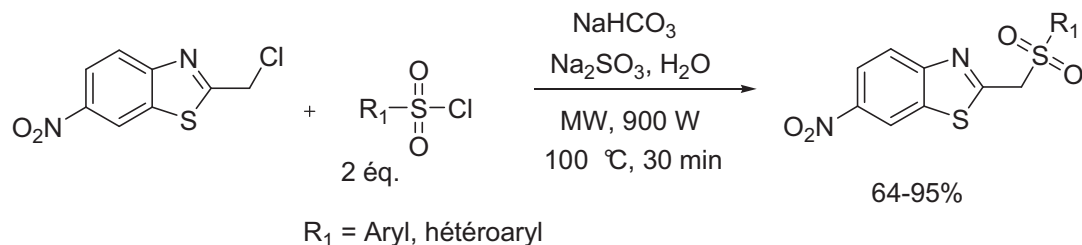
Dans la continuité de notre travail de pharmacomodulation sur le noyau quinazoline et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, nous avons étudié la réaction de *S*-alkylation de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3** avec différents anions sulfinates. Ces anions sulfinate ont été préparés *in situ* selon la méthode de Liu,²⁹ à partir des chlorures de sulfonyl dans l'eau à 80 °C, en présence d'un excès d'hydrogénocarbonate de sodium et de sulfite de sodium pendant 2 heures.



²⁸ a) "The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides", Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C., Ed., Wiley : Chichester, **1988**. b) Simpkins, N. S., "Sulphones in Organic Synthesis", Pergamon Press : Oxford, **1993**.

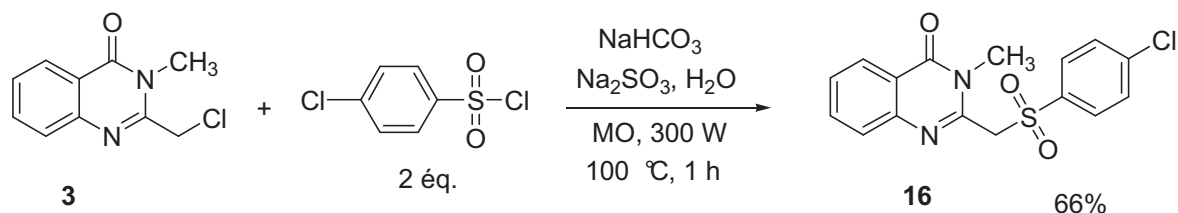
²⁹ Liu, L. K.; Chi, Y.; Jen, K.-Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 406.

Récemment, notre équipe a décrit une méthode³⁰ pour la synthèse de nouveaux sulfonylméthylbenzothiazoles *via* la réaction de *S*-alkylation, en s'inspirant de la méthode de Liu et en utilisant la méthodologie micro-ondes.



Les produits de *S*-alkylation sont préparés avec de bons rendements (64 à 95%). La réaction est effectuée dans l'eau sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 900 W à 100 °C, pour un temps de réaction de 30 minutes. Les mêmes produits sont synthétisés dans les conditions classiques, et les rendements obtenus varient entre 45 et 79%, avec un temps de réaction beaucoup plus long (24 heures) par rapport aux conditions micro-ondes (30 minutes).

Nous nous sommes inspirés de ce protocole pour étudier la réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one **3** avec les anions sulfonates.



La réaction des composés **3** avec l'anion 4-chlorophénylsulfinate est réalisée dans l'eau sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 300 W, pendant 1 heure à 100 °C. L'anion sulfinate est préparé à partir du chlorure de 4-chlorophénylsulfonyle en présence de 2 équivalents de sulfite de sodium et de 2 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium. Le composé issu de la réaction de *S*-alkylation est obtenu avec un rendement de 66%.

En vue d'étudier le mécanisme de la réaction entre la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one **3** et le chlorure de 4-chlorophénylsulfonyle, nous avons réalisé des réactions d'inhibition dans les mêmes conditions décrites précédemment. Nous avons

³⁰ Gellis, A.; Boufatah, N.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2006**, 8, 483.

alors eu recours à des inhibiteurs classiquement utilisés dans les études mécanistiques des réactions de substitution par transfert monoélectronique, les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Influence des inhibiteurs sur la réaction du composé **3** avec l'anion 4-chloro phénylsulfinat.

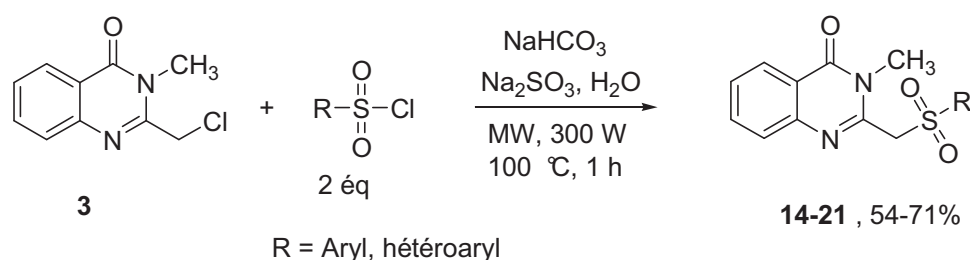
Essai	Conditions	Nombre d'éq.	Rdt (16) ^a
-	Sans inhibiteur	-	66%
1	CuCl ₂	1	68%
2	TEMPO	1	67%

^a Les rendements sont calculés par rapport au composé **3**, sur les produits isolés par recristallisation.

Ces résultats montrent que la présence d'un inhibiteur dans le milieu réactionnel n'influe pas sur le déroulement de la réaction de *S*-alkylation. En effet, les rendements en produit de *S*-alkylation obtenus en utilisant 1 équivalent de chlorure cuivrique ou de TEMPO (essais 1 et 2) sont comparables à celui obtenu sans inhibiteur. Ces résultats montrent que cette réaction suit un mécanisme de type S_N2.

III. 8. 2. 2. Extension de la réaction à différents anions sulfates

En utilisant le protocole décrit précédemment, nous avons pu généraliser cette réaction à différents anions sulfinates avec la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one **3**.



Cette méthode efficace, propre et facile à mettre en œuvre, nous a permis de synthétiser une série homogène de nouveaux produits dérivés de quinazolin-4(3*H*)-one substitués par différents groupements aryl- ou hétéroarylsulfonylméthyles en position 2. Ces produits sont

isolés avec des bons rendements qui varient entre 54 et 71%, après recristallisation dans l'isopropanol. Les résultats des différents essais sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Réactions entre la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3** et différents anions sulfates.⁸

Essai	Anion	Produit	Rdt ^a
1			68%
2			71%
3			66%
4			67%
5			67%
6			60%

⁸ Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201.

7			57%
8			54%

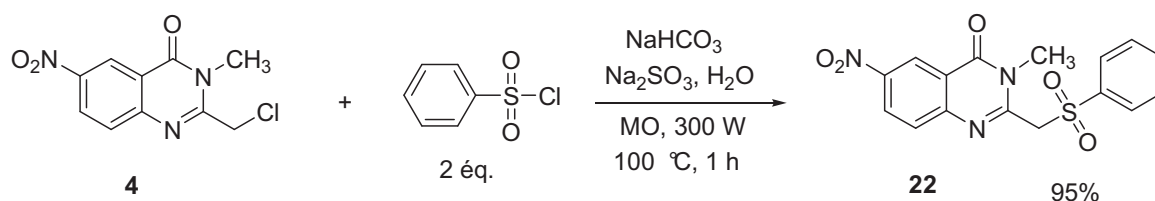
^a Les rendements sont calculés par rapport au composé **3**, sur les produits isolés par recristallisation.

Les rendements des produits de la réaction de *S*-alkylation obtenus à partir du produit **3** varient de 54 à 71%. Nous remarquons, que ces rendements sont influencés par la nature du substituant électrodonneur ou électroattracteur sur le chlorure de sulfonyle. En effet, la présence d'un groupement attracteur sur le chlorure de sulfonyle diminue le caractère nucléophile de l'anion sulfinate formé *in situ*, c'est le cas des anions *m*- et *p*-nitrophényl sulfmates, où de modestes rendements ont été observés. Cependant, nous observons également une baisse de rendement lors de l'utilisation de l'anion thiophènesulfmate, qui pourrait non pas s'expliquer par une faible nucléophilie, mais par une réactivité moindre lors de l'étape de réduction du chlorure de thiophènesulfonyle, ce substrat étant proportionnellement « riche » en électron.

III. 8. 3. Réactivité de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec les anions sulfmates

III. 8. 3. 1. Travaux préliminaires

Dans les même conditions opératoires décrites précédemment, nous avons étudié la réactivité du composé nitré, la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** avec les anions sulfmates.



La réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** avec l'anion phénylsulfinat conduit au composé de *S*-alkylation **22** avec un rendement de 95%.

Afin d'étudier le mécanisme de la réaction, nous avons, comme précédemment, utilisé le chlorure cuivrique et le TEMPO comme inhibiteurs de réactions radicalaires. La réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** avec l'anion phénylsulfinat commercial, est effectuée dans l'eau sous irradiation micro-ondes. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 7.

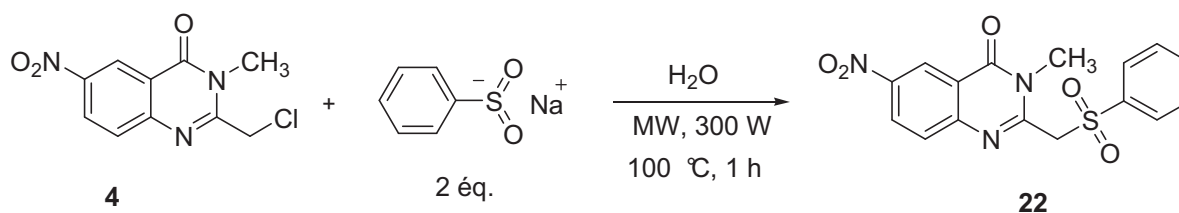


Tableau 7 : Influence des inhibiteurs sur la réaction du composé **4** avec l'anion phénylsulfinat.

Essai	Conditions	Nombre d'éq.	Rdt (22) ^a
-	Sans inhibiteur	-	95%
1	CuCl ₂	1	86%
2	TEMPO	1	92%

^a Les rendements sont calculés par rapport au composé **4**, sur les produits isolés par recristallisation.

L'utilisation du chlorure cuivrique (1 équivalent) ou bien du TEMPO (1 équivalent) dans la réaction du composé **4** avec l'anion phénylsulfinat, influe très légèrement sur le rendement de cette réaction. Cette observation indiquerait que la réaction suivrait probablement un mécanisme de type S_N2.

III. 8. 3. 2. Extension de la réaction à différents anions sulfonates

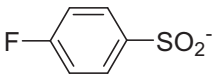
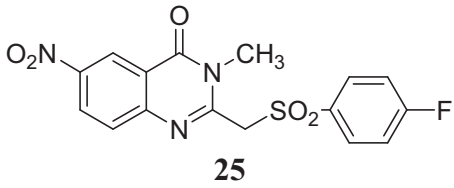
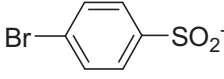
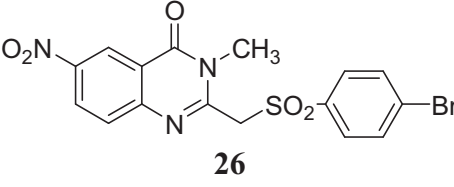
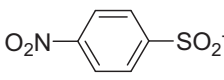
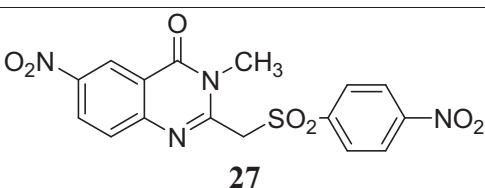
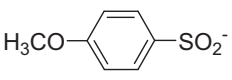
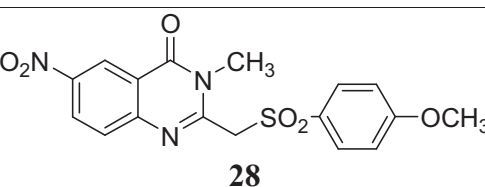
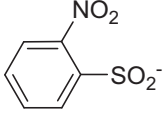
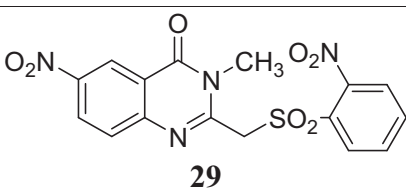
Comme précédemment, nous avons procédé à l'extension de la réaction en faisant réagir la molécule **4** avec divers anions sulfonates, dans le but de préparer un groupe homogène de quinazolin-4(3H)-ones portant un groupement nitro en position 6 et un groupement arylsulfonylméthyle en position 2. L'ensemble des réactions réalisées ainsi que les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 8.



Tableau 8 : Réactions entre la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** et différents anions sulfonates.⁸

Essai	Anion	Produit	Rdt ^a
1			95%
2			91%
3			71%

⁸ Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 201.

4		 25	67%
5		 26	69%
6		 27	63%
7		 28	75%
8		 29	59%

^a Les rendements sont calculés par rapport au composé **4**, sur les produits isolés par recristallisation.

IV. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons pu synthétiser la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** en quatre étapes, et avec de bons rendements. Ainsi, une nouvelle méthode pour la préparation du noyau quinazolinone **2a** substitué par un groupement chlorométhyle en position 2 a été mise au point en utilisant la méthodologie micro-ondes. Cette méthode a été généralisée par la suite pour la synthèse d'autres dérivés quinazolinones diversement substitués en position 2.

Nous avons ensuite étudié la réactivité du groupement chlorométhyle en position 2 de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4**, vis-à-vis de différents anions

nitronates et sulfinates. Ainsi, nous avons commencé par l'étude de la réactivité dans les conditions de transfert monoélectronique du groupement chlorométhyle avec les anions nitronates et en comparant les conditions classiques de Norris et de Kornblum, aux conditions micro-ondes. Le caractère radicalaire de cette réaction a été confirmé par des réactions d'inhibition. Ainsi, de nouveaux dérivés quinazolin-4(3*H*)-ones éthyléniques issus de la réaction de *C*-alkylation suivie d'une élimination d'une molécule d'acide nitreux, ont été obtenus en utilisant des anions nitronates secondaires, alors qu'avec les anions nitronates primaires, seuls les produits issus de la réaction de *C*-alkylation ont été observés.

L'étude de la réactivité du groupement chlorométhyle du dérivé quinazolin-4(3*H*)-one nitré **4** et non nitré **3** avec des anions sulfinates sous irradiation micro-ondes, nous a permis de synthétiser une nouvelle série de quinazolin-4(3*H*)-ones substituées en position 2 par un groupement aryl- ou hétéroarylsulfonylméthyle, avec de bons rendements. Enfin, des réactions d'inhibition ont montré que la réaction de *S*-alkylation suivrait certainement un mécanisme ionique.

Chapitre 3 : FONCTIONNALISATION DE LA POSITION 4 DES DERIVES DE 4-CHLOROQUINAZOLINE

I. Introduction

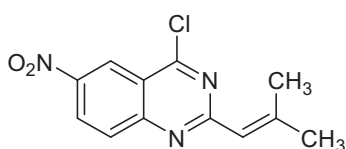
Dans la continuité de nos travaux centrés sur la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs, et afin de préparer des dérivés originaux possédant un noyau quinazoline fonctionnalisé en position 4, nous avons étudié la réactivité de quatre dérivés de 4-chloroquinazoline diversement substitués en position 2 vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique et celle de couplage de Suzuki-Miyaura.

* 4-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35**

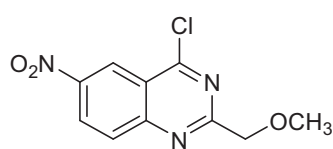
* 4-Chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **36**

* 4-Chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37**

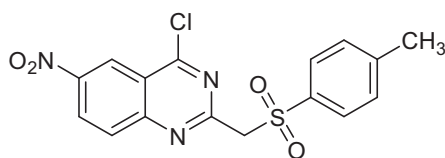
* 4-Chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline **38**



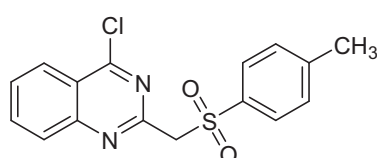
35



36



37



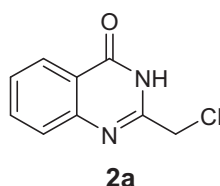
38

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps la synthèse des molécules **35**, **36**, **37** et **38**, puis nous aborderons, à partir de ces précurseurs, l'étude de la réaction de substitution nucléophile aromatique avec diverses amines. Dans un deuxième temps, et après un rappel bibliographique sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, nous décrirons la

réalisation de cette réaction à partir des précurseurs **35**, **36**, **37** et **38** et différents acides aryl- ou hétéroarylboroniques.

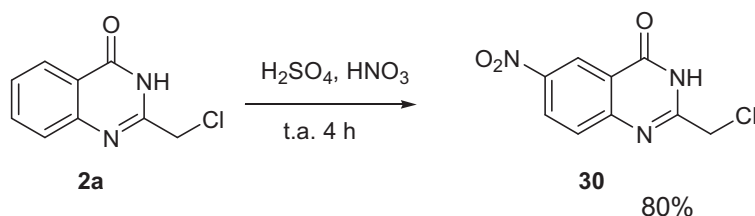
II. Synthèse des dérivés de 4-chloroquinazolines **35-38**

La préparation des dérivés de 4-chloroquinazolines **35-38** est effectuée à partir de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one **2a**, dont la synthèse a été développée dans le chapitre 2.



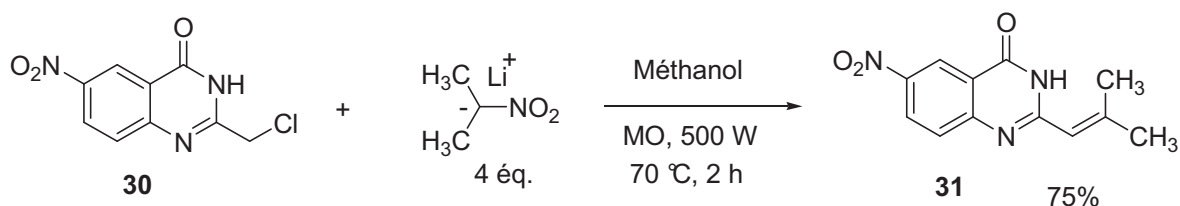
II. 1. Fonctionnalisation de la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one **2a**

Avant de procéder à la fonctionnalisation de la position 2 du composé **2a**, ce dernier est nitré en position 6 dans les conditions décrites précédemment (cf. chapitre 2, § III).



La réaction de nitration du composé **2a** en utilisant le mélange $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, conduit au produit **30**, nitré en position 6 avec un rendement de 80%.

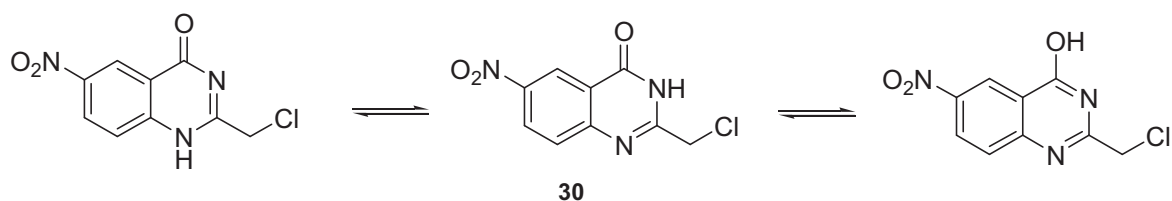
Nous nous sommes intéressés par la suite à la fonctionnalisation de la position 2 du composé **30**, en faisant réagir l'anion du 2-nitropropane (4 équivalents) dans les conditions expérimentales de $\text{S}_{\text{RN}}1$, en faisant appel à la stratégie micro-ondes décrite dans le chapitre 2 et en modifiant légèrement les conditions optimales.



La réaction est réalisée dans le méthanol sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 500 W et à une température de 70 °C. Le produit éthylénique **31** est obtenu avec un rendement de 75% après 2 heures de réaction. Avec le composé **4**, alkylé en position 3 par un groupement méthyle (chapitre 2), le dérivé **7** était obtenu avec un rendement de 98% et un temps de réaction de 15 minutes seulement (cf. chapitre 2, § III).

Remarque : cette différence de réactivité pourrait être expliquée par l'existence d'une différence au niveau des potentiels de réduction des deux substrats **4** et **30**, ainsi qu'au niveau de la stabilité des radicaux ou radicaux anions formés à partir de ces deux composés.

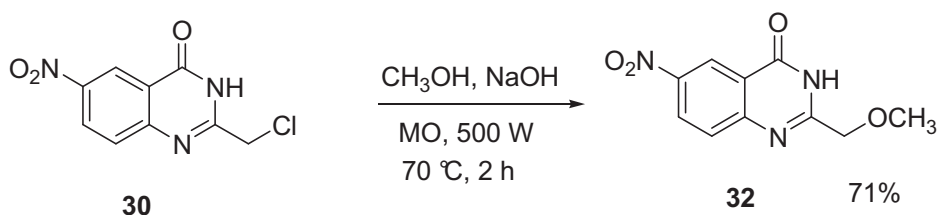
Par ailleurs, les réactions type acido-basiques entre l'anion du 2-nitropropane et le proton acide du composé **30** pourraient influencer la cinétique de la réaction. Ce phénomène peut être accentué par l'existence d'une tautomérie, que l'on ne rencontre pas avec le composé **4**.



Nous avons également réalisé cette réaction dans les conditions de transfert de phase de Norris.¹ En utilisant 3 équivalents d'anion du 2-nitropropane et après 4 heures de réaction, nous avons obtenu 47% de dérivé éthylénique **31**, 20% du produit de départ **30** et des résines.

D'autre part, le composé **30** peut être substitué en position 2 par un groupement méthoxy en utilisant le méthanol et l'hydroxyde de sodium.

¹ Burt, B. L.; Freeman, D. J.; Gray, P. G.; Norris, R. K.; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 35, 3063.



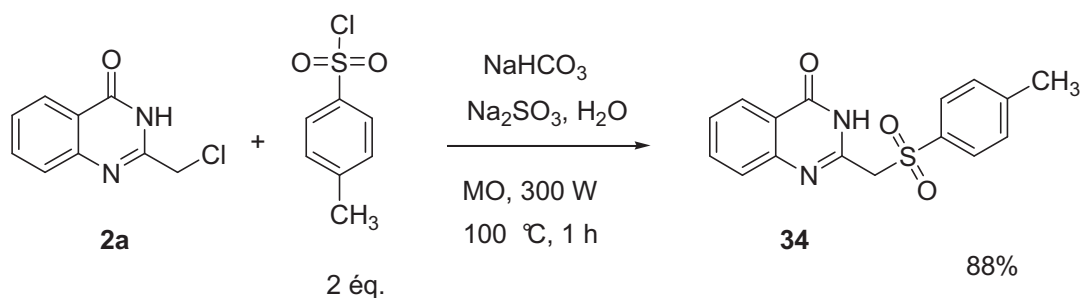
La réaction est effectuée sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 500 W, une température de 70 °C et un temps de réaction de 2 heures, conduisant au dérivé **32** avec un rendement de 71%.

Nous avons également appliqué les conditions de la méthodologie micro-ondes avec les anions sulfonates, méthode décrite dans le chapitre 2. Ainsi, nous avons fait réagir le composé **30** avec le 4-méthylbenzènesulfinate de sodium (2 équivalents) formé *in situ* à partir du chlorure d'arylsulfonyle correspondant.



La réaction est réalisée dans l'eau sous irradiation micro-ondes, en présence de sulfite de sodium et d'hydrogénocarbonate de sodium. Le produit **33** est obtenu avec un très bon rendement de 93%. Nous constatons que le rendement du composé **33** est presque identique à celui du composé **23**, protégé en position 3 par un groupement méthyle (cf. chapitre 2, Tableau 8, 91%). Contrairement à la réaction du composé **30** avec l'anion du 2-nitropropane, le groupement méthyle en position 3, n'a pas d'influence sur la réaction du composé **30** avec l'anion sulfinate.

Dans les mêmes conditions opératoires, nous avons fait réagir le composé **2a** avec le 4-méthylbenzènesulfinate de sodium permettant d'obtenir le composé **34** avec un rendement de 88%.

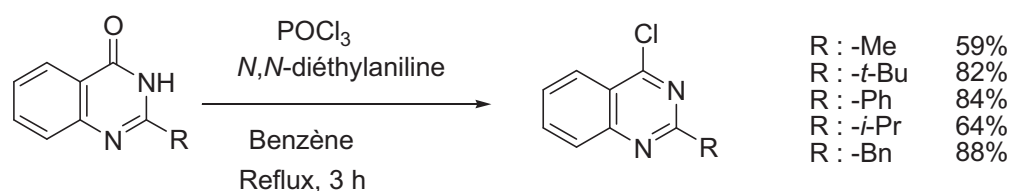


En comparant les rendements des composés **34** (88%) et **33** (93%), nous remarquons que le groupement nitro n'a aucune influence sur la réactivité de la réaction entre l'anion sulfinate et les 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-ones.

II. 2. Chloration de la position 4

Ayant fonctionnalisé la position 2, nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse d'un précurseur chloré en position 4, afin d'étudier la réactivité de cette position vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique.

Pour réaliser la réaction de chloration de la position 4 des composés **31-34**, nous nous sommes inspirés des travaux de Guiry *et al.*^{2,3} qui ont étudié la réaction de chloration de la position 4 du noyau quinazolin-4(3*H*)-one, en faisant varier le substituant en position 2.

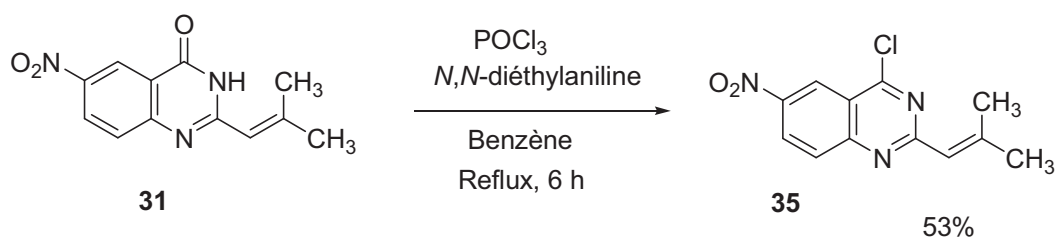


La réaction est réalisée au reflux du benzène, en présence de l'agent de chloration POCl₃ et de la *N,N*-diéthylaniline comme base pendant 3 heures. Les dérivés de 4-chloroquinazolines ont été obtenus avec des rendements compris entre 59 et 88%.

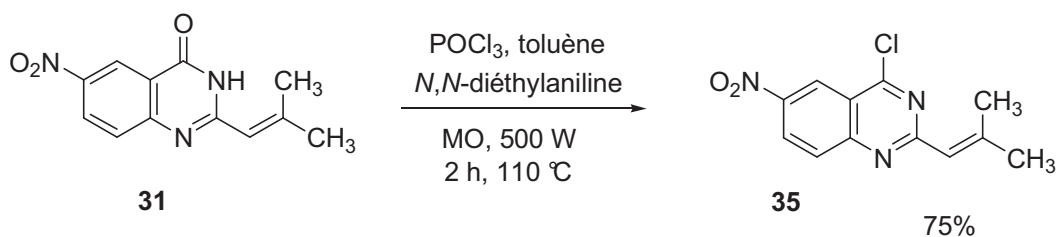
Nous avons appliqué les mêmes conditions sur notre substrat, la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **31**, et nous avons suivi la réaction par CCM.

² Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6572.

³ Connolly, D. J.; Guiry, P. J. *Synlett* **2001**, 1707.



Le produit chloré est isolé avec un rendement de 53%, après un temps de réaction de 6 heures. En plus du produit **35**, nous avons observé la présence résiduelle du composé de départ **31** ainsi que des résines. Dans le but d'améliorer le rendement et les conditions opératoires de la réaction, nous avons procédé à quelques modifications notamment l'utilisation de la méthodologie micro-ondes. La réaction est alors effectuée dans le toluène, en chauffant à 110 °C pendant 2 heures, avec une puissance de 500 W. Le produit **35**, chloré en position 4, est isolé avec un rendement de 75%.



Nous avons pu également élargir cette réaction aux autres dérivés de quinazolinones **32-34**, en utilisant les conditions micro-ondes. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1.

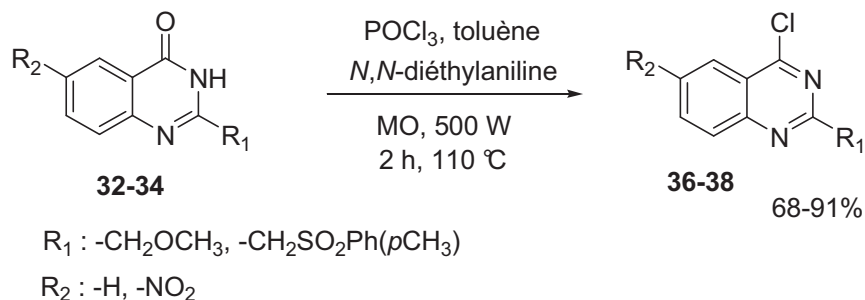


Tableau 1 : Réaction de chloration des dérivés quinazolin-4(3*H*)-ones **31-34**

Essai	N° de produit	R ₁	R ₂	Rdt ^a
1	35	-CH=C(CH ₃) ₂	-NO ₂	75%
2	36	-CH ₂ OCH ₃	-NO ₂	68%
3	37	-CH ₂ SO ₂ Ph(<i>p</i> CH ₃)	-NO ₂	74%
4	38	-CH ₂ SO ₂ Ph(<i>p</i> CH ₃)	-H	91%

^aLes rendements sont calculés par rapport aux substrats **31**, **32**, **33**, **34** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Ces résultats montrent que les rendements de la réaction sont peu influencés par la variation du groupement R₁ (essais 1-3). En revanche, le groupement nitro en position 6 semble avoir de l'influence sur le rendement de la réaction. En effet, en l'absence de groupement nitro (essai 4), le composé attendu est obtenu avec un excellent rendement (91%), alors qu'en présence de ce même groupement (essai 3), le rendement observé est de 74%. Cela pourrait s'expliquer par une désactivation de l'hétérocycle par l'effet attracteur du groupement nitro. En effet, ce groupement pourrait éventuellement déplacer l'équilibre de la forme pyrimidinol/pyrimidinone vers la forme pyrimidinone ce qui diminuerait la réactivité vis-à-vis du POCl₃.

Enfin, l'utilisation de la méthodologie micro-ondes nous a permis de réduire le temps de réaction de 6 heures dans les conditions classiques, à 2 heures sous irradiation micro-ondes, et d'améliorer également le rendement de la réaction.

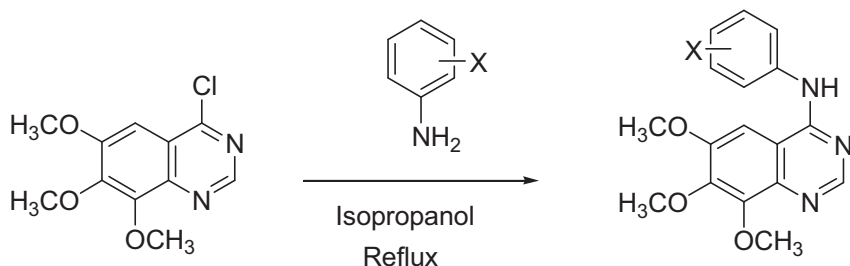
III. Réaction de substitution nucléophile aromatique en série 4-chloro-quinazoline

La fonctionnalisation du noyau quinazoline en position 4 par un atome de chlore, permet de réaliser des réactions de substitution nucléophile aromatique au moyen de divers nucléophiles. Parmi ceux-ci, les amines ont retenu notre attention du fait de la très large représentation des 4-aminoquinazolines parmi les molécules d'intérêt pharmaceutique présentant un motif quinazoline (cf. chapitre 1, § II). Ainsi, nous avons étudié cette réaction avec les dérivés des 4-chloroquinazolines **35**, **37** et **38**, préparés précédemment.

Il existe plusieurs modes opératoires dans la littérature qui décrivent la réaction de substitution nucléophile aromatique entre la 4-chloroquinazoline et différentes amines (primaires, secondaires et arylamines).

III. 1. Approche bibliographique

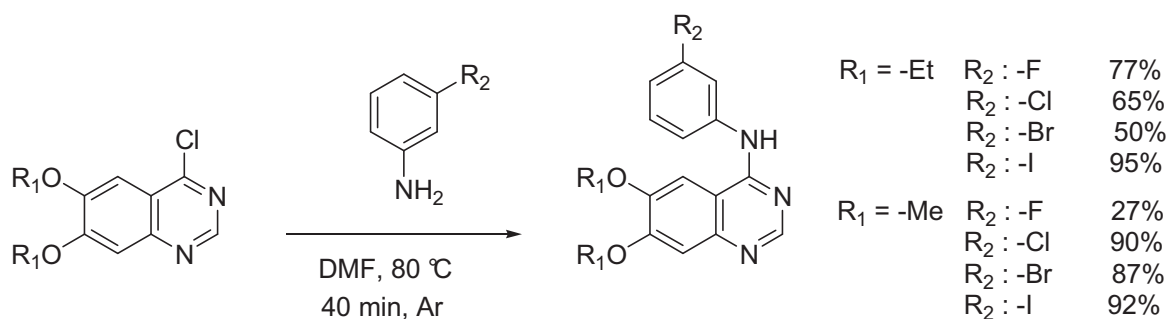
Parmi les différents protocoles proposés, ceux qui utilisent comme solvant l'isopropanol au reflux sont les plus nombreux. L'équipe de Liu⁴ a ainsi mis à profit ce type de solvant pour faire réagir des dérivés du noyau 4-chloroquinazoline avec des amines aromatiques, en comparant les résultats obtenus dans des conditions classiques ou sous irradiation micro-ondes :



Conditions micro-ondes : 50 W, 10 min, 56-93%

Conditions classiques : 4-24 h, 20-66%

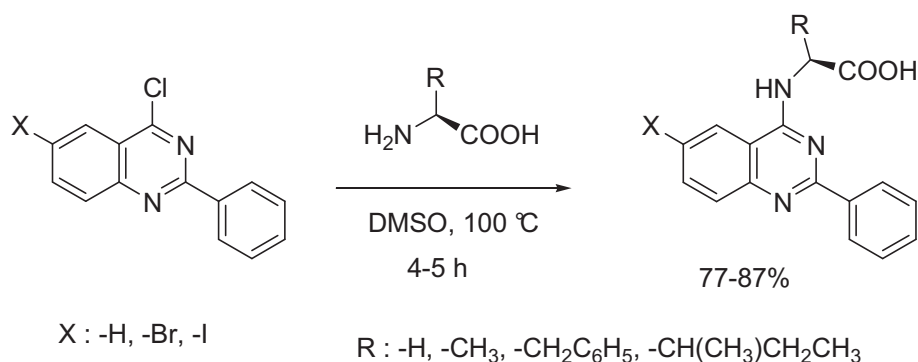
VanBrocklin *et al.*⁵ ont étudié la réaction des dérivés des 4-chloroquinazolines avec différentes arylamines dans le DMF à 80 °C sous argon pendant 40 minutes. Les rendements obtenus varient entre 27 et 95%.



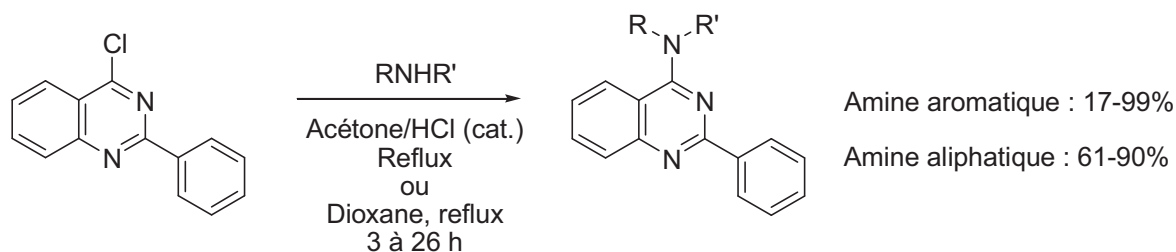
⁴ Liu, G.; Hu, D.-Y.; Jin, L.-H.; Song, B.-A.; Yang, S.; Liu, P.-S.; Bhadury, P. S.; Ma, Y.; Luo, H.; Zhou, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6608.

⁵ VanBrocklin, H. F.; Lim, J. K.; Coffing, S. L.; Hom, D. L.; Negash, K.; Ono, M. Y.; Gilmore, J. L.; Bryant, I.; Riese II, D. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7445.

Un autre solvant favorable pour les réactions de substitution nucléophile, le DMSO, a été utilisé par Mani Chandrika *et al.*⁶ dans la réaction de dérivés 4-chloroquinazolines avec des amines optiquement actives, en chauffant à 100 °C pendant 4 à 5 heures.



D'autres solvants, à l'image de l'acétone au reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique ou du dioxane au reflux, peuvent aussi être employés pour effectuer cette réaction avec 2 équivalents d'amine. L'exemple donné ici en série 4-chloro-2-phénylquinazoline par l'équipe de Cope⁷ conduit à de bons rendements au cours de réactions dont la durée varie de 3 à 26 heures en fonction de la nature de l'amine utilisée :

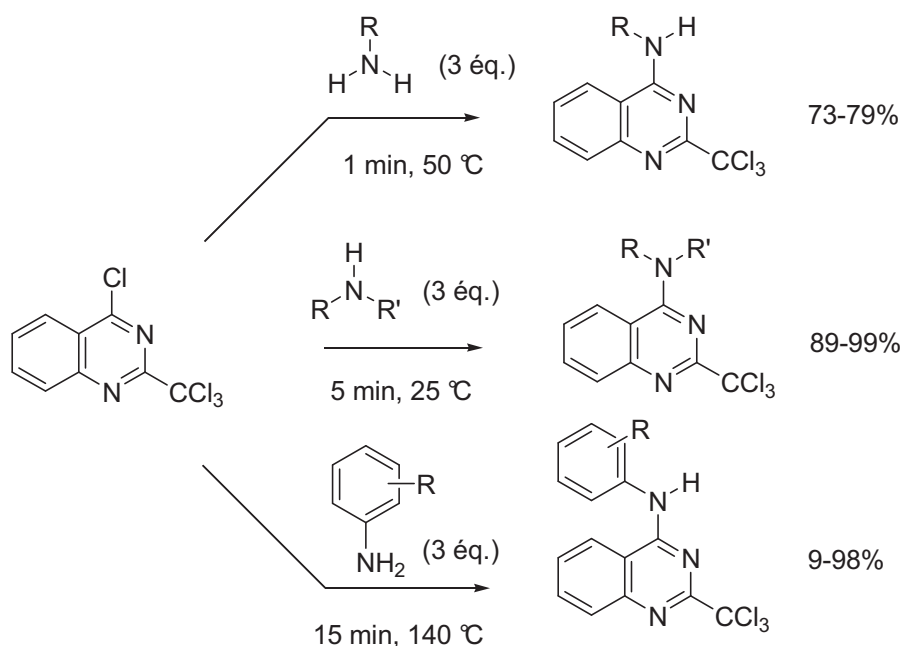


Au sein du laboratoire,⁸ un nouveau mode opératoire a été proposé récemment, sans faire appel à un quelconque solvant, en faisant réagir la 4-chloro-2-trichlorométhylquinazoline avec 3 équivalents d'amine à une température qui varie entre 25 et 140 °C selon la nature de l'amine utilisée.

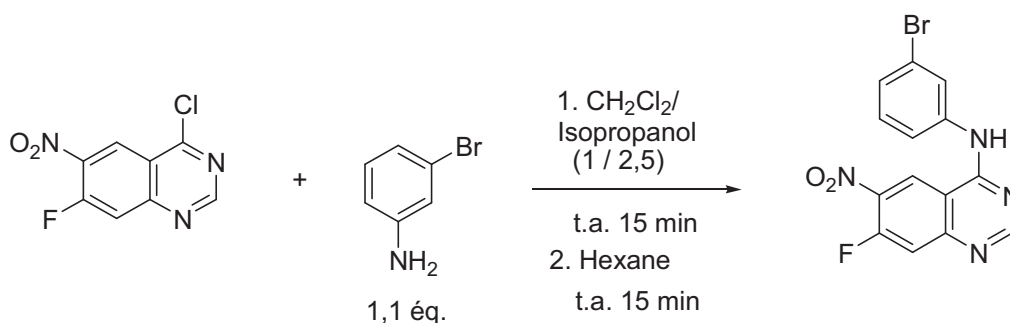
⁶ Mani Chandrika, P.; Yakaiah, T.; Raghu Ram Rao, A.; Narsaiah, B.; Chakra Reddy, N.; Sridhar, V.; Venkateshwara Rao, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 846.

⁷ Cope, H.; Mutter, R.; Heal, W.; Pascoe, C.; Brown, P.; Pratt, S.; Chen, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1124.

⁸ Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.



Un dernier exemple a retenu notre attention, celui décrit par Rewcastle *et al.*⁹ Il consiste à faire réagir la 4-chloro-7-fluoro-6-nitroquinazoline avec des arylamines dans un mélange CH_2Cl_2 /isopropanol à température ambiante pendant 15 minutes. Pour compléter la précipitation du produit de la réaction, la solution est agitée encore 15 minutes après ajout d'hexane. Un rendement global de 88% a été obtenu pour les deux étapes : chloration de la position 4 et la réaction $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.



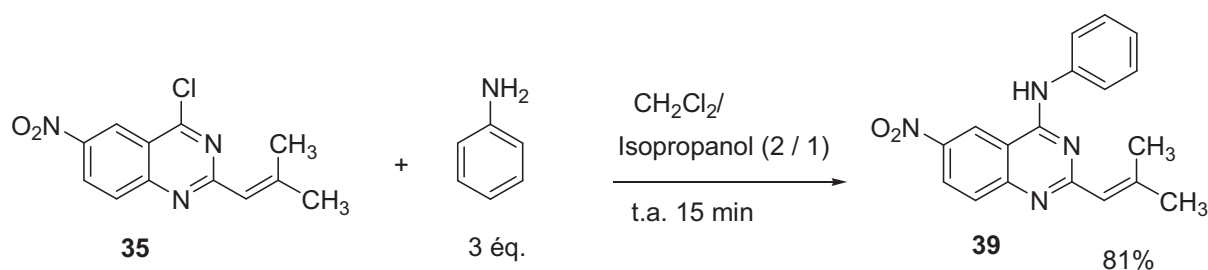
Remarque : lorsque la réaction est conduite plus longtemps à température ambiante ou en chauffant davantage le milieu réactionnel, ils ont obtenu le produit issu d'une double substitution nucléophile aromatique en position 4 et 7.

⁹ Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Hollis Showalter, H. D.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 918.

Ce protocole permet d'effectuer la réaction de substitution nucléophile aromatique dans des conditions opératoires douces, sans avoir recours au chauffage, et conduit à de bons rendements pour un temps de réaction très court. En plus du mode opératoire simple et efficace de cette méthode, le mélange de solvants dichlorométhane/isopropanol utilisé semblerait intéressant pour nos substrats en permettant une solubilisation optimale de ceux-ci.

III. 2. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35**

Nous nous sommes alors inspirés du protocole précédent pour étudier la réaction S_NAr sur les substrats **35**, **37** et **38**. Pour obtenir une meilleure solubilité, nous avons fait réagir le composé **35** avec 3 équivalents d'aniline dans un mélange dichlorométhane/isopropanol (2 / 1).

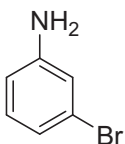
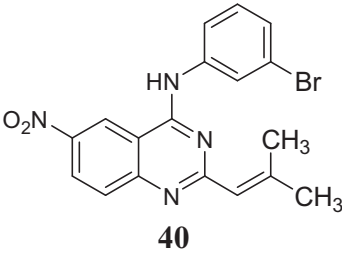
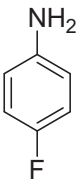
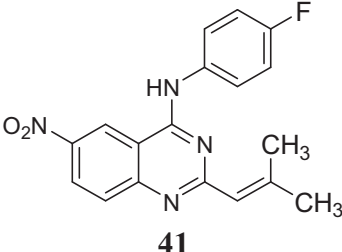
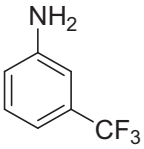
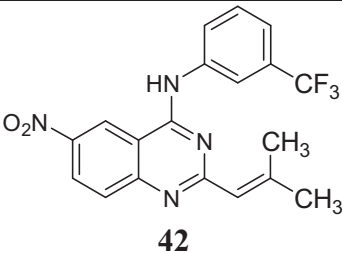
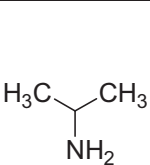
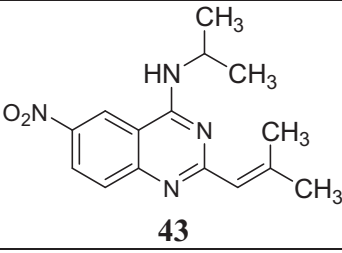
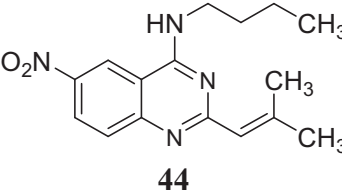
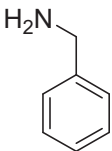
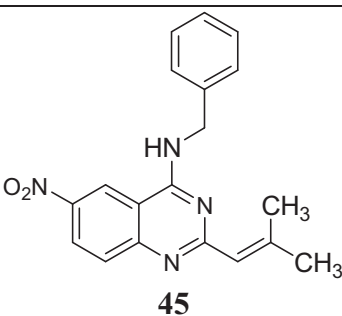


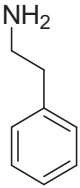
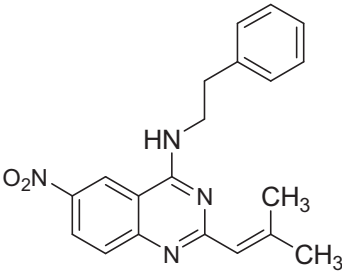
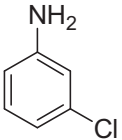
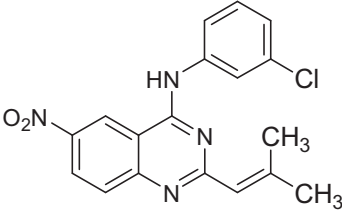
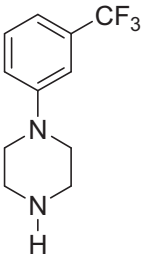
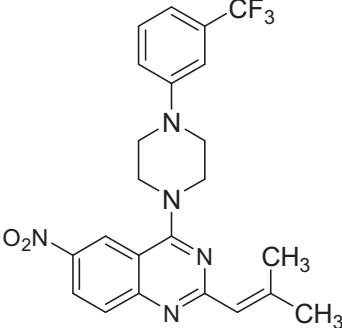
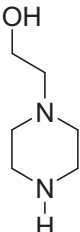
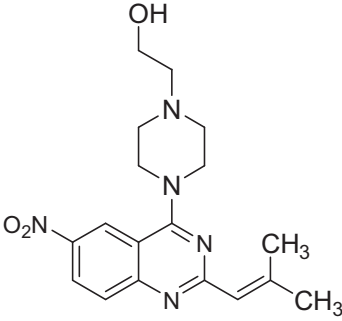
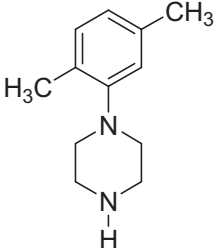
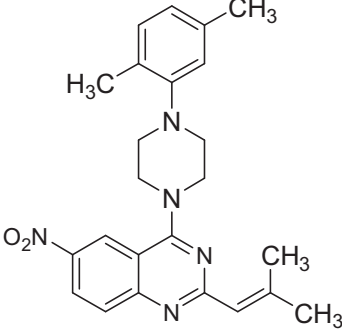
La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince à température ambiante. Au bout de 15 minutes, le substrat de départ **35** est entièrement consommé, et le produit de la réaction **39** est isolé après purification avec un rendement de 81%.

Nous avons pu étendre ce protocole à différentes amines primaires, en particulier les arylamines et à des amines secondaires, en particulier les pipérazines. L'ensemble des résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Synthèse des dérivés 4-amino-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolines **39-50**.

Essai	Amine	Produit	Rdt ^a
1		 39	81%

2		 40	83%
3		 41	86%
4		 42	87%
5		 43	75%
6		 44	83%
7		 45	74%

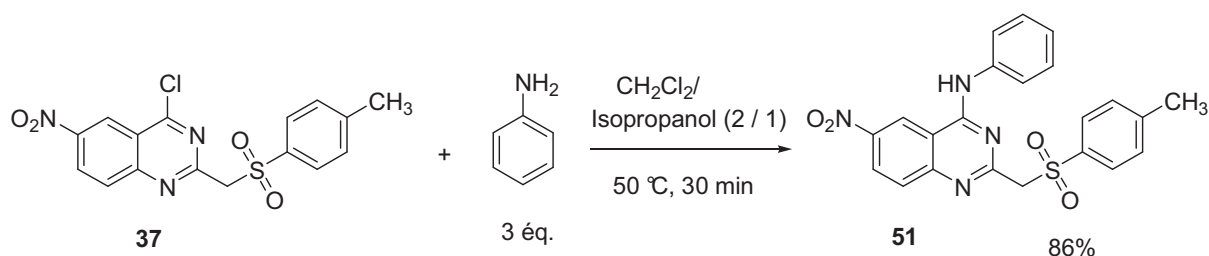
8		 46	76%
9		 47	89%
10		 48	68%
11		 49	96%
12		 50	91%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **35** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

III. 3. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37**

Dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons fait réagir le composé **37** avec l'aniline dans le mélange dichlorométhane/isopropanol (2 / 1) à température ambiante. Après une heure de réaction, suivie par chromatographie sur couche mince, nous avons observé la présence majoritaire du produit de départ **37**. Cette faible réactivité peut être expliquée par un problème de solubilité.

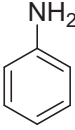
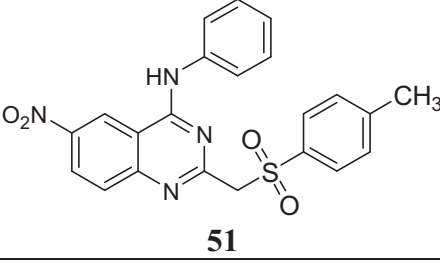
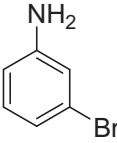
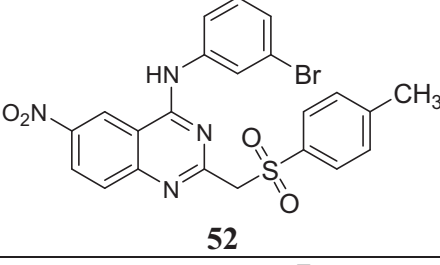
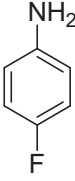
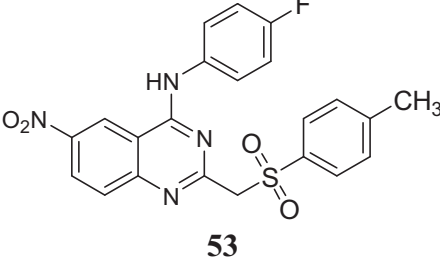
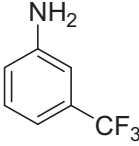
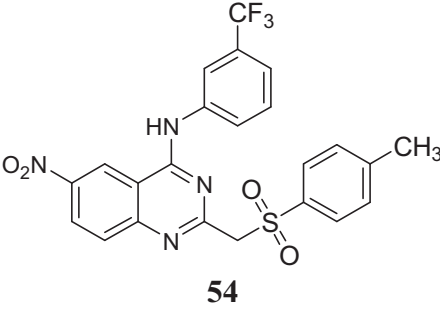
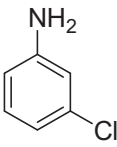
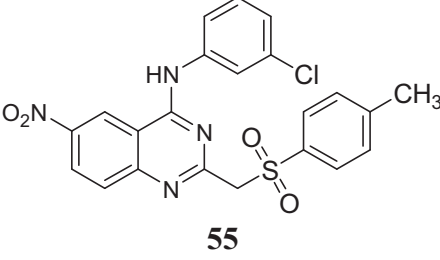
Pour augmenter la solubilité du composé **37**, ainsi que la réactivité, la réaction a été reconduite dans les mêmes conditions opératoires, mais en chauffant le milieu réactionnel à 50 °C.

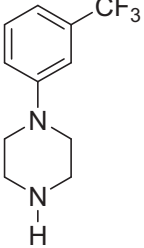
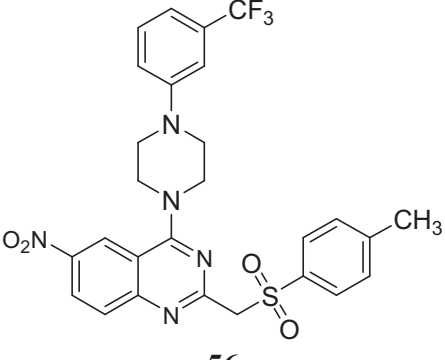
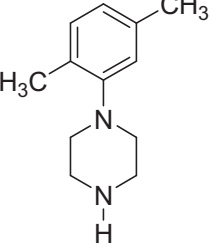
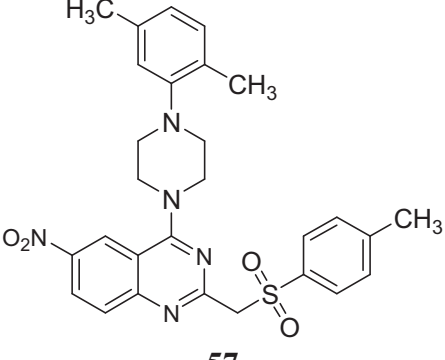
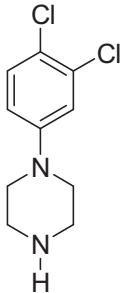
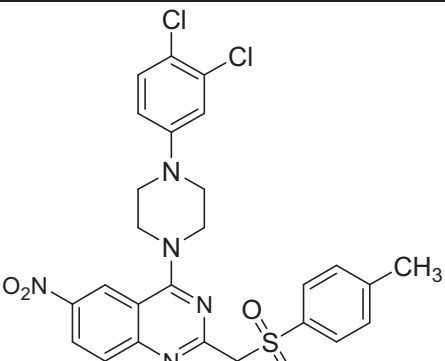
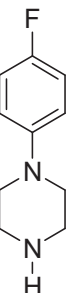
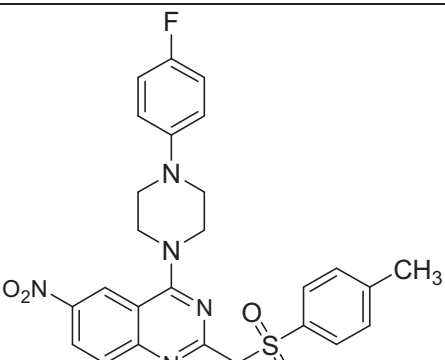


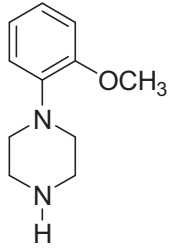
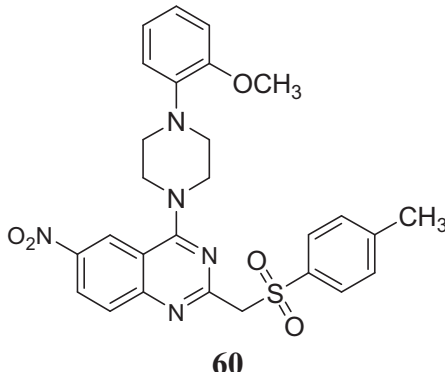
A cette température, la solubilité du composé **37** est meilleure, et la vitesse de la réaction a augmenté. En effet, après 30 minutes, il ne restait plus de substrat de départ et le produit **51**, attendu, a été isolé avec un rendement de 86%.

La réaction est généralisée par la suite à différentes amines primaires et secondaires dans les mêmes conditions opératoires, conduisant à une nouvelle série homogène de dérivés de 4-aminoquinazoline substitués par un groupement tosylméthyle en position 2 et un groupement nitro en position 6. L'ensemble des réactions réalisées ainsi que les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Synthèse des dérivés 4-amino-2-tosylméthyl-6-nitroquinazolines **51-60**.

Essai	Amine	Produit	Rdt ^a
1		 51	86%
2		 52	73%
3		 53	81%
4		 54	75%
5		 55	80%

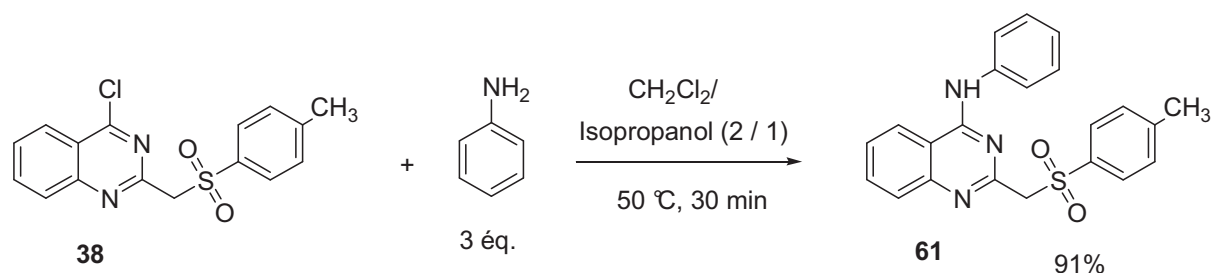
6		 56	75%
7		 57	78%
8		 58	92%
9		 59	85%

10		 60	83%
----	---	---	-----

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **37** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

III. 4. Réaction S_NAr avec la 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline **38**

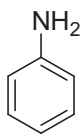
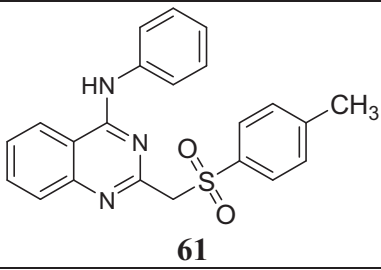
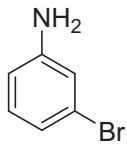
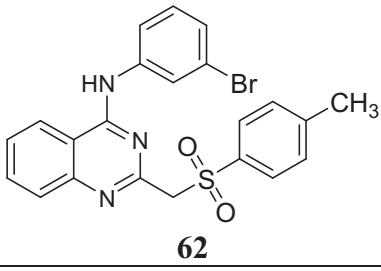
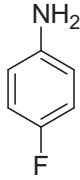
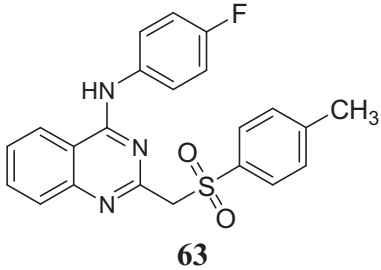
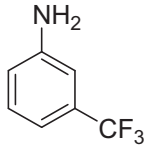
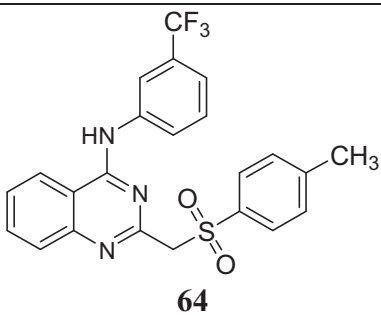
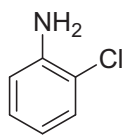
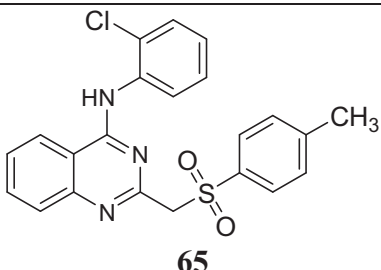
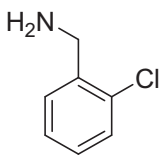
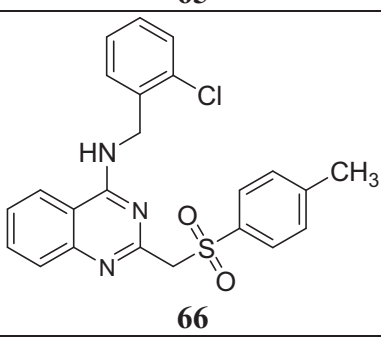
La réaction du composé **38** avec l'aniline dans les mêmes conditions opératoires que le composé **37**, conduit également à un très bon rendement de 91% du dérivé *N*-phénylquinazolin-4-amine **61**.

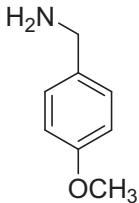
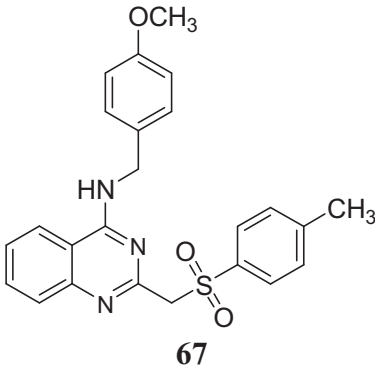
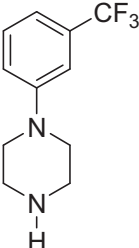
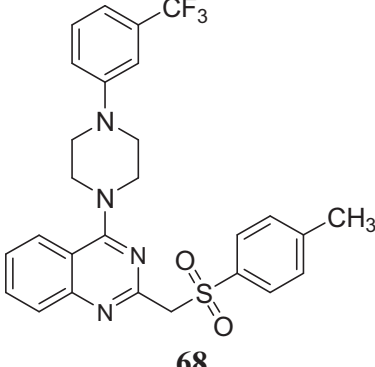
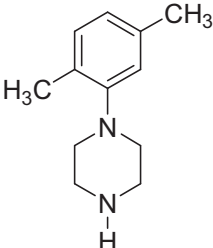
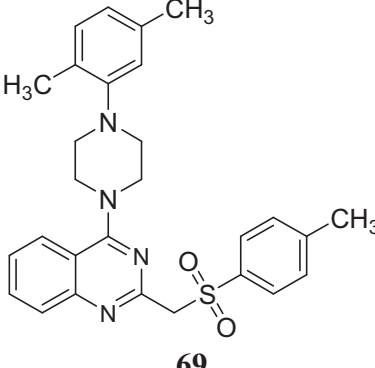
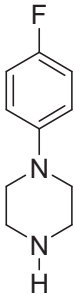
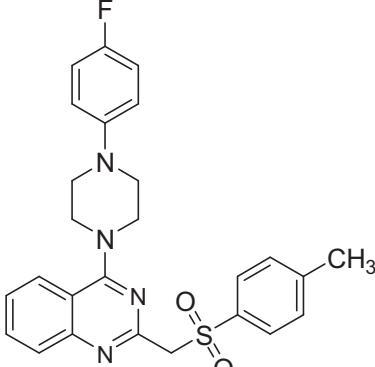


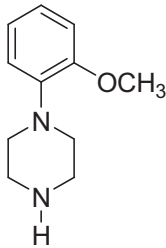
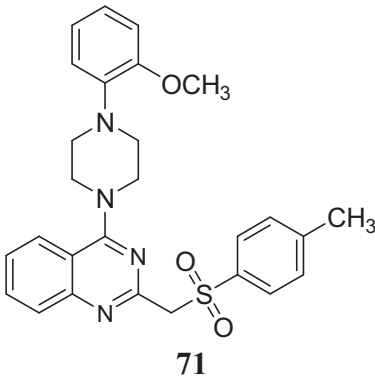
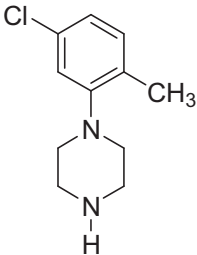
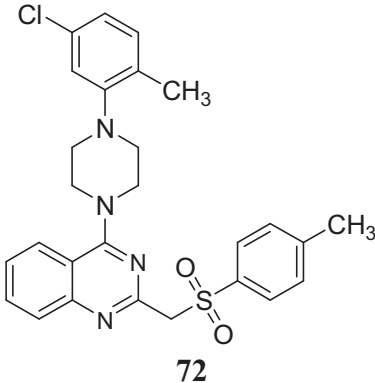
La réaction est réalisée dans un mélange de dichlorométhane/isopropanol (2 / 1) en chauffant à 50 °C pendant 30 minutes et en utilisant 3 équivalents d'aniline.

Comme précédemment, nous avons procédé à l'extension de la réaction en faisant réagir la molécule **38** avec différentes amines primaires et secondaires. Ainsi, nous avons préparé une nouvelle série de dérivés de 4-amino-2-tosylméthylquinazoline avec de bons rendements. L'ensemble des résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse des dérivés 4-amino-2-tosylméthylquinazolines **61-72**.

Essai	Amine	Produit	Rdt ^a
1		 61	91%
2		 62	99%
3		 63	94%
4		 64	80%
5		 65	63%
6		 66	93%

7		 67	87%
8		 68	60%
9		 69	86%
10		 70	79%

11		 71	95%
12		 72	94%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **38** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

IV. Généralités sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

Cette étude sur la réaction S_NAr avec différentes amines nous a permis de montrer la très grande réactivité de la position 4 de la quinazoline. Cette position très électrophile¹⁰ intrinsèque de ce noyau nous a encouragés à valoriser cette réactivité.

Nous nous sommes alors orientés vers les réactions de couplage pallado-catalysées. En effet, il est connu que lors de l'étape d'addition oxydante, le Pd(0) agit comme un électrophile et va réagir préférentiellement avec la position la plus électro-déficiente. Ainsi, les règles de sélectivité sont les mêmes que celles pour une substitution nucléophile sur aromatique.

Après un bref rappel sur les réactions de couplage pallado-catalysées, nous étudierons la réactivité de la position 4 de la quinazoline vis-à-vis de ces réactions.

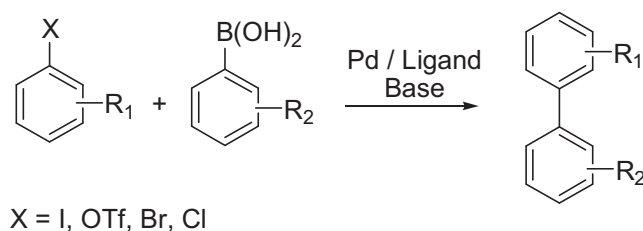
¹⁰ Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245.

IV. 1. Introduction-Historique

Les réactions de couplage catalysées par le palladium constituent une des méthodes les plus efficaces pour la formation de liaisons carbone-carbone. Ces réactions ont pris une place très importante en synthèse organique ces dernières années. Ce succès n'est pas anodin, les réactions métallo-catalysées présentent en effet de nombreux avantages, parmi eux : la reproductibilité et la facilité de mise en œuvre du couplage, la stabilité des réactifs et l'adéquation avec de nombreux groupements fonctionnels.

La formation de liaisons catalysées par un complexe organométallique a connu ces dernières années un essor important. Parmi elles, la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura s'est imposée comme l'une des réactions les plus performantes permettant la formation de liaisons Csp^2-Csp^2 . La réaction de Suzuki-Miyaura est de plus connue pour ses conditions douces, pour sa relative innocuité et pour le large éventail d'acides boroniques commercialisés.

Découverte en 1979 par Suzuki et Miyaura,¹¹ cette réaction permet, à l'aide d'un catalyseur au palladium, de coupler des acides ou esters vinyl- et arylboroniques, *via* les boronates, avec des halogénures de vinyle ou d'aryle.



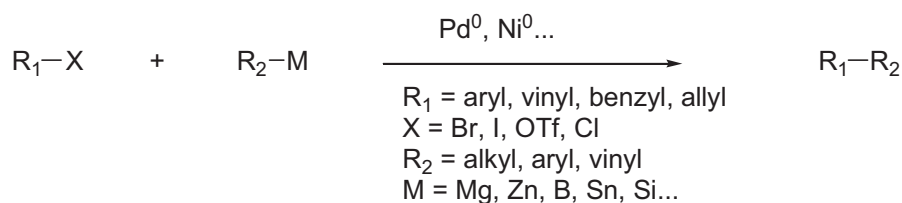
Cette partie sera consacrée à des rappels sur les réactions de couplage métallo-catalysées, plus particulièrement sur le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura et sur les types de catalyseurs utilisés. Nous présenterons également quelques exemples de réactions de couplage de Suzuki-Miyaura.

¹¹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866.

IV. 2. Les réactions métallo-catalysées

IV. 2. 1. Généralités

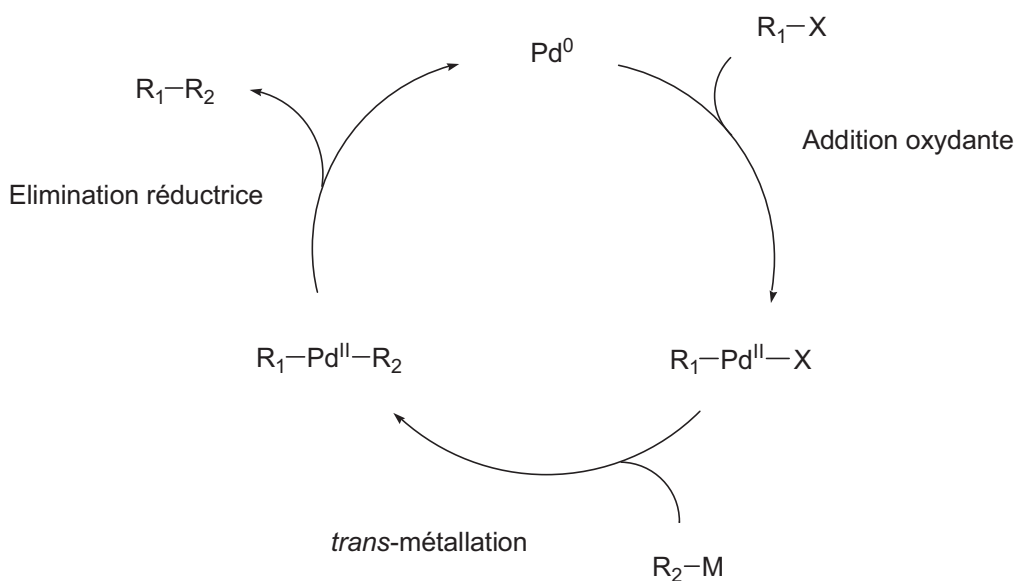
Les réactions de couplage catalysées par des complexes de Pd(0), Ni(0)... sont parmi les meilleurs outils pour permettre la formation de liaisons C-C, C-N... à partir d'un dérivé halogéné aromatique ou vinylique et de dérivés du zinc, du magnésium, de l'étain comme organométalliques, ou des dérivés d'acides boroniques.



Le mécanisme des réactions de couplage se déroule généralement en trois étapes :

- addition oxydante
- *trans*-métallation
- élimination réductrice

Le cycle catalytique général des réactions de couplage peut être représenté comme suit :



La première étape du cycle catalytique est *l'addition oxydante* qui correspond à l'insertion du Pd^0 dans la liaison C-X simultanée à l'oxydation du métal vers le degré d'oxydation II. Parmi les groupements partants utilisés, les halogénures et sulfonates restent les plus couramment employés.¹² Des phosphates,¹³ fluorosulfonates,¹⁴ sulfoniums¹⁵ et ammoniums quaternaires¹⁶ ont également fourni de bons résultats. Lorsque le groupement R_1 est un alkyle possédant des atomes d'hydrogène en position β , le complexe $\text{R}_1\text{-Pd}^{\text{II}}\text{-X}$ n'est pas stable et conduit généralement à des produits d'élimination. En revanche, l'élimination réductrice étant souvent plus rapide que la β -élimination, il est possible d'utiliser des composés organométalliques $\text{R}_2\text{-M}$ où R_2 est un groupement alkyle. Concernant la nature du groupement X, il a été observé l'ordre de réactivité suivant :¹²



Le palladium(0) étant un élément riche en électrons, les dérivés halogénés substitués par des groupements fortement électroattracteurs sont beaucoup plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante. Il a toutefois été récemment mis au point de nouveaux catalyseurs, dans lesquels le palladium est associé à un ligand souvent fonctionnalisé, permettant de coupler des dérivés chlorés avec d'excellents rendements.¹⁷ Le coût des composés aromatiques chlorés étant moins élevé que celui des bromés ou iodés contribue à encourager le développement de tels catalyseurs.

L'étape de *trans-métallation* conduit à une espèce palladiée toujours au degré d'oxydation II par transfert du groupement R_2 sur le palladium par substitution de l'halogène (ou du groupement partant utilisé). Une grande variété d'organométalliques (zinciques, magnésiens, cuprates, stannates, boranes, silanes...) a été utilisée dans les réactions de couplage.

¹² Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

¹³ a) Pedzisa, L.; Vaughn, I. W.; Pongdee, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4142. b) Hansen, A. L.; Ebran, J.-P.; Gøgsig, T. M.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6464.

¹⁴ Rostovtsev, V. V.; Bryman, L. M.; Junk, C. P.; Harmer, M. A.; Carcani, L. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 711.

¹⁵ Zhang, S.; Marshall, D.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2796.

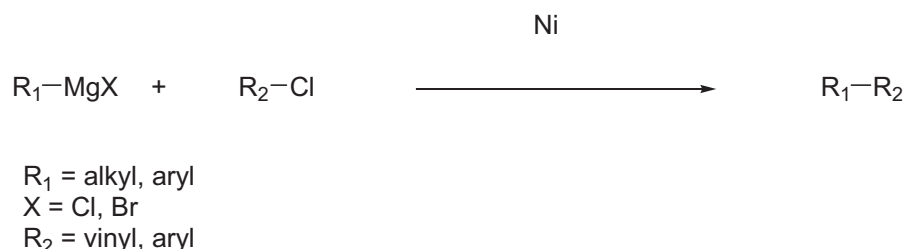
¹⁶ a) Buszek, K. R.; Brown, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 707. b) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Desmurs, J.-R.; Schlama, T. *J. Mol. Catal., A, Chem.* **2002**, 182-183, 481.

¹⁷ a) Ulusoy, M.; Şahin, O.; Büyükgüngör, O.; Cetinkaya, B. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1895. b) Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. *Organometallics* **2008**, 27, 672. c) Gutierrez, C. D.; Bavetsias, V.; McDonald, E. J. *Comb. Chem.* **2008**, 10, 280. d) Han, X.; Weng, Z.; Hor, T. S. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5690. e) Luo, Q.; Eibauer, S.; Reiser, O. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2007**, 268, 65.

L'*élimination réductrice* est une décomposition rapide du complexe de palladium(II) fournissant le produit de couplage R₁-R₂ et régénérant l'espèce catalytique en réduisant le palladium au degré d'oxydation 0.

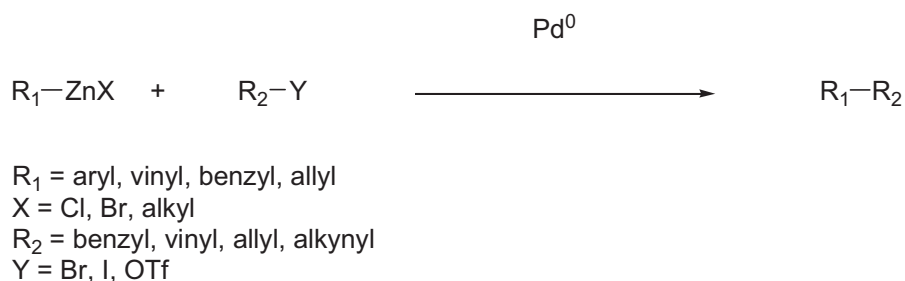
IV. 2. 2. Réaction de Kumada

Découverte en 1972 indépendamment par Kumada *et al.* et Corriu *et al.*,¹⁸ la réaction de couplage d'un organomagnésien avec un halogénure d'aryle ou de vinyle représente le début des réactions de couplage métallo-catalysées. Cette réaction est catalysée par le Ni, généralement rapide et se déroule à température ambiante. Cependant, l'utilisation d'un organomagnésien réduit la compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels.



IV. 2. 3. Réaction de Negishi

Cette réaction consiste dans le couplage d'un organozincique avec un composé substitué par un groupement partant adéquate (halogénure, triflate).¹⁹ L'utilisation du zinc permet une plus grande compatibilité avec les groupements fonctionnels.



¹⁸ a) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 3, 144.

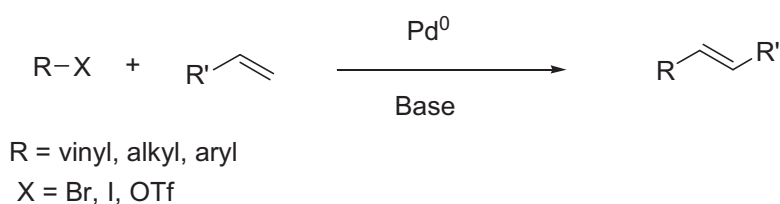
b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

¹⁹ Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

Ce couplage présente toutefois un inconvénient, en comparaison avec les autres méthodes de couplage, en effet, les organozinciques doivent être préparés *in situ* en raison de leur faible stabilité.

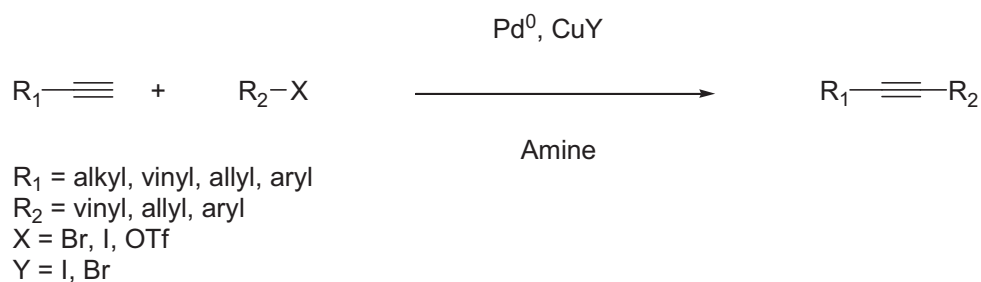
IV. 2. 4. Réaction de Heck

Cette réaction consiste dans le couplage d'un alcène et d'un dérivé halogéné. L'alcène doit posséder au moins un hydrogène et est souvent déficient en électrons.²⁰



IV. 2. 5. Réaction de Sonogashira

Cette réaction consiste au couplage entre un alcyne vrai et un dérivé halogéné.²¹ Son domaine d'application est extrêmement vaste comme le montre le schéma suivant :



La réaction peut être catalysée par Pd(PPh₃)₄²² ou, le plus souvent, par PdCl₂(PPh₃)₂²¹ et CuI. Les bases, souvent utilisées comme solvant, sont des amines secondaires ou tertiaires.²³

²⁰ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

²¹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *35*, 4467.

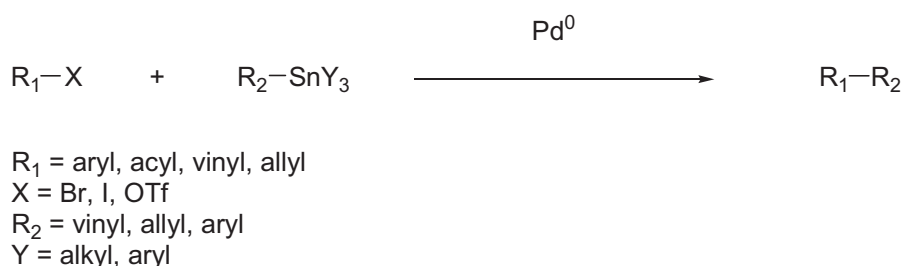
²² Shao, L.-X.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8635.

²³ Campbell, I. B. in “*Organocopper Reagents - A Practical Approach*”, Taylor, R. Oxford University Press, **1994** ; p 217–235.

Les couplages de Sonogashira permettent une grande tolérance dans le choix des groupements fonctionnels présents sur les molécules de départ. Les substrats vinyliques sont plus réactifs que les dérivés aromatiques, permettant ainsi des réactions à température ambiante.

IV. 2. 6. Réaction de Stille

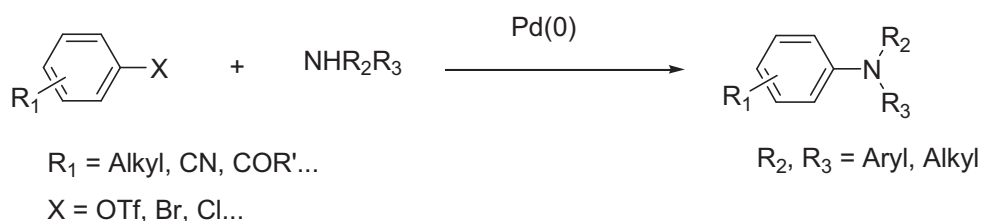
Le couplage de Stille, catalysé par des dérivés de palladium implique des dérivés stannylés²⁴.



L'avantage principal de cette réaction réside essentiellement dans la grande variété de groupements fonctionnels tolérés. Un autre avantage est l'accès facile et la stabilité des organostannanes, mais, la plupart d'entre eux sont toxiques.

IV. 2. 7. Réaction de Buchwald-Hartwig

La réaction de Buchwald-Hartwig consiste dans le couplage entre des halogénures d'aryle et des amines primaires et secondaires, permettant la formation de la liaison carbone-azote.²⁵



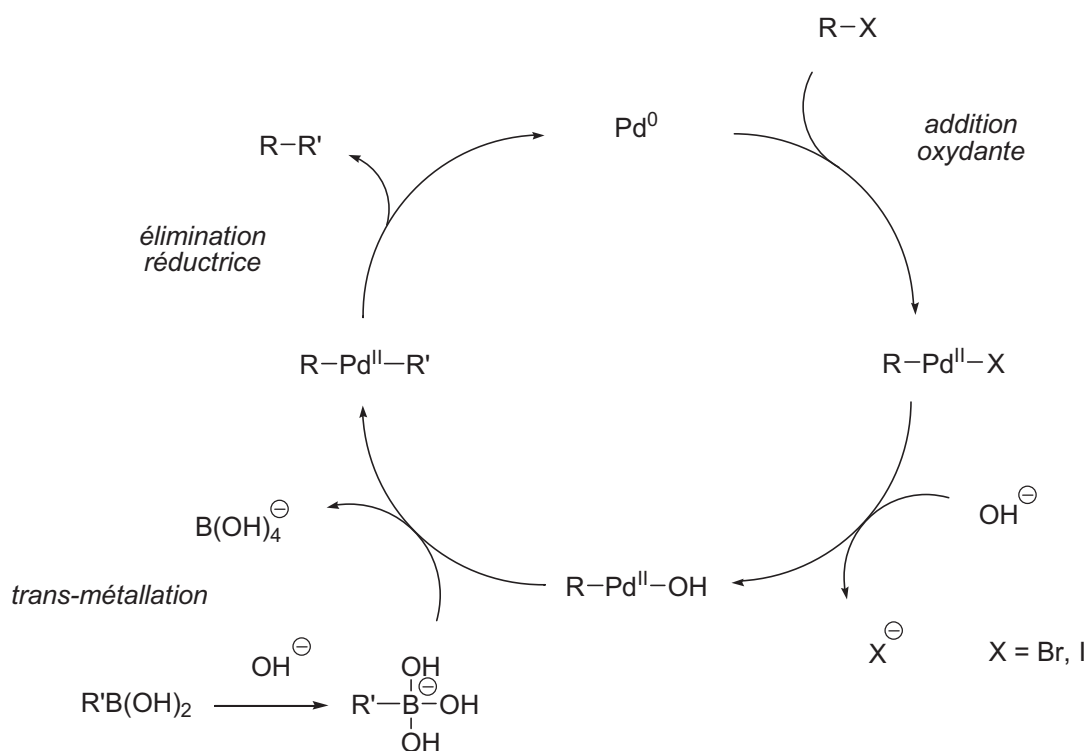
²⁴ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

²⁵ (a) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969.
 (b) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.

Cette réaction de couplage est étendue par la suite à la formation de la liaison C-O, fournissant des aryléthers.²⁶

IV. 3. Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki-Miyaura comme nous l'avons vu en introduction, permet la formation de la liaison Csp^2-Csp^2 grâce à un couplage pallado-catalysé entre un halogénure ou un triflate aromatique ou vinylique et un organoborane. Le cycle catalytique de cette réaction nécessite la présence de deux équivalents de base. L'organoborane réagit alors avec la base pour former un organoborate, anion dans lequel le bore est tétravalent. Cette étape permet ainsi de diminuer l'énergie de la liaison carbone-bore pour faciliter le transfert du carbone vers le palladium lors de la *trans*-métallation. De plus, il est connu que les bases forment des complexes du type Pd-OH (ou Pd-OR), beaucoup plus réactifs, à partir de complexes de type Pd-X. Ainsi, l'étape de *trans*-métallation dans les réactions de Suzuki, est favorisée par la formation d'organoborates et de complexes du type Pd-OH ou (Pd-OR).



²⁶ Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395.

Du point de vue du mécanisme intime de la réaction, il a été établi que l'étape limitante dépendait de la nature du groupement partant X. Il s'agirait de la *trans*-métallation lorsque X est un atome d'iode et de l'addition oxydante lorsque X est un atome de brome. Les bromures d'aryle sont plus difficiles à activer mais restent plus réactifs que les dérivés chlorés.²⁷ En effet, ces derniers sont plus intéressants d'un point de vue industriel car ce sont les moins coûteux.

IV. 4. Réaction de Suzuki-Miyaura : conditions réactionnelles et applications

IV. 4. 1. Catalyseurs

Le palladium et ses complexes sont les catalyseurs qui ont connu le plus de succès pour la réaction de Suzuki-Miyaura. Le nickel a également donné de bons résultats mais présente des problèmes de toxicité et de stabilité. Aujourd'hui, l'éventail des catalyseurs au palladium est très large : des complexes du palladium(0) (où le métal est très souvent coordonné à des ligands à base de phosphines ou d'amines),²⁸ de sels de palladium(II) (acétate, chlorure...) ou encore de palladacycles²⁹ (dans lesquels le palladium est au degré d'oxydation II et est incorporé dans un hétérocycle). Par exemple, les phosphines sont de bons ligands σ -donneurs et mauvais π -accepteurs et confèrent au complexe une certaine stabilité.

IV. 4. 1. 1. Catalyseurs à base de palladium(0)

Les catalyseurs à base de Pd(0) les plus fréquemment utilisés sont le palladium de tétrakis(triphénylphosphine) $[Pd(PPh_3)_4]$ et le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) $[Pd_2dba_3]$. Le $Pd(PPh_3)_4$ reste la source de palladium la plus utilisée dans pratiquement toutes ses applications de complexes du palladium(0) en chimie organique. Etant peu stable, il est préférable de le conserver à froid sous atmosphère inerte. Il conduit à l'espèce catalytique par perte successive de ligand phosphine. Des études cinétiques³⁰ ont montré qu'en solution, le

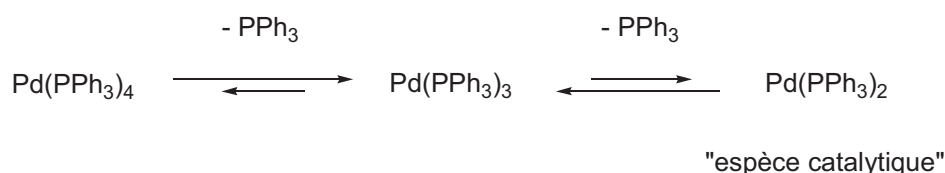
²⁷ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hugues, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.

²⁸ Fischer, E. O.; Werner, H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 703.

²⁹ a) Beller, R. B.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Ofele, K.; Brossner, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848. b) Gibson, S.; Foster, D.; Eastham, G.; Tooze, R.; Cole-Hamilton, D. *Chem. Commun.* **2001**, *8*, 779. c) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, *13*, 1361. d) Bedford, R.; Welch, S. *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 129. e) Albisson, D.; Bedford, R.; Scully, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9793. f) Zapf, A.; Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2006**, *6*, 1830. g) Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, *7*, 792.

³⁰ Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometalics* **1993**, *12*, 3168.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ se trouvait essentiellement sous forme de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ et que l'espèce catalytique Pd^0L_2 résultant de la perte d'une deuxième molécule de ligand, n'était présente qu'en très faible quantité. En effet, le fort caractère exothermique de la deuxième étape fait que le véritable catalyseur n'est souvent présent qu'à l'état de traces, ce qui réduit la vitesse de la réaction catalysée.



Le Pd_2dba_3 est une autre forme stable de $\text{Pd}(0)$ beaucoup moins utilisée que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Ce complexe est obtenu sous forme de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ mais il est le plus souvent recristallisé et conservé sous forme de $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$ sans que la réactivité n'en soit modifiée. Ce solide rouge, commercial, est extrêmement stable et peut être conservé sans précautions particulières pendant plusieurs années. En présence de ligands phosphines, il conduit, par simple échange de ligands, aux complexes catalytiques $\text{Pd}(0)\text{L}_2$. Les sous-produits éventuellement formés peuvent jouer un rôle dans le cours de la réaction catalysée par le palladium. C'est ainsi que la dibenzylidèneacétone (dba) est un bon ligand en compétition avec les ligands phosphorés.³¹

IV. 4. 1. 2. Catalyseurs à base de palladium(II)

Les sources de palladium(II) sont extrêmement nombreuses. Pendant longtemps, la méthode la plus classique a consisté à former le Pd^0 par réduction de sels de palladium(II) en présence, soit de composés organométalliques, soit d'hydrures. Une méthode plus douce consiste à utiliser le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (commercial et stable) en présence de phosphine : dans ce cas, la phosphine joue le rôle de réducteur. Une autre méthode consiste à utiliser le dimère du chlorure de π -allylpalladium(II). Dans ce cas, le palladium(0) est formé par la réaction de ce dimère avec une quantité catalytique de nucléophile. Mais, le PdCl_2 reste la source la plus courante de Pd^{II} . Il possède toutefois l'inconvénient de se présenter sous la forme d'un oligomère insoluble dans la plupart des solvants organiques usuels. Des complexes du type

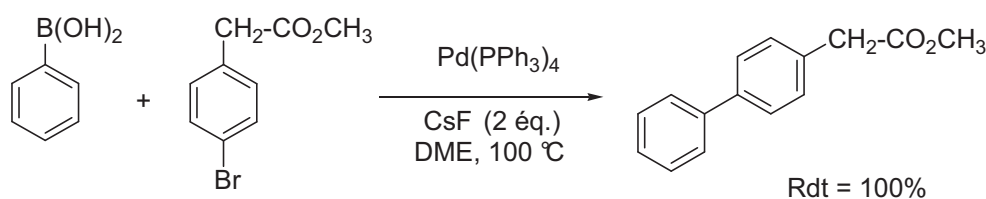
³¹ Amatore, C.; Jutand, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 511.

PdCl_2L_2 , beaucoup plus solubles, lui sont préférés : L étant un ligand de type nitrile ou phosphine.

IV. 4. 2. Bases utilisées

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'étape de *trans*-métallation dans la réaction de Suzuki-Miyaura nécessite la présence d'une base dans le milieu réactionnel. Les bases les plus couramment utilisées sont le carbonate de potassium ou de sodium, KOH et NaOH. On peut également noter l'utilisation d'autres bases telles que Et_3N ,³² NaHCO_3 ,³³ Cs_2CO_3 ,³⁴ et K_3PO_4 ,³⁵ qui donnent de bons résultats.

De plus, Wright a montré que l'utilisation de bases plus faibles comme CsF ou Bu_4NF est possible, lorsque les groupements fonctionnels ne permettent pas l'emploi de bases fortes.³⁶



Là, la réaction de couplage est réalisée dans le DME en présence de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ comme catalyseur et CsF comme base. Le produit issu de la réaction de couplage est obtenu avec un rendement quantitatif.

IV. 4. 3. Influence de l'encombrement stérique

L'utilisation d'halogénures d'aryle encombrés n'a pas une influence majeure sur la formation des biaryles, cependant, de faibles rendements sont observés lorsqu'on utilise des acides arylboroniques *ortho*-disubstitués.³⁷ Par exemple, avec l'acide 2,4,6-triméthylphénylboronique, la réaction est lente au niveau de la *trans*-métallation à cause de la gêne

³² Muller, W.; Lowe, D. A.; Neijt, H.; Urwyler, S.; Herrling, P. L.; Blaser, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 855.

³³ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1994**, 23, 120.

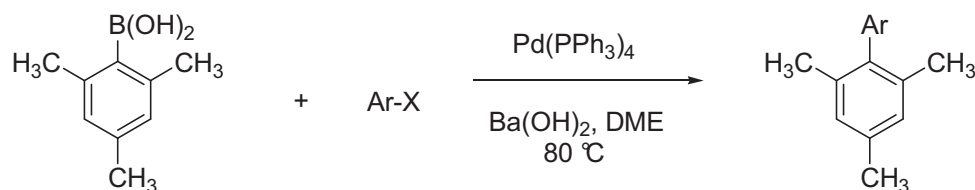
³⁴ Katz, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 59, 763.

³⁵ Coleman, R. S.; Grant E. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 34, 2225.

³⁶ Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6095.

³⁷ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6667.

stérique. L'addition de bases fortes (NaOH ou Ba(OH)₂ en solution aqueuse) exerce un effet considérable sur l'accélération du couplage.³⁸

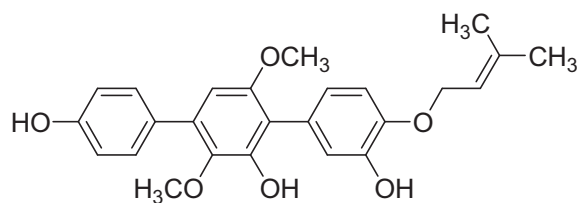


Bien que des bases faibles donnent de meilleurs résultats avec des acides arylboroniques moins encombrés, l'ordre de réactivité pour l'acide 2,4,6-méthylphénylboronique est directement corrélé avec la force de la base : Ba(OH)₂ > NaOH > K₃PO₄ > Na₂CO₃ > NaHCO₃.

IV. 4. 4. Exemples de couplages

IV. 4. 4. 1. Synthèse des biaryles

Les biaryles et leurs analogues constituent une famille de composés très importante en chimie organique, présente dans plusieurs types de composés notamment dans les produits naturels, les polymères, les ligands et les composés d'intérêt thérapeutique ou alimentaire. Par exemple, la synthèse totale du terprenin rapportée par Yonezawa *et al.*³⁹ fait intervenir une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura comme réaction clé. Cette molécule obtenue naturellement par fermentation de la levure *Aspergillus candidus*, présente une activité immunosuppressive *in vitro* et *in vivo* sur la production d'anticorps anti-Ig E sans effet indésirable majeur.



Terprenin

³⁸ Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 3, 207.

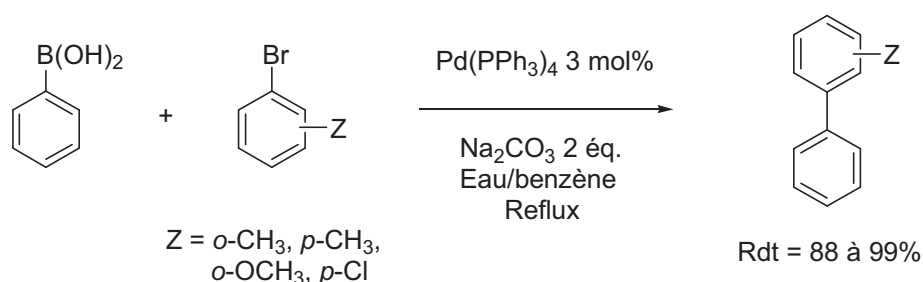
³⁹ Yonezawa, S.; Komurasaki, T.; Kawada, K.; Tsuru, T. Fuji, M.; Kugimiya, A.; Haga, N.; Mitsumori, S.; Inagaki, M.; Nakatani, T.; Takechi, S.; Taishi, T.; Ohtani, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5831.

Cette stratégie de synthèse efficace permettrait une production à grande échelle de ce composé et la mise sur le marché d'un nouvel anti-allergique.

Il existe également de nombreuses applications du couplage de Suzuki-Miyaura notamment la préparation d'hydroxybiphényles comme anti-oxydants,⁴⁰ d'analogues d'acides aminés,⁴¹ et d'antagonistes des récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA).³² Un nombre important de dérivés antiviraux de l'uracile ont été synthétisés par des réactions de Suzuki utilisant des acides hétéroarylboroniques.^{42,43}

Compte tenu de l'intérêt des biaryles, un certain nombre de méthodes catalytiques pour former ces molécules à partir de précurseurs aryliques ont été mises au point par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura depuis une vingtaine d'années.

Parmi les premières méthodes de préparation des biaryles développées par Suzuki-Miyaura, certains essais utilisaient une solution aqueuse de carbonate de sodium en présence de benzène au reflux.⁴⁴



Suzuki et Miyaura faisaient r\u00e9agir l'acide ph\u00e9nylboronique avec des halog\u00e9nures d'aryle ayant des groupements diversement substitu\u00e9s, afin d'obtenir les produits de couplage avec de tr\u00e8s bons rendements. Le mode op\u00e9ratoire employait le $\text{Pd(PPh}_3)_4$ \u00c0 3 mol%.

A la lumi\u00e8re de ces r\u00e9sultats, diff\u00e9rentes modifications ont \u00e9t\u00e9 apport\u00e9es pour am\u00e9liorer les conditions op\u00e9ratoires. Une combinaison de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ou de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ dans

³² Muller, W.; Lowe, D. A.; Neijt, H.; Urwyler, S.; Herrling, P. L.; Blaser, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 855.

⁴⁰ Satoh, Y.; Shi, C. *Synthesis* **1994**, 1146.

⁴¹ Brown, A. G.; Crimmin, M. J.; Edwards, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 1, 123.

⁴² Peters, D.; H\u00f6rnfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 2165.

⁴³ Wellmar, U.; H\u00f6rnfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1159.

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

une solution aqueuse carbonatée, en utilisant le 1,2-diméthoxyéthane (DME) comme solvant, a donné d'excellents résultats dans la plupart des cas.^{33,45} Dans ces conditions, le milieu est homogène et la réaction est optimale, mais des rendements satisfaisants ont été observés également dans des conditions hétérogènes. Par exemple, Shieh⁴⁶ obtient de bons résultats dans ces réactions de couplage en utilisant une suspension de K₂CO₃ dans le toluène.

IV. 4. 4. 2. Exemples de couplage de dérivés hétéroaromatiques

Compte tenu des multiples propriétés pharmacologiques inhérentes aux dérivés hétéroaromatiques, de nombreuses études ont montré l'importance des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura en vue de synthétiser notamment des dérivés en série indolique,⁴⁷ pyrimidinique,^{48,49} pyridinique,⁴⁸ triazinique⁴⁷ et imidazo[1,2-*a*]pyridinique.^{50,51}

Enfin, il a été récemment montré que l'on pouvait également synthétiser des composés bihétéroaryliques.⁵²

Cette réaction représente d'ailleurs l'étape clé de la synthèse du losartan,⁵³ (Cozaar[®]) chef de file d'une classe de médicaments antihypertenseurs, les antagonistes de l'angiotensine II : les Sartans. Ces composés, ayant pour noyau commun le phényltétrazole (à l'exception du telmisartan et de l'éprosartan), exercent leur activité par blocage des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, responsable de la vasoconstriction.

Le losartan est commercialisé sous forme de sel potassique sous le nom de Cozaar[®] (en France, Angleterre, Suisse, Belgique et USA) et en association avec un diurétique sous les noms de Hyzaar[®] (en France et USA) et de Fortzaar[®] (en France) par les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret.

³³ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1994**, 23, 120.

⁴⁵ Alo, B. I.; Kandil, A.; Patil, P. A.; Sharp, M. J.; Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3763.

⁴⁶ Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 379.

⁴⁷ Liu, Y.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8717.

⁴⁸ Cooke, G.; De Cremiers, H. A.; Rotello, V. M.; Tarbit, B.; Vanderstraeten, P. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2787.

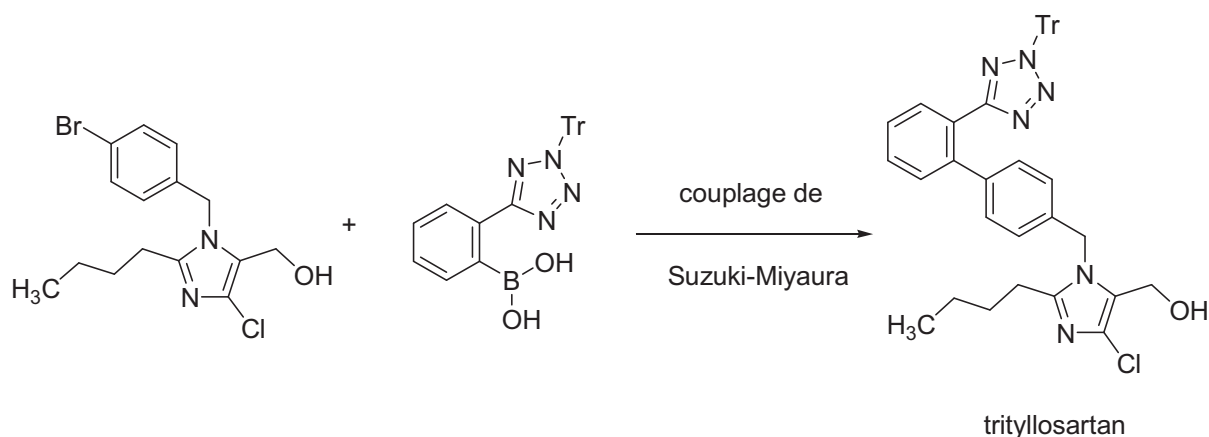
⁴⁹ Itoh, T.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3573.

⁵⁰ Enguehard, C.; Renou, J.-L.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1704.

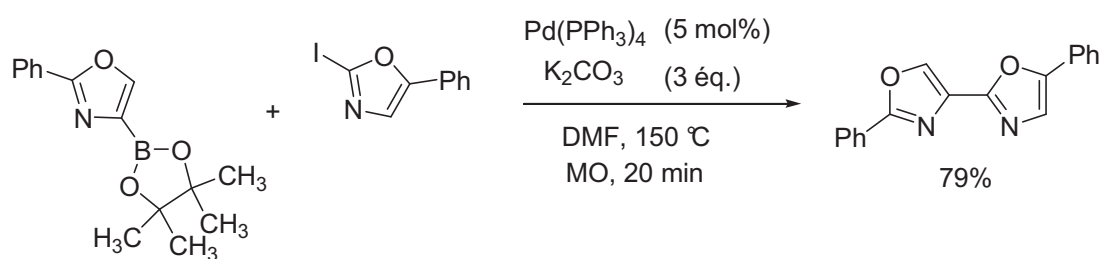
⁵¹ Kazock, J.-Y.; Enguehard-Gueiffier, C.; Théry, I.; Gueiffier, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 154.

⁵² Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2007**, 269, 110.

⁵³ Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lierberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, R. A.; Lo, Y. S.; Rossano, L. T.; Brookes, A. S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6391.



Une avancée notable dans les couplages de Suzuki-Miyaura hétéroaromatiques est notée avec l'utilisation des micro-ondes. En effet, en 2008, Greaney *et al.* ont rapporté la synthèse de dioxazole sous irradiation micro-ondes.⁵⁴



La réaction de l'oxazol-4-ylboronate et du 2-iodo-5-phényloxazole en présence de 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ et 3 équivalents de K₂CO₃, conduit au produit de couplage dihéteroaryle avec un rendement de 79%.

Les couplages de Suzuki-Miyaura entre des halogénures hétéroaromatiques et des acides arylboroniques constituent donc une excellente méthode d'accès aux dérivés hétérobiaryles.⁵⁵

IV. 4. 4. 3. Réactions de couplage sur le noyau quinazoline

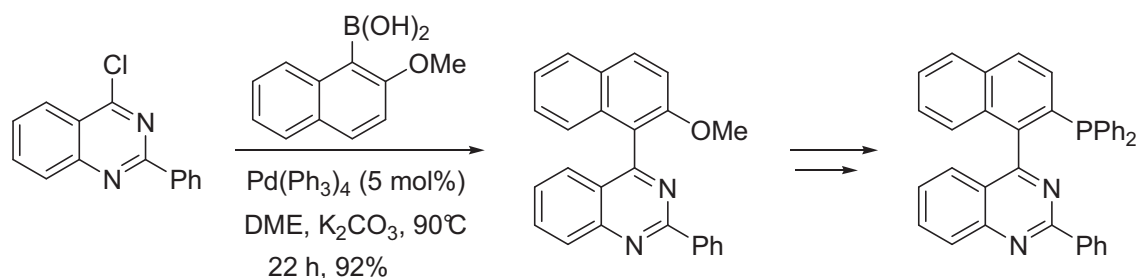
Nous rapportons ici quelques exemples de dérivés des quinazolines décrits dans la littérature, impliquant une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura dans leur synthèse.

⁵⁴ Ferrer Flegeau, E.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3303.

⁵⁵ Li, J. J.; Gribble, G. W. *"Palladium in Heterocyclic Chemistry : A Guide for the Synthetic Chemist"*, Pergamon : Amsterdam, **2000**.

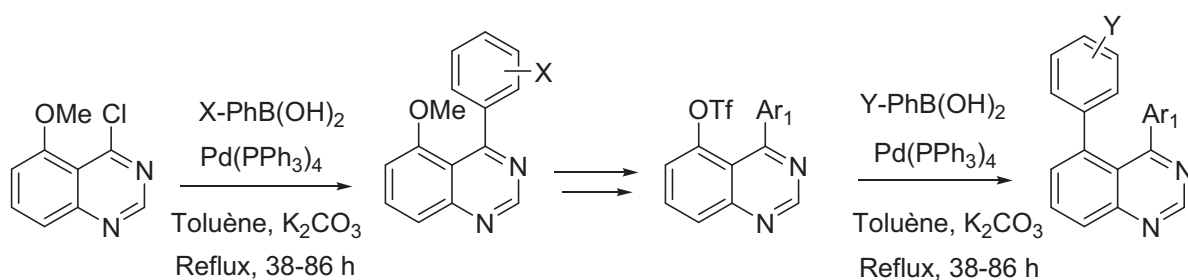
- Synthèse de ligands en catalyse asymétrique

Turck *et al.*⁵⁶ ont réalisé la synthèse de la 4-(2-diphénylphosphino-1-naphthyl)-2-phénylquinazoline, qui pourrait être utilisée comme ligand en catalyse asymétrique grâce à son potentiel de chélation P-N.



L'étape clé de cette synthèse fait intervenir une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, catalysée par $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

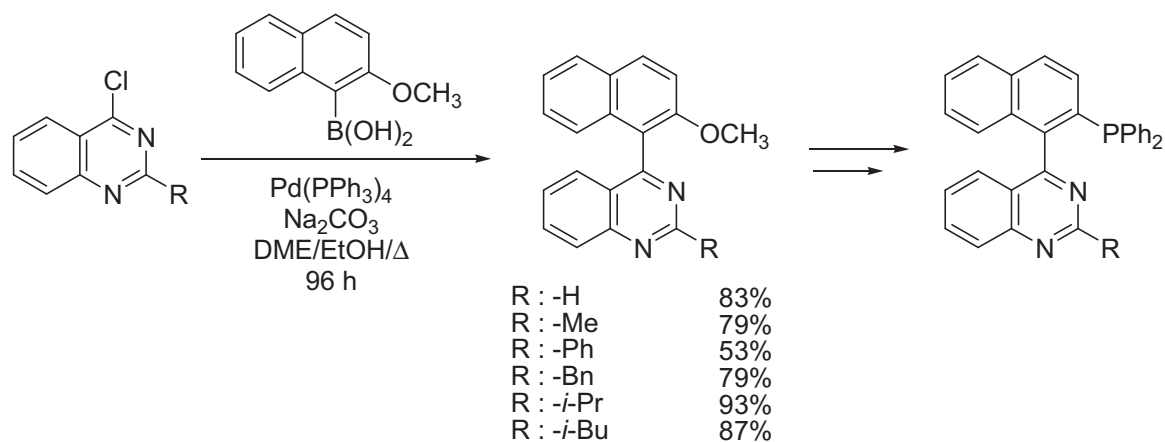
La même équipe⁵⁷ a synthétisé en 2004 des dérivés de 4,5-diarylquinazolines, présentant des activités optiques non linéaires. Ces hétérocycles aromatiques avec un système cofacial sont obtenus par une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.



⁵⁶ Gautheron Chapoulaud, V.; Audoux, J.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9005.

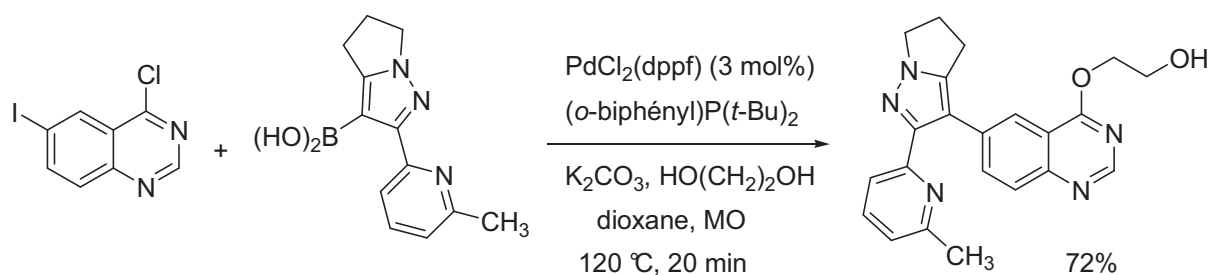
⁵⁷ Busch, A.; Gautheron Chapoulaud, V.; Audoux, J.; Plé, N.; Turck, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5373.

D'autres travaux de synthèse d'arylhétéroaryles contenant le noyau quinazoline *via* une réaction de Suzuki-Miyaura et leur application en catalyse asymétrique, ont été présentés par Guiry *et al.*²



- Synthèse de composés bioactifs

Li *et al.*⁵⁸ ont publié la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de TGF- β kinase en série quinazoline, selon une séquence réactionnelle associant réactions de Suzuki et éthérification.

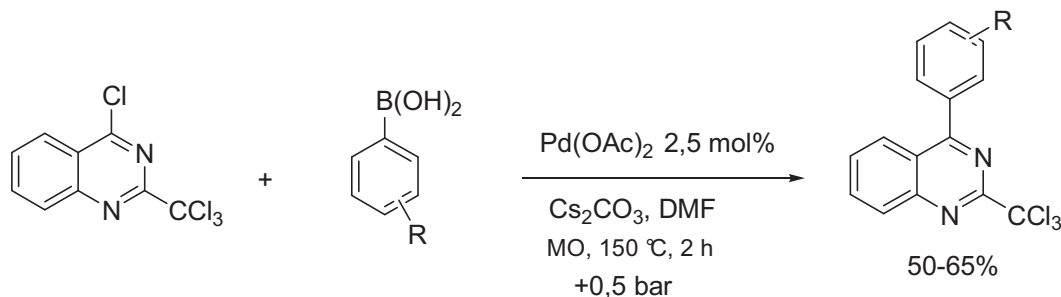


La réaction d'éthérification se fait sélectivement sur la position 4 du noyau quinazoline, suivie par la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sur la position 6 sous irradiation micro-ondes.

² Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6572.

⁵⁸ Li, H.-Y.; Wang, Y.; McMillen, W. T.; Chatterjee, A.; Toth, J. E.; Mundla, S. R.; Voss, M.; Boyer, R. D.; Scott Sawyer, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11763.

Récemment, des travaux ont été réalisés dans notre laboratoire par Verhaeghe *et al.*⁵⁹ sur la synthèse de 4-aryl-2-trichlorométhylquinazolines, à propriétés antiplasmodiales *via* une réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par l'acétate de palladium.



V. Etude de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

Dans la continuité de nos études centrées sur la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs, nous avons étudié la réactivité de 4 quinazolines différentes (**35-38**) vis-à-vis des réactions de couplage de Suzuki.

Nous avons vu précédemment (cf. chapitre 3, § IV), que les dérivés chloroaryles ou chlorohétéroaryles sont de mauvais substrats pour les réactions de Suzuki-Miyaura, du fait de la forte énergie de dissociation de la liaison C-Cl. Cependant, il a été montré que la position 4 est intrinsèquement la plus réactive des positions en série quinazoline.⁶⁰ Par ailleurs, la présence d'un groupement attracteur, comme c'est le cas pour les dérivés **35-37**, pourrait encore augmenter la réactivité de cette position vis-à-vis de cette réaction. Des exemples de travaux montrant la faisabilité de cette réaction sur ce type de substrats ont été présentés au cours de ce chapitre (cf. § IV. 4. 4. 3).

⁵⁹ Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396.

⁶⁰ a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.

b) Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1309.

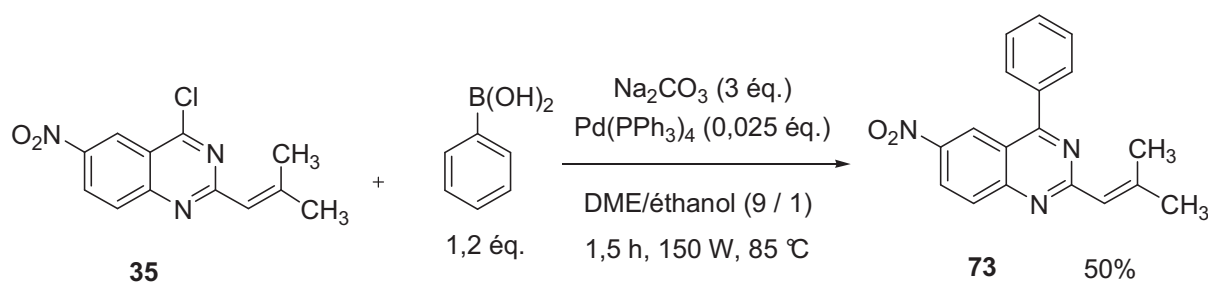
V. 1. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura à partir du précurseur 35

Pour notre étude, nous nous sommes inspirés des travaux de Guiry *et al.*^{2,61} qui ont étudié cette réaction avec un seul acide arylboronique en faisant varier les substituants en position 2 du dérivé 4-chloroquinazoline (cf. chapitre 3, § II. 4. 4. 2).

Nous avons donc commencé l'étude de la réaction de Suzuki-Miyaura avec la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35** et l'acide phénylboronique, en s'inspirant de leur condition opératoire avec des modifications significatives, portant notamment sur l'utilisation de l'irradiation micro-ondes.

En effet, les réactions de couplage métallo-catalysées nécessitent dans certains cas des temps de réaction assez importants (96 heures dans l'exemple de Guiry). Or, plusieurs références récentes ^{62,63} mentionnent l'intérêt de la technologie micro-ondes pour les accélérer. Notre équipe l'a récemment mis en évidence dans la réduction des temps de réaction nécessaires au couplage de Suzuki-Miyaura, notamment en série imidazo[1,2-*a*]pyridine^{64,65} et en série quinazoline.⁵⁹

Les premiers essais ont été effectués avec le composé **35** dans un mélange DME/éthanol (9 / 1) en utilisant 1,2 équivalent d'acide phénylboronique, 3 équivalents de carbonate de sodium et 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur sous irradiation micro-ondes.



² Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6572.

⁵⁹ Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396.

⁶¹ Flanagan, S. P.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9808.

⁶² He, P.; Haswell, S. J.; Fletcher, P. D. I. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, 274, 111.

⁶³ Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 625.

⁶⁴ Crozet, M. D.; Castera-Ducros, C.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7061.

⁶⁵ Szabo, R.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Synthesis* **2008**, 127.

Le milieu réactionnel est chauffé à 85 °C dans un réacteur micro-ondes avec une puissance de 150 W. Après 1,5 heure de réaction, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 50%. Une quantité non négligeable de produit de départ a été récupérée.

V. 2. Optimisation des conditions opératoires

En vue de déterminer les conditions opératoires optimales de la réaction du dérivé **35** avec l'acide phénylboronique, plusieurs essais ont été réalisés en faisant varier différents paramètres. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura entre la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35** et l'acide phénylboronique.

Essai	Solvant (V ₁ /V ₂ ; 9 / 1)	Temps	Conditions	Température	Eq. d'acide boronique	Rdt ^a
1	DME/éthanol	1,5 h	MO/150 W	85 °C	1,2 éq.	50%
2	DME/éthanol	2 h	MO/300 W	85 °C	1,2 éq.	54%
3	DME/éthanol	2 h	MO/300 W	85 °C	1,5 éq.	58%
4	Dioxane/éthanol	2 h	MO/300 W	100 °C	1,5 éq.	46%
5	DMF/éthanol	2 h	MO/300 W	150 °C	1,5 éq.	52%
6	DME/éthanol	3 h	MO/300 W	85 °C	1,9 éq.	86%
7	DME/éthanol	3 h	MO/300 W	85 °C	2 éq.	86%
7	H ₂ O/éthanol	3 h	MO/300 W	100 °C	1,9 éq.	<5%
8	DME/éthanol	24 h	Bain d'huile	85 °C	1,9 éq.	35%
9	DME/éthanol	48 h	Bain d'huile	85 °C	1,9 éq.	49%
10	DME/éthanol	72 h	Bain d'huile	85 °C	1,9 éq.	55%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **35** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Pour mettre au point les conditions opératoires optimales de cette réaction, nous avons réalisé plusieurs essais en faisant varier différents paramètres : le solvant, le temps de réaction, la température, la puissance des micro-ondes et le nombre d'équivalents d'acide phénylboronique.

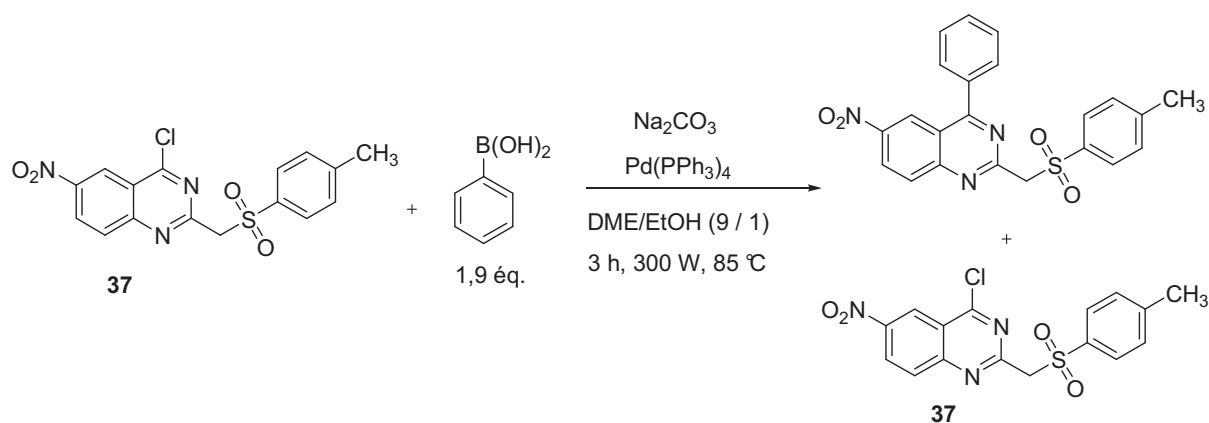
Le meilleur résultat est obtenu en utilisant le mélange DME/éthanol (9 / 1) comme solvant, 1,9 équivalent d'acide phénylboronique, 3 équivalents de Na_2CO_3 et 0,025 équivalent de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 300 W. Après 3 heures de réaction, le produit de couplage **73** est isolé avec un rendement de 86% (essai 6).

Afin de comparer les conditions micro-ondes avec les conditions classiques, nous avons reproduit la même réaction dans des conditions de chauffage traditionnel, en chauffant le mélange DME/éthanol (9 / 1) à 85 °C. Après 72 heures de réaction, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 55%. Ce résultat témoigne une nouvelle fois de l'intérêt des micro-ondes en synthèse organique, notamment dans les réactions de couplage métallo-catalysées.

V. 3. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura à partir des précurseurs 36-38

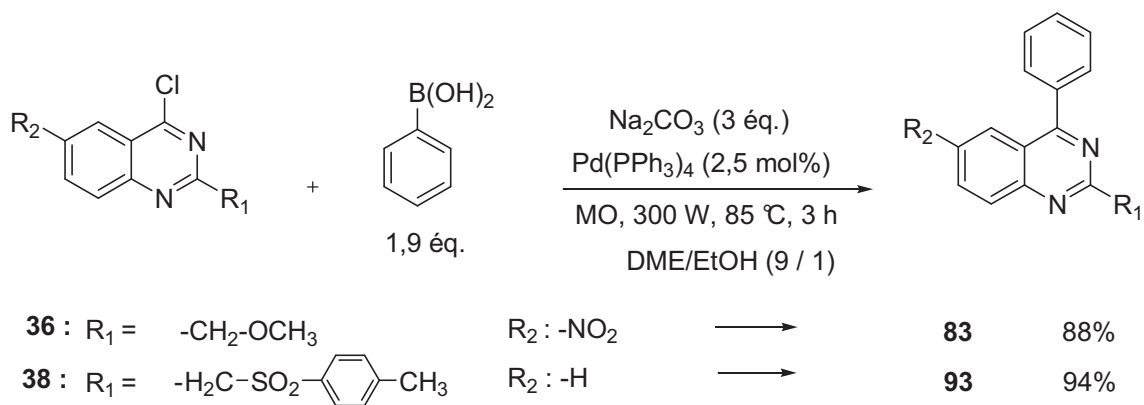
Après la mise au point des conditions optimales à partir du substrat **35**, nous avons étudié la réactivité des composés **36-38** avec l'acide phénylboronique en appliquant les mêmes conditions opératoires.

Avec la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37**, la réaction n'est pas totale dans les conditions optimales décrites précédemment à partir du substrat **35**. En effet, après 3 heures de réaction, nous avons observé par RMN ^1H le produit de couplage mais aussi une quantité non négligeable du produit de départ (produit de couplage/produit de départ 70/30). La réaction a été effectuée avec plusieurs acides arylboroniques mais malheureusement le même résultat a été observé à chaque essai. La réactivité insuffisante du composé **37** pourrait s'expliquer par le fait que ce dernier est peu soluble dans le solvant utilisé.



De plus, le produit de couplage de cette réaction n'a pas pu être parfaitement caractérisé par les techniques d'analyses usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , analyse élémentaire...) du fait de problèmes rencontrés lors de la séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Par contre, la réaction des composés **36** et **38** avec l'acide phénylboronique dans les conditions optimales précédemment décrites a permis d'obtenir les produits de couplage **83** et **93** avec de bons rendements (88 et 94%).



V. 4. Extension de la réaction à différents acides aryl- et hétéroarylboroniques

Une fois la réaction mise au point, nous avons procédé à son extension en faisant réagir les molécules **35**, **36** et **38** avec divers acides aryl- et hétéroarylboroniques, dans le but de préparer une nouvelle série de quinazolines diversement substituées en position 2 et portant un groupement aryle ou hétéroaryle en position 4. L'ensemble des réactions réalisées, ainsi

que les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 6. Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'une publication internationale.⁶⁶

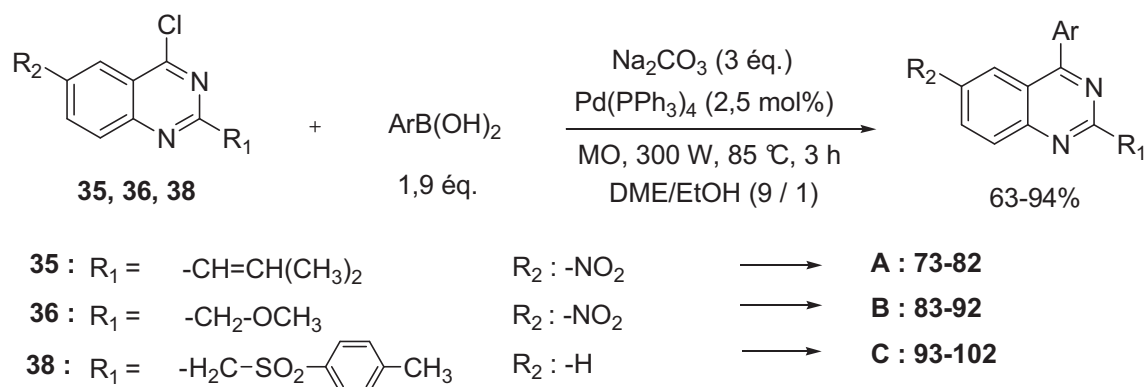
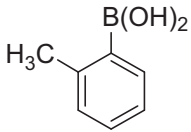
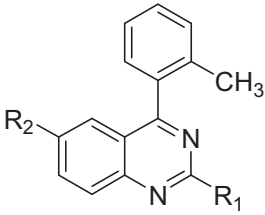
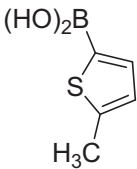
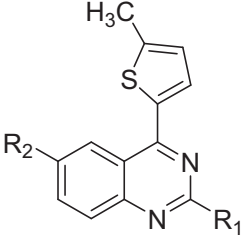
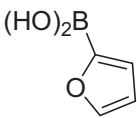
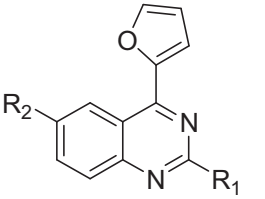
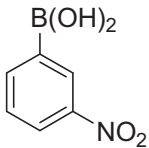
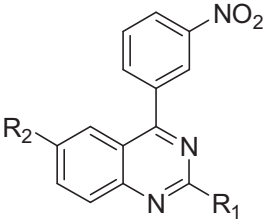
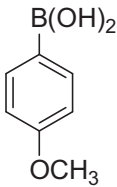
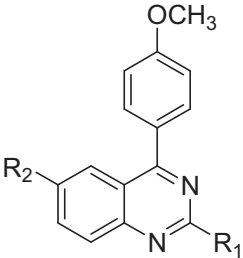
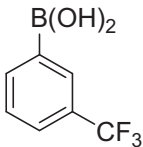
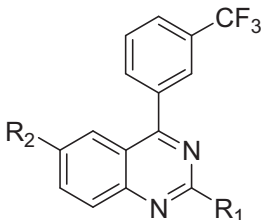
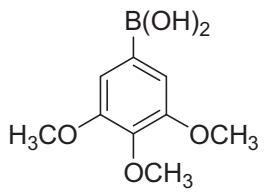
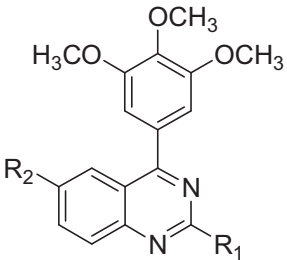


Tableau 6 : Extension de la réaction des composés **35**, **36**, **38** avec différents acides aryl- et hétéroarylboroniques.

Acide boronique	Produit	Rdt (A) ^a	Rdt (B) ^b	Rdt (C) ^c
		86% 73	88% 83	94% 93
		77% 74	75% 84	91% 94
		64% 75	76% 85	79% 95

⁶⁶ Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4059.

		67% 76	82% 86	70% 96
		78% 77	63% 87	78% 97
		89% 78	80% 88	91% 98
		75% 79	67% 89	72% 99
		64% 80	87% 90	67% 100
		76% 81	83% 91	74% 101

		66% 82	80% 92	70% 102
---	---	---------------	---------------	----------------

A : $R_1 = -CH=C(CH_3)_2$; $R_2 = NO_2$, **B** : $R_1 = -CH_2OCH_3$; $R_2 = NO_2$, **C** : $R_1 = -CH_2SO_2Ph(pCH_3)$, $R_2 = H$

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **35** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

^b Les rendements sont calculés par rapport au substrat **36** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

^c Les rendements sont calculés par rapport au substrat **38** sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

La mise au point des conditions opératoires optimales pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sous irradiation micro-ondes du substrat **35** avec l'acide phénylboronique, nous a permis d'étendre cette réaction aux substrats **36** et **38** et à différents acides aryl- et hétéroarylboroniques. Trois nouvelles séries **A**, **B** et **C** de dérivés de quinazolines **73-102** ont ainsi pu être préparées avec de bons rendements variant entre 63 et 94%. Cette méthode présente un caractère général car de bons rendements sont obtenus avec trois substrats différents dérivés de quinazoline, et des acides aryl- et hétéroarylboroniques très variés (acides arylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, encombrés et acides hétéroarylboroniques).

VI. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons pu préparer 4 dérivés des 4-chloroquinazolines **35-38**, substrats pour la réaction de substitution nucléophile aromatique avec les amines.

Ainsi, trois séries de nouveaux dérivés des 4-aminoquinazolines à visée thérapeutique ont été synthétisés à partir des 4-chloroquinazolines **35**, **37** et **38**, avec différentes amines primaires et secondaires, au moyen de la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr).

Les dérivés des 4-aminoquinazolines ont été préparés en utilisant deux modes opératoires légèrement différents en fonction du dérivé chloré étudié. Cette étude a permis d'accéder d'une manière simple et efficace à de nouveaux dérivés des 4-aminoquinazolines

avec de bons rendements, *via* une méthodologie qui pourrait être reproductible et transposable à d'autres substrats.

La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à des rappels bibliographiques sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, qui constitue une méthode élégante et efficace pour la formation de la liaison Csp^2-Csp^2 . Cette réaction a permis la synthèse des biaryles ou des bihétéroaryles diversement substitués d'intérêt pharmacologique. Nous avons présenté également quelques exemples de la réaction de Suzuki-Miyaura réalisés sur le noyau quinazoline.

Parmi les 4 dérivés de 4-chloroquinazoline préparés précédemment, il s'est avéré que 3 sont d'excellents précurseurs pour la réaction de Suzuki-Miyaura. La mise au point de conditions opératoires optimales de cette réaction sous irradiation micro-ondes nous a permis de synthétiser 3 nouvelles séries de dérivés de quinazolines diversement substituées en positions 2 et 4. Cette méthode présente peu de limitation vis-à-vis des différents substrats et acides aryl- ou hétéroarylboroniques utilisés, puisque l'ensemble des composés préparés est obtenu avec de bons rendements.

L'utilisation de la méthodologie micro-ondes nous a permis d'obtenir ces composés avec de bons rendements mais aussi avec des temps de réaction beaucoup plus court qu'en conditions classiques.

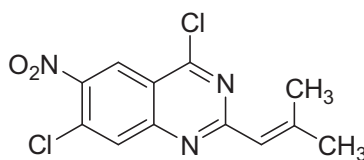
Chapitre 4 : REACTION DE DOUBLE COUPLAGE REGIOSELECTIVE DE SUZUKI-MIYAUURA

I. Introduction

A partir des résultats obtenus précédemment, un défi supplémentaire nous a alors semblés intéressant à relever, en ajoutant un second atome d'halogène sur la partie benzénique de la quinazoline. Ce noyau présenterait donc deux sites fonctionnels électrophiles en position 4 et 7 et permettrait un éventuel double couplage régiosélectif.

Ainsi, dans la continuité de notre travail de synthèse de molécules originales dérivées de quinazolines, nous avons entrepris une nouvelle étape de pharmacomodulation sur les noyaux préalablement synthétisés.

Comme nous l'avons vu aussi bien dans la littérature^{1,2} qu'expérimentalement, la position 4 de la quinazoline est très électrophile. Ceci nous a incités à étudier la réaction de couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura en préparant un nouveau dérivé (composé **107**) qui présente deux sites fonctionnels électrophiles en position 4 et en position 7.



107

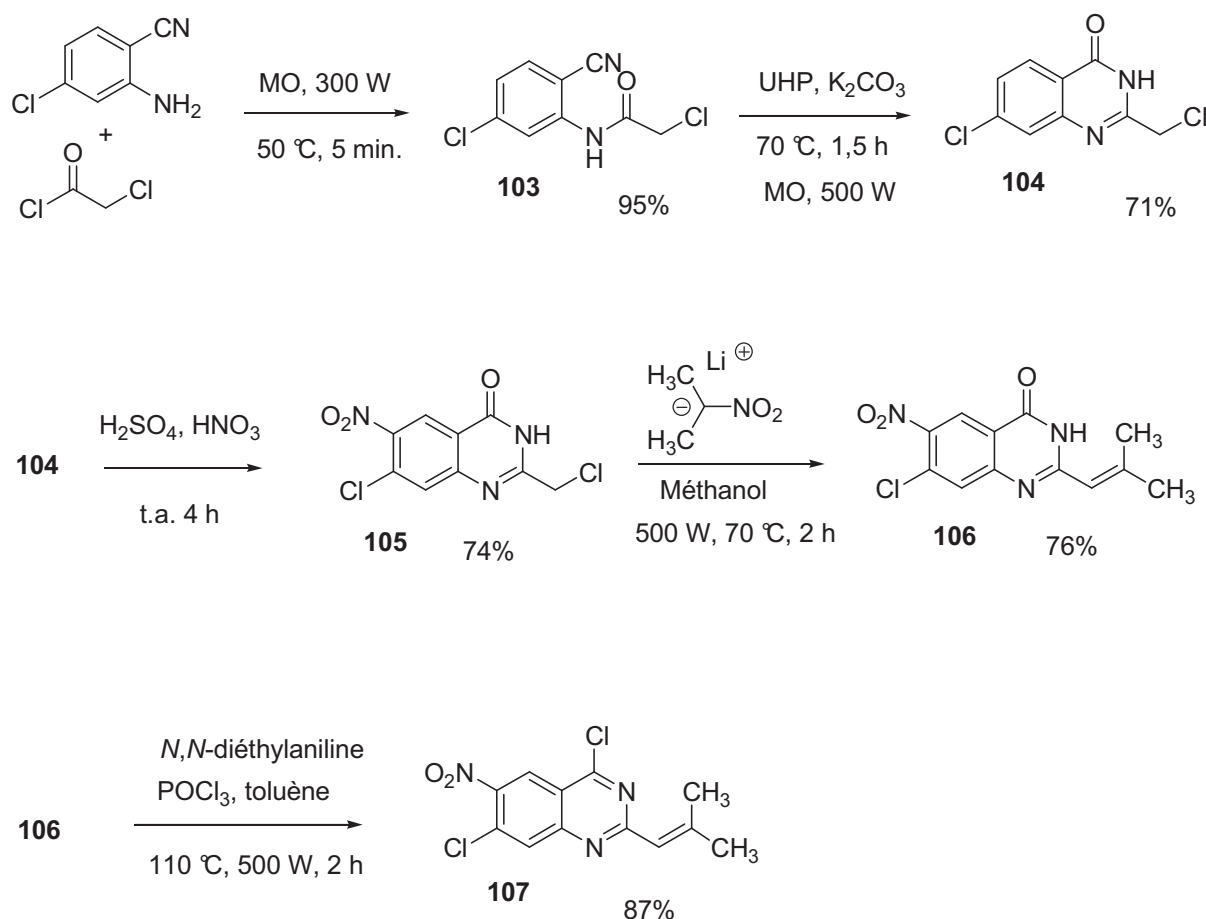
¹ Li, H.-Y.; Wang, Y.; McMillen, W. T.; Chatterjee, A.; Toth, J. E.; Mundla, S. R.; Voss, M.; Boyer, R. D.; Scott Sawyer, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11763.

² a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. b) Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891. c) Lu, Q.; Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 302. d) Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1309. e) Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 914.

Quelques exemples sont retrouvés dans la littérature concernant les couplages régiosélectifs et, particulièrement, en série hétérocyclique.²⁻⁶ Il nous a donc semblés séduisant d'étudier cette régiosélectivité avec le substrat dichloré **107** sur les positions 4 et 7. Les dérivés chlorés sont en effet intéressants d'un point de vue industriel car ils sont moins coûteux que les dérivés bromés.

II. Synthèse de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107**

Le composé **107** est préparé par la même voie de synthèse que le dérivé **35**, en utilisant le 4-chloro-2-aminobenzonitrile au lieu du 2-aminobenzonitrile, comme le montre le schéma ci-dessous.



² a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.

³ Heo, Y.; Song, Y. S.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3091.

⁴ Hocek, M.; Pohl, R. *Synthesis* **2004**, 2869.

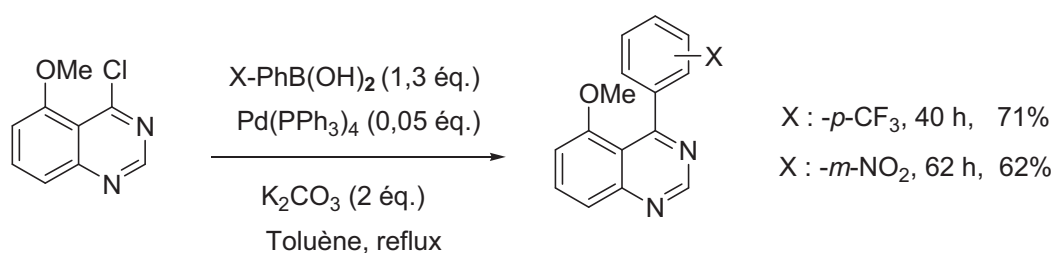
⁵ Gong, Y.; He, W. *Heterocycles* **2004**, *62*, 851.

⁶ Castillo, R.; Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1351.

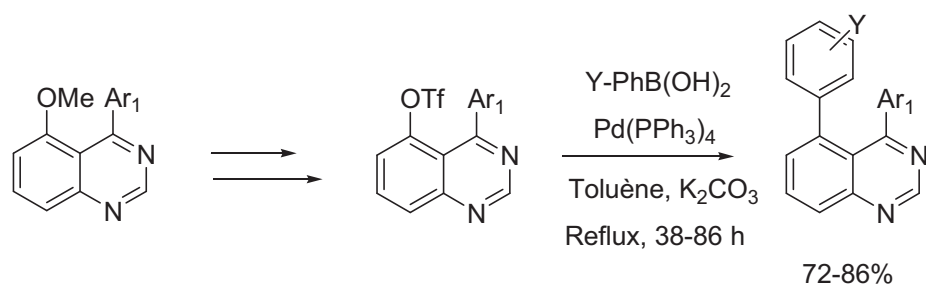
La 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107** est préparée en 5 étapes à partir du composé commercial, le 4-chloro-2-aminobenzonitrile. A l'exception de l'étape de nitration, toutes les étapes sont effectuées sous irradiation micro-ondes, avec de très bons rendements. Le rendement global de cette synthèse multi-étapes est de 33%.

III. Réaction de double couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, il existe peu d'exemples de double couplage de Suzuki-Miyaura sur le noyau quinazoline dans la littérature. Busch⁷ *et al.* ont étudié la synthèse de 4,5-diarylquinazolines par réaction de Suzuki-Miyaura, en réalisant en premier temps un couplage en position 4 à partir d'un dérivé de quinazoline monochloré, dans le toluène, en présence de K₂CO₃ et de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur.



Dans un second temps, le groupement méthoxy en position 5 est clivé en alcool correspondant par une solution d'hydrochlorure de pyridinium chauffée au reflux. L'alcool est ensuite mis à réagir avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique pour obtenir le dérivé triflate souhaité. Ce nouveau site électrophile, permet par la suite de faire une réaction de couplage supplémentaire avec différents acides arylboroniques autorisant l'accès à de nouvelles diarylquinazolines.

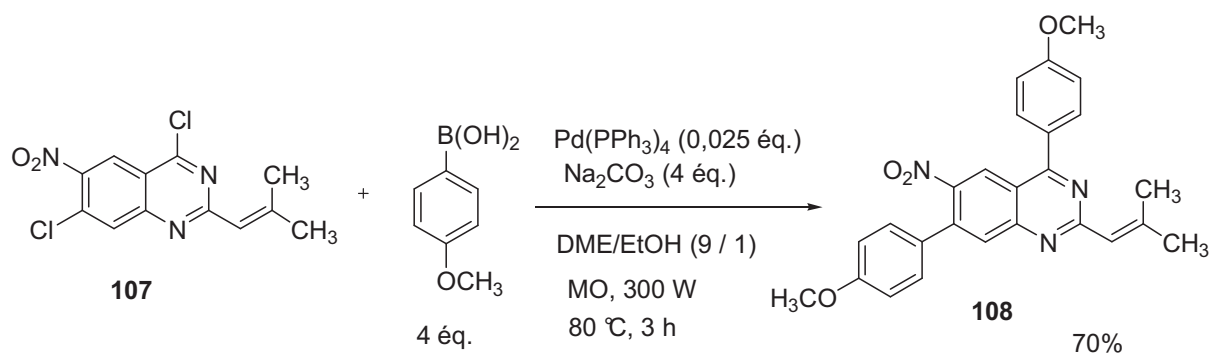


⁷ Busch, A.; Gautheron Chapoulaud, V.; Audoux, J.; Plé, N.; Turck, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5373.

Cette synthèse élégante comprend néanmoins 4 étapes afin d'obtenir le produit dicouplé. Il apparaissait donc intéressant d'employer directement un substrat dichloré afin d'étudier la régiosélectivité lors d'une réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura.

III. 1. Réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura

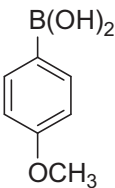
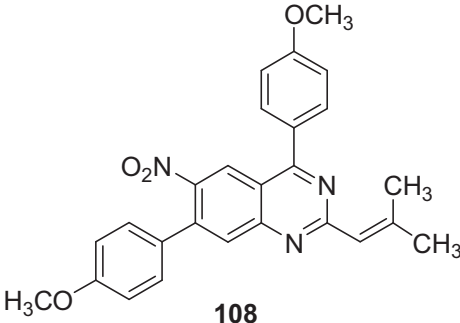
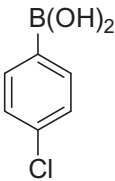
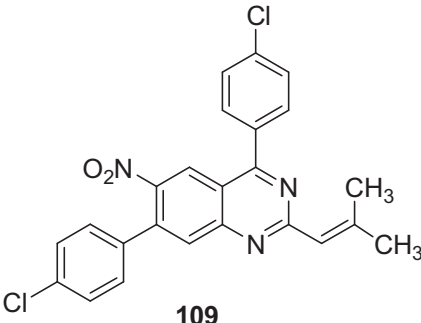
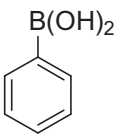
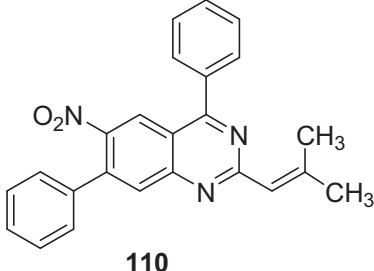
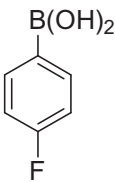
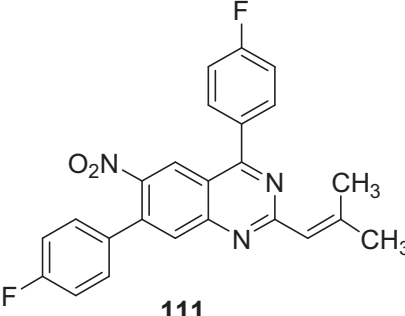
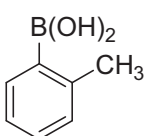
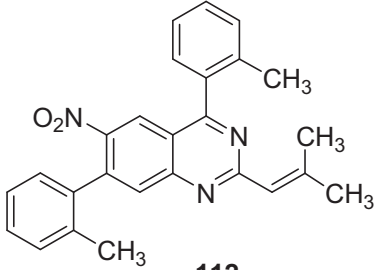
Nous avons commencé nos essais de réactions de couplage de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107** avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique en utilisant les conditions opératoires optimales mises au point dans le chapitre 3. Dans l'objectif de réaliser des doubles couplages sur les positions 4 et 7 avec le même acide arylboronique, la réaction est effectuée en présence de 4 équivalents de l'acide 4-méthoxyphénylboronique, 4 équivalents de Na_2CO_3 et 2,5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans un mélange DME/éthanol (9 / 1).



Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C dans un mélange DME (1,2-diméthoxyéthane) /éthanol (9 / 1), sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 300 W pendant 3 heures. Après ce temps de réaction, nous avons isolé le produit issu du double couplage **108** avec un rendement de 70%, sans observer de régiosélectivité entre les deux positions 4 et 7. En effet, aucune trace du produit monocouplé n'a pu être isolée.

Dans ces conditions opératoires, nous avons pu synthétiser plusieurs dérivés originaux des quinazolines issus du double couplage sur les positions 4 et 7, en utilisant différents acides arylboroniques avec de bons rendements qui varient entre 65 et 85% (Tableau 1).

Tableau 1 : Réaction de double couplage symétrique de Suzuki-Miyaura.

Essai	Acide arylboronique	Produit	Rdt ^a
1		 108	70%
2		 109	67%
3		 110	85%
4		 111	71%
5		 112	65%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **107**, sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

III. 2. Optimisation des conditions opératoires du couplage régiosélectif

Afin de mettre au point les conditions optimales qui permettent de réaliser un couplage régiosélectif de Suzuki-Miyaura sur le noyau quinazoline, nous avons étudié, dans un premier temps, l'influence induite par la réduction du nombre d'équivalents de l'acide 4-méthoxyphénylboronique.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à transposer le protocole à divers acides aryl- et hétéroarylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, afin d'identifier les éventuelles limitations de cette méthode. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 2.

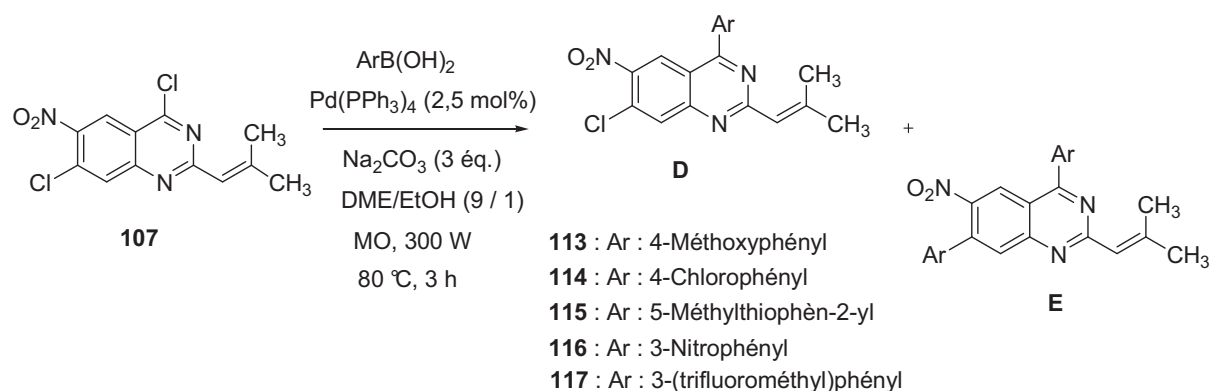


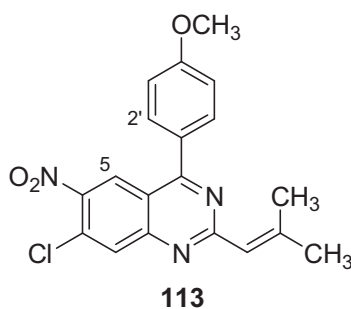
Tableau 2 : Réaction de couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura

Essai	Acide aryl- ou hétéroarylboronique	Nombre d'éq.	Rdt D/E(%) ^a
1	Acide 4-méthoxyphénylboronique	4,0	0/70
2	Acide 4-méthoxyphénylboronique	1,5	45/15
3	Acide 4-méthoxyphénylboronique	1,2	68/traces
4	Acide 4-chlorophénylboronique	4,0	0/67
5	Acide 4-chlorophénylboronique	2,0	42/13
6	Acide 4-chlorophénylboronique	1,5	63/traces
7	Acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique	2,0	72/0
8	Acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique	1,5	61/0
9	Acide 3-nitrophénylboronique	2,0	55/0
10	Acide 3-nitrophénylboronique	1,5	43/0
11	Acide 3-(trifluorométhyl)phénylboronique	2,0	48/0

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **107**, sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

En utilisant les mêmes conditions opératoires, la réaction de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107** avec 1,5 équivalent de l'acide 4-méthoxyphénylboronique conduit à un mélange de produits monocouplé **D** et dicouplé **E** avec des rendements respectifs de 45 et de 15%. Ce résultat montre l'existence d'une différence de réactivité entre les deux positions 4 et 7 en faveur de la position 4 dans ces conditions. En diminuant encore le nombre d'équivalent de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1,2 équivalent, essai 3), une meilleure régiosélectivité a été observée. En effet, le produit monocouplé en position 4 est obtenu avec un rendement de 68%, alors que des traces du produit **E** issu du double couplage sont détectées.

Le monocouplage de la position 4 a été confirmé par RMN 2D. Le spectre de NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) montre une forte corrélation entre H-5 (8,65 ppm) et H-2' (7,77 ppm).

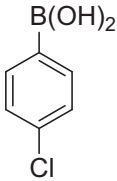
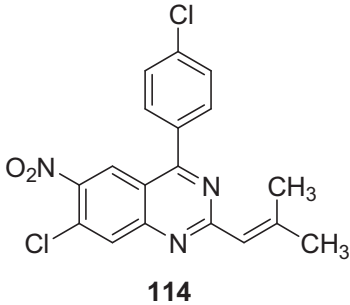
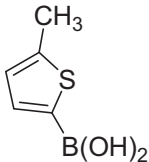
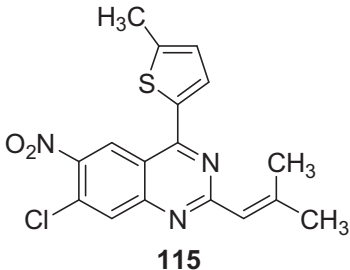
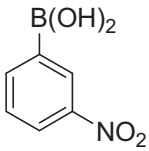
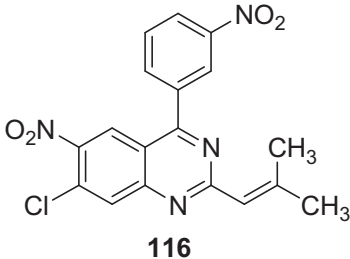
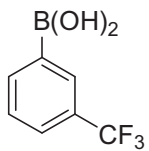
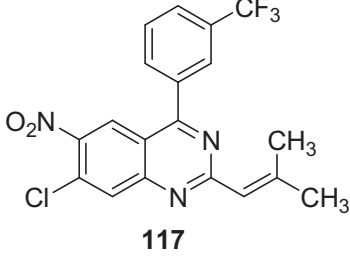


Encouragé par ces résultats, nous avons voulu vérifier s'il existait une influence due aux acides arylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs. Ainsi, la réaction de couplage du composé **107** avec 1,5 équivalent de l'acide 4-chlorophénylboronique conduit au produit monocouplé **D** avec un rendement de 63% et à des traces du produit dicouplé **E**. Il semble que les acides arylboroniques substitués par des groupements attracteurs augmentent la régiosélectivité mais en perdant un peu de réactivité. Ce résultat est confirmé avec les acides arylboroniques substitués par des groupements fortement attracteurs, comme le montrent les essais 9 et 11. En effet, la présence du groupement nitro ou trifluorométhyle sur la position *méta* permet d'obtenir une meilleure régiosélectivité, bien que ce même résultat se retrouve avec l'acide 5-méthylthiophèn-2-ylboronique (essai 7). L'excellente régiosélectivité observée, peut être expliquée par une faible réactivité de la réaction de couplage avec ces acides arylboroniques, due probablement à une chélation⁸ entre les hétéroatomes basiques au sens de Lewis du groupement électro-attracteur et l'intermédiaire au palladium, ce qui retarderait l'élimination réductrice. Les composés monocouplés synthétisés sont rassemblés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réaction de monocouplage régiosélective de Suzuki-Miyaura

Essais	Acide aryl- ou hétéroarylboronique	Produits	Rdt ^a
1		113	68%

⁸ Pedzisa, L.; Vaughn, I. W.; Pongdee, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4142.

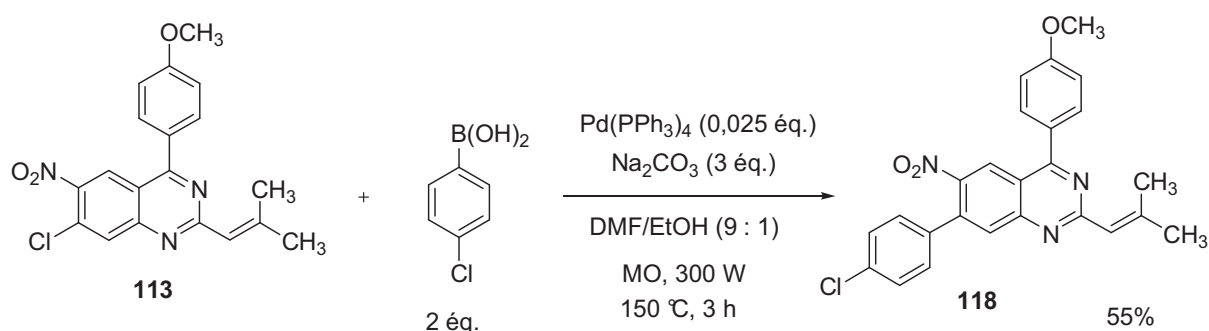
2			63%
3			72%
4			55%
5			48%

^a Les rendements sont calculés par rapport au substrat **107**, sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

III. 3. Couplage de la position 7

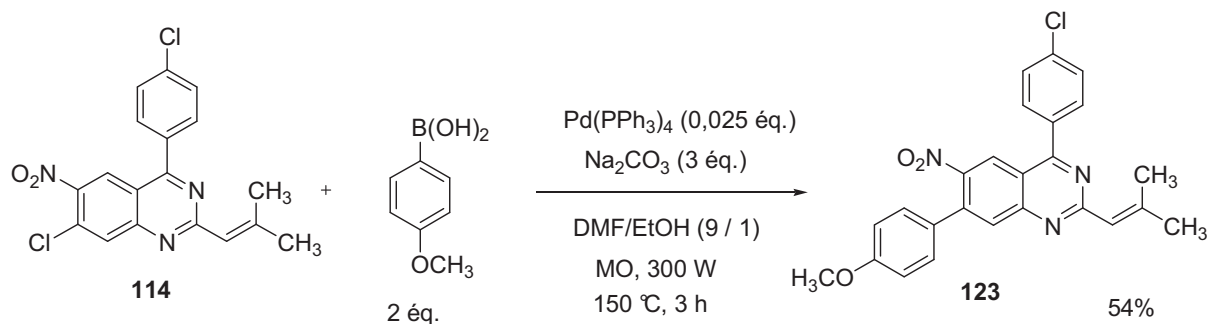
Pour accomplir le deuxième couplage en position 7 permettant l'accès à des quinazolines substituées par des aryles différents en position 4 et 7, nous avons fait réagir dans un premier temps le produit monocouplé **113** avec 2 équivalents de l'acide 4-chlorophénylboronique dans les conditions opératoires optimales précédemment décrites : 3 équivalents de Na₂CO₃, 2,5 mol% de Pd(PPh₃)₄ et en chauffant à 80 °C le mélange de DME/Ethanol (9 / 1). Après 3 heures de réaction sous irradiation micro-ondes, nous avons obtenu un mélange (1 / 1) du produit couplé en position 7 et du produit de départ **113** (27%).

Suite au faible rendement de la réaction et des complications importantes lors de la séparation entre le produit disubstitué et le produit de départ, nous avons procédé à quelques modifications au niveau des conditions opératoires. Nous avons ainsi remplacé le mélange DME/éthanol (9 / 1) par le mélange DMF/éthanol (9 / 1), ce qui nous a permis de chauffer le milieu réactionnel à une température plus élevée. Au début et en présence d'éthanol, nous avons pu chauffer seulement à 130 °C, et la réaction n'est pas totale. Par la suite, après évaporation de l'éthanol, le milieu réactionnel a pu être chauffé à 150 °C.



Après 3 heures d'agitation sous irradiation micro-ondes, le produit de départ est totalement consommé et nous avons pu isoler le produit **118** avec un rendement de 55%.

Nous avons également fait réagir le composé monocouplé, la 7-chloro-4-(4-chlorophényl)-2- (2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **114** dans les mêmes conditions opératoires, avec l'acide 4-méthoxyphényboronique.

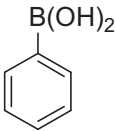
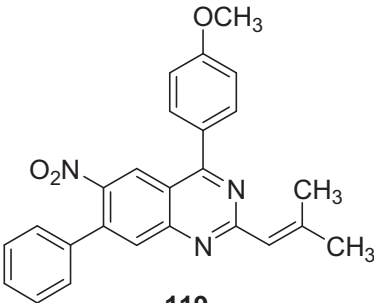
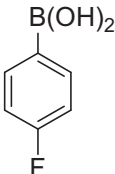
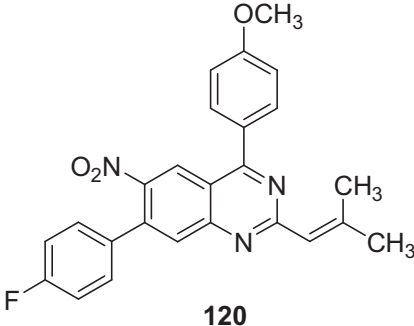
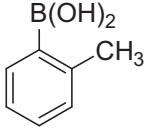
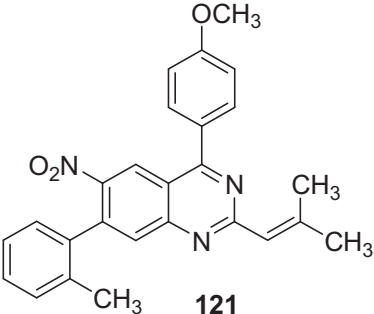


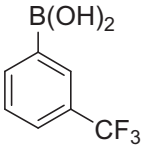
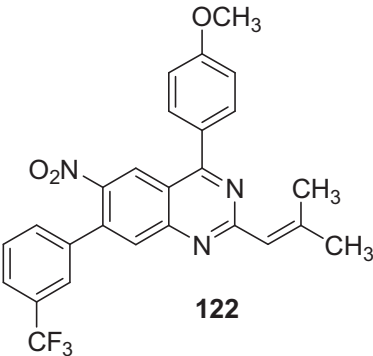
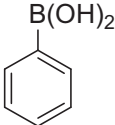
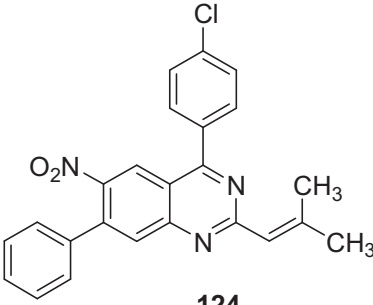
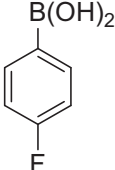
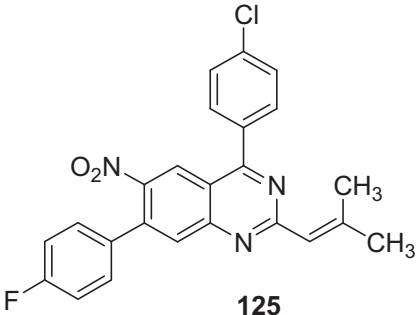
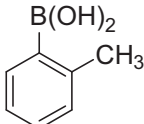
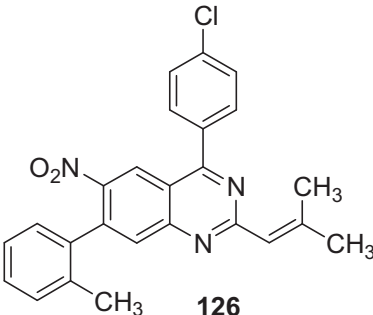
Le composé **123**, couplé en position 7 est obtenu avec un rendement de 54%.

III. 4. Extension de la réaction à d'autres acides arylboroniques

Par la suite, la réaction a été étendue à d'autres acides arylboroniques avec les deux substrats **113** et **114**. Ainsi, une nouvelle série de dérivés des quinazolines hautement fonctionnalisés a été synthétisée avec des rendements satisfaisants qui varient entre 43 et 64%. L'ensemble des résultats sont rassemblés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Réaction de Suzuki-Miyaura des composés **113** et **114** avec différents acides arylboroniques

Essai	Acide arylboronique	Produit	Rdt ^a
1		 119	64%
2		 120	43%
3		 121	50%

4		 122	57%
5		 124	62%
6		 125	57%
7		 126	58%

^a Les rendements sont calculés par rapport aux substrats **113** et **114**, sur les produits isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé une méthode simple et efficace pour la synthèse des nouveaux dérivés de quinazolines hautement fonctionnalisés *via* une réaction de couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura.

La réaction a été réalisée avec la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107**, préparée en 5 étapes sous irradiation micro-ondes. Ainsi, une nouvelle série de dérivés de 4,7-diarylquinazolines a été obtenue *via* la réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura, en utilisant la méthodologie micro-ondes.

La régiosélectivité a pu être contrôlée simplement en modérant le nombre d'équivalents et la nature de l'acide arylboronique utilisé. En effet, avec les acides arylboroniques substitués par des groupements électrodonneurs, une faible régiosélectivité a été observée quand ces derniers sont utilisés en excès. En revanche, en diminuant le nombre d'équivalents de l'acide arylboronique, nous avons observé une meilleure régiosélectivité. Dans le cas des acides arylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs et l'acide 5-méthylthiophèneboronique, bien que ces derniers soient utilisés en excès, la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sur le dérivé 4,7-dichloroquinazoline est hautement régiosélective.

Ce protocole innovant, utilisant l'irradiation micro-ondes, nous a permis de synthétiser de nouveaux dérivés de quinazolines hautement fonctionnalisés, ouvrant la voie à l'obtention d'une vaste chimiothèque de molécules.

Chapitre 5 : EVALUATION PHARMACOLOGIQUE

I. Introduction

Nos travaux de recherche ayant pour objectif principal la découverte de nouvelles molécules bioactives, nous avons procédé à l'évaluation biologique de certains des produits préparés au cours de ce travail de thèse, notamment concernant leurs propriétés antiparasitaires et anticancéreuses, du fait du potentiel biologique des dérivés de quinazoline illustré dans la bibliographie.

Concernant l'évaluation antiparasitaire, les tests ont été réalisés au sein de l'UMR MD3, Relation Hôte-Parasites, Pharmacologie et Thérapeutique, au Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille, sous la direction du Professeur Nadine Azas.

Les tests sur le potentiel anticancéreux de nos molécules ont, quant à eux, été effectués au Centre de Recherche en Oncologie Biologique et Oncopharmacologie, CRO2 UMR INSERM 611, localisé à la Faculté de Pharmacie de Marseille, sous la direction du Professeur Hervé Kovacic.

II. Propriétés anticancéreuses

Comme présenté dans le chapitre 1, les quinazolines substituées en position 4 par des groupements arylamines sont des agents anticancéreux potentiels.¹⁻⁴ En effet, elles se sont révélées être des inhibiteurs efficaces et fortement sélectifs de l'activité tyrosine kinase du récepteur de type 1 à l'EGF (Epidermal Growth Factor).

¹ a) Garrison, J. B.; Shaw, Y.-J.; Chen, C.-S.; Kyprianou, N. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 11344.

b) Benning, C. M.; Kyprianou, N. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 597.

c) Lichtner, R. B.; Menrad, A.; Sommer, A.; Klar, U.; Schneider, M. R. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 5790.

² Touroutoglou, N.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 227.

³ Jackman, A. L.; Tomas Boyle, F.; Harrap, K. R. *Invest. New Drugs* **1996**, *14*, 305.

⁴ Sielecki, T. M.; Johnson, T. L.; Liu, J.; Muckelbauer, J. K.; Grafstrom, R. H.; Cox, S.; Boylan, J.; Burton, C. R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Chang, C.-H.; Boisclair, M.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1157.

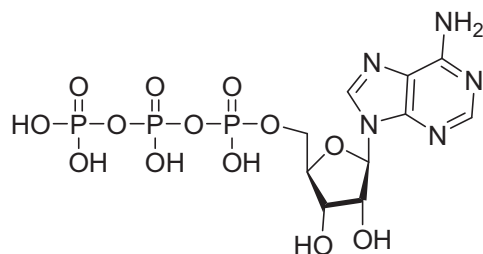
Du fait de l'analogie structurale entre les inhibiteurs de tyrosine kinase commerciaux et certaines des 4-aminoquinazolines préparées au cours de ce travail, nous avons cherché à exploiter le potentiel de ces dernières en tant qu'inhibiteurs d'EGFR1.

Outre la présence du groupement amino en position 4 du noyau quinazoline, les molécules testées présentent un groupement tosylméthyle ou méthylprop-1-ényle en position 2 et un groupement nitro ou un atome d'hydrogène en position 6.

II. 1. Inhibition de tyrosine kinases

La découverte de la surexpression, au sein de certaines populations de cellules tumorales, de protéines (réceptorielles ou cytosoliques) à activité tyrosine- ou sérine-thréonine-kinase, a permis d'imaginer la mise en place de stratégies chimiothérapeutiques anticancéreuses, exerçant une activité cytotoxique sélective vis-à-vis de ces cellules tumorales. Une telle approche, concrétisée pour la première fois en 2001 par la mise sur le marché de l'imatinib (Glivec[®]), a révolutionné la prise en charge thérapeutique de certains cancers, notamment la leucémie myéloïde chronique.⁵

On entend par « kinases », toutes les protéines enzymatiques capables de phosphoryler des résidus protéiques (de type tyrosyle dans le cas des tyrosine-kinases) par consommation d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP), dont le phosphate terminal est alors greffé sur la protéine phosphorylée. Ces kinases, codées par des oncogènes, participent activement à la transduction du signal au sein de la cellule, qu'elles soient réceptorielles (EGFR, VEGFR, Met...) ou cytosoliques (BCR-ABL, Src...). L'inhibition spécifique de ces kinases permet donc d'exercer un effet cytotoxique puissant.



Adénosine triphosphate (ATP)

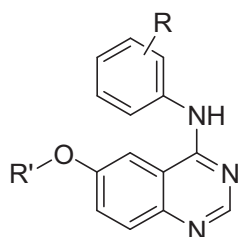
⁵ a) Mark, D. H.; Schober, W. D.; Chen, W.; Konopleva, M.; Cortes, J.; Kantarjian, H. M.; Andreeff, M.; Carter, B. Z. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 2509.

b) Soverini, S.; Martinelli, G.; Lacobucci, L.; Baccarani, M. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* **2008**, 8, 853.

Les kinases, pour être actives, disposent d'un site de complémentarité structurale avec leur cible spécifique, ainsi que d'un site catalytique. Ce dernier comporte notamment une poche où vient se loger l'ATP, appelée "ATP-binding pocket". Classiquement, c'est au niveau de cette poche que les inhibiteurs de kinases agissent par compétition avec l'ATP. Ceci explique que le motif 4-aminopyrimidine (présent dans le noyau adénine de l'ATP) soit fréquemment retrouvé dans la structure des inhibiteurs de kinases.

II. 2. « Epidermal Growth Factor Receptor type 1 » (EGFR1)

L'EGFR1 est, comme son nom l'indique, le récepteur de type 1 du facteur de croissance épidermique. Il s'agit d'un récepteur monomérique pourvu d'une activité tyrosine kinase intrinsèque et qui est surexprimé dans certaines cellules tumorales responsables de cancers du poumon et du sein. Plusieurs molécules inhibitrices de l'EGFR1 ont été récemment commercialisées, en particulier celles appartenant à la famille des quinazolines (chapitre 1). Ces dérivés présentent un pharmacophore de type 4-anilinoquinazoline présenté ci-dessous :



**Pharmacophore des
inhibiteurs de l'EGFR1**

II. 3. Test de viabilité : test au MTT

La cytotoxicité de chaque produit synthétisé est réalisée par un test au MTT sur les différents modèles cellulaires (A431, HT29 et SW620). Nous avons testé la majorité des dérivés de 4-aminoquinazolines, du fait de l'intérêt des médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés. Nous avons également réalisé ce test sur quelques dérivés de quinazolines substitués en position 4 par un groupement aryle. Les composés ont été sélectionnés en fonction de leur activité sur l'EGFR1.

Afin d'étudier l'activité inhibitrice de tyrosine kinase de nos molécules, des tests de chimiosensibilité ont été réalisés *in vitro*, sur 3 lignées de cellules épithéliales tumorales de souris :

- A431 qui surexprime l'EGFR1 ;
- HT29 qui exprime normalement l'EGFR1 ;
- SW620 qui n'exprime pas l'EGFR1.

Pour que les composés aient un intérêt pharmacologique, on considère qu'il faut qu'ils aient plus de 50% d'effet sur les lignées A431 et HT29, et moins de 50% d'effet sur les SW620.

Le test MTT est une méthode rapide de numération des cellules vivantes. Le réactif utilisé est le sel de tétrazolium MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium). L'anneau de tétrazolium qu'il contient est réduit par la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes actives, conduisant ainsi au formazan. La couleur du milieu passe alors du jaune au bleu-violet.

L'intensité de cette coloration est proportionnelle au nombre de cellules vivantes présentes lors du test mais aussi à leur activité métabolique (lecture au spectrophotomètre à 550 nm).

La cytotoxicité des composés préparés a été déterminée à une concentration finale de 10 μ M. L'expression de l'EGFR1 a été évaluée par immunoblot sur des lysats cellulaires : cellules A431 (surexpression d'EGFR1), cellules HT29 (expression normale d'EGFR1) et les cellules SW620 (pas d'expression d'EGFR1).

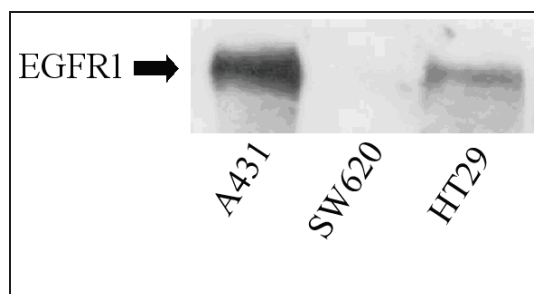


Figure 1 : Niveau d'expression de l'EGFR1 dans les différents types cellulaires par immunoblot ou western blot.

- Les composés **30, 40, 46, 48, 49, 53, 54, 62, 63, 64, 75, 80** ont été écartés à cause de leur toxicité sur les cellules SW620.
- Les composés **31, 33, 41, 42, 44, 47, 59, 70, 71, 73, 74, 76, 78, 81, 82** ont été écartés car leur toxicité sur les cellules HT29 ou A431 était inférieure à 10%.
- Les composés **38, 50, 51, 52, 58** ont montré une toxicité non négligeable sur les cellules SW620 qui n'expriment pas l'EGFR1, ce qui tend à démontrer une activité non sélective sur l'EGFR1.
- En revanche, les composés **34, 56, 57, 60, 61, 69, 72, 77, 79** ont présenté une activité intéressante sur les cellules exprimant EGFR1 (HT29 et A431) sans montrer d'activité significative sur les cellules n'exprimant pas EGFR1 (SW620). Ces dérivés ont été retenus pour une évaluation ultérieure de leur impact sur la phosphorylation de l'EGFR1 (Figure 2).

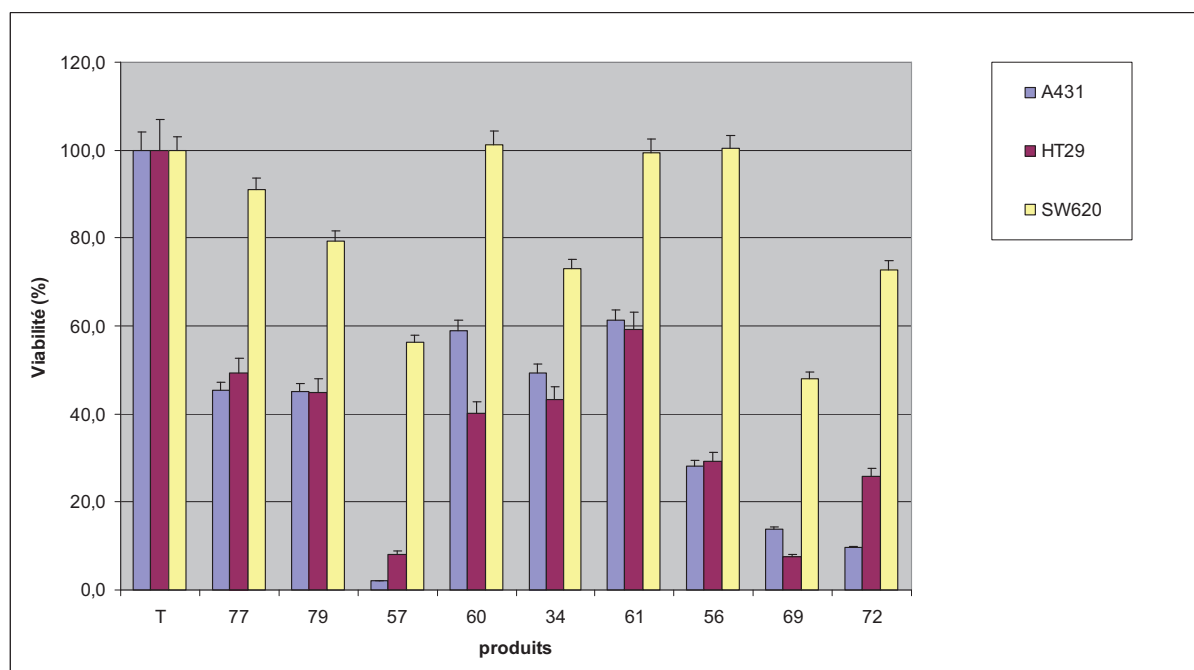
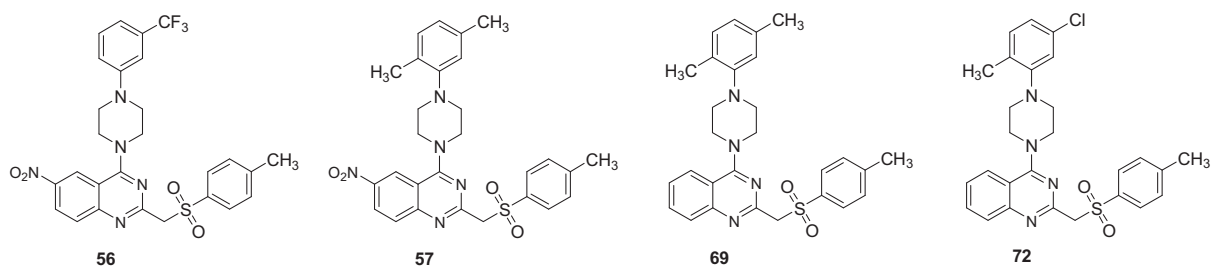


Figure 2 : Activité des molécules sélectionnées sur les cellules HT29, A431 et SW620 à une concentration de 10 μ M.

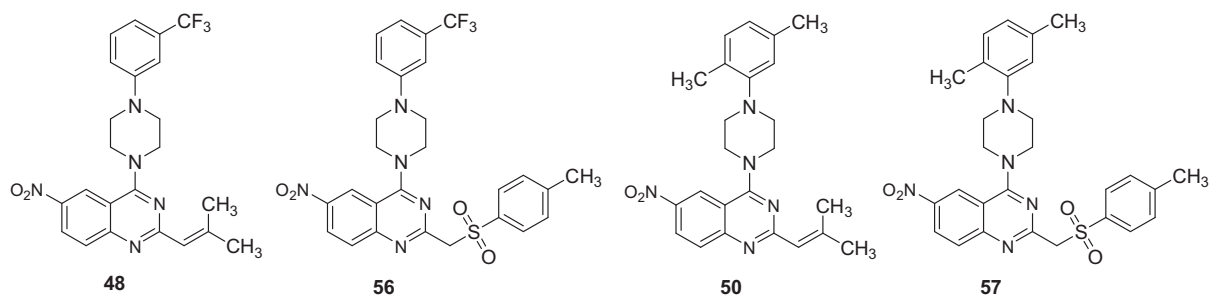
Parmi les molécules présentées sur la figure 2, les composés **56**, **57**, **69** et **72** semblent être les plus intéressants. En effet, ces derniers tuent plus de 70% des cellules A431 et HT29 qui expriment l'EGFR1, et présentent une faible activité envers les cellules appartenant aux lignées SW620 qui n'expriment pas l'EGFR1.



Les résultats montrent que les meilleures activités sont obtenues avec les dérivés de quinazolines substitués en position 2 par un groupement tosylméthyle, et en position 4 par une pipérazine (composés **56**, **57**, **69** et **72**).

La molécule **56** présente la meilleure sélectivité vis-à-vis d'EGFR1. En effet, ce composé ne présente aucun effet sur les cellules SW620 qui n'expriment pas l'EGFR1, et un effet supérieur à 70% sur les cellules A431 et HT29 qui l'expriment.

En comparant l'activité des molécules **56** et **57** sur les cellules HT29 et A431 d'une part et celle des molécules **48** et **50** sur ces même cellules d'autre part, l'importance du groupement tosylméthyle apparaît assez décisive (Figure 3).



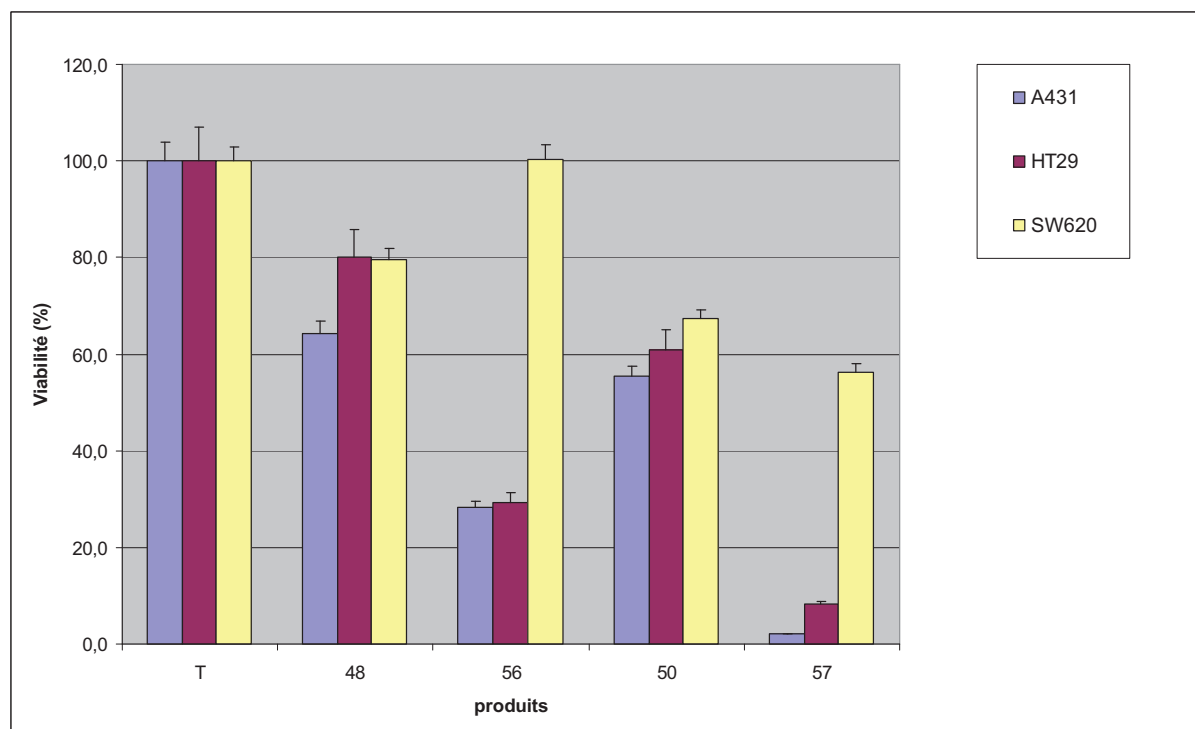
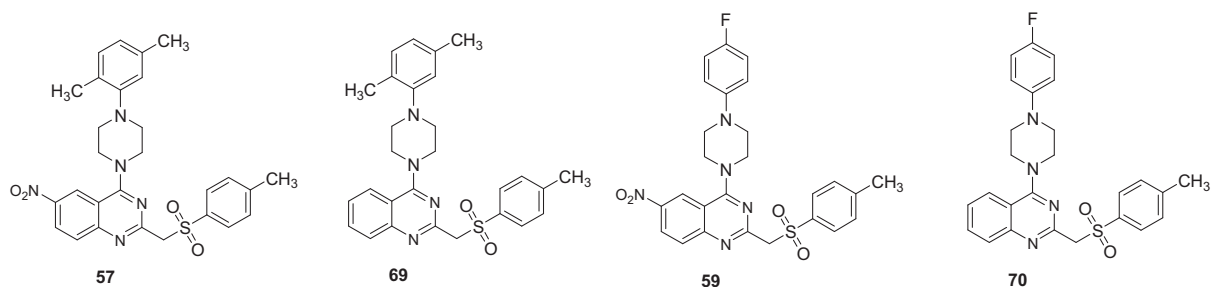


Figure 3 : Influence du groupement en position 2 sur l'activité anticancéreuse (concentration de 10 μ M).

La nature des pipérazines en position 4 semble influencer l'activité sur les cellules HT29 et A431. En effet, les pipérazines substituées par les groupements (3-trifluorométhyl)phényle, (2,5-diméthyl)phényle et (5-chloro-2-méthyl)phényle ont donné les meilleurs résultats.

En comparant respectivement les molécules **57** et **69** avec les molécules **59** et **70**, nous constatons que la substitution du groupement phényle de la partie phénylpipérazine influe considérablement sur l'activité anticancéreuse. En effet, les molécules substituées par le groupement 4-fluorophényle sur la partie pipérazine (**59** et **70**) ne présentent aucune activité anticancéreuse, tandis que les molécules substituées par le groupement 2,5-diméthylphényle sur la partie pipérazine (**57** et **69**) se sont avérées intéressantes (Figure 4).



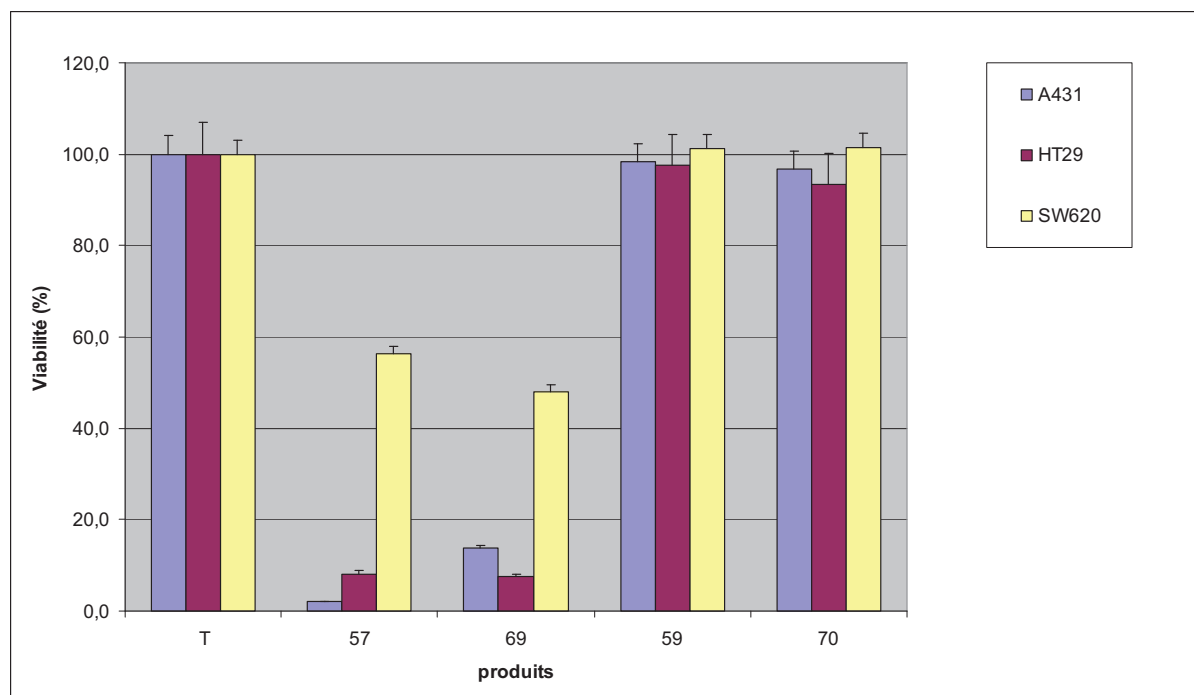


Figure 4 : Influence de la substitution du groupement phényle sur la partie pipérazine sur l'activité anticancéreuse (concentration de 10 μ M).

L'activité cytotoxique des composés sélectionnés, sera confirmée par l'étude de l'effet de ces molécules sur le taux de phosphorylation de l'EGFR1 par test ELISA (« Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay »).

III. Propriétés antipaludiques

Hormis les propriétés anticancéreuses de certains dérivés de quinazoline, quelques travaux récents tendent à démontrer que certaines molécules issues de ce même noyau présenteraient un réel potentiel antipaludique.^{6,7}

Les tests de chimiosensibilité de nos molécules ont été réalisés *in vitro*, sur la souche multirésistante W2 de *Plasmodium falciparum*, l'agent causal de la maladie.

⁶ a) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 396.

b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4313.

⁷ a) Madapa, S.; Tusi, Z.; Mishra, A.; Srivastava, K.; Pandey, S. K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 222.

b) Mishra, A.; Srivastava, K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4404.

Afin de déterminer un index de spécificité, la toxicité de ces mêmes molécules a été parallèlement étudiée sur une lignée leucémique myéloïde chronique humaine K562, ainsi que sur une lignée hépatocytaire humaine HepG2 (hépatocarcinome humain).

Les résultats de la cytotoxicité et de la chimiosensibilité parasitaire sont exprimés en concentration inhibitrice 50% (CI₅₀), c'est-à-dire la concentration en molécule testée qui diminue de 50% le nombre de cellules considérées par rapport au témoin négatif.

L'index de spécificité (IS) est alors calculé, pour chaque molécule, selon la formule suivante :

$$IS = CI_{50-K562} / CI_{50-P.falciparum}$$

Cet index permet ainsi d'évaluer le rapport risque/bénéfice de la molécule testée. Plus l'index est élevé, plus le produit testé présente un grand intérêt.

III. 1. Le paludisme

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il en existe de très nombreuses espèces (environ 140), touchant diverses espèces animales, mais seulement cinq se retrouvent chez l'homme :

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium knowlesi*



Figure 5 : Hématies parasitées par *Plasmodium falciparum*.

Ces espèces diffèrent les unes des autres par des critères biologiques ainsi que par leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

Nous nous intéresserons uniquement à *Plasmodium falciparum* car :

- Il est l'agent du paludisme mortel (neuropaludisme) ;
- Il est le plus répandu à travers le monde ;

- Il développe de fortes résistances vis-à-vis de nombreux agents antipaludiques.

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique Culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin (Figure 6). Seul le moustique femelle est hématophage et peut transmettre la maladie. Celui-ci pique du crépuscule à l'aube (maximum d'activité entre 23 et 6 heures).

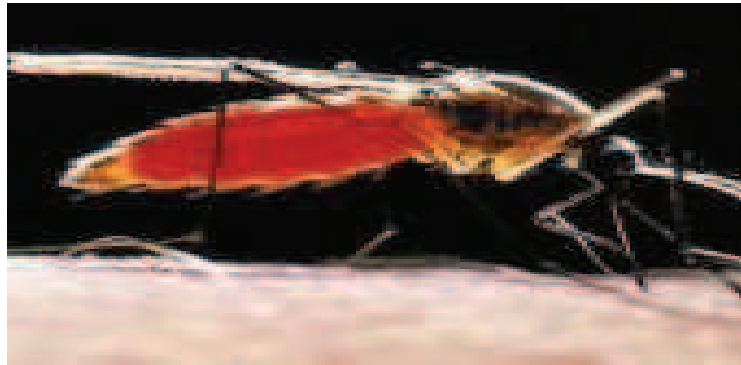
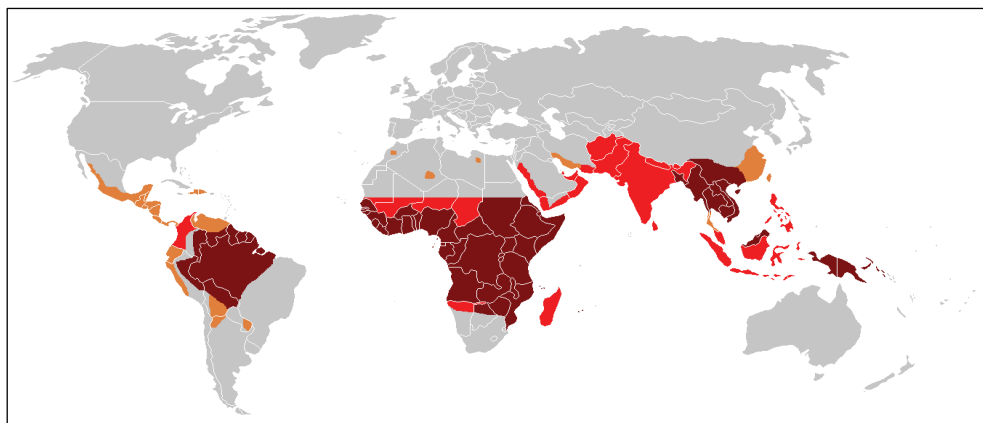


Figure 6 : Anophèle femelle.

Le paludisme touche aujourd'hui 90 pays, essentiellement les plus pauvres d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, situés dans la zone intertropicale. La Figure 7 présente la répartition géographique de *P. falciparum* ainsi que la localisation des souches résistantes.



- ◆ Zone 3 : Prévalence élevée de la chloroquino-résistance ou multi-résistance
- ◆ Zone 2 : Chloroquino-résistance présente
- ◆ Zone 1 : Pas de chloroquino-résistance
- ◆ Zone 0 : Pas de paludisme

Figure 7 : Les zones d'endémie palustre à *P. falciparum* (2006).

Le continent africain est particulièrement touché par des souches résistantes de *P. falciparum* en Afrique de l'Est, ainsi qu'en Afrique subsaharienne et équatoriale, tant en zone rurale qu'urbaine. Cependant, il n'y a pas ou peu de cas de paludisme en Afrique du Nord et du Sud.

En Amérique du Sud, les souches résistantes de *P. falciparum* sont principalement situées dans la zone amazonienne. On trouve également des cas de paludisme non résistants dans les zones rurales de Bolivie, Colombie, Pérou, Vénézuëla et Equateur. Dans les grandes villes, il n'y a pas ou peu de paludisme.

Cette situation se vérifie aussi en Asie. Cependant, les zones rurales du Cambodge, de l'Indonésie, du Laos, de la Malaisie, des Philippines, de la Thaïlande, du Viêtnam, ainsi que de certaines régions de Chine et d'Inde sont très touchées par des souches chloroquino-résistantes ou multi-résistantes.

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue au monde puisqu'elle touche environ 300 millions de personnes par an. Chaque année, environ 1 million de personnes meurent du paludisme selon, l'OMS, principalement chez les enfants africains de moins de 5 ans.⁸

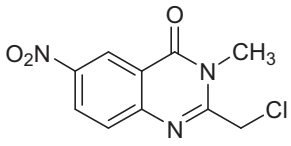
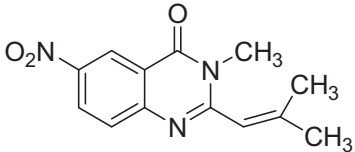
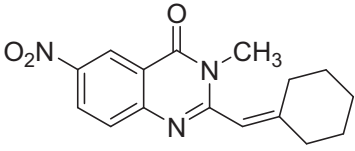
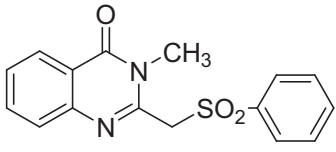
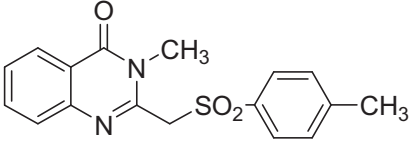
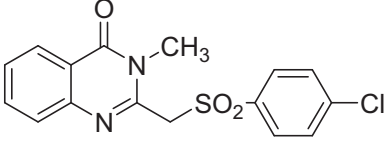
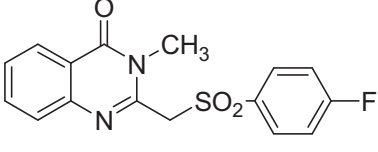
III. 2. Tests en série quinazolin-4(3*H*)-one

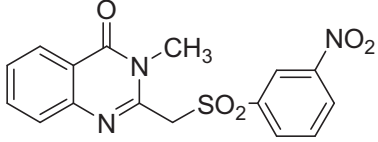
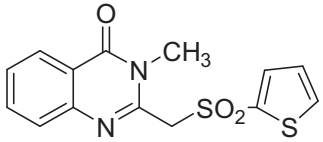
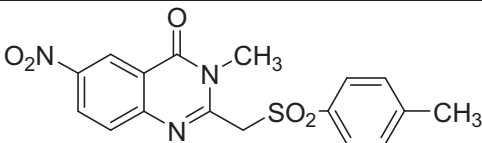
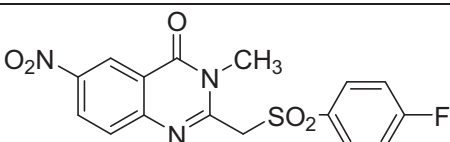
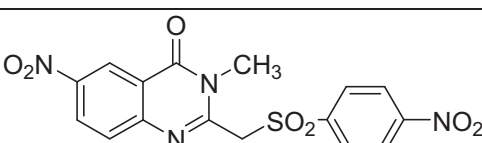
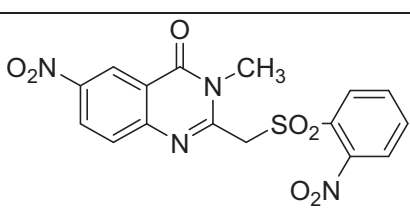
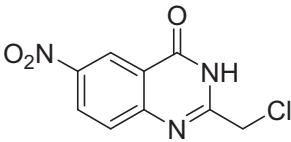
L'activité antipaludique d'une première série de composés, principalement dérivés du noyau 3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one, fonctionnalisé en position 2 soit par un groupement sulfone soit par un groupement éthylénique a été déterminée sur la souche multi-résistante W2 de *Plasmodium falciparum*. Les CI₅₀ correspondantes ont été comparées à celles de deux principes actifs de référence : la chloroquine (Nivaquine[®]) et la doxycycline (Vibramycine[®]).

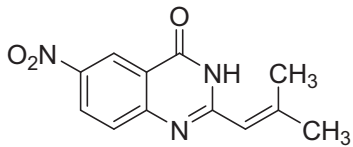
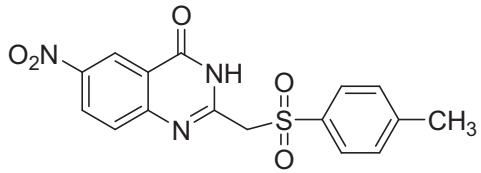
Afin de calculer les index de spécificité de chaque molécule testée, la cytotoxicité de ces mêmes molécules a été évaluée sur une lignée cellulaire humaine, K562. Les résultats obtenus sont rassemblés ci-après (Tableau 1).

⁸ Aregawi, M.; Cibulskis, R.; Otten, M.; Williams, R.; Dye, C. *World malaria report*, World Health Organization, **2008**.

Tableau 1 : Evaluation pharmacologique de quelques composés dérivés des quinazolin-4(3*H*)-ones

Molécule	W2 CI ₅₀ (μM)	K562 CI ₅₀ (μM)	Index de spécificité
 4	32	12,5	0,4
 7	> 100	> 100	-
 9	> 100	30	< 0,3
 14	> 100	> 100	-
 15	89	> 100	> 1,1
 16	38	> 100	> 2,6
 17	93	> 100	> 12,7

 20	93	> 100	> 1,1
 21	88	> 100	> 1,1
 23	> 100	> 100	-
 25	> 100	> 100	-
 27	58	> 100	> 1,7
 29	> 100	> 100	-
 30	42	20	0,5

 31	68	> 100	> 1,5
 33	> 100	> 100	-
Chloroquine	0,7	32	46
Doxycycline	6,5	15	2,3
Doxorubicine	-	0,06	-

Les composés testés ont montré une absence d'activité antipaludique sur la souche W2 en comparaison avec la chloroquine et la doxycycline. Concernant la toxicité de ces mêmes molécules, elle s'avère très faible sur la lignée K562, à l'exception des molécules **4** et **30** qui pourrait s'expliquer par la présence du groupement chlorométhyle en position 2.⁹

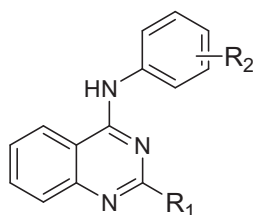
III. 3. Tests en série 4-aminoquinazoline

Face à ces résultats décevants, nous avons changé de stratégie en décidant d'évaluer les propriétés antipaludiques des dérivés 4-aminoquinazolines, en s'appuyant sur des résultats obtenus récemment au sein du laboratoire.

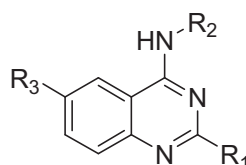
En effet, des travaux⁶ réalisés en 2009 ont montré l'existence d'une activité antipaludique intéressante sur les dérivés 4-anilinoquinazolines.

⁶ b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.

⁹ Rishton, G. M. *Drugs Discov. Today* **2003**, *8*, 86.



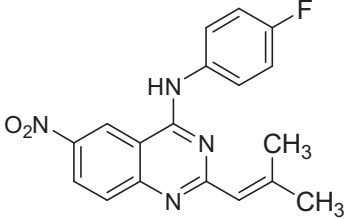
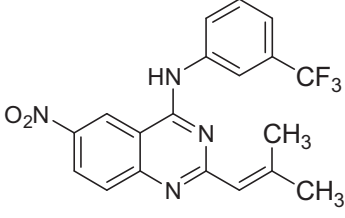
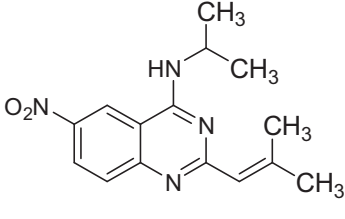
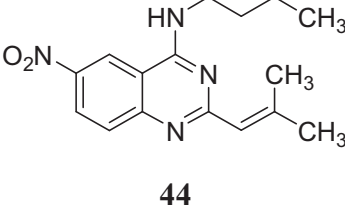
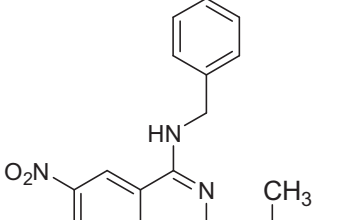
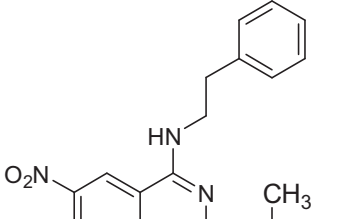
Nous avons donc décidé de faire tester des dérivés de quinazoline substitués en position 4 par différentes amines, et en position 2, soit par un groupement tosylméthyle soit par un groupement méthylprop-1-ényle. Ces molécules présentent également en position 6 un groupement nitro ou un atome d'hydrogène.

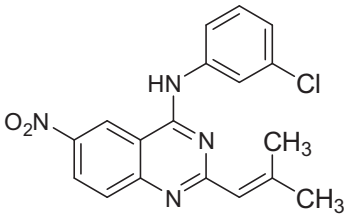
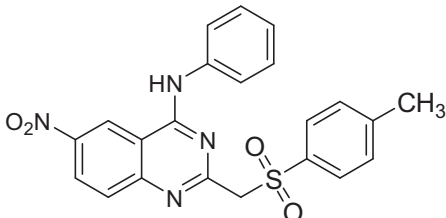
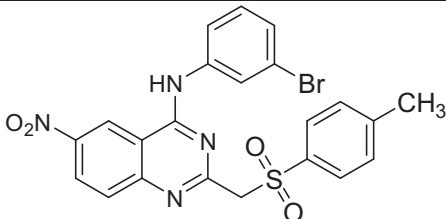
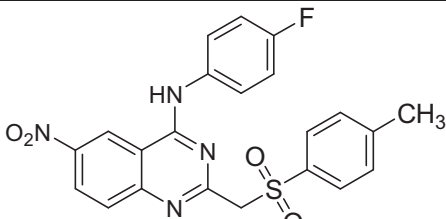
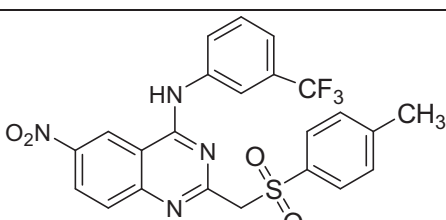
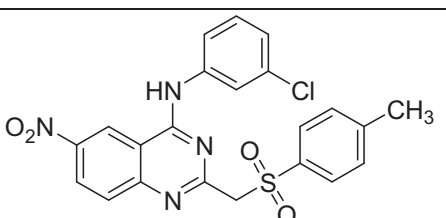


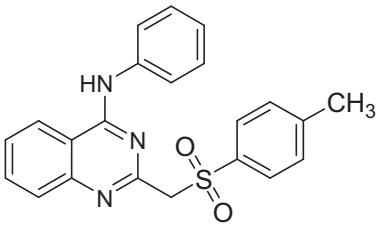
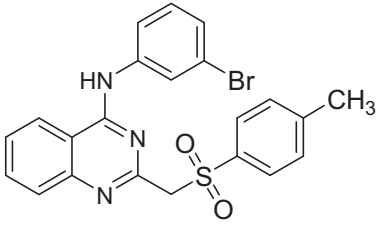
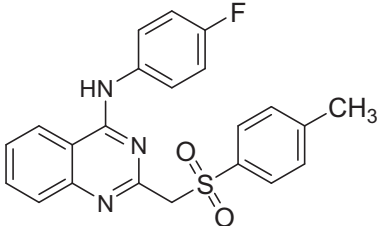
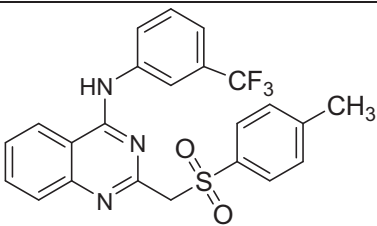
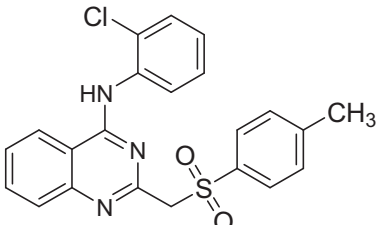
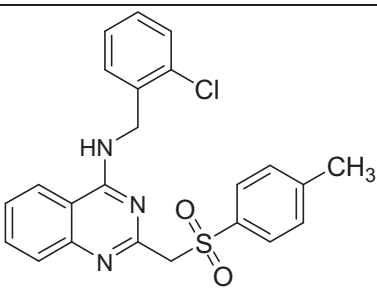
Les tests ont été réalisés comme précédemment décrits, en complétant pour certaines molécules, par l'évaluation de la cytotoxicité sur la lignée hépatocytaire humaine HepG2. Les cellules HepG2 disposent en effet de complexes enzymatiques de biotransformation, permettant d'étudier en partie la toxicité de certains métabolites. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 2.

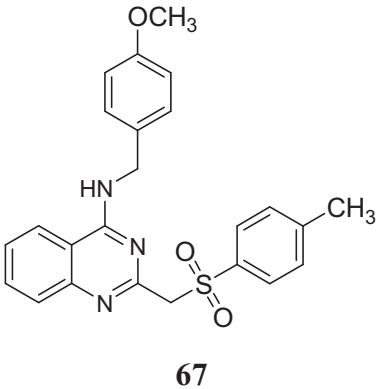
Tableau 2 : Evaluation antipaludique des 4-aminoquinazolines

Molécule	W2 CI ₅₀ (μM)	K562 CI ₅₀ (μM)	HepG2 CI ₅₀ (μM)	Index de spécificité K562/W2 ; HepG2/W2
39	17	> 125	> 100	> 39 / > 31
40	7,5	> 62	> 15	> 8 / > 2

 41	5,6	> 62	27	> 11 / 4,8
 42	3,2	> 125	> 100	> 39 / > 31,3
 43	25,8	35,5	-	1,4 / -
 44	8,9	> 25	-	> 12,7 / -
 45	18,3	> 62,5	-	> 3,4 / -
 46	13,8	> 125	-	> 9,1 / -

 47	Solubilité insuffisante			
 51	5	> 125	> 25	> 25 / > 5
 52	Solubilité insuffisante			
 53	2,2	> 125	> 50	> 57 / > 23
 54	0,95	> 125	> 100	> 131 / > 105
 55	1,3	> 125	> 100	> 96 / > 77

 61	Solubilité insuffisante			
 62	13	> 15	> 15	> 1,2 / > 1,2
 63	20	> 20	> 15	> 1 / > 0,7
 64	15	> 25	> 25	> 1,7 / > 1,7
 65	14	24	> 50	1,7 / > 3,6
 66	21	32	-	1,5 / -

 67	18	40	-	2,2 / -
Chloroquine	0,7	32	30	46 / 43
Doxycycline	6,5	15	20	2,3 / 3,1
Doxorubicine	-	0,06	0,2	-

A la différence des résultats obtenus en série quinazolin-4(3*H*)-one, certaines 4-aminoquinazolines présentent une bonne activité antipaludique en comparaison avec la chloroquine et la doxycycline.

Dans cette série, deux molécules **54** et **55** se distinguent avec des CI_{50} sur la souche W2 égales à 0,95 et 1,3 μ M respectivement, ce qui est voisin de la CI_{50} de la chloroquine. Ces composés présentent également de très bons index de spécificité (compris entre 77,0 et 131,0 selon les lignées cellulaires humaines), nettement supérieurs à ceux de la chloroquine et de la doxycycline.

La comparaison des résultats obtenus entre les deux molécules **42** (substituée en position 2 par le groupement méthylprop-1-ényle) et **54** (substituée en position 2 par le groupement tosylméthyle) indique que le groupement tosylméthyle en position 2 semble améliorer l'activité antipaludique.

D'autre part, la nature de l'amine en position 4 semble influencer l'activité antipaludique. En effet, les meilleurs résultats sont obtenus avec les arylamines substituées en position *mé*ta par un groupement trifluorométhyle ou un atome de chlore, ce qui concorde avec les résultats obtenus par Verhaeghe *et al.*⁶

⁶ b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.

La présence du groupement nitro en position 6 sur les dérivés 4-aminoquinazolines a permis d'obtenir une meilleure activité antipaludique. Cela est observé en comparant l'activité des molécules nitrées **53** (2,2 μM) et **54** (0,95 μM) avec celle des dérivés non nitrés **63** (20 μM) et **64** (15 μM).

Cette étude comparative de l'ensemble des molécules testées a permis de conclure que la meilleure activité antipaludique sur la souche W2 est obtenue avec les dérivés de type 4-anilino-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline, en particulier lorsque l'aniline est substituée en position 3 par un groupement trifluorométhyle ou un atome de chlore.¹⁰

IV. Propriétés anti-*Leishmania*

La leishmaniose est une maladie parasitaire, qui continue à décimer des millions d'individus chaque année à travers le monde, et ce, depuis presque un siècle. L'étendue de la maladie reste considérable : 88 pays, 350 millions de personnes à risque, une incidence annuelle pour la leishmaniose viscérale de 500 000 cas, et 1 à 1,5 million pour la cutanée et enfin des AVAI « Années de Vie Ajustées sur l'Incapacité » (DALYs : Disability Adjusted Life Years) estimées à 2,4 millions.¹¹

Les leishmanies affectent de très nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme et le chien, et sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte vecteur, le phlébotome femelle.¹²

Sévissant sur quatre continents, la leishmaniose se rencontre principalement au niveau des pays les plus faiblement développés. Cependant, les pays industrialisés commencent à être touchés du fait de la présence de malades immunodéprimés (VIH, greffes) qui contractent plus facilement la maladie.

Malgré la diversité des médicaments utilisés comme les sels pentavalents d'antimoine, la pentamidine, l'amphotéricine B (en particulier sous forme liposomale),¹³ ou encore la

¹⁰ Kabri, Y.; Azas, N.; Dumètre, A.; Hutter, S.; Laget, M.; Verhaeghe, P.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 616.

¹¹ Desjeux, P. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, *27*, 305.

¹² Guerin, P. J.; Olliaro, P.; Sundar, S.; Boelaert, M.; Croft, S. L.; Desjeux, P.; Wasunna, M. K.; Bryceson, A. D. *M. Lancet, Infect. Dis.* **2002**, *2*, 494.

¹³ Goldsmith, D. R.; Perry, C. M. *Drugs* **2004**, *64*, 1905.

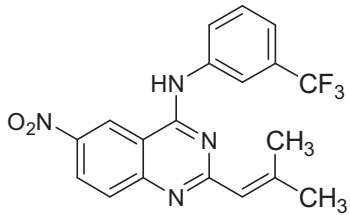
miltéfosine,¹⁴ des difficultés thérapeutiques persistent que ce soit au niveau de la voie d'administration (souvent parentérale), des effets secondaires (fréquents), ou du coût journalier souvent élevé.

Il apparaît donc essentiel de trouver de nouveaux principes actifs combinant à la fois efficacité, innocuité, et coût moins élevé. Pour cela, plusieurs hétérocycles azotés ont été rapportés dans la littérature comme possédant des propriétés anti-*Leishmania*, à l'image de quinoléines,¹⁵ imidazolidin-2-ones,¹⁶ benzothiazoles¹⁷ et enfin quinazolines.¹⁸

IV. 1. Evaluation anti-*Leishmania*

Certaines des molécules précédemment étudiées sur le paludisme (**42**, **53**, **54** et **55**) ont été testées *in vitro* sur la forme promastigote de *Leishmania donovani* ainsi que sur l'agent de la toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, dans le but d'évaluer la sélectivité d'action antiparasitaire. Les CI₅₀ correspondantes ont été comparées à celles de principes actifs de référence pour chaque parasite : l'amphotéricine B et la pentamidine pour l'activité anti-*Leishmania*, la pyriméthamine pour l'activité antitoxoplasmique. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Activité des molécules **42**, **53**, **54** et **55** sur trois parasites.

Composé	<i>Plasmodium falciparum</i> CI ₅₀ (μM)	<i>Toxoplasma gondii</i> CI ₅₀ (μM)	<i>Leishmania donovani</i> CI ₅₀ (μM)
 42	3,2	24	7,6

¹⁴ Croft, S. L.; Seifert, K.; Duchêne, M. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2003**, 126, 165.

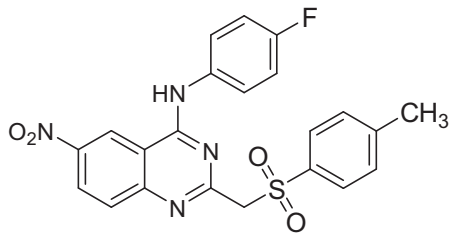
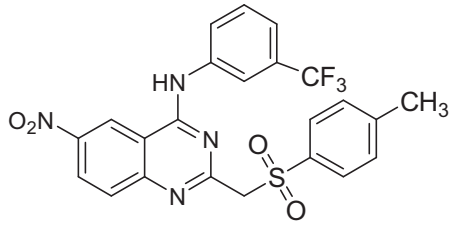
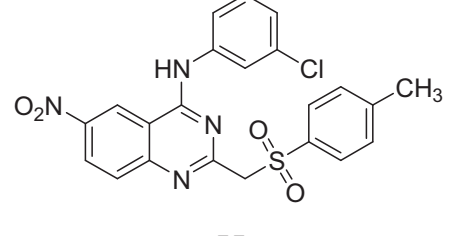
¹⁵ Chakrabarti, G.; Basu, A.; Manna, P. P.; Mahato, S. B.; Mandal, N. B.; Bandyopadhyay, S. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, 43, 359.

¹⁶ Robert, J.-M. H.; Sabourin, C.; Alvarez, N.; Robert-Piessard, S.; Le Baut, G.; Le Pape, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 711.

¹⁷ Delmas, F.; Avellaneda, A.; Di Giorgio, C.; Robin, M.; De Clercq, E.; Timon-David, P.; Galy, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 685.

¹⁸ a) Agarwal, K. C.; Sharma, V.; Shakya, N.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5474.

b) Kumar, S.; Shakya, N.; Gupta, S.; Sarkar, J.; Sahu, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2542.

 53	2,2	> 25	> 25
 54	0,95	> 25	24
 55	1,3	> 25	11
Chloroquine	0,7	-	-
Doxycycline	6,5	-	-
Amphotéricine B	-	-	0,06
Pentamidine	-	-	11,2
Pyriméthamine	-	1,5	-

D'après les résultats obtenus, la molécule la plus intéressante sur le paludisme **54** possède une activité anti-*Leishmania* d'intensité moyenne en comparaison avec les principes actifs amphotéricine B et pentamidine. Cette même molécule ne présente également aucune activité antitoxoplasmique en comparaison avec le principe actif de référence, la pyriméthamine. Ce résultat montre que la molécule **54** présente des propriétés antiparasitaires assez sélectives vis-à-vis de *Plasmodium falciparum*.

En revanche, la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **42** qui présente une activité moyenne sur *Plasmodium falciparum*, s'est avérée très active sur *Leishmania donovani*, avec une CI_{50} égale à 7,6 μ M et un index de spécificité supérieur à 13,2 (CI_{50} HepG2 > 100 μ M, Tableau 2, chapitre 5), ces deux résultats

étant meilleurs que ceux de la pentamidine utilisée comme référence ($CI_{50} = 11,2 \mu M$; $IS = 2,8$).

Ainsi, en comparant les structures chimiques des différents composés ayant démontrés une activité antiparasitaire, nous pouvons dégager deux types de relations structure – activité :

- Les composés ayant une activité antipaludique sont plutôt substitués par un groupement tosylméthyle en position 2 du noyau quinazoline (composé **54**) ;
- Le composé ayant la meilleure activité anti-*Leishmania* est, quant à lui, substitué par un groupement méthylprop-1-ényle en position 2 du noyau quinazoline (composé **42**). De ce fait, de nouvelles perspectives de synthèse et de pharmacomodulation peuvent être envisagées en faisant varier le groupement éthylénique en position 2 de la molécule **42**, dans l'objectif d'augmenter l'activité anti-*Leishmania*.

V. Conclusion

Conformément à nos attentes, à l'encontre des dérivés quinazolines dont le potentiel pharmacochimique était évoqué dès le chapitre 1, certains dérivés de 4-anilinoquinazoline synthétisés lors de ce travail de thèse présentent une activité anticancéreuse et antiparasitaire.

En cancérologie, des résultats prometteurs ont été obtenus avec les dérivés des quinazolines substitués en position 4 par des amines secondaires (en particulier les pipérazines), et par le groupement tosylméthyle en position 2. Ces molécules ont montré une bonne activité sur les cellules HT29 et A431 qui expriment et surexpriment l'EGFR1, en particulier les composés **56**, **57**, **69** et **72**. Ces dérivés ont été retenus pour une évaluation ultérieure de leur impact sur le taux de phosphorylation de l'EGFR1.

En parasitologie, les meilleurs résultats sur l'activité antipaludique ont été obtenus avec les anilinoquinazolines, en particulier la 6-nitro-2-(tosylméthyl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **54** qui présente une CI_{50} égale à $0,95 \mu M$, comparable à celle de la chloroquine ($CI_{50} = 0,7 \mu M$) et un excellent index de spécificité égal à 131, trois fois supérieur à celui de la chloroquine. Des tests sur d'autres parasites ont montré que cette molécule possède des propriétés antipaludiques assez sélectives, puisque ce composé s'est révélé sans activité notable sur *Leishmania donovani* et *Toxoplasma gondii*.

Enfin, la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **42** présente une très bonne activité anti-*Leishmania*, ce qui offre de nouvelles perspectives de pharmacomodulation à ce travail.

CONCLUSION GENERALE

Dans le cadre de notre travail de thèse, de nouveaux dérivés de quinazoline à visée thérapeutique ont été préparés par des synthèses multi-étapes, *via* des réactions de substitution par transfert monoélectronique, de substitution nucléophile aromatique et de couplage de Suzuki-Miyaura.

Le **Chapitre 1** nous a permis de rappeler dans une première partie, l'importance des quinazolines en chimie médicinale et leurs indications thérapeutiques en tant qu'inhibiteurs de tyrosine kinases, antifoliques, antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques et inhibiteurs des phosphodiésterases 3 et 4. Dans la deuxième partie, nous avons présenté les principales méthodes de construction du noyau quinazoline rapportées dans la littérature, dont le précurseur est dans la plupart des cas un dérivé de quinazolin-4(3*H*)-one. La dernière partie est consacrée à quelques rappels sur le mécanisme de la réaction de substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire $S_{RN}1$, les critères utilisés pour mettre en évidence son caractère radicalaire en chaîne. Nous avons présenté aussi quelques exemples de cette réaction en série hétérocyclique et quinonique, et les récents développements mettant en œuvre l'activation par micro-ondes et la méthodologie TDAE.

Dans le **Chapitre 2**, après un rappel sur l'utilisation de la méthodologie micro-ondes, nous avons rapporté la synthèse de la molécule cible, la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one sous irradiation micro-ondes. Au cours de cette étude, nous avons pu mettre au point un nouveau protocole opératoire pour la synthèse du composé intermédiaire, la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one améliorant ainsi le rendement et le temps de la réaction.

Par la suite, nous avons étudié la réactivité de la molécule cible vis-à-vis de l'anion du 2-nitropropane dans les conditions classiques et sous irradiation micro-ondes. Cette réaction a permis d'isoler le dérivé éthylénique issu de la *C*-alkylation suivie d'une élimination d'une molécule d'acide nitreux, suggérant le caractère radicalaire de cette réaction.

Le mécanisme $S_{RN}1$ mis en jeu lors de la réaction de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one avec l'anion du 2-nitropropane a été confirmé en effectuant des réactions d'inhibition. Nous avons pu généraliser par la suite cette réaction à différents anions nitronates.

La réactivité avec les anions sulfinates de la molécule cible **4** et son analogue non nitré **3**, a été ensuite étudiée. Ainsi, deux séries homogènes de nouveaux dérivés de quinazoline substitués en position 2 par différentes sulfones ont été préparées avec de bons rendements sous irradiation micro-ondes. Des essais d'inhibition ont montré le caractère ionique de cette réaction, suivant vraisemblablement un mécanisme de type S_N2.

Au cours du **Chapitre 3**, nous avons présenté dans un premier temps, la préparation de quatre dérivés de 4-chloroquinazoline diversement substitués en position 2, qui ont été ensuite utilisés comme précurseurs pour la réaction de substitution nucléophile aromatique avec les amines. Ainsi, trois nouvelles séries de nouveaux dérivés de 4-aminoquinazoline à visée thérapeutique ont été synthétisées avec de très bons rendements en utilisant des conditions opératoires simples et efficaces.

Nous avons poursuivi l'étude de fonctionnalisation de la position 4 des dérivés 4-chloroquinazolines préparés précédemment *via* la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Ainsi, quelques rappels sur les différentes réactions de couplage ont été présentés, ainsi que le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura et les types de catalyseurs utilisés. Nous avons rapporté quelques exemples de la réaction de Suzuki-Miyaura permettant la préparation de biaryles et bihétéroaryles, ainsi que l'application de cette réaction en série quinazoline. Par la suite, nous avons étudié la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura à partir des dérivés 4-chloroquinazolines préparés précédemment. En effet, après la mise au point des conditions opératoires sous irradiation micro-ondes, nous avons pu synthétiser avec de bons rendements trois nouvelles séries de dérivés 4-arylquinazolines à partir de trois précurseurs et de différents acides aryl- ou hétéroarylboroniques.

Dans le **Chapitre 4**, nous avons étudié la réaction de double couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura sur un précurseur dihalogéné, la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline. Cette réaction de double couplage nous a permis de synthétiser une nouvelle série de dérivés 4,7-diarylquinazolines substitués en position 4 et 7 par des groupements aryles différents.

La régiosélectivité est contrôlée par le nombre d'équivalents et la nature de l'acide arylboronique utilisé. Ce protocole innovant, utilisant l'irradiation micro-ondes, nous a permis de synthétiser de nouveaux dérivés de quinazoline hautement fonctionnalisés, ouvrant la voie à l'obtention d'une vaste chimiothèque de molécules.

Au cours du **Chapitre 5**, nous avons pu effectuer l'évaluation pharmacologique de certains de nos composés synthétisés durant ce travail, dans les domaines de la cancérologie et de la parasitologie.

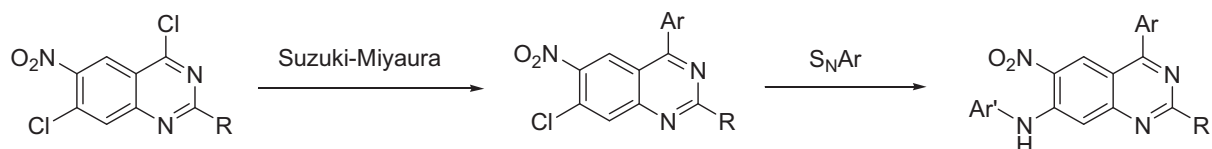
Concernant les propriétés anticancéreuses (inhibiteur d'EGFR1), les meilleurs résultats sont obtenus avec les dérivés de quinazoline substitués en position 4 par des amines secondaires (pipérazines). Les molécules les plus prometteuses ont été retenues pour une évaluation ultérieure de leur impact sur le taux de phosphorylation de l'EGFR1.

Quant aux propriétés antipaludiques, les meilleurs résultats sont obtenus avec les dérivés de quinazoline substitués en position 4 par des amines primaires (arylamines), en particulier la 6-nitro-2-(tosylméthyl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **54** qui présente une CI_{50} égale à 0,95 μ M, comparable à celle de la chloroquine ($CI_{50} = 0,7 \mu$ M) et un excellent index de spécificité égal à 131, trois fois supérieur à celui de la chloroquine. Cette molécule possède des propriétés antipaludiques sélectives, puisque ce composé s'est révélé sans activité notable sur *Leishmania donovani* et *Toxoplasma gondii*. En revanche, la molécule 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **42** présente une très bonne activité anti-*Leishmania*, ce qui offre de nouvelles perspectives de pharmacomodulation.

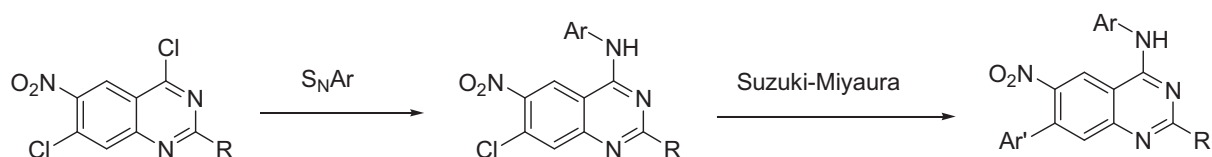
Ce travail a fait l'objet de trois publications internationales dans les journaux de Green Chemistry (2009), European Journal of Organic Chemistry (2009) et European Journal of Medicinal Chemistry (2010).

Ce travail ouvre de très larges perspectives dans la synthèse de nouvelles cibles bioactives, notamment sur le motif 4,7-dichloroquinazoline, où les deux positions 4 et 7 peuvent être fonctionnalisées sélectivement par les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et la réaction de substitution nucléophile aromatique.

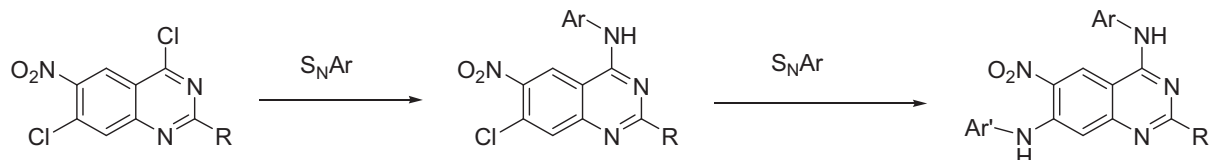
Par exemple, nous projetons de réaliser une réaction régiosélective de Suzuki-Miyaura sur la position 4, suivi par une réaction de substitution nucléophile aromatique en position 7 (ou le cas échéant par une réaction de Buchwald-Hartwig).



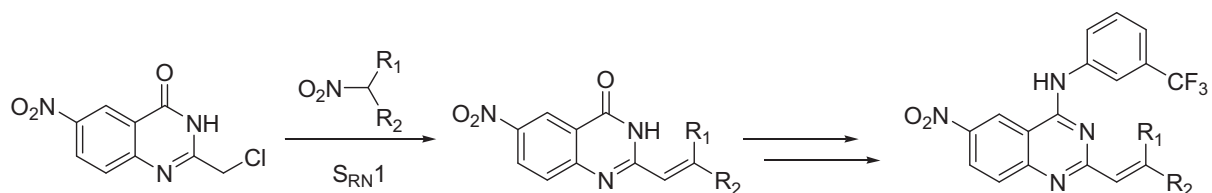
D'autre part, une réaction de substitution nucléophile aromatique régiosélective en position 4 est envisageable, suivie par une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura en position 7.



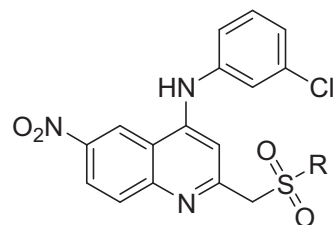
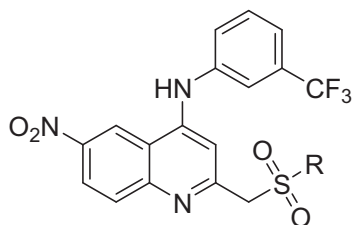
Enfin, nous pourrions effectuer une réaction de substitution nucléophile aromatique régiosélective en position 4, suivie par une réaction de substitution nucléophile aromatique en position 7.



Concernant les propriétés anti-*Leishmania*, un travail de pharmacomodulation est envisageable sur la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényle]quinazolin-4-amine **42** qui présente une activité intéressante sur ce parasite, en faisant varier le groupement éthylénique en position 2.



Concernant le paludisme, la variation du groupement sulfonyle sur les deux structures les plus prometteuses permettra de synthétiser deux nouvelles séries, dérivées de quinazoline à visée thérapeutique.



Ce travail de pharmacomodulation peut ainsi être envisagé sur ces structures dans l'objectif d'augmenter leurs activités antiparasitaires et d'obtenir de nouveaux candidats médicaments.

GENERALITES SUR LA PARTIE EXPERIMENTALE

Solvants

Les solvants sont séchés et purifiés selon les méthodes usuelles.

Réacteurs micro-ondes

Le réacteur micro-ondes utilisé a été :

Le réacteur multimode Ethos Synth. Lab. Station Milestone[®] où les réactions sont conduites dans des ballons surmontés de réfrigérants (Laboratoire Pharmaco-Chimie Radicalaire (LPCR)).

Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice 60 F254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck) et révélées par UV.

Chromatographie liquide

Les séparations par chromatographie liquide (CPL) ont été réalisées sur colonne de silice Merck Kiesegel 60 (70-230 mesh ASTM) et 60 (230-400 mesh ASTM). Les mélanges de solvants d'élution sont exprimés en rapport volumique.

Points de fusion

Les points de fusion (F) des produits cristallisés sont déterminés en tubes capillaires sur un appareil Büchi (Melting Point B-540) et ne sont pas corrigés.

Spectrométrie par RMN

Les spectres RMN sont enregistrés sur spectromètre Bruker Avance 200 (200 MHz) au service de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille (Université de la Méditerranée) pour le proton et le carbone. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par apport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service d'Analyse Élémentaire de l'Université Paul Cézanne (Aix Marseille III) sur un analyseur élémentaire Thermo Finnigan EA 1112.

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse haute résolution par electro-spray ont été réalisés au Spectropole sur un spectromètre Q-Star Elite (Applied Biosystems SCIEX).

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2

I. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one 2a

I. 1. Méthode 1 : Utilisation du 2-aminobenzonitrile

I. 1. 1. Première étape : Synthèse du 2-chloro-N-(2-cyanophényl)acétamide 1

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 5 g (42,2 mmol) d'aminobenzonitrile, 10,2 mL (126,7 mmol, 3 équivalents) de pyridine. Ce ballon est refroidi par un bain de glace, puis est ajouté goutte à goutte le mélange DMF (48 mL) et le chlorure de chloroacétyle (5,7 mL, 71,8 mmol, 1,7 équivalents) à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est placé dans le réacteur micro-ondes, irradié sous 500 W pendant une durée de 4 minutes à une température de 40 °C. Après refroidissement, l'ajout d'eau conduit à la formation d'un précipité marron qui est alors filtré sous vide. Le filtrat quant à lui, est extrait au toluène, séché sur sulfate de sodium anhydre puis évaporé. Le 2-chloro-N-(2-cyanophényl)acétamide est obtenu avec un rendement de 98% (8,05 g).

2-Chloro-N-(2-cyanophényl)acétamide 1

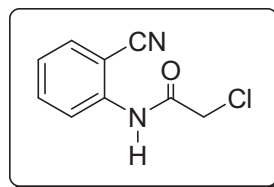
Solide marron

Rdt = 98%

Masse molaire : 194,62 g/mol

F = 116 °C (Litt.¹ 115-116 °C)

Formule brute : C₉H₇ClN₂O



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 4,26 (s, 2H, CH₂Cl) ; 7,21-7,28 (m, 1H, CH ar) ; 7,59-7,67 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz, CH ar) ; 8,86 (bs, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 42,9 (CH₂) ; 102,9 (C) ; 115,8 (C) ; 121,1 (CH) ; 125,1 (CH) ; 132,4 (CH) ; 134,2 (CH) ; 139,3 (C) ; 164,3 (C).

¹ Gewald, K.; Schafer, H.; Bellmann, P.; Mueller, H. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1237.

I. 1. 2. Deuxième étape : Synthèse de la 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one 2a

Dans un ballon bicol de 500 mL, sont solubilisés 5,76 g (29,6 mmol) de 2-chloro-*N*-(2-cyanophényl)acétamide, 5,6 g (59,2 mmol, 2 équivalents) d'UHP, 0,8 g (5,9 mmol, 0,2 équivalent) de K₂CO₃ dans 170 mL d'un mélange eau/acétone (50 / 50). Le mélange est ensuite chauffé sous irradiation micro-ondes à une température de 70 °C et une puissance de 500 W pendant 1,5 heure. Après refroidissement, l'ajout d'eau conduit à la formation d'un précipité jaune qui est alors filtré sous vide. Le filtrat quant à lui, est extrait au chloroforme, séché sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporé. La 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one est obtenue avec un rendement de 78% (4,49 g).

2-(Chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one 2a

Solide jaune

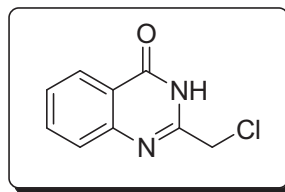
Rdt = 78% (méthode 1)

Rdt = 87% (méthode 2)

Masse molaire : 194,62 g/mol

F = 250 °C (Litt.² 246-248 °C).

Formule brute : C₉H₇ClN₂O



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 4,55 (s, 2H, CH₂Cl) ; 7,51-7,58 (m, 1H, CH ar) ; 7,68 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar) ; 7,80-7,87 (m, 1H, CH ar) ; 8,12 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 43,4 (CH₂) ; 121,4 (C) ; 126,0 (CH) ; 127,4 (2CH) ; 134,8 (CH) ; 148,4 (C) ; 152,5 (C) ; 161,7 (C).

I. 2. Méthode 2 : Utilisation du 2-aminobenzamide**Première étape (procédure générale)**

Dans un ballon de 100 mL, sont introduits 1 g de 2-aminobenzamide (7,34 mmol) et 6 équivalents du dérivé de chlorure d'acide correspondant. Le mélange est irradiée au

² Bavetsias, V. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4547.

micro-ondes avec une puissance de 300 W et une température de 50 °C pendant 5 minutes. Après refroidissement, 50 mL d'eau sont ajoutées, conduisant à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau, séché dans un dessiccateur, puis engagé dans la deuxième étape.

Deuxième étape (procédure générale)

Dans un ballon de 100 mL sont introduits 40 mL d'eau, 0,5 éq. de K₂CO₃ et le composé intermédiaire correspondant (1 équivalent). Le mélange est irradié au micro-ondes avec une puissance de 500 W et une température de 80 °C pendant 1 heure. L'ajout de l'eau après refroidissement conduit à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau, séché dans un dessiccateur et enfin recristallisé dans l'isopropanol.

I. 2. 1. Réaction avec le chlorure de chloroacétyle

2-(Chlorométhyl)quinazolin-4(3*H*)-one **2a** (87%)

I. 2. 2. Réaction avec le chlorure d'acétyle

2-Méthylquinazolin-4(3*H*)-one **2b**

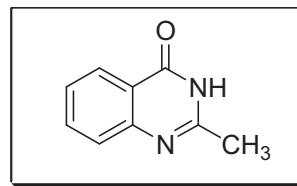
Solide jaune

Rdt = 81%

Masse molaire : 160,17 g/mol

F = 230 °C (Litt.³ 229-230 °C)

Formule brute : C₉H₈N₂O



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 7,43-7,62 (m, 2H, CH ar) ; 7,66-7,82 (m, 1H, CH ar) ; 8,24 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar) ; 11,09 (bs, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 24,1 (CH₃) ; 126,9 (C) ; 128,9 (CH) ; 130,0 (CH) ; 131,9 (CH) ; 135,0 (CH) ; 147,8 (C) ; 154,5 (C) ; 163,2 (C).

³ Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6572.

I. 2. 3. Réaction avec le chlorure de 2-nitrobenzoyle

2-(2-Nitrophényl)quinazolin-4(3H)-one **2c**

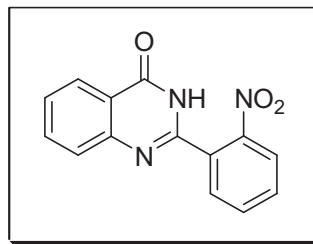
Solide jaune

Rdt = 83%

Masse molaire : 267,24 g/mol

F = 212 °C (Litt.⁴ 210-212 °C)

Formule brute : C₁₄H₉N₃O₃



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 7,49-7,61 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,65 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, CH ar) ; 7,81-7,95 (m, 4H, 4CH ar) ; 8,21 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 121,1 (C) ; 124,4 (CH) ; 125,9 (CH) ; 127,0 (CH) ; 127,2 (CH) ; 129,2 (CH) ; 131,3 (CH) ; 131,7 (CH) ; 134,1 (CH) ; 134,7 (C) ; 147,5 (C) ; 148,5 (C) ; 151,6 (C) ; 161,5 (C).

I. 2. 4. Réaction avec le chlorure de benzoyle

2-Phénylquinazolin-4(3H)-one **2d**

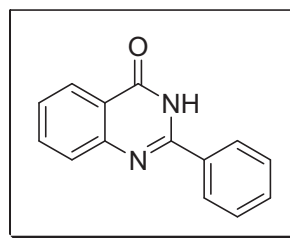
Solide jaune

Rdt = 72%

Masse molaire : 222,24 g/mol

F = 241 °C (Litt.³ 241-242 °C)

Formule brute : C₁₄H₁₀N₂O



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 7,48-7,60 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,78-7,91 (m, 2H, CH ar) ; 8,24-8,35 (m, 3H, 3CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

⁴ Roy, A. D.; Subramanian, A.; Roy, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 382.

³ Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6572.

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 120,8 (C) ; 126,4 (CH) ; 126,8 (CH) ; 127,5 (2CH) ; 127,9 (CH) ; 129,0 (2CH) ; 131,7 (CH) ; 132,7 (C) ; 134,9 (CH) ; 149,4 (C) ; 151,8 (C) ; 163,8 (C).

II. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3**

Dans un ballon de 100 mL, sont introduits 1,56 g de 2-chlorométhylquinazolin-4(3H)-one **2a** (8,02 mmol), 1,52 mL de sulfate de diméthyle (16,04 mmol), 0,78 g d'hydroxyde de potassium (13,9 mmol) et 40 mL du mélange THF/ H_2O (1 / 1). La réaction est chauffée à 60 °C sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 500 W pendant 30 minutes. Après refroidissement, 60 mL d'eau sont ajoutés conduisant à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. La recristallisation dans l'isopropanol, conduit à la molécule **3** avec un rendement de 85% (1,43 g).

2-Chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3**

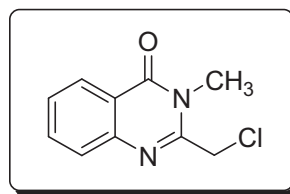
Solide jaune (recristallisé dans l'isopropanol)

Rdt = 85%

Masse molaire : 208,64 g/mol

F = 185 °C (Litt.⁵ 182 °C)

Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,77 (s, 3H, CH_3) ; 4,65 (s, 2H, CH_2Cl) ; 7,48-7,56 (m, 1H, CH ar) ; 7,66-7,81 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,29 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,2$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 30,7 (CH_3) ; 44,4 (CH_2) ; 120,8 (C) ; 126,9 (CH) ; 127,4 (2CH) ; 134,4 (CH) ; 146,6 (C) ; 151,6 (C) ; 162,1 (C).

III. Synthèse de la 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4**

Dans un ballon de 250 mL plongé dans un bain de glace, 1,18 g de 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3** (5,65 mmol) et 12,7 mL de l'acide sulfurique concentré sont

⁵ Reddy, P. S. N.; Vasantha, T.; Raju, C. N. *Indian J. Chem. Sec B*, **1999**, 38B, 40.

introduits. 1,3 mL d'acide nitrique fumant est ensuite additionné goutte à goutte à 0 °C. La réaction se fait à température ambiante pendant 4 heures. De l'eau est ensuite ajoutée à 0 °C, jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. La recristallisation dans l'isopropanol, conduit à la molécule **4** avec un rendement de 85% (1,22 g).

2-Chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4**

Solide jaune

Rdt = 85%

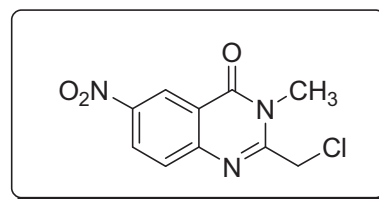
Masse molaire : 253,64 g/mol

F = 178 °C (isopropanol)

Formule brute : C₁₀H₈ClN₃O₃

Calculée : C = 47,35 ; H = 3,18 ; N = 16,57

Trouvée : C = 47,05 ; H = 3,24 ; N = 16,90



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,80 (s, 3H, CH₃) ; 4,66 (s, 2H, CH₂Cl) ; 7,82 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 8,55 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 9,15 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 31,1 (CH₃) ; 44,1 (CH₂) ; 121,0 (C) ; 123,6 (CH) ; 128,5 (CH) ; 129,2 (CH) ; 146,3 (C) ; 150,6 (C) ; 154,8 (C) ; 161,1 (C).

IV. Synthèse du 2-chloro-*N*-(2-cyano-4-nitrophényl)acétamide **5**

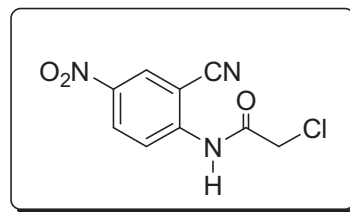
Dans un ballon de 100 mL sont introduits 1 g de 2-amino-5-nitrobenzonitrile (6,13 mmol) et 2,9 mL du chlorure de chloroacétyle (6 équivalents). La solution est irradiée au micro-ondes avec une puissance de 300 W et une température de 50 °C pendant 5 minutes. Après refroidissement, 50 mL d'eau sont ajoutées, conduisant à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau, séché dans un dessiccateur, puis engagé dans la deuxième étape.

2-Chloro-*N*-(2-cyano-4-nitrophényl)acétamide 5

Solide jaune

Rdt = 47%

Masse molaire : 239,62 g/mol

F = 159 °C (Litt.¹ 157-159 °C)Formule brute : C₉H₆ClN₃O₃

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 4,31 (s, 2H, CH₂Cl) ; 8,45-8,53 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,75 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar) ; 9,22 (bs, 1H, NH).

V. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one 6

Dans un ballon bicol de 100 mL, sont solubilisés 0,5 g (2,08 mmol) de 2-chloro-*N*-(2-cyano-4-nitrophényl)acétamide, 0,4 g (4,16 mmol, 2 équivalents) d'UHP, 0,06 g (0,43 mmol, 0,2 équivalent) de K₂CO₃ dans 20 mL d'un mélange eau/acétone (50 / 50). Le mélange est ensuite chauffé sous irradiation micro-ondes à une température de 70 °C et une puissance de 500 W pendant 1,5 heure. Après refroidissement, l'ajout d'eau conduit à la formation d'un précipité jaune qui est alors filtré sous vide. Le filtrat quant à lui, est extrait au chloroforme, séché sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporé. La 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **6** est obtenue avec un rendement de 50% (0,25 g).

2-(Chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one 6

Solide jaune

Rdt = 50%

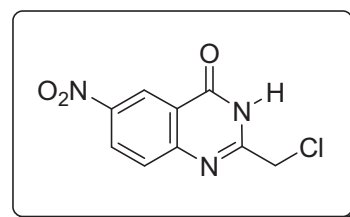
Masse molaire : 239,62 g/mol

F = 235 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₉H₆ClN₃O₃

Calculée : C = 45,11 ; H = 2,52 ; N = 17,54

Trouvée : C = 44,81 ; H = 2,61 ; N = 17,64



¹ Gewald, k.; Schaefer, H.; Bellmann, P.; Mueller, H. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1237.

RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 4,61 (s, 2H, CH_2Cl) ; 7,89 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, CH ar) ; 8,57 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,9$ Hz, CH ar) ; 8,81 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 43,4 (CH_2) ; 121,9 (C) ; 122,4 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,5 (CH) ; 145,8 (C) ; 152,9 (C) ; 156,5 (C) ; 161,3 (C).

VI. Réaction par transfert monoélectronique de type $\text{S}_{\text{RN}}1$

VI. 1. Conditions micro-ondes (avec l'anion du 2-nitropropane)

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 0,2 g (0,79 mmol) de 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **4** et 0,27 g (2,4 mmol, 3 équivalents) de sel de lithium du 2-nitropropane et 20 mL de méthanol. Le mélange est chauffé sous irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 65 °C pendant 15 minutes. Le ballon est ensuite récupéré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après l'ajout de l'acétate d'éthyle, la solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol pour donner la molécule **7** avec un rendement de 98% (0,2 g).

3-Méthyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **7**

Solide jaune

Rdt = 98%

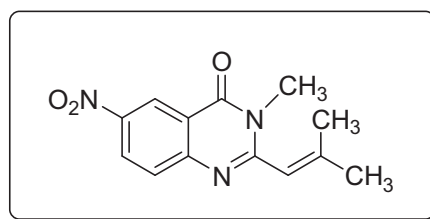
Masse molaire : 259,26 g/mol

F = 145 °C (isopropanol)

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 60,22 ; H = 5,05 ; N = 16,21

Trouvée : C = 60,13 ; H = 5,01 ; N = 16,17



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,06 (s, 3H, CH_3) ; 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 3,63 (s, 3H, CH_3) ; 6,18 (s, 1H, CH) ; 7,76 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, CH ar) ; 9,13 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,7 (CH_3) ; 27,1 (CH_3) ; 31,7 (CH_3) ; 117,4 (CH) ; 120,1 (C) ; 123,6 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,5 (CH) ; 145,4 (C) ; 150,7 (C) ; 151,3 (C) ; 156,2 (C) ; 161,4 (C).

VI. 2. Conditions de transfert de phase de Norris (avec l'anion du 2-nitropropane)

Dans un ballon de 100 mL, sont introduits 1,54 mL (2,34 mmol, 3 équivalents) d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH), 0,2 mL (2,34 mmol, 3 équivalents) de 2-nitropropane. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Après une 1 heure, 0,2 g (0,79 mmol) de 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** et 4 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant dichlorométhane/éther de pétrole (1 / 1) puis dichlorométhane fournissant la 3-méthyl-2-(2-méthyl-prop-1-ényl)-6-nitro-quinazolin-4(3*H*)-one **7** avec un rendement de 88% (0,18 g).

VI. 3. Extension de la réaction dans les conditions micro-ondes

VI. 3. 1. Réaction avec l'anion du nitrocyclopentane

2-Cyclopentylidèneméthyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **8**

Solide jaune

Rdt = 97%

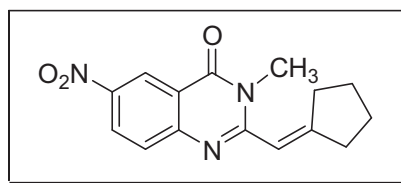
Masse molaire : 285,30 g/mol

F = 175 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 63,15 ; H = 5,30 ; N = 14,73

Trouvée : C = 62,98 ; H = 5,35 ; N = 14,68



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,80 (m, 4H, 2CH_2) ; 2,63 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2) ; 2,94 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2) ; 3,66 (s, 3H, CH_3) ; 6,40 (s, 1H, CH) ; 7,73 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,46 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 9,12 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 25,5 (CH_2) ; 26,5 (CH_2) ; 31,1 (CH_3) ; 33,5 (CH_2) ; 36,9 (CH_2) ; 111,8 (CH) ; 119,7 (C) ; 123,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,4 (CH) ; 145,0 (C) ; 151,6 (C) ; 156,0 (C) ; 161,5 (C) ; 167,3 (C).

VI. 3. 2. Réaction avec l'anion du nitrocyclohexane

2-(Cyclohexylidèneméthyl)-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **9**

Solide jaune

Rdt = 95%

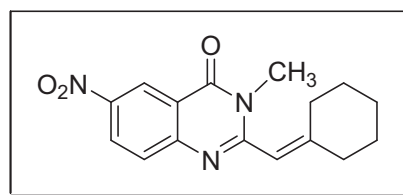
Masse molaire : 299,32 g/mol

F = 154 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 64,20 ; H = 5,72 ; N = 14,04

Trouvée : C = 63,92 ; H = 5,79 ; N = 14,03



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,67 (m, 6H, 3 CH_2) ; 2,39 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH_2) ; 2,59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH_2) ; 3,64 (s, 3H, CH_3) ; 6,10 (s, 1H, CH) ; 7,77 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, $J = 2,6$ Hz, $J = 9,5$ Hz, CH ar) ; 9,14 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 26,1 (CH_2) ; 26,5 (CH_2) ; 31,1 (CH_2) ; 33,5 (CH_2) ; 36,9 (CH_3) ; 37,8 (CH_2) ; 111,8 (CH) ; 119,7 (C) ; 123,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,4 (CH) ; 145,0 (C) ; 151,6 (C) ; 156,0 (C) ; 161,5 (C) ; 167,3 (C).

VI. 3. 3. Réaction avec l'anion du nitrocyclododecane

2-(Cyclododécylidèneméthyl)-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **10**

Solide jaune (recristallisé dans l'isopropanol)

Rdt = 93%

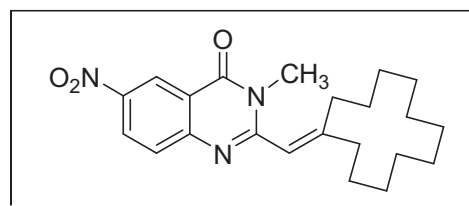
Masse molaire : 383,48 g/mol

F = 130 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 68,90 ; H = 7,62 ; N = 10,96

Trouvée : C = 68,56 ; H = 7,76 ; N = 10,63



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,35 (m, 14H, 7CH₂) ; 1,57 (m, 2H, CH₂) ; 1,73 (m, 2H, CH₂) ; 2,38 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH₂) ; 2,56 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH₂) ; 3,64 (s, 3H, CH₃) ; 6,26 (s, 1H, CH) ; 7,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CH ar) ; 8,49 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,4$ Hz, CH ar) ; 9,14 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 22,5 (CH₂) ; 23,2 (CH₂) ; 23,9 (CH₂) ; 24,1 (CH₂) ; 24,4 (CH₂) ; 24,5 (CH₂) ; 24,6 (CH₂) ; 24,7 (CH₂) ; 24,9 (CH₂) ; 29,9 (CH₂) ; 31,9 (CH₃) ; 33,2 (CH₂) ; 117,9 (CH) ; 120,2 (C) ; 123,6 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,7 (CH) ; 145,3 (C) ; 151,5 (C) ; 156,5 (C) ; 156,8 (C) ; 161,5 (C).

VII. Procédure générale de la synthèse de la 3-méthyl-2-(sulfonylméthyl)-quinazolin-4(3H)-one

Dans un bicol de 250 mL, nous avons introduit le dérivé de chlorure de sulfonyle (2 équivalents), Na_2SO_3 (0,24 g, 2 équivalents), NaHCO_3 (0,16 g, 2 équivalents), 0,2 g (0,96 mmol) de 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3H)-one **3** et l'eau (20 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 300 W, pendant 1 heure. Après refroidissement, l'ajout de l'eau conduit à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

VII. 1. Réaction avec le chlorure de benzènesulfonyl

3-Méthyl-2-(phénylsulfonylméthyl)quinazolin-4(3H)-one **14**

Solide blanc

Rdt = 68%

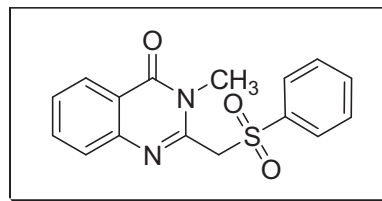
Masse molaire : 314,36 g/mol

F = 186 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 61,13 ; H = 4,49 ; N = 8,91

Trouvée : C = 61,19 ; H = 4,47 ; N = 8,93



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,85 (s, 3H, CH₃) ; 4,72 (s, 2H, CH₂) ; 7,34 (d, 1H, $J =$

8,3 Hz, CH ar) ; 7,45-7,56 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,64-7,73 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,84 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,26 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 32,0 (CH_3) ; 62,1 (CH_2) ; 120,7 (C) ; 127,0 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 134,2 (CH) ; 134,3 (CH) ; 138,0 (C) ; 146,2 (C) ; 146,3 (C) ; 162,0 (C).

VII. 2. Réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzène-1-sulfonyl

3-Méthyl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3H)-one **15**

Solide blanc

Rdt = 71%

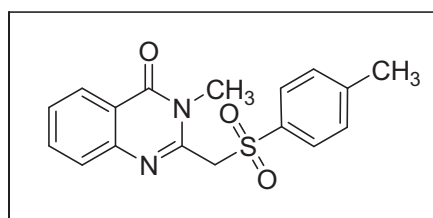
Masse molaire : 328,39 g/mol

F = 178 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 62,18 ; H = 4,91 ; N = 8,53

Trouvée : C = 62,15 ; H = 5,00 ; N = 8,54



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,44 (s, 3H, CH_3) ; 3,83 (s, 3H, CH_3) ; 4,69 (s, 2H, CH_2Cl) ; 7,30 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,38 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH ar) ; 7,44-7,54 (m, 1H, CH ar) ; 7,65-7,74 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,27 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,3 (CH_3) ; 32,1 (CH_3) ; 62,0 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 126,8 (CH) ; 127,0 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,8 (2CH) ; 134,4 (CH) ; 135,2 (C) ; 145,6 (C) ; 146,0 (C) ; 146,6 (C) ; 161,8 (C).

VII. 3. Réaction avec le chlorure de 4-chlorobenzène-1-sulfonyl**2-[(4-Chlorophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one 16**

Solide blanc

Rdt = 66%

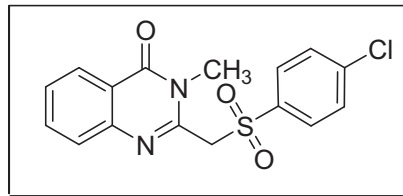
Masse molaire : 348,80 g/mol

F = 207 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃ClN₂O₃S

Calculée : C = 55,09 ; H = 3,76 ; N = 8,03

Trouvée : C = 55,03 ; H = 3,72 ; N = 7,98



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,84 (s, 3H, CH₃) ; 4,67 (s, 2H, CH₂) ; 7,29 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, CH ar) ; 7,44-7,54 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,65-7,75 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,26 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 32,0 (CH₃) ; 61,9 (CH₂) ; 120,6 (C) ; 126,8 (CH) ; 127,0 (CH) ; 127,9 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,3 (2CH) ; 134,5 (CH) ; 136,4 (C) ; 141,3 (C) ; 146,0 (C) ; 146,2 (C) ; 161,8 (C).

VII. 4. Réaction avec le chlorure de 4-fluorobenzène-1-sulfonyl**2-[(4-Fluorophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one 17**

Solide blanc

Rdt = 67%

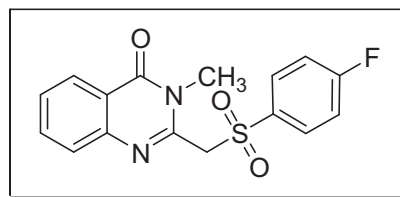
Masse molaire : 332,35 g/mol

F = 184 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃FN₂O₃S

Calculée : C = 57,82 ; H = 3,94 ; N = 8,43

Trouvée : C = 57,88 ; H = 3,96 ; N = 8,43



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,84 (s, 3H, CH₃) ; 4,67 (s, 2H, CH₂) ; 7,12-7,21 (m, 2H, CH ar) ; 7,28 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 7,45-7,53 (m, 1H, CH ar) ; 7,64-7,72 (m, 1H, CH ar) ; 7,76-7,84 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,26 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 32,0 (CH_3) ; 62,0 (CH_2) ; 116,6 (C) ; 120,6 (d, $J = 26,8$ Hz, 2CH) ; 126,9 (CH) ; 127,0 (CH) ; 127,9 (CH) ; 131,7 (d, $J = 11,8$ Hz, 2CH) ; 133,9 (d, $J = 4,1$ Hz, C) ; 134,5 (CH) ; 146,1 (C) ; 146,3 (C) ; 161,9 (C) ; 166,3 (d, $J = 257,9$ Hz, CF).

VII. 5. Réaction avec le chlorure de 4-bromobenzène-1-sulfonyl

2-[(4-Bromophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one **18**

Solide blanc (recristallisé dans l'isopropanol)

Rdt = 67%

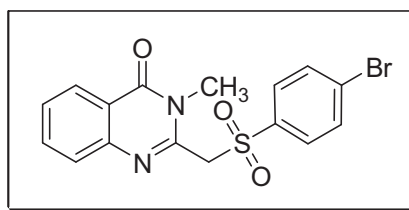
Masse molaire : 393,26 g/mol

F = 217 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 48,87 ; H = 3,33 ; N = 7,12

Trouvée : C = 48,46 ; H = 3,28 ; N = 6,83



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,84 (s, 3H, CH_3) ; 4,66 (s, 2H, CH_2) ; 7,29 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, CH ar) ; 7,46-7,55 (m, 1H, CH ar) ; 7,64-7,74 (m, 5H, 5CH ar) ; 8,26 (dd, 1H, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 32,0 (CH_3) ; 62,0 (CH_2) ; 120,7 (C) ; 126,9 (CH) ; 128,0 (CH) ; 129,9 (C) ; 130,3 (2CH) ; 132,4 (2CH) ; 134,5 (CH) ; 135,3 (CH) ; 137,0 (C) ; 146,1 (C) ; 146,2 (C) ; 162,0 (C).

VII. 6. Réaction avec le chlorure de 4-nitrobenzène-1-sulfonyl

3-Méthyl-2-[(4-nitrophénylsulfonyl)méthyl]quinazolin-4(3*H*)-one **19**

Solide blanc (recristallisé dans l'isopropanol)

Rdt = 60%

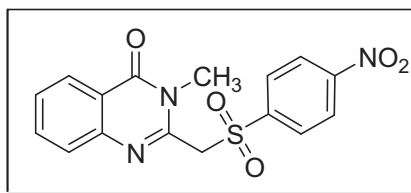
Masse molaire : 359,36 g/mol

F = 273 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 53,48 ; H = 3,65 ; N = 11,69

Trouvée : C = 53,54 ; H = 3,61 ; N = 11,32



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 3,68 (s, 3H, CH_3) ; 5,32 (s, 2H, CH_2) ; 7,32 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH ar) ; 7,49-7,56 (m, 1H, CH ar) ; 7,72-7,80 (m, 1H, CH ar) ; 8,11 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH ar) ; 8,19 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,41 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 31,8 (CH_3) ; 60,2 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 124,7 (2CH) ; 126,8 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,1 (CH) ; 131,0 (2CH) ; 135,1 (CH) ; 144,7 (C) ; 146,5 (C) ; 147,7 (C) ; 151,2 (C) ; 161,6 (C).

VII. 7. Réaction avec le chlorure de 3-nitrobenzène-1-sulfonyl

3-Méthyl-2-[(3-nitrophénylsulfonyl)méthyl]quinazolin-4(3*H*)-one **20**

Solide blanc

Rdt = 57%

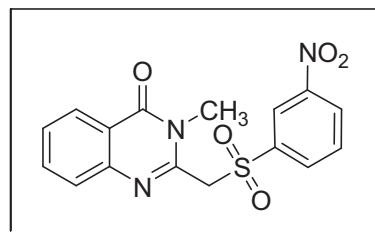
Masse molaire : 359,36 g/mol

F = 233 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 53,48 ; H = 3,65 ; N = 11,69

Trouvée : C = 53,52 ; H = 3,65 ; N = 11,58



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,86 (s, 3H, CH_3) ; 4,74 (s, 2H, CH_2) ; 7,18 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, CH ar) ; 7,46-7,54 (m, 1H, CH ar) ; 7,62-7,75 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,06-8,15 (m, 1H, CH ar) ; 8,27 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,7$ Hz, CH ar) ; 8,50-8,55 (m, 1H, CH ar) ; 8,71 (m, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 31,9 (CH_3) ; 61,6 (CH_2) ; 120,7 (C) ; 124,5 (CH) ; 126,7 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,7 (CH) ; 130,3 (CH) ; 134,4 (CH) ; 134,6 (CH) ; 140,0 (C) ; 145,8 (C) ; 146,0 (C) ; 148,3 (C) ; 161,7 (C).

VII. 8. Réaction avec le chlorure de thiophène-2-sulfonyl

3-Méthyl-2-[(thiophène-2-ylsulfonyl)méthyl]quinazolin-4(3*H*)-one **21**

Solide blanc

Rdt = 54%

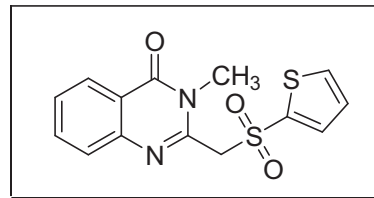
Masse molaire : 320,39 g/mol

F = 189 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₄H₁₂N₂O₃S₂

Calculée : C = 52,48 ; H = 3,78 ; N = 8,74

Trouvée : C = 52,55 ; H = 3,86 ; N = 8,70



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,84 (s, 3H, CH₃) ; 4,83 (s, 2H, CH₂) ; 7,12-7,16 (m, 1H, CH ar) ; 7,43-7,55 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,66-7,76 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,28 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 32,0 (CH₃) ; 63,0 (CH₂) ; 120,6 (C) ; 127,0 (2CH) ; 127,8 (CH) ; 128,0 (CH) ; 134,4 (CH) ; 135,4 (CH) ; 135,8 (CH) ; 138,4 (C) ; 146,2 (C) ; 146,3 (C) ; 161,8 (C).

VIII. Procédure générale de la synthèse de la 3-méthyl-6-nitro-2-(sulfonylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one

Dans un bicol de 250 mL, nous avons introduit le dérivé de chlorure sulfonyl (2 équivalents), Na₂SO₃ (0,2 g, 2 équivalents), NaHCO₃ (0,13 g, 2 équivalents), 0,2 g (0,79 mmol) de 2-chlorométhyl-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **4** et l'eau (20 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 300 W, pendant 1 heure. Après refroidissement, l'ajout de l'eau conduit à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

VIII. 1. Réaction avec le chlorure de benzènesulfonyl**3-Méthyl-6-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)quinazolin-4(3H)-one 22**

Solide jaune

Rdt = 95%

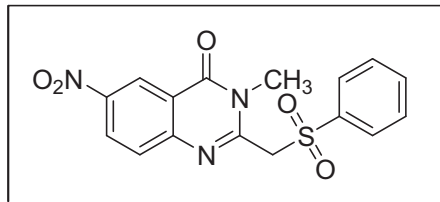
Masse molaire : 359,36 g/mol

F = 202 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃N₃O₅S

Calculée : C = 53,48 ; H = 3,65 ; N = 11,69

Trouvée : C = 53,17 ; H = 3,71 ; N = 11,70



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,87 (s, 3H, CH₃) ; 4,71 (s, 2H, CH₂) ; 7,41 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 7,51-7,58 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,67-7,74 (m, 1H, CH ar) ; 7,82-7,86 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,44 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 9,10 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 32,4 (CH₃) ; 62,2 (CH₂) ; 120,8 (CH) ; 123,7 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 134,6 (CH) ; 137,9 (C) ; 146,1 (C) ; 149,8 (C) ; 150,1 (C) ; 154,2 (C) ; 160,8 (C).

VIII. 2. Réaction avec le chlorure de 4-méthylbenzène-1-sulfonyl**3-Méthyl-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3H)-one 23**

Solide jaune

Rdt = 91%

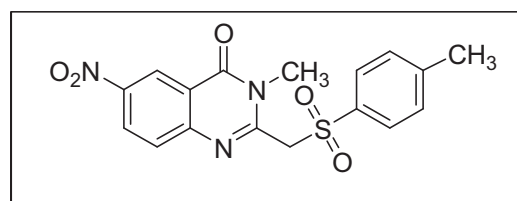
Masse molaire : 373,38 g/mol

F = 241 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₅N₃O₅S

Calculée : C = 54,68 ; H = 4,05 ; N = 11,25

Trouvée : C = 54,51 ; H = 4,07 ; N = 11,28



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 3,87 (s, 3H, CH₃) ; 4,72 (s, 2H, CH₂) ; 7,34 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 7,53 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 7,73 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 9,11 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar) .

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,6 (CH_3) ; 32,3 (CH_3) ; 61,2 (CH_2) ; 120,5 (C) ; 122,9 (CH) ; 128,9 (3CH) ; 129,1 (CH) ; 130,1 (2CH) ; 136,2 (C) ; 145,5 (C) ; 145,9 (C) ; 150,5 (C) ; 151,6 (C) ; 161,0 (C).

VIII. 3. Réaction avec le chlorure de 4-chlorobenzène-1-sulfonyl

2-[(4-Chlorophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **24**

Solide jaune

Rdt = 71%

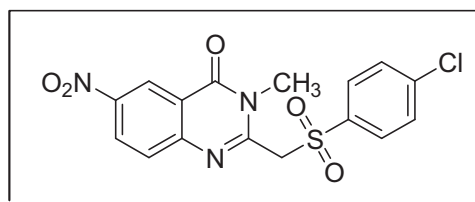
Masse molaire : 393,80 g/mol

F = 260 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 48,80 ; H = 3,07 ; N = 10,67

Trouvée : C = 48,49 ; H = 3,07 ; N = 10,52



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 3,71 (s, 3H, CH_3) ; 5,29 (s, 2H, CH_2) ; 7,56 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, CH ar) ; 7,70 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 7,93 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 8,52 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,4$ Hz, CH ar) ; 8,80 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 32,3 (CH_3) ; 60,7 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 122,7 (CH) ; 129,0 (2CH) ; 129,7 (2CH) ; 131,1 (2CH) ; 137,8 (C) ; 139,9 (C) ; 146,0 (C) ; 150,4 (C) ; 151,6 (C) ; 161,0 (C).

VIII. 4. Réaction avec le chlorure de 4-fluorobenzène-1-sulfonyl

2-[(4-Fluorophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **25**

Solide jaune

Rdt = 67%

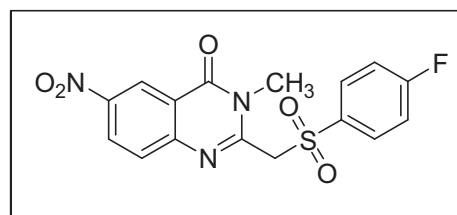
Masse molaire : 377,35 g/mol

F = 234 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 50,93 ; H = 3,21 ; N = 11,14

Trouvée : C = 50,69 ; H = 3,26 ; N = 10,91



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 3,69 (s, 3H, CH_3) ; 5,24 (s, 2H, CH_2) ; 7,42 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 7,52 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz, 2CH ar) ; 7,95 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,49 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,77 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 31,9 (CH_3) ; 60,5 (CH_2) ; 116,5 (d, $J = 21,0$ Hz, 2CH) ; 120,2 (C) ; 122,6 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 132,1 (d, $J = 10,0$ Hz, 2CH) ; 134,9 (d, $J = 4,7$ Hz, C) ; 145,6 (C) ; 150,1 (C) ; 151,3 (C) ; 160,7 (C) ; 165,5 (d, $J = 252,8$ Hz, CF).

VIII. 5. Réaction avec le chlorure de 4-bromobenzène-1-sulfonyl

2-[(4-Bromophénylsulfonyl)méthyl]-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **26**

Solide jaune

Rdt = 69%

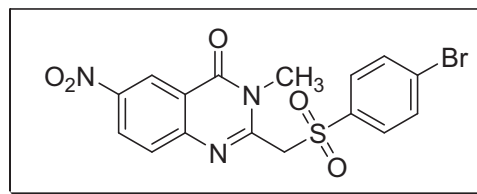
Masse molaire : 438,25 g/mol

F = 247 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 43,85 ; H = 2,76 ; N = 9,59

Trouvée : C = 43,65 ; H = 2,69 ; N = 9,27



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 3,71 (s, 3H, CH_3) ; 5,28 (s, 2H, CH_2) ; 7,57 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 7,85 (m, 4H, 4CH ar) ; 8,53 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,80 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 32,3 (CH_3) ; 60,7 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 122,9 (CH) ; 129,0 (2CH) ; 131,1 (2CH) ; 132,7 (2CH) ; 137,3 (C) ; 139,9 (C) ; 146,0 (C) ; 150,4 (C) ; 151,6 (C) ; 161,0 (C).

VIII. 6. Réaction avec le chlorure de 4-nitrobenzène-1-sulfonyl**3-Méthyl-6-nitro-2-[(4-nitrophénylsulfonyl)méthyl]quinazolin-4(3*H*)-one **27****

Solide jaune

Rdt = 63%

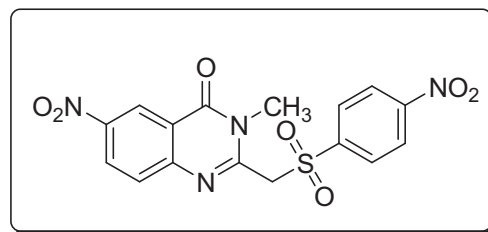
Masse molaire : 404,35 g/mol

F = 244 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₂N₄O₇S

Calculée : C = 47,53 ; H = 2,99 ; N = 13,86

Trouvée : C = 47,26 ; H = 2,91 ; N = 13,47



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 3,70 (s, 3H, CH₃) ; 5,46 (s, 2H, CH₂) ; 7,52 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, CH ar) ; 8,22 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 8,42 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 8,47 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, *J* = 8,6 Hz, CH ar) ; 8,77 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 32,3 (CH₃) ; 60,2 (CH₂) ; 120,7 (C) ; 123,0 (CH) ; 124,7 (2CH) ; 129,1 (CH) ; 129,3 (CH) ; 131,1 (2CH) ; 144,5 (C) ; 146,1 (C) ; 150,3 (C) ; 151,3 (C) ; 151,5 (C) ; 161,0 (C).

VIII. 7. Réaction avec le chlorure de 4-méthoxybenzène-1-sulfonyl**2-[(4-Méthoxyphénylsulfonyl)méthyl]-3-méthyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **28****

Solide jaune

Rdt = 75%

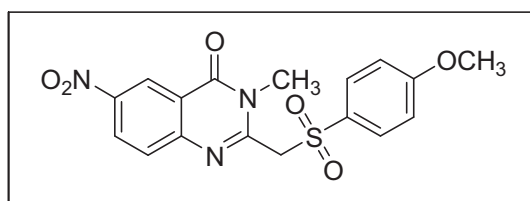
Masse molaire : 389,38 g/mol

F = 217 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₅N₃O₆S

Calculée : C = 52,44 ; H = 3,88 ; N = 10,79

Trouvée : C = 52,38 ; H = 3,94 ; N = 10,46



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 3,68 (s, 3H, CH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 5,15 (s, 2H, CH₂) ; 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2CH ar) ; 7,58 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 7,80 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2CH ar) ; 8,51 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,79 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 32,0 (CH_3) ; 56,0 (OCH_3) ; 61,1 (CH_2) ; 114,5 (2CH) ; 120,2 (C) ; 122,7 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (CH) ; 130,1 (C) ; 131,0 (2CH) ; 145,6 (C) ; 150,2 (C) ; 151,5 (C) ; 160,7 (C) ; 163,9 (C).

VIII. 8. Réaction avec le chlorure de 2-nitrobenzène-1-sulfonyl

3-Méthyl-6-nitro-2-[(2-nitrophénylsulfonyl)méthyl]quinazolin-4(3*H*)-one **29**

Solide jaune

Rdt = 59%

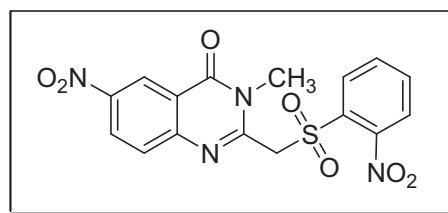
Masse molaire : 404,35 g/mol

F = 232 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$

Calculée : C = 47,53 ; H = 2,99 ; N = 13,86

Trouvée : C = 47,79 ; H = 2,96 ; N = 13,46



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 3,72 (s, 3H, CH_3) ; 5,50 (s, 2H, CH_2) ; 7,47 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH ar) ; 7,85-7,92 (m, 1H, CH ar) ; 7,98-8,11 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,80 (d, 1H, J = 2,6 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 32,1 (CH_3) ; 61,4 (CH_2) ; 120,4 (C) ; 122,6 (CH) ; 125,1 (CH) ; 128,7 (CH) ; 130,7 (CH) ; 132,7 (CH) ; 133,1 (CH) ; 136,5 (CH) ; 145,7 (C) ; 148,8 (C) ; 150,1 (C) ; 150,9 (C) ; 155,0 (C) ; 160,7 (C).

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 3

I. Réaction de substitution nucléophile aromatique

I. 1. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **30**

Dans un ballon de 250 ml plongé dans un bain de glace, 1,5 g de 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one **2a** (7,7 mmol) et 17,26 mL d'acide sulfurique concentré sont introduits. 1,91 mL (46 mmol, 6 équivalents) d'acide nitrique fumant est ensuite additionné goutte à goutte à 0 °C. La réaction se fait à température ambiante pendant 4 heures. De l'eau est ensuite ajoutée à 0 °C, jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. La recrystallisation dans l'isopropanol, conduit à la molécule **30** avec un rendement de 85% (1,57 g).

2-(Chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **30**

Solide jaune

Rdt = 80%

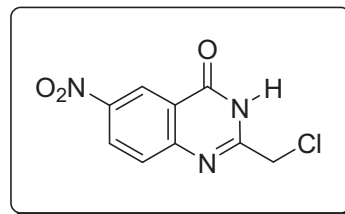
Masse molaire : 239,62 g/mol

F = 235 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₉H₆ClN₃O₃

Calculée : C = 45,11 ; H = 2,52 ; N = 17,54

Trouvée : C = 44,81 ; H = 2,61 ; N = 17,64



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 4,61 (s, 2H, CH₂Cl) ; 7,89 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,57 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,81 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 43,4 (CH₂) ; 121,9 (C) ; 122,4 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,5 (CH) ; 145,8 (C) ; 152,9 (C) ; 156,5 (C) ; 161,3 (C).

I. 2. Synthèse de la 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **31**

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 0,5 g (2,08 mmol) de 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **30** et 0,8 g (8,3 mmol, 4 équivalents) de sel de lithium du 2-nitropropane et 40 mL de méthanol. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W et à une température de 70 °C pendant 2 heures. Le ballon est ensuite récupéré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après l'ajout de l'acétate d'éthyle, la solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol pour donner la molécule **31** avec un rendement de 75% (0,38 g).

2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **31**

Solide jaune

Rdt = 75%

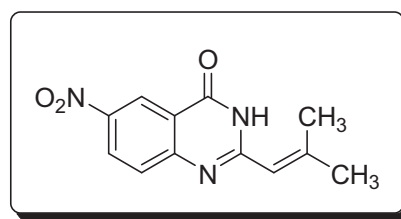
Masse molaire : 245,23 g/mol

F = 253 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₂H₁₁N₃O₃

Calculée : C = 58,77 ; H = 4,52 ; N = 17,13

Trouvée : C = 58,59 ; H = 4,61 ; N = 17,14



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 1,98 (s, 3H, CH₃) ; 2,35 (s, 3H, CH₃) ; 6,07 (s, 1H, CH) ; 7,72 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, CH ar) ; 8,46 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 9,0 Hz, CH ar) ; 8,72 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,5 (CH₃) ; 28,6 (CH₃) ; 117,4 (CH) ; 120,9 (C) ; 122,3 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 144,6 (C) ; 153,7 (C) ; 154,9 (C) ; 155,5 (C) ; 161,6 (C).

I. 3. Synthèse de la 2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **32**

Une solution de 0,5 g (2,08 mmol) de 2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **30** et 0,25 g (6,24 mmol, 3 équivalents) d'hydroxyde de sodium dans 40 mL de méthanol est soumise à une irradiation micro-ondes de 500 W à 70 °C pendant 2 heures. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite puis neutralisée avec une solution d'acide sulfurique

(2N). La solution est extraite avec du chloroforme, ensuite la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol, conduisant à la molécule **32** avec un rendement de 71% (0,35 g).

2-(Méthoxyméthyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **32**

Solide jaune

Rdt = 71%

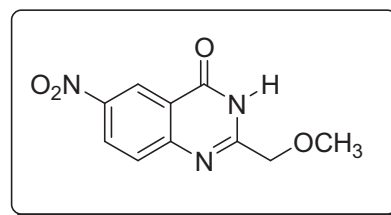
Masse molaire : 235,20 g/mol

F = 229 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₀H₉N₃O₄

Calculée : C = 51,07 ; H = 3,86 ; N = 17,87

Trouvée : C = 51,24 ; H = 3,93 ; N = 17,67



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 3,39 (s, 3H, OCH₃) ; 4,39 (s, 2H, CH₂) ; 7,82 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,51 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,75 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 59,1 (OCH₃) ; 71,8 (CH₂) ; 122,0 (C) ; 122,4 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 145,4 (C) ; 152,9 (C) ; 158,3 (C) ; 161,3 (C).

I. 4. Synthèse de la 6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **33**

A la solution de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl (1,59 g, 8,34 mmol, 2 équivalents), NaHCO₃ (0,7 g, 8,34 mmol, 2 équivalents), Na₂SO₃ (1,05 g, 8,34 mmol, 2 équivalents) dans l'eau (30 mL), est ajouté 1 g (4,17 mmol, 1 équivalent) de 2-chlorométhyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **30**. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 300 W à une température de 100 °C pendant 1 heure. Après le refroidissement de la solution, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. Après recristallisation, le produit **33** est obtenu avec un rendement de 93% (1,39 g).

6-Nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **33**

Solide blanc

Rdt = 93%

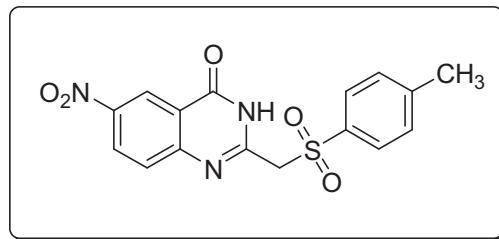
Masse molaire : 359,36 g/mol

F = 281 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃N₃O₅S

Calculée : C = 53,48 ; H = 3,65 ; N = 11,69

Trouvée : C = 53,62 ; H = 3,51 ; N = 11,61



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,42 (s, 3H, CH₃) ; 4,71 (s, 2H, CH₂) ; 7,44 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2CH ar) ; 7,64 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, CH ar) ; 7,73 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2CH ar) ; 8,53 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 8,7 Hz, CH ar) ; 8,78 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,6 (CH₃) ; 61,3 (CH₂) ; 121,7 (C) ; 122,4 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,1 (CH) ; 129,3 (CH) ; 130,2 (2CH) ; 136,2 (C) ; 145,5 (C) ; 145,8 (C) ; 150,6 (C) ; 152,6 (C) ; 161,1 (C).

I. 5. Synthèse de la 2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **34**

A la solution de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle (1,96 g, 10,28 mmol, 2 équivalents), NaHCO₃ (0,86 g, 10,28 mmol, 2 équivalents), Na₂SO₃ (1,29 g, 10,28 mmol, 2 équivalents) dans l'eau (30 mL), est ajouté 1 g (5,14 mmol, 1 équivalents) de 2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3*H*)-one **2a**. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 300 W à une température de 100 °C pendant 1 heure. Après le refroidissement de la solution, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. Après recristallisation, le produit **34** est obtenu avec un rendement de 88% (1,42 g).

2-(Tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **34**

Solide blanc

Rdt = 88%

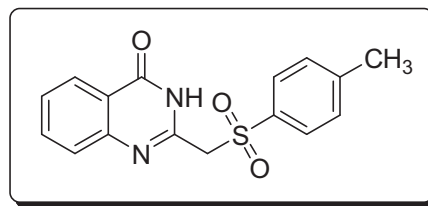
Masse molaire : 314,36 g/mol

F = 249 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₄N₂O₃S

Calculée : C = 61,13 ; H = 4,49 ; N = 8,91

Trouvée : C = 60,78 ; H = 4,58 ; N = 8,79



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 4,65 (s, 2H, CH₂) ; 7,41-7,57 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,69-7,84 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,10 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,3 (CH₃) ; 60,7 (CH₂) ; 121,3 (C) ; 125,9 (CH) ; 127,2 (CH) ; 127,4 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 129,8 (2CH) ; 134,8 (CH) ; 136,0 (C) ; 145,0 (C) ; 146,4 (C) ; 148,3 (C) ; 161,4 (C).

I. 6. Synthèse de la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35**

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 0,3 g (1,22 mmol) de 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **31**, 0,23 mL (2,44 mmol, 2 équivalents) de POCl₃, 0,58 mL (3,67 mmol, 3 équivalents) de diétylaniline et 20 mL de toluène. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 110 °C pendant 2 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (1 / 1) fournissant la 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35** avec un rendement de 75% (0,24 g).

4-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 35

Solide marron

Rdt = 75%

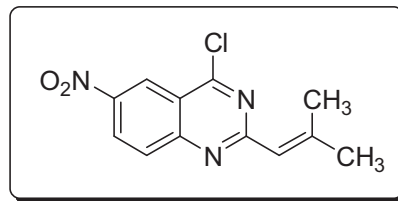
Masse molaire : 263,68 g/mol

F = 140 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₂H₁₀ClN₃O₂

Calculée : C = 54,66 ; H = 3,82 ; N = 15,94

Trouvée : C = 54,29 ; H = 3,86 ; N = 15,66



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 6,58 (s, 1H, CH) ; 8,08 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, CH ar) ; 8,62 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,5 Hz, CH ar) ; 9,09 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,1 (CH₃) ; 28,8 (CH₃) ; 120,5 (C) ; 122,8 (CH) ; 123,4 (CH) ; 128,1 (CH) ; 130,1 (CH) ; 145,8 (C) ; 153,6 (C) ; 154,3 (C) ; 163,4 (C) ; 163,7 (C).

I. 7. Synthèse de la 4-chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline 36

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 1 g (4,24 mmol) de 2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **32**, 0,8 mL (8,48 mmol, 2 équivalents) de POCl₃, 2 mL (12,72 mmol, 3 équivalents) de diéthylaniline et 60 mL de toluène. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 110 °C pendant 2 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (2 / 1) fournissant la 4-chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **36** avec un rendement de 68% (0,73 g).

4-Chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **36**

Solide violet

Rdt = 68%

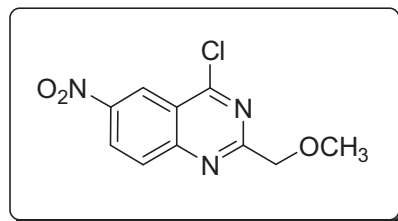
Masse molaire : 253,64 g/mol

F = 119 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₀H₈ClN₃O₃

Calculée : C = 47,35 ; H = 3,18 ; N = 13,98

Trouvée : C = 47,13 ; H = 3,14 ; N = 13,92



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,62 (s, 3H, OCH₃) ; 4,85 (s, 2H, CH₂) ; 8,26 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,69 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 9,15 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 59,5 (OCH₃) ; 74,7 (CH₂) ; 122,0 (C) ; 122,6 (CH) ; 128,4 (CH) ; 130,9 (CH) ; 146,5 (C) ; 153,4 (C) ; 164,6 (C) ; 165,8 (C).

I. 8. Synthèse de la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37**

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 1 g (2,65 mmol) de 6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **33**, 0,5 mL (5,3 mmol, 2 équivalents) de POCl₃, 1,26 mL (7,95 mmol, 3 équivalents) de diéthylaniline et 60 mL de toluène. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 110 °C pendant 2 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (95 / 5) fournissant la 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37** avec un rendement de 74% (0,78 g).

4-Chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline 37

Solide beige

Rdt = 74%

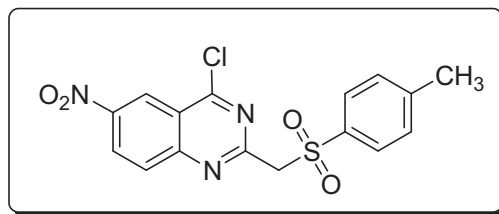
Masse molaire : 377,80 g/mol

F = 228 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₂ClN₃O₄S

Calculée : C = 50,87 ; H = 3,20 ; N = 11,12

Trouvée : C = 50,46 ; H = 3,12 ; N = 10,93



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 4,86 (s, 2H, CH₂) ; 7,34 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2CH ar) ; 7,72 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2CH ar) ; 8,17 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 8,72 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, CH ar) ; 9,16 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,6 (CH₃) ; 65,6 (CH₂) ; 121,9 (C) ; 122,6 (CH) ; 128,6 (3CH) ; 129,8 (2CH) ; 131,1 (CH) ; 135,9 (C) ; 145,4 (C) ; 147,0 (C) ; 153,3 (C) ; 158,1 (C) ; 164,7 (C).

I. 9. Synthèse de la 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline 38

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 1 g (3,18 mmol) de 2-(tosylméthyl)quinazolin-4(3*H*)-one **34**, 0,6 mL (6,36 mmol, 2 équivalents) de POCl₃, 1,52 mL (9,54 mmol, 3 équivalents) de diéthylaniline et 60 mL de toluène. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 110 °C pendant 2 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (2 / 1) fournissant la 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline **38** avec un rendement de 91% (0,96 g).

4-Chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline 38

Solide beige

Rdt = 91%

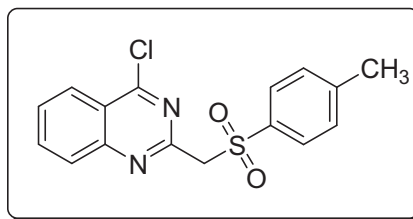
Masse molaire : 332,80 g/mol

F = 153 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃ClN₂O₂S

Calculée : C = 57,74 ; H = 3,94 ; N = 8,42

Trouvée : C = 57,53 ; H = 3,92 ; N = 8,24



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 4,82 (s, 2H, CH₂) ; 7,30 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2CH ar) ; 7,68-7,79 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,96-8,00 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,22-8,27 (m, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,6 (CH₃) ; 65,6 (CH₂) ; 122,5 (C) ; 125,7 (CH) ; 128,7 (3CH) ; 129,5 (CH) ; 129,6 (2CH) ; 135,3 (CH) ; 136,1 (C) ; 145,0 (C) ; 151,2 (C) ; 154,7 (C) ; 162,7 (C).

I. 10. Procédure générale pour la synthèse de *N*-alkyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine et *N*-aryl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine 39-50

0,2 g (0,76 mmol) de 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35** est introduit dans un ballon monocol de 100 mL. 3 équivalents (2,28 mmol) d'amine, 3 mL de dichlorométhane et 2 mL d'isopropanol sont ensuite ajoutés, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 15 minutes. 60 mL d'eau sont ensuite additionnées au mélange réactionnel et qui est ensuite extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (95 / 5).

I. 10. 1. Réaction avec la benzèneamine**2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-phénylquinazolin-4-amine 39**

Solide jaune

Rdt = 81%

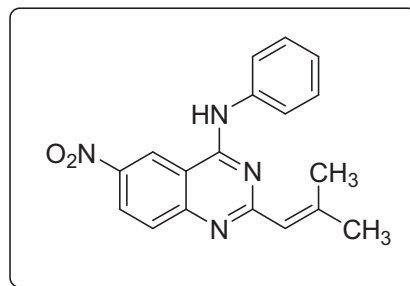
Masse molaire : 320,35 g/mol

F = 205 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₆N₄O₂

Calculée : C = 67,49 ; H = 5,03 ; N = 17,49

Trouvée : C = 67,30 ; H = 5,25 ; N = 17,48



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 1,99 (s, 3H, CH₃) ; 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 6,42 (s, 1H, CH) ; 7,18-7,23 (m, 1H, NH) ; 7,39-7,47 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,73-7,78 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,88 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,88 (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,8 (CH₃) ; 28,3 (CH₃) ; 111,8 (C) ; 118,1 (CH) ; 122,6 (2CH) ; 125,2 (2CH) ; 126,4 (CH) ; 129,0 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 137,6 (C) ; 143,9 (C) ; 150,4 (C) ; 154,3 (C) ; 158,2 (C) ; 164,9 (C).

I. 10. 2. Réaction avec la 3-bromobenzèneamine***N*-(3-bromophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine 40**

Solide jaune

Rdt = 83%

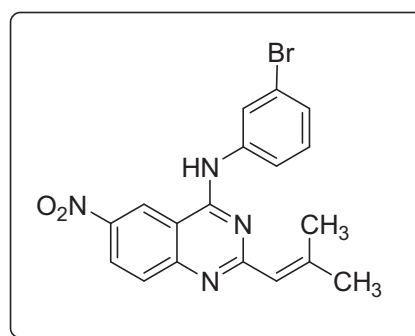
Masse molaire : 399,24 g/mol

F = 217 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₅BrN₄O₂

Calculée : C = 54,15 ; H = 3,79 ; N = 14,03

Trouvée : C = 54,36 ; H = 3,96 ; N = 13,79



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 1,94 (s, 3H, CH₃) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 6,22 (s, 1H, CH) ; 7,29-7,39 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,72 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH ar) ; 7,77-7,82 (m, 1H, CH ar) ; 8,13

(s, 1H, CH ar) ; 8,41 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 9,47 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar) ; 10,24 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,7 (CH_3) ; 28,2 (CH_3) ; 112,1 (C) ; 120,8 (CH) ; 121,3 (C) ; 121,4 (CH) ; 125,2 (CH) ; 125,4 (CH) ; 126,6 (CH) ; 126,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 130,4 (CH) ; 140,4 (C) ; 143,8 (C) ; 148,9 (C) ; 153,9 (C) ; 158,4 (C) ; 163,7 (C).

I. 10. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzèneamine

N-(4-fluorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **41**

Solide jaune

Rdt = 86%

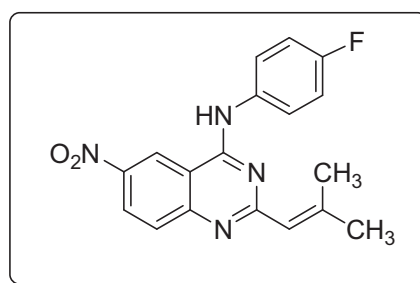
Masse molaire : 338,34 g/mol

F = 228 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$

Calculée : C = 63,90 ; H = 4,47 ; N = 16,56

Trouvée : C = 63,53 ; H = 4,57 ; N = 16,34



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,93 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 6,22 (s, 1H, CH) ; 7,20-7,29 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,72-7,81 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,44 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 9,50 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH ar) ; 10,28 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,6 (CH_3) ; 28,1 (CH_3) ; 112,1 (C) ; 115,2 (d, $J = 22,3$ Hz, 2CH) ; 120,9 (CH) ; 125,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 2CH) ; 125,5 (CH) ; 126,6 (CH) ; 129,1 (CH) ; 135,0 (d, $J = 2,9$ Hz, CN) ; 143,7 (C) ; 148,8 (C) ; 154,0 (C) ; 158,8 (C) ; 159,0 (d, $J = 241,1$ Hz, CF) ; 163,9 (C).

I. 10. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzèneamine2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **42**

Solide jaune

Rdt = 87%

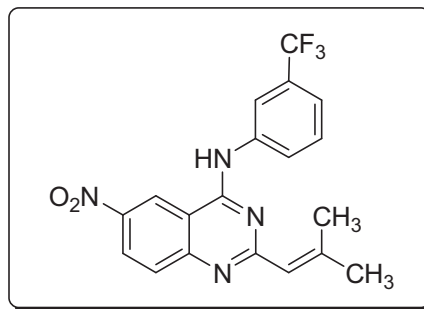
Masse molaire : 388,34 g/mol

F = 221 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₉H₁₅F₃N₄O₂

Calculée : C = 58,76 ; H = 3,89 ; N = 14,43

Trouvée : C = 58,68 ; H = 3,83 ; N = 14,52



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 1,95 (s, 3H, CH₃) ; 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 6,26 (s, 1H, CH) ; 7,50 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH ar) ; 7,61-7,68 (m, 1H, CH ar) ; 7,79 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,15 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CH ar) ; 8,23 (m, 1H, CH ar) ; 8,47 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 9,54 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar) ; 10,42 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,5 (CH₃) ; 28,1 (CH₃) ; 112,2 (C) ; 119,1 (q, *J* = 4,0 Hz, CH) ; 120,6 (q, *J* = 4,0 Hz, CH) ; 120,9 (CH) ; 124,2 (q, *J* = 272,2 Hz, CF₃) ; 125,3 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,8 (CH) ; 129,3 (CH) ; 129,4 (q, *J* = 31,8 Hz, C-CF₃) ; 129,8 (CH) ; 139,7 (C) ; 143,9 (C) ; 149,0 (C) ; 154,0 (C) ; 158,6 (C) ; 163,7 (C).

I. 10. 5. Réaction avec la propan-2-amine*N*-isopropyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **43**

Solide jaune (recristallisé dans l'isopropanol)

Rdt = 75%

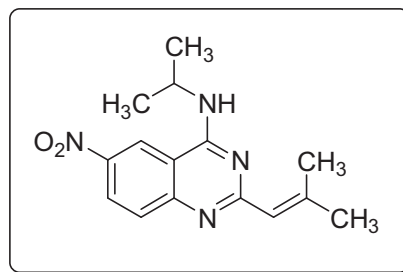
Masse molaire : 286,33 g/mol

F = 210 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₅H₁₈N₄O₂

Calculée : C = 62,92 ; H = 6,34 ; N = 19,57

Trouvée : C = 62,53 ; H = 6,48 ; N = 19,41



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,39 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, 2CH_3) ; 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 4,53-4,70 (m, 1H, CH) ; 5,77 (bs, 1H, NH) ; 6,40 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,42 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,66 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,6 (CH_3) ; 22,5 (2CH_3) ; 28,4 (CH_3) ; 43,5 (CH) ; 111,6 (C) ; 118,4 (CH) ; 125,5 (CH) ; 126,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 143,4 (C) ; 149,7 (C) ; 154,1 (C) ; 159,1 (C) ; 165,3 (C).

I. 10. 6. Réaction avec la *N*-butylamine

N-butyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **44**

Solide jaune

Rdt = 83%

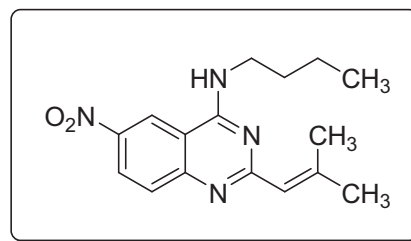
Masse molaire : 300,36 g/mol

F = 178 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

Calculée : C = 63,98 ; H = 6,71 ; N = 18,65

Trouvée : C = 63,85 ; H = 6,94 ; N = 18,75



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 1,00 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3) ; 1,39-1,58 (m, 2H, CH_2) ; 1,69-1,83 (m, 2H, CH_2) ; 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 3,67-3,77 (m, 2H, CH_2) ; 6,09 (bs, 1H, NH) ; 6,41 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,41 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,68 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 13,8 (CH_3) ; 20,3 (CH_2) ; 20,8 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 31,2 (CH_2) ; 41,6 (CH_2) ; 111,6 (C) ; 118,3 (CH) ; 125,1 (CH) ; 126,2 (CH) ; 129,0 (CH) ; 143,5 (C) ; 150,4 (C) ; 153,5 (C) ; 159,9 (C) ; 164,9 (C).

I. 10. 7. Réaction avec la benzylamine***N*-benzyl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **45****

Solide jaune

Rdt = 74%

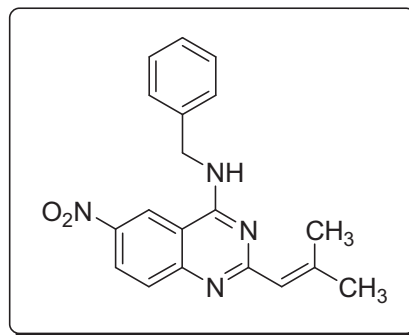
Masse molaire : 334,37 g/mol

F = 206 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₉H₁₈N₄O₂

Calculée : C = 68,25 ; H = 5,43 ; N = 16,76

Trouvée : C = 67,86 ; H = 5,32 ; N = 16,69



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,37 (s, 3H, CH₃) ; 4,91 (d, 2H, *J* = 5,3 Hz, CH₂) ; 6,27 (bs, 1H, NH) ; 6,44 (s, 1H, CH) ; 7,33-7,44 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,84 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,43 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,66 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 45,7 (CH₂) ; 111,5 (C) ; 118,4 (CH) ; 125,2 (CH) ; 126,3 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 129,3 (CH) ; 137,6 (C) ; 143,6 (C) ; 150,4 (C) ; 153,9 (C) ; 159,8 (C) ; 165,1 (C).

I. 10. 8. Réaction avec la *N*-phényléthylamine**2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-*N*-phényléthylquinazolin-4-amine **46****

Solide jaune

Rdt = 76%

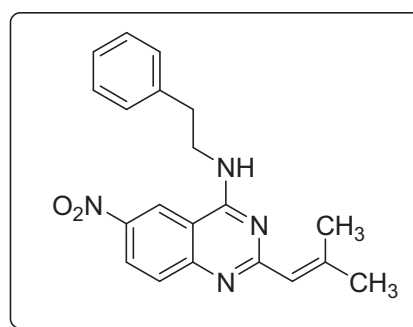
Masse molaire : 348,40 g/mol

F = 200 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₀H₂₀N₄O₂

Calculée : C = 68,95 ; H = 5,79 ; N = 16,08

Trouvée : C = 68,98 ; H = 5,87 ; N = 15,91



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,05 (s, 3H, CH₃) ; 2,44 (s, 3H, CH₃) ; 3,08 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, CH₂) ; 3,99 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂) ; 6,04 (bs, 1H, NH) ; 6,43 (s, 1H, CH) ; 7,25-7,39

(m, 5H, 5CH ar) ; 7,80 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,42 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,8 (CH_3) ; 28,4 (CH_3) ; 35,2 (CH_2) ; 42,8 (CH_2) ; 111,6 (C) ; 118,1 (CH) ; 125,5 (CH) ; 126,2 (CH) ; 126,8 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 129,4 (CH) ; 138,5 (C) ; 143,6 (C) ; 149,9 (C) ; 154,0 (C) ; 159,8 (C) ; 165,2 (C).

I. 10. 9. Réaction avec la 3-chlorobenzénamine

N-(3-chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **47**

Solide jaune

Rdt = 89%

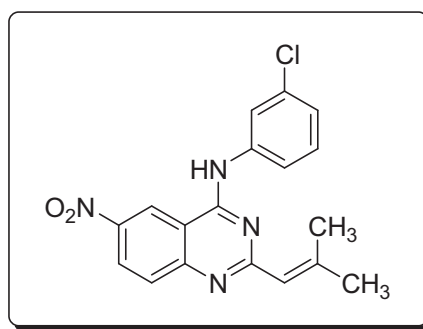
Masse molaire : 354,79 g/mol

F = 206 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Calculée : C = 60,94 ; H = 4,26 ; N = 15,79

Trouvée : C = 60,62 ; H = 4,16 ; N = 15,51



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO-d_6) δ : 1,96 (s, 3H, CH_3) ; 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 6,27 (s, 1H, CH) ; 7,21 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CH ar) ; 7,39-7,47 (m, 1H, CH ar) ; 7,76-7,81 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,03 (m, 1H, CH ar) ; 8,44-8,49 (m, 1H, CH ar) ; 8,54 (s, 1H, CH ar) ; 10,32 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO-d_6) δ : 20,6 (CH_3) ; 28,1 (CH_3) ; 112,2 (C) ; 120,9 (CH) ; 121,1 (CH) ; 122,5 (CH) ; 124,0 (CH) ; 125,4 (CH) ; 126,7 (CH) ; 129,2 (CH) ; 130,2 (CH) ; 132,9 (C) ; 140,3 (C) ; 143,9 (C) ; 148,9 (C) ; 154,0 (C) ; 158,6 (C) ; 163,7 (C).

I. 10. 10. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazin-1-yl]quinazoline **48**

Solide marron

Rdt = 68%

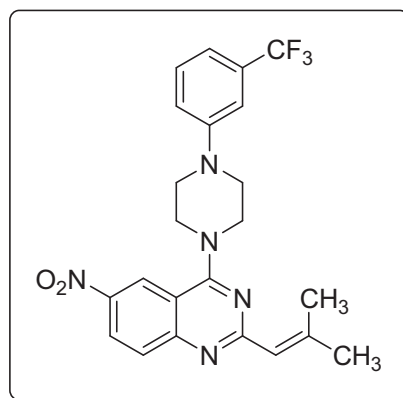
Masse molaire : 457,45 g/mol

F = 178 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₃H₂₂F₃N₅O₂

Calculée : C = 60,39 ; H = 4,85 ; N = 15,31

Trouvée : C = 60,49 ; H = 4,99 ; N = 15,42



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,05 (s, 3H, CH₃) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 3,51 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz, 2CH₂) ; 4,07 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz, 2CH₂) ; 6,46 (s, 1H, CH) ; 7,10-7,16 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,36-7,44 (m, 1H, CH ar) ; 7,91 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,44 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,82 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 48,4 (2CH₂) ; 49,5 (2CH₂) ; 112,3 (q, *J* = 3,7 Hz, CH) ; 112,6 (C) ; 116,5 (q, *J* = 3,7 Hz, CH) ; 118,8 (CH) ; 121,9 (CH) ; 124,2 (q, *J* = 272,6 Hz, CF₃) ; 124,8 (CH) ; 126,1 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (CH) ; 131,0 (q, *J* = 31,8 Hz, C-CF₃) ; 143,1 (C) ; 150,5 (C) ; 150,8 (C) ; 155,6 (C) ; 163,5 (C) ; 164,6 (C).

I. 10. 11. Réaction avec la 2-(pipérazin-1-yl)éthanol2-{4-[2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanol **49**

Solide jaune

Rdt = 96%

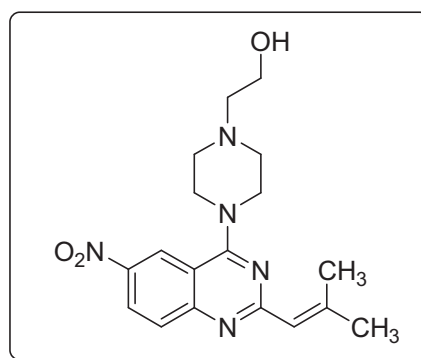
Masse molaire : 357,41 g/mol

F = 142 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₂₃N₅O₃

Calculée : C = 60,49 ; H = 6,49 ; N = 19,59

Trouvée : C = 60,21 ; H = 6,52 ; N = 19,12



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,01 (s, 3H, CH_3) ; 2,35 (s, 3H, CH_3) ; 2,66 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz, CH_2) ; 2,74-2,79 (m, 4H, 2CH_2) ; 3,70 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz, CH_2) ; 3,86-3,91 (m, 4H, 2CH_2) ; 6,39 (s, 1H, CH) ; 7,82 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,38 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,73 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le O-H n'apparaît pas.

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,8 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 49,8 (2CH_2) ; 52,8 (2CH_2) ; 57,9 (CH_2) ; 59,5 (CH_2) ; 112,7 (C) ; 122,1 (CH) ; 125,1 (CH) ; 125,9 (CH) ; 129,6 (CH) ; 143,0 (C) ; 150,0 (C) ; 156,0 (C) ; 163,7 (C) ; 164,7 (C).

I. 10. 12. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine

4-[4-(2,5-Diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **50**

Solide marron

Rdt = 91%

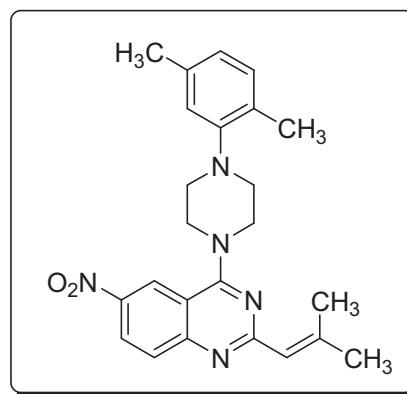
Masse molaire : 417,50 g/mol

F = 162 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$

Calculée : C = 69,04 ; H = 6,52 ; N = 16,77

Trouvée : C = 68,63 ; H = 6,61 ; N = 16,67



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,05 (s, 3H, CH_3) ; 2,32 (s, 3H, CH_3) ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 3,14 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz, 2CH_2) ; 4,05 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz, 2CH_2) ; 6,46 (s, 1H, CH) ; 6,79-6,89 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,11 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH ar) ; 7,88 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,41 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,83 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 17,4 (CH_3) ; 20,8 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 28,4 (CH_3) ; 50,4 (2CH_2) ; 51,7 (2CH_2) ; 112,5 (C) ; 120,0 (CH) ; 122,2 (CH) ; 124,4 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,9 (CH) ; 129,3 (C) ; 129,4 (CH) ; 131,0 (CH) ; 136,3 (C) ; 142,9 (C) ; 150,1 (C) ; 150,5 (C) ; 155,7 (C) ; 163,5 (C) ; 164,6 (C).

I. 11. Procédure générale pour la synthèse de *N*-alkyl-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine et *N*-aryl-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine 51-60

0,2 g (0,53 mmol) de 4-chloro-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **37** est introduit dans un ballon monocol de 100 mL. 3 équivalents (1,59 mmol) d'amine, 3 mL de dichlorométhane et 2 mL d'isopropanol sont ensuite ajoutés, puis la solution est chauffée à 50 °C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite additionné de 60 mL d'eau et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90 / 10).

I. 11. 1. Réaction avec la benzénamine

6-Nitro-*N*-phényl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **51**

Solide jaune

Rdt = 86%

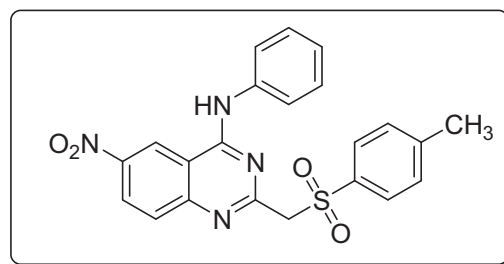
Masse molaire : 434,47 g/mol

F = 267 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₈N₄O₄S

Calculée : C = 60,82 ; H = 4,18 ; N = 12,90

Trouvée : C = 60,84 ; H = 4,22 ; N = 12,89



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 4,77 (s, 2H, CH₂) ; 7,11-7,35 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,55-7,66 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,86 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 8,55 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 9,66 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH ar) ; 10,38 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,6 (CH₃) ; 66,0 (CH₂) ; 113,4 (C) ; 121,3 (CH) ; 122,6 (2CH) ; 124,8 (CH) ; 127,4 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 130,1 (2CH) ; 136,9 (C) ; 138,6 (C) ; 144,8 (C) ; 145,3 (C) ; 153,8 (C) ; 158,9 (C) ; 159,3 (C).

I. 11. 2. Réaction avec la 3-bromobenzèneamine*N*-(3-bromophényl)-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **52**

Solide jaune

Rdt = 73%

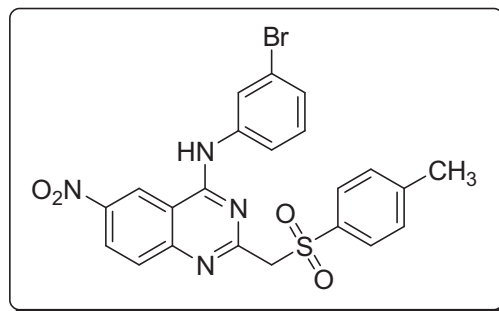
Masse molaire : 513,36 g/mol

F = 265 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₇BrN₄O₄S

Calculée : C = 51,47 ; H = 3,34 ; N = 10,91

Trouvée : C = 51,23 ; H = 3,31 ; N = 10,79



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,29 (s, 3H, CH₃) ; 4,80 (s, 2H, CH₂) ; 7,20-7,37 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,59-7,71 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,88 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 8,00 (m, 1H, CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 9,65 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH ar) ; 10,42 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,2 (CH₃) ; 65,7 (CH₂) ; 113,1 (C) ; 120,9 (CH) ; 121,3 (C) ; 124,4 (CH) ; 126,9 (CH) ; 127,3 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (3CH) ; 130,4 (CH) ; 136,4 (C) ; 139,9 (C) ; 144,5 (C) ; 145,1 (C) ; 153,4 (C) ; 158,4 (C) ; 158,7 (C).

I. 11. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzèneamine*N*-(4-fluorophényl)-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **53**

Solide jaune

Rdt = 81%

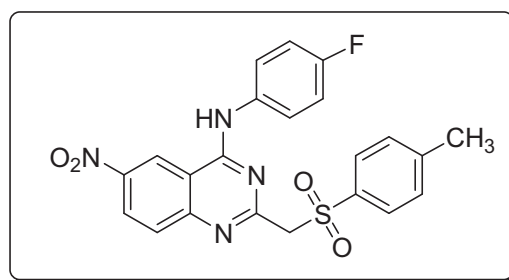
Masse molaire : 452,46 g/mol

F = 270 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₇FN₄O₄S

Calculée : C = 58,40 ; H = 3,79 ; N = 12,38

Trouvée : C = 58,36 ; H = 4,07 ; N = 12,24



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 4,77 (s, 2H, CH₂) ; 7,08-7,16 (m, 2H, CH ar) ; 7,33 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2CH ar) ; 7,56-7,65 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,86 (d, 1H, *J* = 9,1

Hz, CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 9,63 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH ar) ; 10,43 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,2 (CH_3) ; 65,6 (CH_2) ; 113,0 (C) ; 115,3 (d, $J = 22,3$ Hz, 2CH) ; 120,9 (CH) ; 124,2 (d, $J = 7,7$ Hz, 2CH) ; 127,1 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (2CH) ; 134,5 (d, $J = 2,9$ Hz, CN) ; 136,5 (C) ; 144,5 (C) ; 144,9 (C) ; 153,4 (C) ; 158,5 (C) ; 158,8 (d, $J = 241,5$ Hz, CF) ; 158,9 (C).

I. 11. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzénamine

6-Nitro-2-(tosylméthyl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **54**

Solide jaune

Rdt = 75%

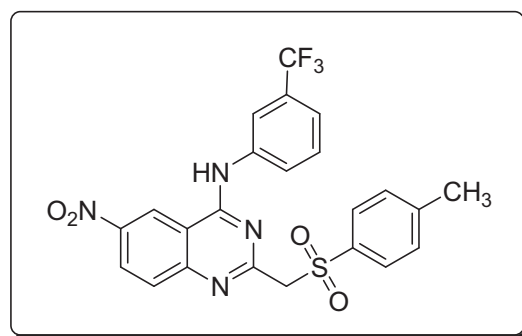
Masse molaire : 502,47 g/mol

F = 273 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Calculée : C = 54,98 ; H = 3,41 ; N = 11,15

Trouvée : C = 54,98 ; H = 3,61 ; N = 10,97



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 4,79 (s, 2H, CH_2) ; 7,25 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2CH ar) ; 7,48-7,51 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,60 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,88 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 7,99-8,03 (m, 1H, CH ar) ; 8,12 (s, 1H, CH ar) ; 8,57 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 9,65 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH ar) ; 10,56 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,1 (CH_3) ; 65,6 (CH_2) ; 113,0 (C) ; 118,4 (q, $J = 3,4$ Hz, CH) ; 120,5 (q, $J = 3,4$ Hz, CH) ; 120,9 (CH) ; 123,8 (q, $J = 272,6$ Hz, CF_3) ; 125,7 (CH) ; 127,3 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,0 (q, $J = 31,5$ Hz, C- CF_3) ; 129,6 (3CH) ; 129,7 (CH) ; 136,4 (C) ; 139,2 (C) ; 144,5 (C) ; 145,1 (C) ; 153,4 (C) ; 158,5 (C) ; 158,7 (C).

I. 11. 5. Réaction avec la 3-chlorobenzèneamine***N*-(3-chlorophényl)-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **55****

Solide jaune

Rdt = 80%

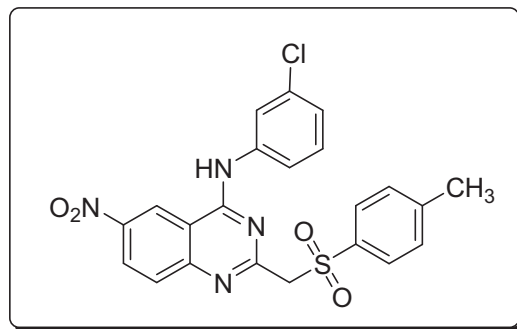
Masse molaire : 468,91 g/mol

F = 250 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₇ClN₄O₄S

Calculée : C = 56,35 ; H = 3,65 ; N = 11,95

Trouvée : C = 56,29 ; H = 3,71 ; N = 11,78



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,28 (s, 3H, CH₃) ; 4,80 (s, 2H, CH₂) ; 7,18-7,35 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,59-7,63 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,85-7,90 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 9,64 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, CH ar) ; 10,43 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,6 (CH₃) ; 66,0 (CH₂) ; 113,4 (C) ; 120,8 (CH) ; 121,2 (CH) ; 122,0 (CH) ; 124,4 (CH) ; 127,6 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,9 (CH) ; 130,0 (2CH) ; 130,4 (CH) ; 133,2 (C) ; 136,7 (C) ; 140,1 (C) ; 144,8 (C) ; 145,4 (C) ; 153,7 (C) ; 158,8 (C) ; 159,1 (C).

I. 11. 6. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine**6-Nitro-2-(tosylméthyl)-4-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazin-1-yl}quinazoline **56****

Solide jaune

Rdt = 75%

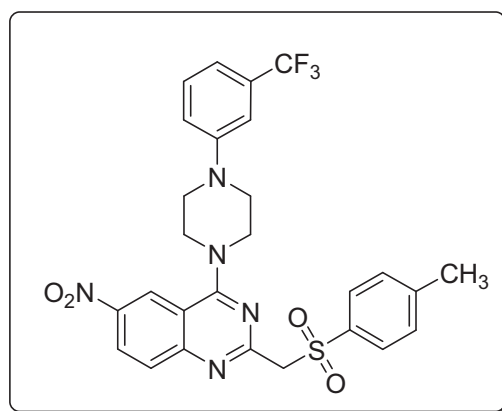
Masse molaire : 571,57 g/mol

F = 191 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₇H₂₄F₃N₅O₄S

Calculée : C = 56,74 ; H = 4,23 ; N = 12,25

Trouvée : C = 57,04 ; H = 4,39 ; N = 12,10



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 3,39 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz, 2CH_2) ; 4,00 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz, 2CH_2) ; 4,68 (s, 2H, CH_2) ; 7,06-7,17 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,27 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH ar) ; 7,37-7,45 (m, 1H, CH ar) ; 7,69 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,90 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,48 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,84 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 48,3 (2CH_2) ; 49,0 (2CH_2) ; 65,9 (CH_2) ; 112,2 (q, $J = 3,7$ Hz, CH) ; 113,3 (C) ; 116,6 (q, $J = 3,7$ Hz, CH) ; 118,8 (CH) ; 121,9 (CH) ; 124,2 (q, $J = 271,9$ Hz, CF_3) ; 126,4 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,5 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 130,1 (CH) ; 131,7 (q, $J = 31,8$ Hz, C- CF_3) ; 136,6 (C) ; 144,0 (C) ; 144,7 (C) ; 150,5 (C) ; 155,4 (C) ; 157,7 (C) ; 164,0 (C).

I. 11. 7. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine

4-[4-(2,5-Diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **57**

Solide jaune

Rdt = 78%

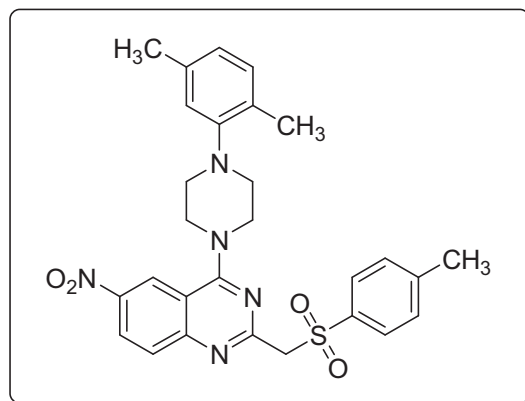
Masse molaire : 531,63 g/mol

F = 195 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

Calculée : C = 63,26 ; H = 5,50 ; N = 13,17

Trouvée : C = 63,04 ; H = 5,41 ; N = 13,11



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,32 (s, 6H, 2CH_3) ; 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 3,02 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz, 2CH_2) ; 3,94 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz, 2CH_2) ; 4,68 (s, 2H, CH_2) ; 6,85-6,88 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,11 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH ar) ; 7,28 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 7,71 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 7,88 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,47 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,84 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 17,4 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,6 (CH_3) ; 50,0 (2CH_2) ; 51,7 (2CH_2) ; 65,8 (CH_2) ; 113,2 (C) ; 120,0 (CH) ; 122,2 (CH) ; 124,7 (CH) ; 126,3 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (C) ; 129,5 (2CH) ; 129,9 (CH) ; 131,1 (CH) ; 136,4 (C) ; 136,6 (C) ; 143,8 (C) ; 144,6 (C) ; 150,2 (C) ; 155,4 (C) ; 157,6 (C) ; 164,1 (C).

I. 11. 8. Réaction avec la 1-(3,4-dichlorophényl)pipérazine**4-[4-(3,4-Dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline 58**

Solide jaune

Rdt = 92%

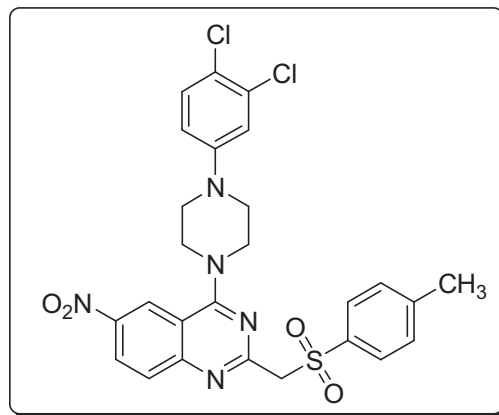
Masse molaire : 572,46 g/mol

F = 228 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₆H₂₃Cl₂N₅O₄S

Calculée : C = 54,55 ; H = 4,05 ; N = 12,23

Trouvée : C = 54,46 ; H = 4,05 ; N = 12,14



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 3,36 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz, 2CH₂) ; 4,04 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz, 2CH₂) ; 4,72 (s, 2H, CH₂) ; 6,76 (dd, 1H, *J* = 2,8 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 6,98 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz, CH ar) ; 7,27-7,36 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,73 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, 2CH ar) ; 7,98 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,51 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,6 (CH₃) ; 48,3 (2CH₂) ; 49,0 (2CH₂) ; 55,6 (CH₂) ; 113,1 (C) ; 115,3 (CH) ; 117,3 (CH) ; 121,9 (CH) ; 123,2 (C) ; 126,6 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,6 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 130,7 (CH) ; 133,1 (C) ; 136,6 (C) ; 144,1 (C) ; 144,8 (C) ; 149,7 (C) ; 154,8 (C) ; 157,4 (C) ; 163,9 (C).

I. 11. 9. Réaction avec la 1-(4-fluorophényl)pipérazine**4-[4-(4-Fluorophényl)pipérazin-1-yl]-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline 59**

Solide jaune

Rdt = 85%

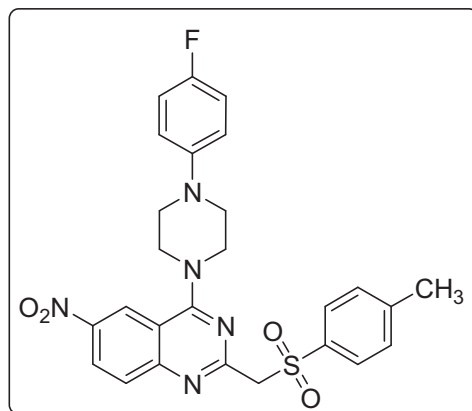
Masse molaire : 521,56 g/mol

F = 253 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₆H₂₄FN₅O₄S

Calculée : C = 59,87 ; H = 4,64 ; N = 13,43

Trouvée : C = 59,53 ; H = 4,59 ; N = 13,31



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 3,29 (m, 4H, 2CH_2) ; 4,06 (m, 4H, 2CH_2) ; 4,69 (s, 2H, CH_2) ; 7,02-7,05 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,23-7,31 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,72 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, 2CH ar) ; 7,93 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, CH ar) ; 8,50 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,9$ Hz, CH ar) ; 8,84 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 48,6 (2CH_2) ; 49,0 (2CH_2) ; 55,4 (CH_2) ; 113,2 (C) ; 115,8 (d, $J = 19,9$ Hz, 2CH) ; 117,6 (d, $J = 14,9$ Hz, 2CH) ; 123,4 (CH) ; 127,0 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 130,0 (2CH) ; 136,3 (C) ; 137,0 (C) ; 143,8 (C) ; 144,7 (C) ; 155,7 (C) ; 158,0 (C) ; 158,6 (d, $J = 289,2$ Hz, CF) ; 163,3 (C).

I. 11. 10. Réaction avec la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine

4-[4-(2-Méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]-6-nitro-2-(tosylméthyl)quinazoline **60**

Solide jaune

Rdt = 83%

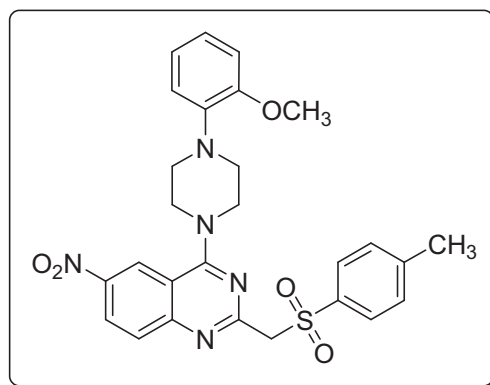
Masse molaire : 533,60 g/mol

F = 186 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

Calculée : C = 60,77 ; H = 5,10 ; N = 13,12

Trouvée : C = 60,32 ; H = 5,18 ; N = 12,97



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 3,16 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2CH_2) ; 3,90 (s, 3H, OCH_3) ; 3,99 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2CH_2) ; 4,66 (s, 2H, CH_2) ; 6,89-6,95 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,02-7,10 (m, 1H, CH ar) ; 7,26 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2CH ar) ; 7,68 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2CH ar) ; 7,84 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,43 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,82 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 49,5 (2CH_2) ; 50,5 (2CH_2) ; 55,4 (OCH_3) ; 65,9 (CH_2) ; 111,4 (CH) ; 113,1 (C) ; 118,4 (CH) ; 121,1 (CH) ; 122,1 (CH) ; 123,7 (CH) ; 126,1 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 129,9 (CH) ; 136,5 (C) ; 140,1 (C) ; 143,6 (C) ; 144,5 (C) ; 152,2 (C) ; 155,7 (C) ; 157,7 (C) ; 163,8 (C).

I. 12. Procédure générale pour la synthèse de *N*-alkyl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine et *N*-aryl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine 61-72

0,2 g (0,60 mmol) de 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline **38** est introduit dans un ballon monocol de 100 mL. 3 équivalents (1,80 mmol) d'amine, 3 mL de dichlorométhane et 2 mL d'isopropanol sont ensuite ajoutés, puis la solution est chauffée à 50 °C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite additionné de 60 mL d'eau et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur le sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90 / 10).

I. 12. 1. Réaction avec la benzénamine

N-phényl-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **61**

Solide beige

Rdt = 91%

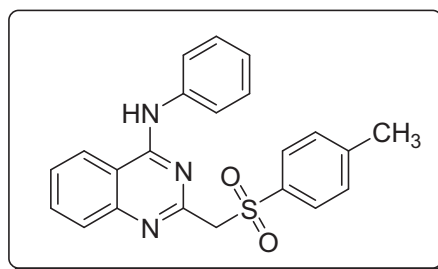
Masse molaire : 389,47 g/mol

F = 181 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₉N₃O₂S

Calculée : C = 67,84 ; H = 4,92 ; N = 10,79

Trouvée : C = 67,51 ; H = 4,88 ; N = 10,70



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,31 (s, 3H, CH₃) ; 4,73 (s, 2H, CH₂) ; 7,05-7,13 (m, 1H, CH ar) ; 7,22-7,35 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,57-7,75 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,82-7,90 (m, 1H, CH ar) ; 8,55 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, CH ar) ; 9,75 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,7 (CH₃) ; 66,1 (CH₂) ; 114,2 (C) ; 122,2 (2CH) ; 123,6 (CH) ; 124,0 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 130,1 (2CH) ; 133,9 (CH) ; 137,1 (C) ; 139,4 (C) ; 144,8 (C) ; 150,4 (C) ; 155,8 (C) ; 158,1 (C).

I. 12. 2. Réaction avec la 3-bromobenzénamine

N-(3-bromophényl)-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **62**

Solide beige

Rdt = 99%

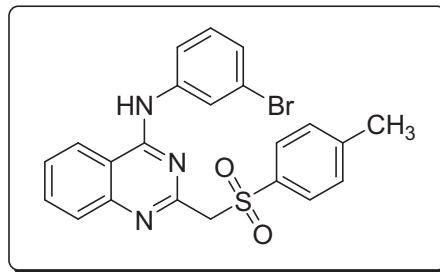
Masse molaire : 468,37 g/mol

F = 193 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₈BrN₃O₂S

Calculée : C = 56,42 ; H = 3,87 ; N = 8,97

Trouvée : C = 56,30 ; H = 3,89 ; N = 8,98



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,28 (s, 3H, CH₃) ; 4,74 (s, 2H, CH₂) ; 7,16-7,30 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,61 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, 2CH ar) ; 7,67-7,77 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,85-7,92 (m, 1H, CH ar) ; 8,04 (m, 1H, CH ar) ; 8,54 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, CH ar) ; 9,82 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,2 (CH₃) ; 65,7 (CH₂) ; 113,7 (C) ; 120,4 (CH) ; 121,3 (C) ; 123,1 (CH) ; 123,9 (CH) ; 126,1 (CH) ; 127,0 (CH) ; 127,9 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,7 (2CH) ; 130,3 (CH) ; 133,6 (CH) ; 136,6 (C) ; 140,7 (C) ; 144,3 (C) ; 150,1 (C) ; 155,1 (C) ; 157,4 (C).

I. 12. 3. Réaction avec la 4-fluorobenzénamine

N-(4-fluorophényl)-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **63**

Solide beige

Rdt = 94%

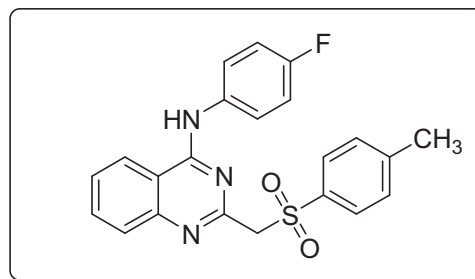
Masse molaire : 407,46 g/mol

F = 203 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₈FN₃O₂S

Calculée : C = 64,85 ; H = 4,45 ; N = 10,31

Trouvée : C = 64,71 ; H = 4,57 ; N = 10,23



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 2,37 (s, 3H, CH_3) ; 4,68 (s, 2H, CH_2) ; 6,89-6,97 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,22 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 2CH ar) ; 7,51-7,57 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,69-7,79 (m, 5H, 5CH ar) ; 8,00 (bs, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,6 (CH_3) ; 66,3 (CH_2) ; 113,4 (C) ; 115,3 (d, $J = 22,7$ Hz, 2CH) ; 120,5 (CH) ; 123,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2CH) ; 127,1 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,6 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 133,2 (CH) ; 133,9 (d, $J = 3,6$ Hz, CN) ; 136,7 (C) ; 144,7 (C) ; 150,0 (C) ; 155,1 (C) ; 156,9 (d, $J = 249,2$ Hz, CF) ; 157,2 (C).

I. 12. 4. Réaction avec la 3-(trifluorométhyl)benzèneamine

2-(Tosylméthyl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazolin-4-amine **64**

Solide blanc

Rdt = 80%

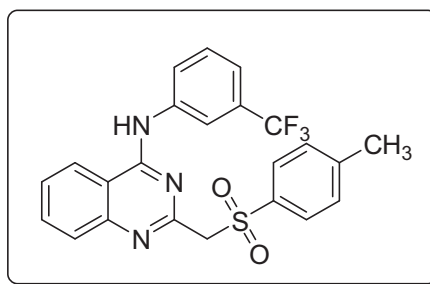
Masse molaire : 457,47 g/mol

F = 226 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Calculée : C = 60,39 ; H = 3,97 ; N = 9,19

Trouvée : C = 60,12 ; H = 4,09 ; N = 8,94



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 4,75 (s, 2H, CH_2) ; 7,26 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,45-7,47 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,60 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,69-7,78 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,87-8,02 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,17 (m, 1H, CH ar) ; 8,57 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, CH ar) ; 10,03 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,5 (CH_3) ; 65,8 (CH_2) ; 114,0 (CH) ; 118,2 (q, $J = 4,3$ Hz, CH) ; 120,1 (q, $J = 4,0$ Hz, CH) ; 123,5 (CH) ; 125,5 (q, $J = 272,1$ Hz, CF_3) ; 125,7 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,4 (q, $J = 31,9$ Hz, C- CF_3) ; 128,5 (2CH) ; 129,9 (3CH) ; 134,1 (C) ; 136,9 (C) ; 140,1 (C) ; 144,7 (C) ; 150,2 (C) ; 155,4 (C) ; 157,9 (C).

I. 12. 5. Réaction avec la 2-chlorobenzèneamine*N*-(2-chlorophényl)-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **65**

Solide blanc

Rdt = 63%

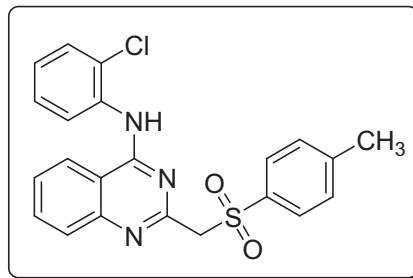
Masse molaire : 423,92 g/mol

F = 132 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₈ClN₃O₂S

Calculée : C = 62,33 ; H = 4,28 ; N = 9,91

Trouvée : C = 61,89 ; H = 4,17 ; N = 9,75



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,30 (s, 3H, CH₃) ; 4,71 (s, 2H, CH₂) ; 7,01-7,08 (m, 1H, CH ar) ; 7,16-7,19 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,38-7,42 (m, 1H, CH ar) ; 7,64-7,68 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,82-7,96 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,20-8,34 (m, 2H, CH ar et NH).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,5 (CH₃) ; 66,1 (CH₂) ; 113,7 (C) ; 120,2 (CH) ; 122,4 (CH) ; 123,4 (C) ; 124,2 (CH) ; 127,6 (2CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,7 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 133,4 (C) ; 134,4 (CH) ; 136,2 (C) ; 144,5 (C) ; 149,8 (C) ; 154,9 (C) ; 156,6 (C).

I. 12. 6. Réaction avec la N-(2-chlorobenzyl)amine*N*-(2-chlorobenzyl)-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **66**

Solide blanc

Rdt = 93%

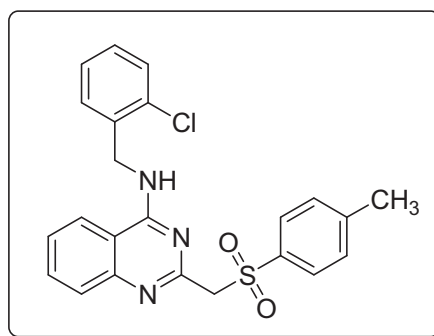
Masse molaire : 437,94 g/mol

F = 215 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₃H₂₀ClN₃O₂S

Calculée : C = 63,08 ; H = 4,60 ; N = 9,59

Trouvée : C = 62,82 ; H = 4,51 ; N = 9,46



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 2,31 (s, 3H, CH₃) ; 4,39-4,41 (m, 2H, CH₂) ; 4,65 (s, 2H, CH₂) ; 7,23-7,32 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,45-7,69 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,77-7,84 (m, 1H, CH ar) ; 8,28 (d, 1H, J = 7,9 Hz, CH ar) ; 8,72 (bs, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,6 (CH_3) ; 55,5 (CH_2) ; 66,0 (CH_2) ; 114,0 (C) ; 123,3 (CH) ; 126,7 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,2 (CH) ; 129,4 (CH) ; 129,7 (CH) ; 129,9 (2CH) ; 132,7 (C) ; 133,6 (CH) ; 136,6 (C) ; 137,5 (C) ; 144,4 (C) ; 150,1 (C) ; 156,3 (C) ; 160,1 (C).

I. 12. 7. Réaction avec la *N*-(4-méthoxybenzyl)amine

N-(4-méthoxybenzyl)-2-(tosylméthyl)quinazolin-4-amine **67**

Solide blanc

Rdt = 87%

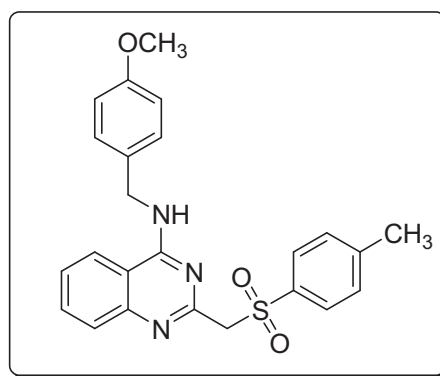
Masse molaire : 433,52 g/mol

F = 214 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 66,49 ; H = 5,35 ; N = 9,69

Trouvée : C = 66,21 ; H = 5,37 ; N = 9,53



RMN ^1H (200 MHz ; DMSO- d_6) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3) ; 3,72 (s, 3H, OCH_3) ; 4,26 (d, 2H, J = 5,5 Hz, CH_2) ; 4,69 (s, 2H, CH_2) ; 6,86 (d, 2H, J = 8,6 Hz, 2CH ar) ; 7,17 (d, 2H, J = 8,6 Hz, 2CH ar) ; 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz, 2CH ar) ; 7,46-7,53 (m, 1H, CH ar) ; 7,61-7,80 (m, 4H, 4CH ar) ; 8,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz, CH ar) ; 8,73 (bs, 1H, NH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; DMSO- d_6) δ : 21,1(CH_3) ; 42,8 (CH_2) ; 55,2 (OCH_3) ; 65,4 (CH_2) ; 113,5 (C) ; 113,8 (2CH) ; 122,8 (CH) ; 126,2 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,1 (C) ; 133,1 (CH) ; 137,1 (C) ; 144,1 (C) ; 149,3 (C) ; 155,9 (C) ; 158,5 (C) ; 159,4 (C).

I. 12. 8. Réaction avec la 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine2-(Tosylméthyl)-4-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazin-1-yl}quinazoline **68**

Solide marron

Rdt = 60%

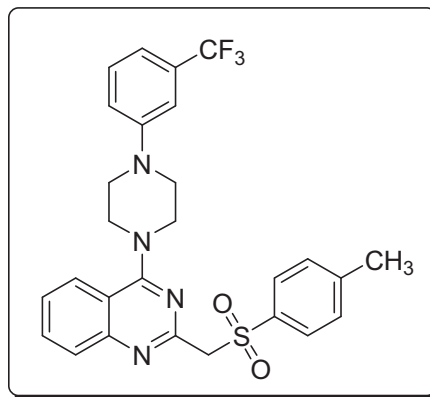
Masse molaire : 526,57 g/mol

F = 163 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₇H₂₅F₃N₄O₂S

Calculée : C = 61,58 ; H = 4,79 ; N = 10,64

Trouvée : C = 61,30 ; H = 4,86 ; N = 10,46



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,34 (s, 3H, CH₃) ; 3,33 (m, 4H, 2CH₂) ; 3,78 (m, 4H, 2CH₂) ; 4,69 (s, 2H, CH₂) ; 7,06-7,14 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,22 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2CH ar) ; 7,35-7,50 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,66 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2CH ar) ; 7,73-7,90 (m, 3H, 3CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,4 (CH₃) ; 48,4 (2CH₂) ; 49,1 (2CH₂) ; 65,9 (CH₂) ; 112,1 (q, *J* = 4,7 Hz, CH) ; 114,8 (C) ; 116,2 (q, *J* = 4,7 Hz, CH) ; 118,8 (CH) ; 124,2 (q, *J* = 272,2 Hz, CF₃) ; 124,6 (CH) ; 126,0 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 131,5 (q, *J* = 31,6 Hz, C-CF₃) ; 132,8 (CH) ; 136,6 (C) ; 144,3 (C) ; 150,9 (C) ; 151,9 (C) ; 154,3 (C) ; 164,1 (C).

I. 12. 9. Réaction avec la 1-(2,5-diméthylphényl)pipérazine4-[4-(2,5-Diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-2-(tosylméthyl)quinazoline **69**

Solide jaune

Rdt = 86%

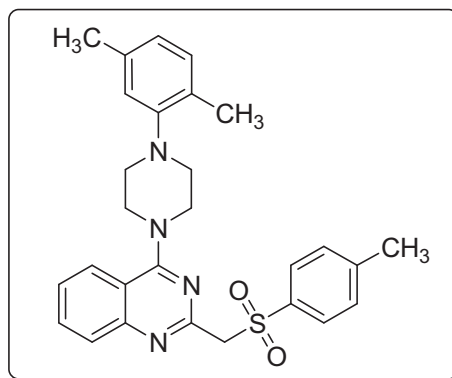
Masse molaire : 486,63 g/mol

F = 138 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₈H₃₀N₄O₂S

Calculée : C = 69,11 ; H = 6,21 ; N = 11,51

Trouvée : C = 69,18 ; H = 6,37 ; N = 11,50



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3) ; 2,32 (s, 3H, CH_3) ; 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,99 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz, 2CH_2) ; 3,92 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz, 2CH_2) ; 4,70 (s, 2H, CH_2) ; 6,83-6,91 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,10 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, CH ar) ; 7,24 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,42-7,48 (m, 1H, CH ar) ; 7,57 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, CH ar) ; 7,71-7,75 (m, 1H, CH ar) ; 7,81-7,91 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 17,4 (CH_3) ; 21,1 (CH_3) ; 21,5 (CH_3) ; 50,0 (2CH_2) ; 51,7 (2CH_2) ; 65,8 (CH_2) ; 114,8 (C) ; 119,9 (CH) ; 124,3 (CH) ; 124,8 (CH) ; 125,7 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 132,7 (CH) ; 136,2 (C) ; 136,6 (C) ; 139,9 (C) ; 144,8 (C) ; 150,7 (C) ; 151,9 (C) ; 154,3 (C) ; 164,3 (C).

I. 12. 10. Réaction avec la 1-(4-fluorophényl)pipérazine

4-[4-(4-Fluorophényl)pipérazin-1-yl]-2-(tosylméthyl)quinazoline **70**

Solide jaune

Rdt = 79%

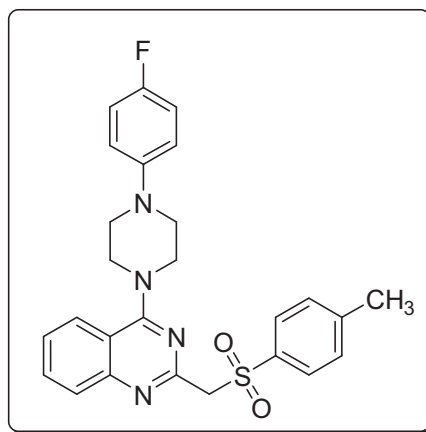
Masse molaire : 476,57 g/mol

F = 203 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$

Calculée : C = 65,53 ; H = 5,29 ; N = 11,76

Trouvée : C = 65,16 ; H = 5,23 ; N = 11,69



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 3,21 (m, 4H, 2CH_2) ; 3,82 (m, 4H, 2CH_2) ; 4,71 (s, 2H, CH_2) ; 6,88-7,05 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,24 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,45-7,52 (m, 1H, CH ar) ; 7,69 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,76 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH ar) ; 7,85-7,90 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,6 (CH_3) ; 49,4 (2CH_2) ; 50,2 (2CH_2) ; 65,4 (CH_2) ; 114,5 (C) ; 115,8 (d, $J = 23,3$ Hz, 2CH) ; 118,2 (d, $J = 6,6$ Hz, 2CH) ; 124,8 (CH) ; 126,1 (CH) ; 127,9 (C) ; 128,7 (3CH) ; 129,5 (2CH) ; 133,1 (CH) ; 136,7 (C) ; 144,5 (C) ; 147,3 (d, $J = 2,4$ Hz, C) ; 154,1 (C) ; 157,6 (d, $J = 242,9$ Hz, CF) ; 164,0 (C).

I. 12. 11. Réaction avec la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine**4-[4-(2-Méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]-2-(tosylméthyl)quinazoline 71**

Solide marron

Rdt = 95%

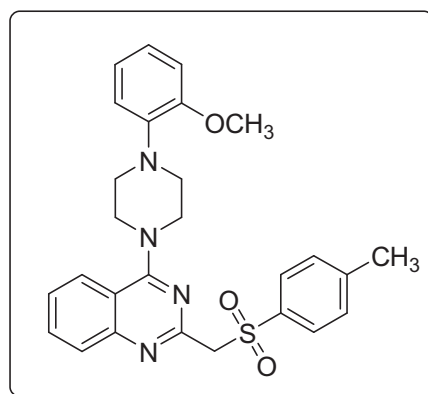
Masse molaire : 488,60 g/mol

F = 186 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₇H₂₈N₄O₃S

Calculée : C = 66,37 ; H = 5,78 ; N = 11,47

Trouvée : C = 65,80 ; H = 5,90 ; N = 11,34



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,36 (s, 3H, CH₃) ; 3,14 (t, 4H, J = 4,5 Hz, 2CH₂) ; 3,82 (t, 4H, J = 4,5 Hz, 2CH₂) ; 3,89 (s, 3H, OCH₃) ; 4,69 (s, 2H, CH₂) ; 6,88-6,96 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,01-7,09 (m, 1H, CH ar) ; 7,23 (d, 2H, J = 8,3 Hz, 2CH ar) ; 7,40-7,48 (m, 1H, CH ar) ; 7,65-7,74 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,79-7,90 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,5 (CH₃) ; 49,6 (2CH₂) ; 50,5 (2CH₂) ; 55,4 (OCH₃) ; 65,9 (CH₂) ; 111,4 (CH) ; 114,7 (C) ; 118,4 (CH) ; 121,1 (CH) ; 123,4 (CH) ; 124,8 (CH) ; 125,6 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 132,6 (CH) ; 136,6 (C) ; 140,6 (C) ; 144,2 (C) ; 152,0 (C) ; 152,2 (C) ; 154,4 (C) ; 164,0 (C).

I. 12. 12. Réaction avec la 1-(5-chloro-2-méthylphényl)pipérazine**4-[4-(5-Chloro-2-méthylphényl)pipérazin-1-yl]-2-(tosylméthyl)quinazoline 72**

Solide marron

Rdt = 94%

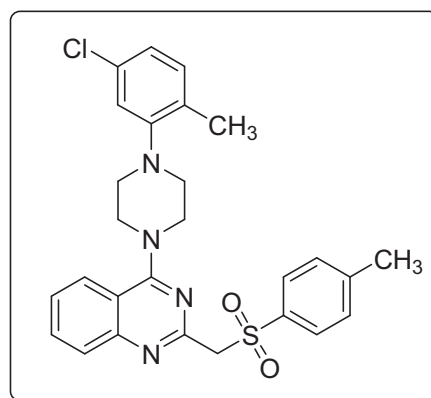
Masse molaire : 507,05 g/mol

F = 183 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₇H₂₇ClN₄O₂S

Calculée : C = 63,96 ; H = 5,37 ; N = 11,05

Trouvée : C = 63,55 ; H = 5,31 ; N = 11,14



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3) ; 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,99 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2CH_2) ; 3,76 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz, 2CH_2) ; 4,71 (s, 2H, CH_2) ; 6,98-7,01 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,13 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, CH ar) ; 7,25 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, 2CH ar) ; 7,44-7,51 (m, 1H, CH ar) ; 7,67-7,77 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,83-7,90 (m, 2H, 2CH).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 17,4 (CH_3) ; 21,6 (CH_3) ; 49,9 (2CH_2) ; 51,5 (2CH_2) ; 65,7 (CH_2) ; 114,8 (C) ; 119,8 (CH) ; 123,6 (CH) ; 124,8 (CH) ; 125,9 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,9 (C) ; 131,9 (C) ; 132,1 (CH) ; 132,9 (CH) ; 136,7 (C) ; 144,4 (C) ; 151,7 (C) ; 151,9 (C) ; 154,3 (C) ; 164,3 (C).

II. Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

II. 1. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolines 73-82

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,76 mmol) de 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35**, 0,022 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL de DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 1,9 équivalent d'acide aryl- ou hétéroarylboronique dans 2 mL d'éthanol et 0,24 g (3 équivalents) de Na_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par la suite sous micro-ondes avec une puissance de 300 W au reflux pendant 3 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange dichlorométhane/éther de pétrole (4 / 1). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

II. 1. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique**2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-phénylquinazoline 73**

Solide jaune

Rdt = 86%

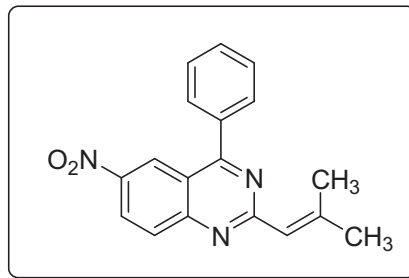
Masse molaire : 305,33 g/mol

F = 129 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₅N₃O₂

Calculée : C = 70,81 ; H = 4,95 ; N = 13,76

Trouvée : C = 70,63 ; H = 4,98 ; N = 13,74



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,62-7,65 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,79-7,84 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz, CH ar) ; 8,59 (dd, 1H, J = 2,6 Hz, J = 8,8 Hz, CH ar) ; 8,98 (d, 1H, J = 2,6 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 119,2 (C) ; 124,1 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,7 (CH) ; 129,0 (2CH) ; 130,0 (2CH) ; 130,3 (CH) ; 130,7 (CH) ; 136,3 (C) ; 145,1 (C) ; 151,7 (C) ; 154,1 (C) ; 164,3 (C) ; 169,8 (C).

II. 1. 2. Réaction avec l'acide p-chlorophénylboronique**4-(4-Chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 74**

Solide jaune

Rdt = 77%

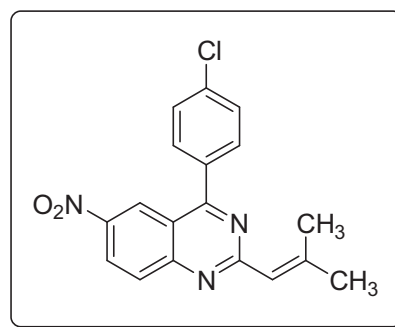
Masse molaire : 339,78 g/mol

F = 218 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₄ClN₃O₂

Calculée : C = 63,63 ; H = 4,15 ; N = 12,37

Trouvée : C = 63,42 ; H = 4,15 ; N = 12,22



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 6,69 (s, 1H, CH) ; 7,61 (d, 2H, J = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 7,77 (d, 2H, J = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 8,11 (d, 1H, J = 9,7 Hz, CH ar) ; 8,60 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 9,7 Hz, CH ar) ; 8,92 (d, 1H, J = 2,5 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 119,0 (C) ; 123,6 (CH) ; 124,7 (CH) ; 126,9 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,6 (CH) ; 131,3 (2CH) ; 134,7 (C) ; 137,3 (C) ; 145,2 (C) ; 152,2 (C) ; 154,2 (C) ; 164,3 (C) ; 168,6 (C).

II. 1. 3. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique

4-(4-Fluorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **75**

Solide jaune

Rdt = 64%

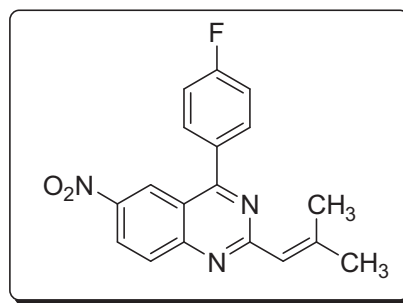
Masse molaire : 323,32 g/mol

F = 194 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 66,87 ; H = 4,36 ; N = 13,00

Trouvée : C = 66,52 ; H = 4,40 ; N = 12,81



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,68 (s, 1H, CH) ; 7,28-7,36 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,79-7,86 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,10 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,58 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,92 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 116,3 (d, $J = 21,9$ Hz, 2CH) ; 119,1 (C) ; 123,8 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,9 (CH) ; 130,5 (CH) ; 132,1 (d, $J = 8,8$ Hz, 2CH) ; 132,5 (d, $J = 3,3$ Hz, C) ; 145,2 (C) ; 152,0 (C) ; 154,2 (C) ; 164,3 (d, $J = 252,1$ Hz, CF) ; 164,4 (C) ; 168,7 (C).

II. 1. 4. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique

2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-*o*-tolylquinazoline **76**

Solide marron

Rdt = 67%

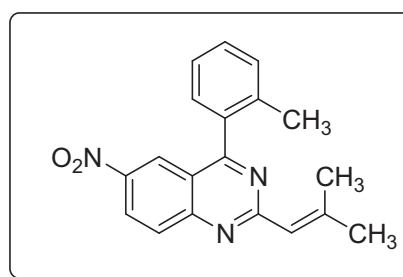
Masse molaire : 319,36 g/mol

F = 181 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 71,46 ; H = 5,37 ; N = 13,16

Trouvée : C = 71,85 ; H = 5,29 ; N = 12,86



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,19 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,31-7,53 (m, 4H, 4CH ar) ; 8,11 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,51-8,61 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 19,9 (CH_3) ; 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 120,3 (C) ; 124,0 (CH) ; 124,9 (CH) ; 126,0 (CH) ; 126,9 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,9 (CH) ; 130,4 (CH) ; 131,1 (CH) ; 135,5 (C) ; 136,1 (C) ; 145,1 (C) ; 151,9 (C) ; 153,6 (C) ; 164,3 (C) ; 171,4 (C).

II. 1. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique

2-(2-Méthylprop-1-ényl)-4-(5-méthylthiophène-2-yl)-6-nitroquinazoline **77**

Solide jaune

Rdt = 78%

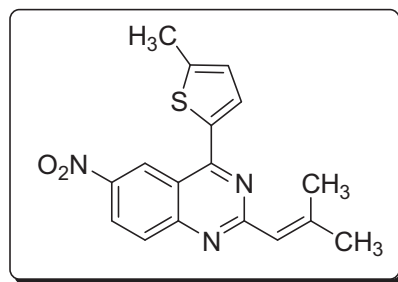
Masse molaire : 325,38 g/mol

F = 172 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Calculée : C = 62,75 ; H = 4,65 ; N = 12,91

Trouvée : C = 62,46 ; H = 4,65 ; N = 12,90



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,47 (s, 3H, CH_3) ; 2,63 (s, 3H, CH_3) ; 6,61 (s, 1H, CH) ; 6,98-7,01 (m, 1H, CH ar) ; 7,74 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, CH ar) ; 8,02 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 9,36 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 15,5 (CH_3) ; 20,8 (CH_3) ; 28,4 (CH_3) ; 117,6 (C) ; 123,1 (CH) ; 124,5 (CH) ; 126,4 (CH) ; 127,4 (CH) ; 130,2 (CH) ; 132,5 (CH) ; 138,2 (C) ; 145,0 (C) ; 147,4 (C) ; 151,4 (C) ; 154,5 (C) ; 161,3 (C) ; 163,9 (C).

II. 1. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique**4-(Furan-2-yl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 78**

Solide jaune

Rdt = 89%

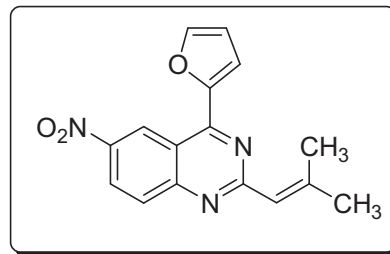
Masse molaire : 295,29 g/mol

F = 169 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₃N₃O₃

Calculée : C = 65,08 ; H = 4,44 ; N = 14,23

Trouvée : C = 65,06 ; H = 4,43 ; N = 14,20



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 6,62 (s, 1H, CH) ; 6,71-6,73 (m, 1H, CH ar) ; 7,66 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, CH ar) ; 7,90 (m, 1H, CH ar) ; 8,01 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 9,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,8 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 112,8 (CH) ; 116,9 (C) ; 117,3 (CH) ; 124,3 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,7 (CH) ; 130,2 (CH) ; 145,2 (C) ; 147,0 (CH) ; 151,1 (C) ; 153,3 (C) ; 154,8 (C) ; 156,3 (C) ; 164,3 (C).

II. 1. 7. Réaction avec l'acide *m*-nitrophénylboronique**2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-(3-nitrophényl)quinazoline 79**

Solide jaune

Rdt = 75%

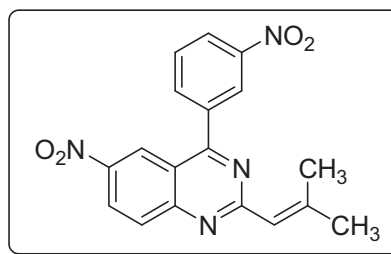
Masse molaire : 350,33 g/mol

F = 217 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₄N₄O₄

Calculée : C = 61,71 ; H = 4,03 ; N = 15,99

Trouvée : C = 61,53 ; H = 4,03 ; N = 15,94



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 6,71 (s, 1H, CH) ; 7,80-8,88 (m, 1H, CH ar) ; 8,11-8,19 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,49-8,53 (m, 1H, CH ar) ; 8,64 (dd,

1H , $J = 2,4 \text{ Hz}$, $J = 9,4 \text{ Hz}$, CH ar) ; 8,70-8,72 (m, 1H, CH ar) ; 8,85 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,0 (CH_3) ; 28,6 (CH_3) ; 118,8 (C) ; 122,9 (CH) ; 124,5 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,3 (CH) ; 127,3 (CH) ; 130,1 (CH) ; 130,9 (CH) ; 135,5 (CH) ; 138,0 (C) ; 145,4 (C) ; 148,8 (C) ; 152,9 (C) ; 154,2 (C) ; 164,3 (C) ; 167,3 (C).

II. 1. 8. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique

4-(4-Méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **80**

Solide jaune

Rdt = 64%

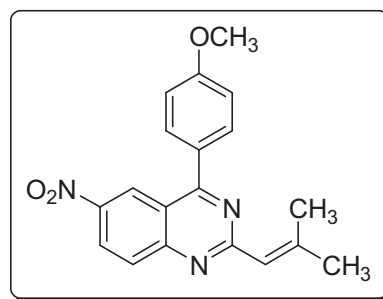
Masse molaire : 335,36 g/mol

F = 175 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 68,05 ; H = 5,11 ; N = 12,53

Trouvée : C = 67,61 ; H = 5,17 ; N = 12,42



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,46 (s, 3H, CH_3) ; 3,94 (s, 3H, OCH_3) ; 6,68 (s, 1H, CH) ; 7,14 (d, 2H, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2CH ar) ; 7,81 (d, 2H, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2CH ar) ; 8,08 (d, 1H, $J = 9,3 \text{ Hz}$, CH ar) ; 8,56 (dd, 1H, $J = 2,7 \text{ Hz}$, $J = 9,3 \text{ Hz}$, CH ar) ; 9,01 (d, 1H, $J = 2,7 \text{ Hz}$, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 55,6 (CH_3) ; 114,6 (2CH) ; 119,1 (C) ; 124,3 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,7 (CH) ; 128,8 (C) ; 130,2 (CH) ; 131,9 (2CH) ; 145,0 (C) ; 151,7 (C) ; 154,2 (C) ; 162,0 (C) ; 164,2 (C) ; 169,3 (C).

II. 1. 9. Réaction avec l'acide *m*-trifluorométhylphénylboronique2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazoline **81**

Solide jaune

Rdt = 76%

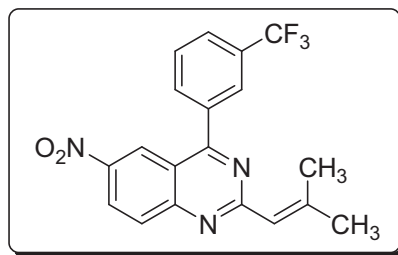
Masse molaire : 373,33 g/mol

F = 152 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₉H₁₄F₃N₃O₂

Calculée : C = 61,13 ; H = 3,78 ; N = 11,26

Trouvée : C = 61,10 ; H = 3,79 ; N = 11,28



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 6,71 (s, 1H, CH) ; 7,73-7,81 (m, 1H, CH ar) ; 7,89-8,00 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,11 (s, 1H, CH ar) ; 8,15 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 8,62 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 8,88 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, CH ar)

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,6 (CH₃) ; 119,0 (CH) ; 123,3 (CH) ; 124,6 (CH) ; 126,9 (q, *J* = 4,0 Hz, CH) ; 127,1 (CH) ; 127,4 (q, *J* = 4,0 Hz, CH) ; 129,1 (q, *J* = 272,2 Hz, CF₃) ; 129,5 (CH) ; 130,7 (CH) ; 131,9 (q, *J* = 32,9 Hz, C-CF₃) ; 133,1 (C) ; 137,2 (C) ; 145,3 (C) ; 152,5 (C) ; 154,2 (C) ; 164,3 (C) ; 168,3 (C).

II. 1. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)quinazoline **82**

Solide jaune

Rdt = 66%

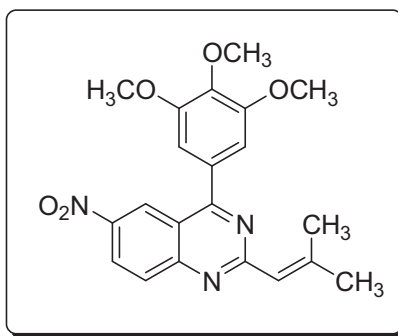
Masse molaire : 395,41 g/mol

F = 191 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₁H₂₁N₃O₅

Calculée : C = 63,79 ; H = 5,35 ; N = 10,63

Trouvée : C = 63,41 ; H = 5,29 ; N = 10,22



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,48 (s, 3H, CH_3) ; 3,95 (s, 6H, 2OCH_3) ; 3,99 (s, 3H, OCH_3) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,05 (s, 2H, 2CH ar) ; 8,11 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, CH ar) ; 8,59 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz, CH ar) ; 9,11 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 56,4 (2OCH_3) ; 61,1 (OCH_3) ; 107,6 (2CH) ; 119,1 (C) ; 124,1 (CH) ; 124,9 (CH) ; 126,7 (CH) ; 130,4 (CH) ; 131,5 (C) ; 140,6 (C) ; 145,1 (C) ; 151,7 (C) ; 153,7 (2C) ; 154,3 (C) ; 164,2 (C) ; 169,3 (C).

II. 2. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazolines 83-92

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,79 mmol) de 4-chloro-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **36**, 0,023 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL du DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 1,9 équivalent d'acide aryl- ou hétéroarylboronique dans 2 mL d'éthanol et 0,25 g (3 équivalents) de Na_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par la suite sous micro-ondes avec une puissance de 300 W au reflux pendant 3 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange dichlorométhane/éther de pétrole (4 / 1). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

II. 2. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique

2-(Méthoxyméthyl)-6-nitro-4-phénylquinazoline **83**

Solide rose

Rdt = 88%

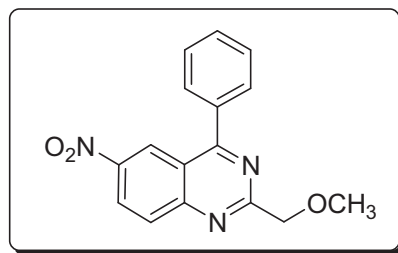
Masse molaire : 295,29 g/mol

F = 164 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 65,08 ; H = 4,44 ; N = 14,23

Trouvée : C = 65,05 ; H = 4,34 ; N = 14,34



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,67 (s, 3H, OCH_3) ; 4,98 (s, 2H, CH_2) ; 7,63-7,67 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,78-7,83 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,33 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 8,65 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, CH ar) ; 9,05 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 59,5 (OCH_3) ; 75,5 (CH_2) ; 120,8 (C) ; 124,1 (CH) ; 127,1 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,0 (2CH) ; 130,9 (CH) ; 131,0 (CH) ; 135,7 (C) ; 145,9 (C) ; 153,7 (C) ; 165,9 (C) ; 170,9 (C).

II. 2. 2. Réaction avec l'acide *p*-chlorophénylboronique

4-(4-Chlorophényl)-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **84**

Solide gris

Rdt = 75%

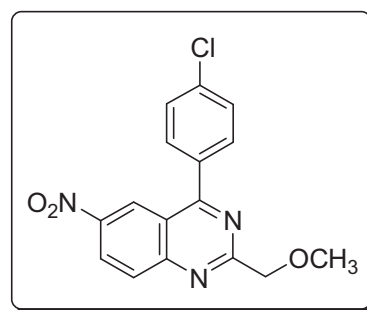
Masse molaire : 329,74 g/mol

F = 209 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 58,28 ; H = 3,67 ; N = 12,74

Trouvée : C = 58,58 ; H = 3,72 ; N = 12,63



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,67 (s, 3H, OCH_3) ; 4,98 (s, 2H, CH_2) ; 7,64 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 7,77 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2CH ar) ; 8,38 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, CH ar) ; 8,68 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,4$ Hz, CH ar) ; 9,01 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 59,5 (OCH_3) ; 75,5 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 123,6 (CH) ; 127,3 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,1 (CH) ; 131,4 (2CH) ; 134,1 (C) ; 137,7 (C) ; 146,0 (C) ; 153,8 (C) ; 165,9 (C) ; 169,7 (C).

II. 2. 3. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique**4-(4-Fluorophényl)-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **85****

Solide gris

Rdt = 76%

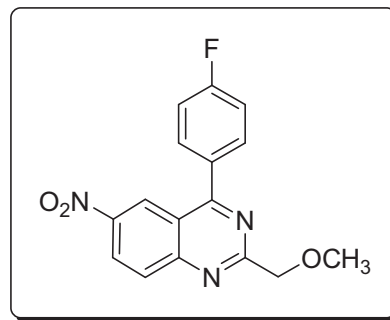
Masse molaire : 313,28 g/mol

F = 208 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₆H₁₂FN₃O₃

Calculée : C = 61,34 ; H = 3,86 ; N = 13,41

Trouvée : C = 61,32 ; H = 3,95 ; N = 13,47



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,67 (s, 3H, OCH₃) ; 4,97 (s, 2H, CH₂) ; 7,30-7,39 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,80-7,89 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,34 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, CH ar) ; 8,68 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,6 Hz, CH ar) ; 9,01 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 59,5 (OCH₃) ; 75,5 (CH₂) ; 116,4 (d, *J* = 20,5 Hz, 2CH) ; 120,7 (C) ; 123,8 (CH) ; 127,3 (CH) ; 131,0 (CH) ; 131,9 (C) ; 132,3 (d, *J* = 9,0 Hz, 2CH) ; 146,0 (C) ; 153,8 (C) ; 164,6 (d, *J* = 253,3 Hz, CF) ; 165,9 (C) ; 169,7 (C).

II. 2. 4. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique**2-(Méthoxyméthyl)-6-nitro-4-*o*-tolylquinazoline **86****

Solide marron

Rdt = 82%

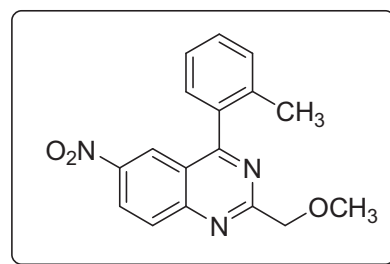
Masse molaire : 309,32 g/mol

F = 104 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₅N₃O₃

Calculée : C = 66,01 ; H = 4,89 ; N = 13,58

Trouvée : C = 65,99 ; H = 4,97 ; N = 13,68



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 3,67 (s, 3H, OCH₃) ; 4,98 (s, 2H, CH₂) ; 7,31-7,53 (m, 4H, 4CH ar) ; 8,33 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, CH ar) ; 8,59 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar) ; 8,66 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,2 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 19,9 (CH_3) ; 59,5 (OCH_3) ; 75,5 (CH_2) ; 121,9 (C) ; 124,0 (CH) ; 126,2 (CH) ; 127,4 (CH) ; 129,5 (CH) ; 130,3 (CH) ; 130,9 (CH) ; 131,3 (CH) ; 134,9 (C) ; 136,2 (C) ; 145,9 (C) ; 153,2 (C) ; 166,0 (C) ; 172,5 (C).

II. 2. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique

2-(Méthoxyméthyl)-4-(5-méthylthiophène-2-yl)-6-nitroquinazoline **87**

Solide jaune

Rdt = 63%

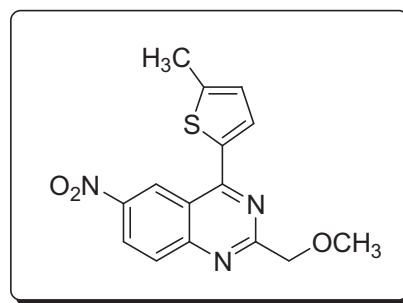
Masse molaire : 315,35 g/mol

F = 181 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 57,13 ; H = 4,16 ; N = 13,33

Trouvée : C = 57,10 ; H = 4,16 ; N = 13,30



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,64 (s, 3H, CH_3) ; 3,66 (s, 3H, OCH_3) ; 4,90 (s, 2H, CH_2) ; 7,01 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CH ar) ; 7,78 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CH ar) ; 8,25 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 8,64 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,3$ Hz, CH ar) ; 9,43 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 15,7 (CH_3) ; 59,4 (OCH_3) ; 75,3 (CH_2) ; 119,4 (C) ; 123,4 (CH) ; 126,9 (CH) ; 127,7 (CH) ; 130,9 (CH) ; 133,3 (CH) ; 137,4 (C) ; 146,0 (C) ; 148,4 (C) ; 154,2 (C) ; 162,5 (C) ; 165,8 (C).

II. 2. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique

4-(Furan-2-yl)-2-(méthoxyméthyl)-6-nitroquinazoline **88**

solide jaune

Rdt = 80%

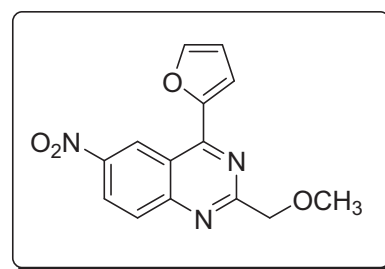
Masse molaire : 285,25 g/mol

F = 152 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$

Calculée : C = 58,95 ; H = 3,89 ; N = 14,73

Trouvée : C = 58,75 ; H = 3,97 ; N = 14,67



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,66 (s, 3H, OCH_3) ; 4,90 (s, 2H, CH_2) ; 6,73-6,75 (m, 1H, CH ar) ; 7,75 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, CH ar) ; 7,92 (m, 1H, CH ar) ; 8,22 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,63 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 9,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 59,4 (OCH_3) ; 75,4 (CH_2) ; 113,0 (CH) ; 118,3 (CH) ; 118,4 (C) ; 124,3 (CH) ; 127,0 (CH) ; 130,7 (CH) ; 145,9 (C) ; 147,5 (CH) ; 152,7 (C) ; 154,4 (C) ; 157,0 (C) ; 165,9 (C).

II. 2. 7. Réaction avec l'acide *m*-nitrophénylboronique

2-(Méthoxyméthyl)-6-nitro-4-(3-nitrophényl)quinazoline **89**

Solide rose

Rdt = 67%

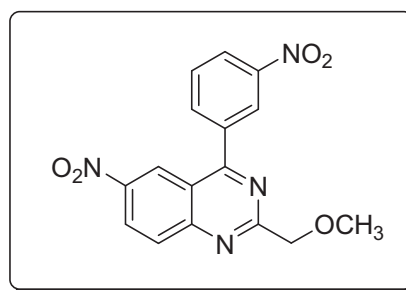
Masse molaire : 340,29 g/mol

F = 171 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$

Calculée : C = 56,47 ; H = 3,55 ; N = 16,46

Trouvée : C = 56,21 ; H = 3,53 ; N = 16,43



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,67 (s, 3H, OCH_3) ; 4,98 (s, 2H, CH_2) ; 7,82-7,90 (m, 1H, CH ar) ; 8,11-8,15 (m, 1H, CH ar) ; 8,37 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, CH ar) ; 8,49-8,54 (m, 1H, CH ar) ; 8,69-8,74 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,91 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, CH ar)

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 59,5 (OCH_3) ; 75,4 (CH_2) ; 120,4 (C) ; 122,9 (CH) ; 125,0 (CH) ; 125,6 (CH) ; 127,7 (CH) ; 130,3 (CH) ; 131,4 (CH) ; 135,6 (CH) ; 137,4 (C) ; 146,2 (C) ; 148,8 (C) ; 153,8 (C) ; 166,1 (C) ; 168,3 (C).

II. 2. 8. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique**2-(Méthoxyméthyl)-4-(4-méthoxyphényl)-6-nitroquinazoline **90****

Solide marron

Rdt = 87%

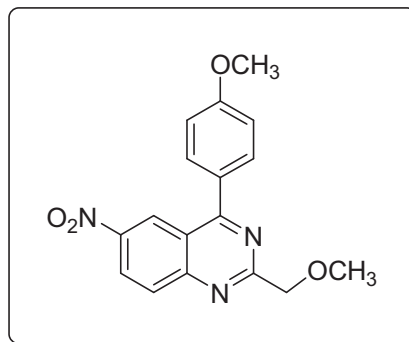
Masse molaire : 325,32 g/mol

F = 148 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₅N₃O₄

Calculée : C = 62,76 ; H = 4,65 ; N = 12,92

Trouvée : C = 62,39 ; H = 4,64 ; N = 13,01



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,66 (s, 3H, OCH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 4,96 (s, 2H, CH₂) ; 7,15 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 7,81 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 8,28 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 8,64 (dd, 1H, *J* = 3,4 Hz, *J* = 9,3 Hz, CH ar) ; 9,09 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 55,6 (OCH₃) ; 59,5 (OCH₃) ; 75,6 (CH₂) ; 114,7 (2CH) ; 120,7 (C) ; 124,3 (CH) ; 126,9 (CH) ; 128,2 (C) ; 130,8 (CH) ; 132,0 (2CH) ; 145,8 (C) ; 154,0 (C) ; 162,2 (C) ; 165,9 (C) ; 170,2 (C).

II. 2. 9. Réaction avec l'acide *m*-trifluorométhylphénylboronique**2-(Méthoxyméthyl)-6-nitro-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazoline **91****

Solide rose

Rdt = 83%

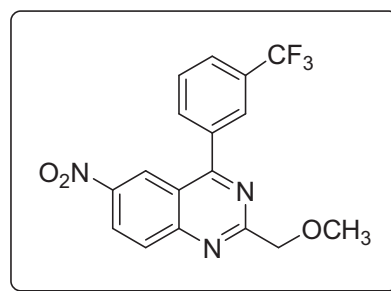
Masse molaire : 363,29 g/mol

F = 105 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₂F₃N₃O₃

Calculée : C = 56,20 ; H = 3,33 ; N = 11,57

Trouvée : C = 56,06 ; H = 3,39 ; N = 11,42



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 3,68 (s, 3H, OCH₃) ; 4,99 (s, 2H, CH₂) ; 7,75-7,83 (m, 1H, CH ar) ; 7,91-8,00 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,10 (bs, 1H, CH ar) ; 8,36 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz, CH ar) ; 8,70 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,4 Hz, CH ar) ; 8,94 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 59,5 (OCH_3) ; 75,5 (CH_2) ; 120,6 (C) ; 123,4 (CH) ; 126,9 (q, $J = 4,0$ Hz, CH) ; 127,5 (CH) ; 127,7 (q, $J = 4,0$ Hz, CH) ; 129,1 (q, $J = 266,7$ Hz, CF_3) ; 129,6 (CH) ; 131,3 (CH) ; 131,9 (q, $J = 76,8$ Hz, C- CF_3) ; 133,2 (CH) ; 136,5 (C) ; 146,1 (C) ; 153,8 (C) ; 166,0 (C) ; 169,3 (C).

II. 2. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique

2-(Méthoxyméthyl)-6-nitro-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)quinazoline **92**

Solide rose

Rdt = 80%

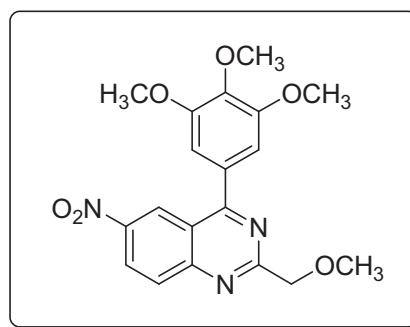
Masse molaire : 385,37 g/mol

F = 173 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculée : C = 59,22 ; H = 4,97 ; N = 10,90

Trouvée : C = 59,08 ; H = 5,04 ; N = 10,82



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 3,68 (s, 3H, OCH_3) ; 3,95 (s, 6H, 2 OCH_3) ; 3,98 (s, 3H, OCH_3) ; 4,98 (s, 2H, CH_2) ; 7,02 (s, 2H, CH ar) ; 8,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 8,67 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, CH ar) ; 9,16 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 56,5 (2 OCH_3) ; 59,5 (OCH_3) ; 61,1 (OCH_3) ; 75,5 (CH_2) ; 107,7 (2CH) ; 108,1 (C) ; 120,7 (C) ; 124,2 (CH) ; 127,2 (CH) ; 130,8 (C) ; 131,0 (CH) ; 132,1 (C) ; 145,9 (C) ; 153,8 (C) ; 153,9 (C) ; 165,9 (C) ; 170,5 (C).

II. 3. Procédure générale de la synthèse des 4-aryl- ou 4-hétéroaryl-2-(tosylméthyl)-quinazolines **93-102**

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,60 mmol) de 4-chloro-2-(tosylméthyl)quinazoline **38**, 0,017 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL du DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 1,9 équivalent d'acide aryl- ou hétéroarylboronique dans 2 mL d'éthanol et 0,19 g (3 équivalents) de Na_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par la suite sous micro-ondes avec une puissance de 300 W au reflux pendant 3

heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange dichlorométhane/éther de pétrole (4 / 1). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

II. 3. 1. Réaction avec l'acide phénylboronique

4-Phényl-2-(tosylméthyl)quinazoline **93**

Solide jaune

Rdt = 94%

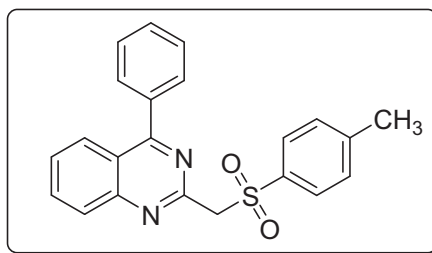
Masse molaire : 374,46 g/mol

F = 156 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $C_{22}H_{18}N_2O_2S$

Calculée : C = 70,57 ; H = 4,85 ; N = 7,48

Trouvée : C = 70,21 ; H = 4,76 ; N = 7,39



RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 4,96 (s, 2H, CH_2) ; 7,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, CH ar) ; 7,53 (bs, 5H, 5CH ar) ; 7,59-7,63 (m, 1H, CH ar) ; 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,89-7,96 (m, 1H, CH ar) ; 8,06-8,13 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) δ : 21,6 (CH_3) ; 66,1 (CH_2) ; 121,5 (C) ; 127,0 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,8 (3CH) ; 129,5 (2CH) ; 130,1 (2CH) ; 130,3 (CH) ; 134,1 (CH) ; 136,4 (C) ; 136,5 (C) ; 144,6 (C) ; 151,4 (C) ; 155,2 (C) ; 168,8 (C).

II. 3. 2. Réaction avec l'acide *p*-chlorophénylboronique

4-(4-Chlorophényl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **94**

Solide jaune

Rdt = 91%

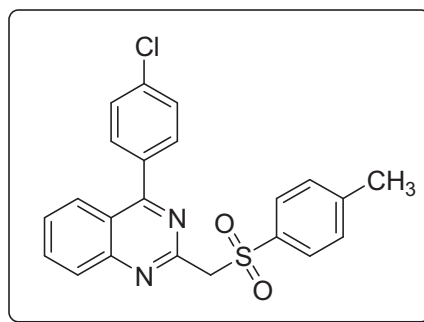
Masse molaire : 408,90 g/mol

F = 160 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $C_{22}H_{17}ClN_2O_2S$

Calculée : C = 64,62 ; H = 4,19 ; N = 6,85

Trouvée : C = 64,37 ; H = 4,46 ; N = 6,57



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 4,93 (s, 2H, CH_2) ; 7,25 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,50 (bs, 4H, 4CH ar) ; 7,60-7,70 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,89-7,96 (m, 1H, CH ar) ; 8,05-8,09 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,6 (CH_3) ; 66,0 (CH_2) ; 121,3 (C) ; 126,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,4 (2CH) ; 134,3 (CH) ; 134,9 (C) ; 136,4 (C) ; 136,8 (C) ; 144,7 (C) ; 151,4 (C) ; 155,2 (C) ; 167,5 (C).

II. 3. 3. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique

4-(4-Fluorophényl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **95**

Solide jaune

Rdt = 79%

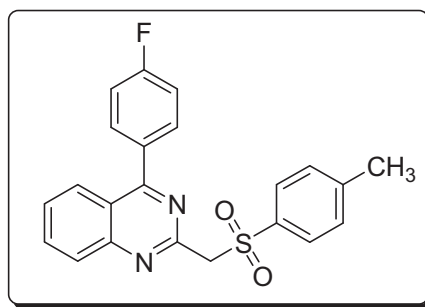
Masse molaire : 392,45 g/mol

F = 150 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$

Calculée : C = 67,33 ; H = 4,37 ; N = 7,14

Trouvée : C = 66,96 ; H = 4,48 ; N = 7,07



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 4,94 (s, 2H, CH_2) ; 7,17-7,28 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,55-7,65 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,67-7,71 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,89-7,97 (m, 1H, CH ar) ; 8,06-8,10 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,6 (CH_3) ; 65,8 (CH_2) ; 115,5 (d, $J = 22,4$ Hz, 2CH) ; 121,4 (C) ; 126,7 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,6 (2CH) ; 132,3 (d, $J = 9,1$ Hz, 2CH) ; 132,5 (d, $J = 4,1$ Hz, C) ; 134,4 (CH) ; 136,4 (C) ; 144,7 (C) ; 151,1 (C) ; 155,0 (C) ; 164,2 (d, $J = 251,5$ Hz, CF) ; 167,8 (C).

II. 3. 4. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique

4-*o*-Tolyl-2-(tosylméthyl)quinazoline **96**

Solide jaune

Rdt = 70%

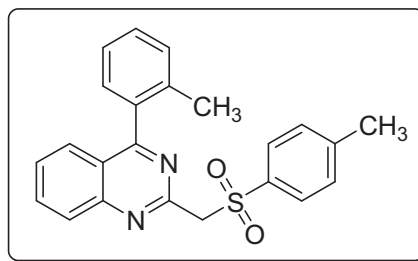
Masse molaire : 388,48 g/mol

F = 122 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₃H₂₀N₂O₂S

Calculée : C = 71,11 ; H = 5,19 ; N = 7,21

Trouvée : C = 70,88 ; H = 5,32 ; N = 6,95



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,03 (s, 3H, CH₃) ; 2,38 (s, 3H, CH₃) ; 4,94 (s, 2H, CH₂) ; 7,10-7,40 (m, 6H, 6CH ar) ; 7,50-7,70 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,87-7,92 (m, 1H, CH ar) ; 8,05 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 19,6 (CH₃) ; 21,5 (CH₃) ; 66,1 (CH₂) ; 122,4 (C) ; 125,5 (CH) ; 126,9 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 128,6 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,3 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,6 (CH) ; 134,1 (CH) ; 135,8 (C) ; 136,1 (C) ; 136,3 (C) ; 144,5 (C) ; 150,9 (C) ; 155,1 (C) ; 170,3 (C).

II. 3. 5. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique

4-(5-Méthylthiophène-2-yl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **97**

Solide jaune

Rdt = 78%

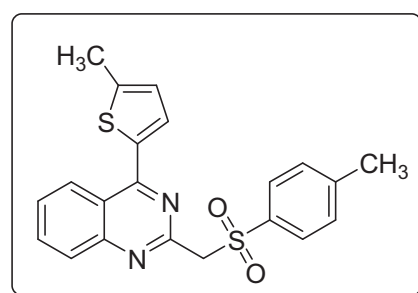
Masse molaire : 394,51 g/mol

F = 135 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₁H₁₈N₂O₂S₂

Calculée : C = 63,93 ; H = 4,60 ; N = 7,10

Trouvée : C = 63,58 ; H = 4,60 ; N = 6,97



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,55 (s, 3H, CH_3) ; 4,85 (s, 2H, CH_2) ; 6,86 (m, 1H, CH ar) ; 7,20-7,26 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,53-7,67 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,81-7,89 (m, 1H, CH ar) ; 7,97 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, CH ar) ; 8,42 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 15,5 (CH_3) ; 21,5 (CH_3) ; 65,9 (CH_2) ; 120,1 (C) ; 125,9 (CH) ; 126,8 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 132,2 (CH) ; 133,7 (CH) ; 136,1 (C) ; 137,9 (C) ; 144,4 (C) ; 146,6 (C) ; 151,7 (C) ; 154,9 (C) ; 160,5 (C).

II. 3. 6. Réaction avec l'acide furan-2-ylboronique

4-(Furan-2-yl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **98**

Solide jaune

Rdt = 91%

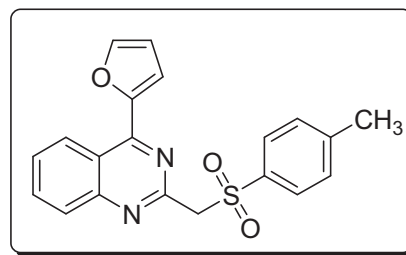
Masse molaire : 364,42 g/mol

F = 149 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calculée : C = 65,92 ; H = 4,43 ; N = 7,69

Trouvée : C = 65,59 ; H = 4,58 ; N = 7,42



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 4,87 (s, 2H, CH_2) ; 6,59-6,61 (m, 1H, CH ar) ; 7,15 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CH ar) ; 7,24 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2CH ar) ; 7,61-7,97 (m, 6H, 6CH ar) ; 8,88 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 66,0 (CH_2) ; 112,3 (CH) ; 116,8 (CH) ; 119,3 (C) ; 126,6 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,8 (4CH) ; 129,4 (2CH) ; 133,9 (CH) ; 136,3 (C) ; 144,4 (C) ; 146,2 (C) ; 152,2 (C) ; 153,2 (C) ; 155,2 (C).

II. 3. 7. Réaction avec l'acide *m*-nitrophénylboronique**4-(3-Nitrophényl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **99****

Solide jaune

Rdt = 72%

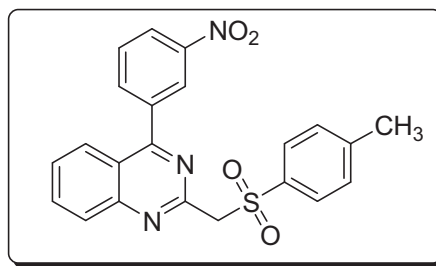
Masse molaire : 419,45 g/mol

F = 132 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₂H₁₇N₃O₄S

Calculée : C = 63,00 ; H = 4,09 ; N = 10,02

Trouvée : C = 62,68 ; H = 4,32 ; N = 9,59



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 4,95 (s, 2H, CH₂) ; 7,28 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH ar) ; 7,65-7,76 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,92-8,02 (m, 3H, 3CH ar) ; 8,12 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, CH ar) ; 8,37-8,41 (m, 2H, 2CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,6 (CH₃) ; 66,1 (CH₂) ; 121,1 (C) ; 124,8 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,9 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,1 (CH) ; 129,4 (CH) ; 129,6 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 134,6 (CH) ; 136,0 (CH) ; 136,3 (C) ; 138,2 (C) ; 145,1 (C) ; 148,4 (C) ; 151,8 (C) ; 155,4 (C) ; 165,9 (C).

II. 3. 8. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique**4-(4-Méthoxyphényl)-2-(tosylméthyl)quinazoline **100****

Solide jaune

Rdt = 67%

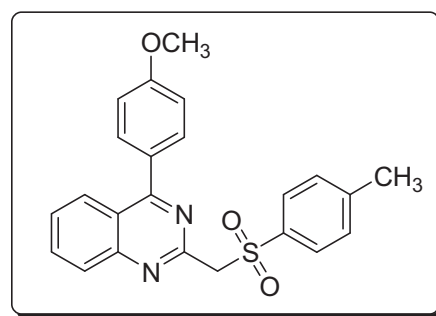
Masse molaire : 404,48 g/mol

F = 171 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₃H₂₀N₂O₃S

Calculée : C = 68,30 ; H = 4,98 ; N = 6,93

Trouvée : C = 67,96 ; H = 4,92 ; N = 6,79



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 3,89 (s, 3H, OCH₃) ; 4,92 (s, 2H, CH₂) ; 7,01 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, 2CH ar) ; 7,24 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2CH ar) ; 7,52 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz,

2CH ar ; 7,56-7,60 (m, 1H, CH ar) ; 7,66 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,84-7,92 (m, 1H, CH ar) ; 8,02 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, CH ar) ; 8,13 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 55,4 (OCH_3) ; 66,1 (CH_2) ; 113,9 (2CH) ; 121,4 (C) ; 126,9 (CH) ; 127,9 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (C) ; 129,4 (2CH) ; 131,8 (2CH) ; 133,8 (CH) ; 136,4 (C) ; 144,5 (C) ; 151,6 (C) ; 155,1 (C) ; 161,4 (C) ; 168,0 (C).

II. 3. 9. Réaction avec l'acide *m*-trifluorométhylphénylboronique

2-(Tosylméthyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazoline **101**

Solide jaune

Rdt = 74%

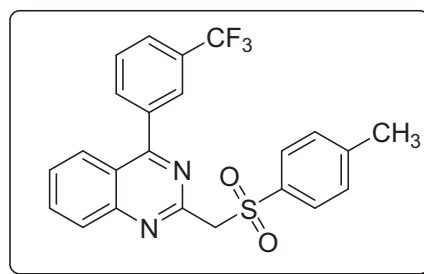
Masse molaire : 442,45 g/mol

F = 105 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Calculée : C = 62,44 ; H = 3,87 ; N = 6,33

Trouvée : C = 61,99 ; H = 4,11 ; N = 6,18



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 4,96 (s, 2H, CH_2) ; 7,26 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, CH ar) ; 7,67-7,83 (m, 7H, 7CH ar) ; 7,92-8,03 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,5 (CH_3) ; 66,0 (CH_2) ; 121,3 (C) ; 123,8 (q, $J = 280,9$ Hz, CF_3) ; 126,2 (CH) ; 126,6 (q, $J = 3,8$ Hz, CH) ; 126,8 (q, $J = 3,8$ Hz, CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,2 (q, $J = 33,9$ Hz, C- CF_3) ; 133,4 (CH) ; 134,4 (CH) ; 136,3 (C) ; 137,3 (C) ; 144,9 (C) ; 151,6 (C) ; 155,3 (C) ; 167,1 (C).

II. 3. 10. Réaction avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique**2-(Tosylméthyl)-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)quinazoline **102****

Huile jaune

Rdt = 70%

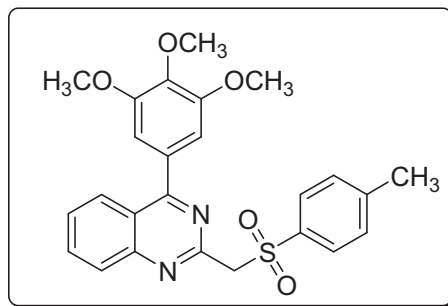
Masse molaire : 464,53 g/mol

F = 148 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₄N₂O₅S

Calculée : C = 64,64 ; H = 5,21 ; N = 6,03

Trouvée : C = 64,41 ; H = 5,36 ; N = 6,11



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 3,90 (s, 6H, 2OCH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 4,95 (s, 2H, CH₂) ; 6,88 (s, 2H, 2CH ar) ; 7,24-7,28 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,61-7,73 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,89-7,96 (m, 1H, CH ar) ; 8,05 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar) ; 8,18 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,6 (CH₃) ; 56,5 (2OCH₃) ; 61,0 (OCH₃) ; 66,0 (CH₂) ; 107,8 (2CH) ; 121,5 (C) ; 126,9 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,8 (C) ; 134,1 (CH) ; 136,6 (C) ; 140,2 (C) ; 144,6 (C) ; 151,4 (C) ; 153,4 (2C) ; 155,1 (C) ; 168,6 (C).

II. 4. Réaction de Suzuki-Miyaura par chauffage classique

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,76 mmol) de 4-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **35**, 0,022 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL de DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 1,9 équivalent (1,44 mmol) d'acide phénylboronique dans 2 mL d'éthanol et 0,24 g (3 équivalents, 2,28 mmol) de Na₂CO₃ sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 72 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange dichlorométhane/éther de pétrole (4 / 1). La 2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-phénylquinazoline **73** est obtenu avec un rendement de 55% (0,13 g).

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 4

Réaction de double couplage régiosélective de Suzuki-Miyaura

I. Synthèse de la 2-chloro-*N*-(5-chloro-2-cyanophényl)acétamide¹ 103

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 5 g (32,7 mmol ; 1 équivalent) de 2-amino-4-chlorobenzonitrile, 7,9 mL (98,3 mmol ; 3 équivalents) de pyridine. Le ballon est refroidi dans un bain de glace, puis est ajouté goutte à goutte le mélange de DMF (48 mL) et de chlorure de chloroacétyle (4,4 mL, 55,6 mmol, 1,7 équivalent) à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est placé dans le réacteur micro-ondes, irradié avec une puissance de 300 W pendant une durée de 4 minutes à une température de 40 °C. Après refroidissement, l'ajout d'eau conduit à la formation d'un précipité marron qui est alors filtré sous vide. Le filtrat quant à lui, est extrait au toluène, séché sur sulfate de sodium anhydre puis évaporé. Le 2-chloro-*N*-(5-chloro-2-cyanophényl)acétamide est obtenu avec un rendement de 95% (7,13 g).

2-Chloro-*N*-(5-chloro-2-cyanophényl)acétamide 103

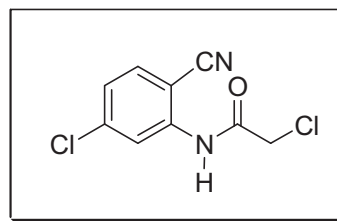
Solide marron

Rdt = 95%

Masse molaire : 229,06 g/mol

F = 160 °C (isopropanol)

Formule brute : C₉H₆Cl₂N₂O



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 4,26 (s, 2H, CH₂) ; 7,23 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,5 Hz, CH ar) ; 7,55 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, CH ar) ; 8,51 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, CH ar) ; 8,90 (bs, 1H, NH).

¹ Eichenberger, T.; Ruch, T. *Eur. Pat. Appl.* EP 763538, **1997** (*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 294570).

II. Synthèse de la 7-chloro-2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one² **104**

Dans un ballon bicol de 500 mL, sont solubilisés 6 g (26,2 mmol) de 2-chloro-*N*-(5-chloro-2-cyanophényl)acétamide, 4,9 g (52,4 mmol ; 2 équivalents) d'UHP et 0,7 g (5,2 mmol ; 0,2 équivalent) de K₂CO₃ dans 160 mL d'un mélange eau/acétone (1 / 1). La solution est ensuite chauffée à 70 °C sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 500 W pendant 1,5 heure. Après refroidissement, l'ajout d'eau conduit à la formation d'un précipité jaune qui est alors filtré sous vide. Le filtrat quant à lui, est extrait au chloroforme, séché sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporé. La 7-chloro-2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one est obtenue avec un rendement de 71% (4,26 g).

7-Chloro-2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one **104**

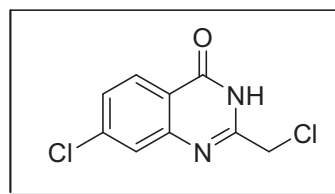
Solide jaune

Rdt = 71%

Masse molaire : 229,06 g/mol

F = 237 °C (isopropanol)

Formule brute : C₉H₆Cl₂N₂O



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 4,54 (s, 2H, CH₂) ; 7,55 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 9,1 Hz, CH ar) ; 7,74 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, CH ar) ; 8,11 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 43,2 (CH₂) ; 120,3 (C) ; 126,6 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,1 (CH) ; 139,4 (C) ; 149,5 (C) ; 154,1 (C) ; 161,0 (C).

III. Synthèse de la 7-chloro-2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **105**

Dans un ballon de 250 ml plongé dans un bain de glace, 3 g (13,1 mmol) de 7-chloro-2-(chlorométhyl)quinazolin-4(3H)-one **104** et 40 mL d'acide sulfurique concentré sont introduits. 3,26 mL (78,6 mmol, 6 équivalents) d'acide nitrique fumant est ensuite additionné goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 4 heures. De

² Tworowski, D.; Matsievitch, R. *PCT Int. Appl.* WO 2007110868, **2007** (*Chem. Abstr.* **2007**, 147, 427370).

l'eau est ensuite ajoutée à 0 °C, jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché dans un dessiccateur. La recristallisation dans l'isopropanol, conduit à la molécule **105** avec un rendement de 74% (2,66 g).

7-Chloro-2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **105**

Solide jaune

Rdt = 74%

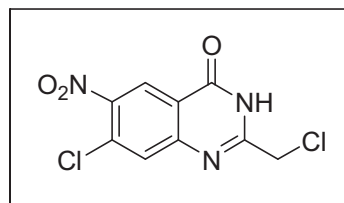
Masse molaire : 274,06 g/mol

F = 241 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₉H₅Cl₂N₃O₃

Calculée : C = 39,44 ; H = 1,84 ; N = 15,33

Trouvée : C = 39,24 ; H = 1,85 ; N = 15,26



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 4,59 (s, 2H, CH₂) ; 8,07 (s, 1H, CH ar) ; 8,69 (s, 1H, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 43,0 (CH₂) ; 120,7 (C) ; 124,4 (CH) ; 130,2 (CH) ; 130,9 (C) ; 145,3 (C) ; 151,2 (C) ; 157,0 (C) ; 160,3 (C).

IV. Synthèse de la 7-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **106**

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 1 g (3,65 mmol) de 7-chloro-2-(chlorométhyl)-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **105**, 1,37 g (14,6 mmol, 4 équivalents) de sel de lithium du 2-nitropropane et 40 mL de méthanol. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W, en chauffant à 70 °C pendant 2 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle puis la solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'isopropanol pour donner la molécule **106** avec un rendement de 76% (0,78 g).

7-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one 106

Solide jaune

Rdt = 76%

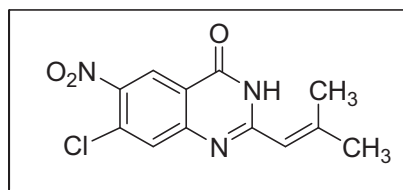
Masse molaire : 279,68 g/mol

F = 267 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₂H₁₀ClN₃O₃

Calculée : C = 51,53 ; H = 3,60 ; N = 15,02

Trouvée : C = 51,54 ; H = 3,64 ; N = 14,92



RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-d₆) δ : 1,98 (s, 3H, CH₃) ; 2,34 (s, 3H, CH₃) ; 6,06 (s, 1H, CH) ; 7,88 (s, 1H, CH ar) ; 8,61 (s, 1H, CH ar).

Dans ces conditions, le N-H n'apparaît pas.

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-d₆) δ : 21,2 (CH₃) ; 28,3 (CH₃) ; 116,9 (CH) ; 119,6 (C) ; 124,5 (CH) ; 129,8 (CH) ; 130,7 (C) ; 143,9 (C) ; 152,2 (C) ; 155,1 (C) ; 155,9 (C) ; 160,6 (C).

V. Synthèse de la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 107

Dans un ballon bicol de 250 mL, sont introduits 0,5 g (1,79 mmol) de 7-chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **106**, 0,33 mL (3,58 mmol, 2 équivalents) de POCl₃, 0,86 mL (5,37 mmol, 3 équivalents) de diéthylaniline et 40 mL de toluène. Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 500 W à une température de 110 °C pendant 2 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec l'éluant approprié [dichlorométhane/éther de pétrole (1 / 2)] fournissant la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107** avec un rendement de 87% (0,46 g).

4,7-Dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 107

Solide marron

Rdt = 87%

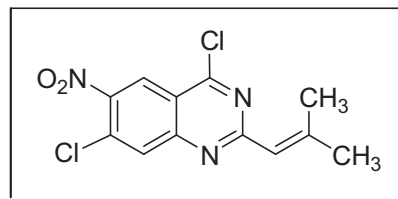
Masse molaire : 298,12 g/mol

F = 105 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₂H₉Cl₂N₃O₂

Calculée : C = 48,34 ; H = 3,04 ; N = 14,09

Trouvée : C = 48,42 ; H = 3,16 ; N = 13,83



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,42 (s, 3H, CH₃) ; 6,52 (s, 1H, CH) ; 8,10 (s, 1H, CH ar) ; 8,69 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,1 (CH₃) ; 28,8 (CH₃) ; 119,1 (C) ; 123,4 (CH) ; 123,8 (CH) ; 131,3 (CH) ; 132,3 (C) ; 146,0 (C) ; 152,2 (C) ; 155,0 (C) ; 162,3 (C) ; 164,3(C).

VI. Procédure générale du double couplage de Suzuki-Miyaura

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,67 mmol) de 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107**, 0,019 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL de DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 4 équivalents d'acide arylboronique dans 2 mL d'éthanol et 0,28 g (4 équivalents) de Na₂CO₃ sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par la suite sous micro-ondes avec une puissance de 300 W à 80 °C pendant 3 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (95 / 5). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

VI. 1. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique**4,7-Bis(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 108**

Solide jaune

Rdt = 70%

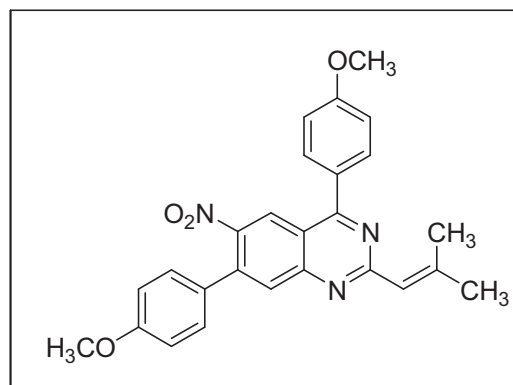
Masse molaire : 441,48 g/mol

F = 175 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₆H₂₃N₃O₄

Calculée : C = 70,73 ; H = 5,25 ; N = 9,52

Trouvée : C = 70,23 ; H = 5,35 ; N = 9,48



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 3,87 (s, 3H, OCH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 6,72 (s, 1H, CH) ; 7,00 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 7,14 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 7,37 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 7,84 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 8,07 (s, 1H, CH ar) ; 8,58 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 55,4 (OCH₃) ; 55,6 (OCH₃) ; 114,5 (2CH) ; 114,6 (2CH) ; 116,1 (C) ; 118,2 (C) ; 124,1 (CH) ; 124,8 (CH) ; 128,7 (C) ; 128,8 (C) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (CH) ; 131,8 (2CH) ; 140,1 (C) ; 147,5 (C) ; 152,4 (C) ; 160,2 (C) ; 161,9 (C) ; 164,0 (C) ; 168,4 (C).

VI. 2. Réaction avec l'acide *p*-chlorophénylboronique**4,7-Bis(4-chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 109**

Solide jaune

Rdt = 67%

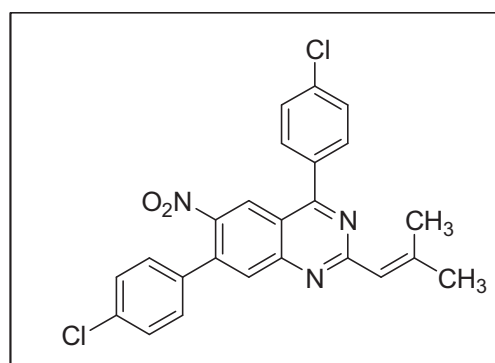
Masse molaire : 450,32 g/mol

F = 233 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₄H₁₇Cl₂N₃O₂

Calculée : C = 64,01 ; H = 3,81 ; N = 9,33

Trouvée : C = 63,57 ; H = 3,80 ; N = 9,17



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,46 (s, 3H, CH_3) ; 6,72 (s, 1H, CH) ; 7,35 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,47 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,62 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 8,08 (s, 1H, CH ar) ; 8,56 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,2 (CH_3) ; 28,8 (CH_3) ; 118,3 (C) ; 123,9 (CH) ; 124,0 (CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (3CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,3 (2CH) ; 134,4 (C) ; 134,7 (C) ; 135,4 (C) ; 137,7 (C) ; 140,0 (C) ; 147,2 (C) ; 151,5 (C) ; 153,7 (C) ; 163,7 (C) ; 168,4 (C).

VI. 3. Réaction avec l'acide phénylboronique

2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4,7-diphénylquinazoline **110**

Solide jaune

Rdt = 85%

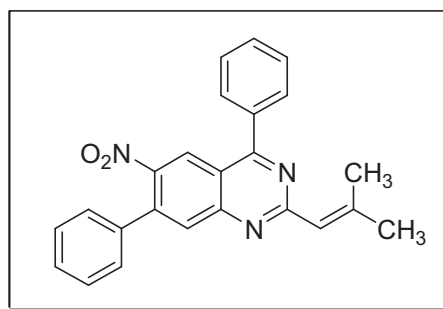
Masse molaire : 381,43 g/mol

F = 176 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 75,57 ; H = 5,02 ; N = 11,02

Trouvée : C = 75,36 ; H = 5,02 ; N = 10,95



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,46 (s, 3H, CH_3) ; 6,71 (s, 1H, CH) ; 7,41-7,51 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,61-7,65 (m, 3H, 3CH ar) ; 7,81-7,86 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,08 (s, 1H, CH ar) ; 8,58 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 118,5 (C) ; 124,1 (CH) ; 124,7 (CH) ; 127,8 (2CH) ; 128,9 (3CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,0 (2CH) ; 130,8 (CH) ; 131,7 (CH) ; 136,3 (C) ; 136,5 (C) ; 140,7 (C) ; 147,4 (C) ; 151,7 (C) ; 152,2 (C) ; 164,1 (C) ; 169,2 (C).

VI. 4. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique**4,7-Bis(4-fluorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **111****

Solide jaune

Rdt = 71%

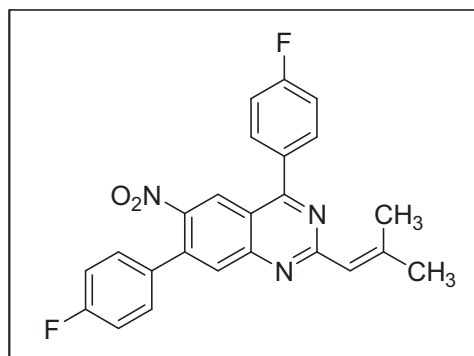
Masse molaire : 417,41 g/mol

F = 193 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₄H₁₇F₂N₃O₂

Calculée : C = 69,06 ; H = 4,11 ; N = 10,07

Trouvée : C = 68,89 ; H = 4,33 ; N = 9,90



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,11 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,14-7,22 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,29-7,44 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,82-7,89 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,06 (s, 1H, CH ar) ; 8,55 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,6 (CH₃) ; 116,1 (d, *J* = 21,9 Hz, 2CH) ; 116,4 (d, *J* = 21,9 Hz, 2CH) ; 118,3 (C) ; 123,9 (CH) ; 124,5 (CH) ; 129,7 (d, *J* = 8,4 Hz, 2CH) ; 131,8 (CH) ; 132,1 (d, *J* = 8,8 Hz, 2CH) ; 132,4 (d, *J* = 3,3 Hz, C) ; 132,5 (d, *J* = 3,7 Hz, C) ; 139,8 (C) ; 147,2 (C) ; 152,1 (C) ; 152,2 (C) ; 163,2 (d, *J* = 249,0 Hz, CF) ; 164,1 (C) ; 164,4 (d, *J* = 252,1 Hz, CF) ; 168,0 (C).

VI. 5. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique**2-(2-Méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4,7-di-*o*-tolylquinazoline **112****

Solide jaune

Rdt = 65%

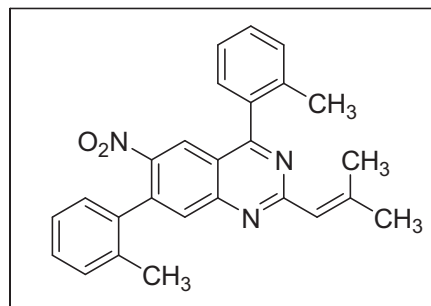
Masse molaire : 409,48 g/mol

F = 161 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₆H₂₃N₃O₂

Calculée : C = 76,26 ; H = 5,66 ; N = 10,26

Trouvée : C = 75,88 ; H = 5,74 ; N = 10,12



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,08 (m, 3H, CH_3) ; 2,18 (s, 3H, CH_3) ; 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 2,44 (m, 3H, CH_3) ; 6,70-6,72 (m, 1H, CH) ; 7,16-7,24 (m, 1H, CH ar) ; 7,28-7,33 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,35-7,53 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,97 (s, 1H, CH ar) ; 8,25 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,0 (CH_3) ; 20,1 (CH_3) ; 20,9 (CH_3) ; 28,6 (CH_3) ; 119,7 (C) ; 123,9 (CH) ; 124,7 (CH) ; 125,9 (CH) ; 126,1 (CH) ; 128,3 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,6 (CH) ; 130,0 (CH) ; 130,2 (CH) ; 131,2 (CH) ; 132,1 (CH) ; 135,4 (C) ; 135,5 (C) ; 136,2 (C) ; 136,5 (C) ; 141,1 (C) ; 147,3 (C) ; 151,7 (C) ; 152,1 (C) ; 164,2 (C) ; 170,9 (C).

VII. Procédure générale du monocouplage régiosélectif de Suzuki-Miyaura

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits 0,2 g (0,67 mmol) de 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **107**, 0,019 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 20 mL du DME. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, l'acide aryl- ou hétéroarylboronique (de 1,2 à 2 équivalents selon l'acide aryl- ou hétéroarylboronique utilisé) dans 2 mL d'éthanol et 0,21 g (3 équivalents, 2,01 mmol) de Na_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par la suite au micro-ondes avec une puissance de 300 W à 80 °C pendant 3 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (95 / 5). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

VII. 1. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique

7-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **113**

Solide jaune

Rdt = 68%

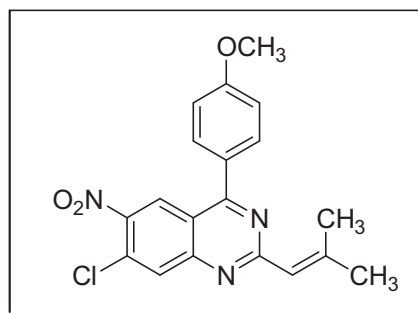
Masse molaire : 369,80 g/mol

F = 180 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 61,71 ; H = 4,36 ; N = 11,36

Trouvée : C = 61,49 ; H = 4,39 ; N = 11,26



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,93 (s, 3H, OCH_3) ; 6,66 (s, 1H, CH) ; 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2CH ar) ; 7,77 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2CH ar) ; 8,14 (s, 1H, CH ar) ; 8,65 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,0 (CH_3) ; 28,6 (CH_3) ; 55,6 (OCH_3) ; 114,7 (2CH) ; 117,8 (C) ; 124,5 (CH) ; 125,7 (CH) ; 128,3 (C) ; 130,9 (C) ; 131,2 (CH) ; 131,8 (2CH) ; 145,2 (C) ; 152,6 (C) ; 162,1 (2C) ; 164,5 (C) ; 168,6 (C).

VII. 2. Réaction avec l'acide *p*-chlorophénylboronique

7-Chloro-4-(4-chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **114**

Solide jaune

Rdt = 63%

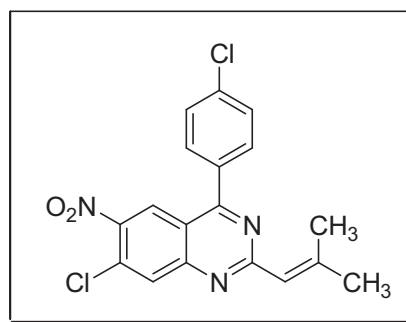
Masse molaire : 374,22 g/mol

F = 199 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 57,77 ; H = 3,50 ; N = 11,23

Trouvée : C = 57,54 ; H = 3,56 ; N = 11,08



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,69 (s, 1H, CH) ; 7,60 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2CH ar) ; 7,74 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2CH ar) ; 8,22 (s, 1H, CH ar) ; 8,54 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,2 (CH_3) ; 28,8 (CH_3) ; 117,7 (C) ; 124,1 (CH) ; 125,0 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,2 (3CH) ; 131,4 (C) ; 134,2 (C) ; 137,7 (C) ; 145,5 (C) ; 152,1 (C) ; 153,9 (C) ; 164,4 (C) ; 168,2 (C).

VII. 3. Réaction avec l'acide 5-méthylthiophène-2-ylboronique

7-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-4-(5-méthylthiophène-2-yl)-6-nitroquinazoline **115**

Solide jaune

Rdt = 72%

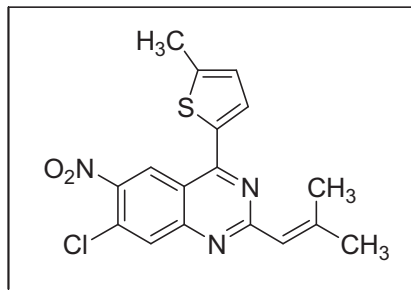
Masse molaire : 359,83 g/mol

F = 172 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₇H₁₄ClN₃O₂S

Calculée : C = 56,74 ; H = 3,92 ; N = 11,68

Trouvée : C = 56,64 ; H = 4,01 ; N = 11,48



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 2,62 (s, 3H, CH₃) ; 6,57 (s, 1H, CH) ; 6,97 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz, CH ar) ; 7,67 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz, CH ar) ; 8,08 (s, 1H, CH ar) ; 8,99 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 15,8 (CH₃) ; 21,1 (CH₃) ; 28,7 (CH₃) ; 116,5 (C) ; 124,2 (CH) ; 124,9 (CH) ; 127,7 (CH) ; 131,0 (C) ; 131,3 (CH) ; 132,8 (CH) ; 137,9 (C) ; 145,2 (C) ; 148,2 (C) ; 152,8 (C) ; 152,9 (C) ; 160,9 (C) ; 164,3 (C).

VII. 4. Réaction avec l'acide *m*-nitrophénylboronique

7-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-(3-nitrophényl)quinazoline **116**

Solide marron

Rdt = 55%

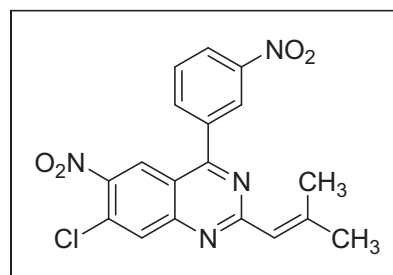
Masse molaire : 384,77 g/mol

F = 197 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₁₈H₁₃ClN₄O₄

Calculée : C = 56,19 ; H = 3,41 ; N = 14,56

Trouvée : C = 56,16 ; H = 3,47 ; N = 14,35



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,79-7,87 (m, 1H, CH ar) ; 8,09 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, CH ar) ; 8,24 (s, 1H, CH ar) ; 8,47-8,52 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,68 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,2 (CH_3) ; 28,8 (CH_3) ; 117,5 (C) ; 124,1 (CH) ; 124,2 (CH) ; 124,8 (CH) ; 125,5 (CH) ; 130,2 (CH) ; 131,6 (C) ; 131,7 (CH) ; 135,4 (CH) ; 137,6 (C) ; 145,7 (C) ; 148,8 (C) ; 152,5 (C) ; 154,1 (C) ; 164,6 (C) ; 166,7 (C).

VII. 5. Réaction avec l'acide *m*-(trifluorométhyl)phénylboronique

7-Chloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]quinazoline **117**

Solide marron

Rdt = 48%

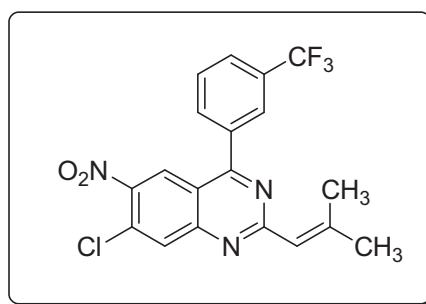
Masse molaire : 407,77 g/mol

F = 151 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 55,96 ; H = 3,21 ; N = 10,30

Trouvée : C = 55,85 ; H = 3,22 ; N = 10,14



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,66 (s, 1H, CH) ; 7,72-7,79 (m, 1H, CH ar) ; 7,88-7,95 (m, 2H, 2CH ar) ; 8,07 (s, 1H, CH ar) ; 8,18 (s, 1H, CH ar) ; 8,48 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,0 (CH_3) ; 28,6 (CH_3) ; 117,7 (C) ; 123,6 (q, $J = 272,6$ Hz, CF_3) ; 124,4 (CH) ; 124,6 (CH) ; 126,7 (q, $J = 3,7$ Hz, CH) ; 127,5 (q, $J = 3,7$ Hz, CH) ; 129,6 (CH) ; 131,3 (C) ; 131,8 (CH) ; 131,9 (q, $J = 32,9$ Hz, C) ; 132,9 (CH) ; 136,8 (C) ; 145,6 (C) ; 152,7 (C) ; 153,2 (C) ; 164,7 (C) ; 167,6 (C).

VIII. Procédure générale du couplage de la position 7

Dans un bicol de 100 mL, sont introduits soit 0,2 g (0,54 mmol) de 7-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **113** soit 0,2 g (0,53 mmol) de 7-chloro-4-(4-chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **114**, 0,016 g (2,5 mol%) du palladium de tétrakis(triphénylphosphine) et 30 mL de DMF. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure sous azote. Par la suite, 2 équivalents d'acide arylboronique dans 2 mL d'éthanol et 3 équivalents (1,62 mmol) de Na_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié sous micro-ondes avec une puissance de 300 W à 150 °C

pendant 3 heures. Après l'ajout de l'eau, la solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (9 / 1). Le produit issu du couplage est recristallisé dans le propan-2-ol.

VIII. 1. Réaction avec l'acide *p*-chlorophénylboronique

7-(4-Chlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **118**

Solide jaune

Rdt = 55%

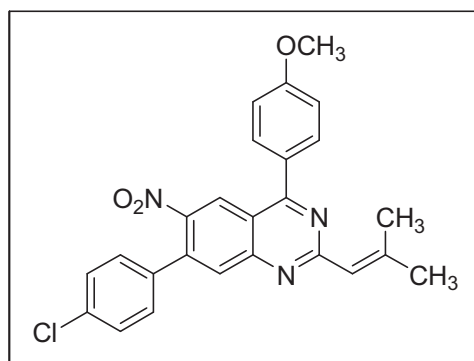
Masse molaire : 445,90 g/mol

F = 186 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₀ClN₃O₃

Calculée : C = 67,34 ; H = 4,52 ; N = 9,42

Trouvée : C = 67,54 ; H = 4,67 ; N = 9,34



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,10 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 6,69 (s, 1H, CH) ; 7,14 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2CH ar) ; 7,36 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2CH ar) ; 7,46 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2CH ar) ; 7,83 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2CH ar) ; 8,01 (s, 1H, CH ar) ; 8,66 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,0 (CH₃) ; 28,6 (CH₃) ; 55,6 (OCH₃) ; 114,7 (3CH) ; 118,5 (C) ; 124,7 (CH) ; 128,6 (C) ; 129,2 (4CH) ; 131,6 (C) ; 131,9 (3CH) ; 135,1 (C) ; 139,4 (C) ; 146,8 (C) ; 151,9 (C) ; 152,4 (C) ; 162,1 (C) ; 164,1 (C) ; 168,6 (C).

VIII. 2. Réaction avec l'acide phénylboronique**4-(4-Méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-7-phénylquinazoline 119**

Solide jaune

Rdt = 64%

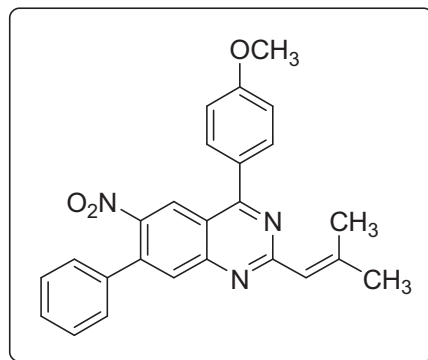
Masse molaire : 411,45 g/mol

F = 165 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₁N₃O₃

Calculée : C = 72,98 ; H = 5,14 ; N = 10,21

Trouvée : C = 72,70 ; H = 5,17 ; N = 10,06



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 3,93 (s, 3H, OCH₃) ; 6,67 (s, 1H, CH) ; 7,13 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 7,41-7,49 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,83 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2CH ar) ; 8,02 (s, 1H, CH ar) ; 8,63 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 55,6 (OCH₃) ; 114,6 (2CH) ; 118,4 (C) ; 124,3 (CH) ; 124,9 (CH) ; 127,8 (2CH) ; 128,7 (C) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (2CH) ; 131,7 (CH) ; 131,8 (2CH) ; 136,7 (C) ; 140,5 (C) ; 147,2 (C) ; 151,1 (C) ; 152,5 (C) ; 161,9 (C) ; 164,1 (C) ; 168,4 (C).

VIII. 3. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique**7-(4-Fluorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline 120**

Solide jaune

Rdt = 43%

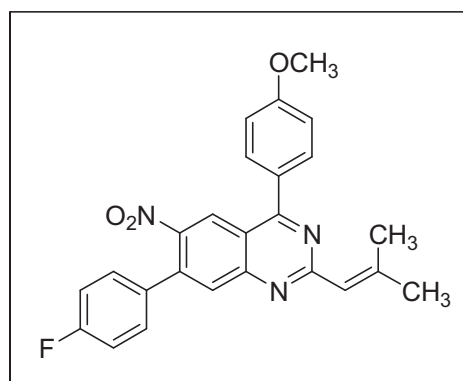
Masse molaire : 429,44 g/mol

F = 180 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₀FN₃O₃

Calculée : C = 69,92 ; H = 4,69 ; N = 9,78

Trouvée : C = 68,63 ; H = 4,89 ; N = 9,74



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,46 (s, 3H, CH_3) ; 3,94 (s, 3H, OCH_3) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,12-7,22 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,37-7,44 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2CH ar) ; 8,03 (s, 1H, CH ar) ; 8,64 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3) ; 28,7 (CH_3) ; 55,6 (OCH_3) ; 114,7 (3CH) ; 116,1 (d, $J = 21,2$ Hz, 2CH) ; 118,3 (C) ; 124,0 (C) ; 124,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 129,7 (d, $J = 9,8$ Hz, 2CH) ; 130,9 (C) ; 131,9 (2CH) ; 132,4 (d, $J = 3,7$ Hz, C) ; 139,8 (C) ; 147,2 (C) ; 151,5 (C) ; 162,2 (C) ; 163,2 (d, $J = 249,2$ Hz, CF) ; 163,6 (C) ; 168,9 (C).

HRMS m/z calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$: 429,1489. Trouvé : 429,1561

VIII. 4. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique

4-(4-Méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-7-*o*-tolylquinazoline **121**

Solide jaune

Rdt = 50%

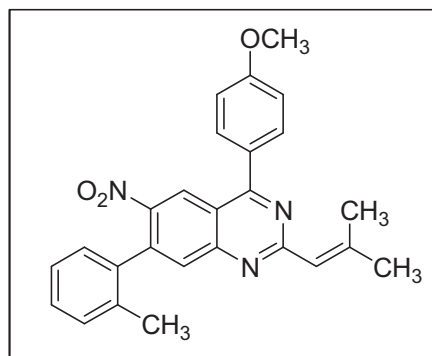
Masse molaire : 425,48 g/mol

F = 191 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

Calculée : C = 73,39 ; H = 5,45 ; N = 9,88

Trouvée : C = 72,87 ; H = 5,64 ; N = 9,65



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,09 (s, 3H, CH_3) ; 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,93 (s, 3H, OCH_3) ; 6,67 (s, 1H, CH) ; 7,13 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2CH ar) ; 7,28-7,35 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2CH ar) ; 8,02 (s, 1H, CH ar) ; 8,60 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,8 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 55,6 (OCH_3) ; 114,6 (2CH) ; 118,3 (C) ; 124,2 (CH) ; 124,9 (CH) ; 127,7 (2CH) ; 128,9 (C) ; 129,7 (2CH) ; 131,6 (CH) ; 131,8 (2CH) ; 133,7 (C) ; 138,9 (C) ; 140,5 (C) ; 147,4 (C) ; 150,8 (C) ; 152,6 (C) ; 161,9 (C) ; 164,1 (C) ; 168,3 (C).

VIII. 5. Réaction avec l'acide *m*-(trifluorométhyl)phénylboronique4-(4-Méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-7-[3-(trifluorométhyl)phényl] quinazoline **122**

Solide jaune

Rdt = 57%

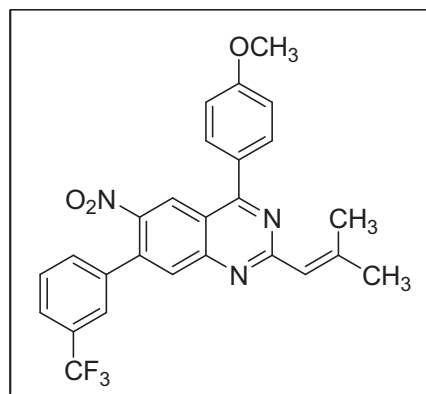
Masse molaire : 479,45 g/mol

F = 116 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₆H₂₀F₃N₃O₃

Calculée : C = 65,13 ; H = 4,20 ; N = 8,76

Trouvée : C = 65,00 ; H = 4,12 ; N = 8,52



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,08 (m, 3H, CH₃) ; 2,46 (m, 3H, CH₃) ; 3,93 (s, 3H, OCH₃) ; 6,66-6,67 (m, 1H, CH) ; 7,13 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 7,55-7,64 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,67-7,73 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,84 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2CH ar) ; 7,99 (s, 1H, CH ar) ; 8,73 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 20,9 (CH₃) ; 28,5 (CH₃) ; 55,5 (OCH₃) ; 114,6 (2CH) ; 118,6 (C) ; 123,8 (q, *J* = 270,1 Hz, CF₃) ; 124,7 (q, *J* = 4,7 Hz, CH) ; 124,8 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,4 (q, *J* = 4,7 Hz, CH) ; 128,6 (CH) ; 129,2 (CH) ; 131,1 (C) ; 131,3 (q, *J* = 32,6 Hz, C-CF₃) ; 131,8 (2CH) ; 132,1 (CH) ; 137,7 (C) ; 139,0 (C) ; 146,3 (C) ; 151,6 (C) ; 152,7 (C) ; 162,0 (C) ; 164,4 (C) ; 168,5 (C).

VIII. 6. Réaction avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique4-(4-Chlorophényl)-7-(4-méthoxyphényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **123**

Solide jaune

Rdt = 54%

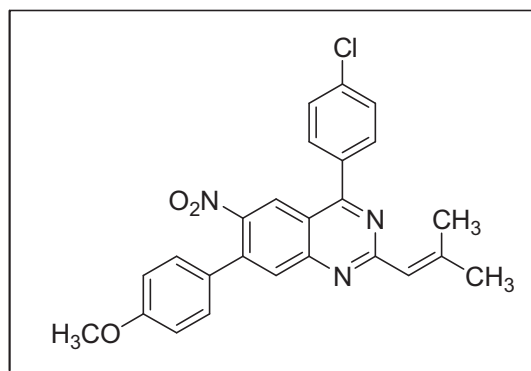
Masse molaire : 445,90 g/mol

F = 173 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₀ClN₃O₃

Calculée : C = 67,34 ; H = 4,52 ; N = 9,42

Trouvée : C = 66,90 ; H = 4,58 ; N = 9,19



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,87 (s, 3H, OCH_3) ; 6,69 (s, 1H, CH) ; 7,01 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2CH ar) ; 7,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2CH ar) ; 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 8,07 (s, 1H, CH ar) ; 8,46 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 21,4 (CH_3) ; 29,0 (CH_3) ; 55,4 (OCH_3) ; 114,6 (2CH) ; 117,9 (C) ; 123,5 (CH) ; 127,9 (C) ; 129,1 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,5 (CH) ; 129,6 (2CH) ; 131,4 (2CH) ; 134,4 (C) ; 137,9 (C) ; 141,4 (C) ; 148,1 (C) ; 152,2 (C) ; 160,6 (C) ; 162,7 (C) ; 163,4 (C) ; 169,0 (C).

VIII. 7. Réaction avec l'acide phénylboronique

4-(4-Chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-7-phénylquinazoline **124**

Solide jaune

Rdt = 62%

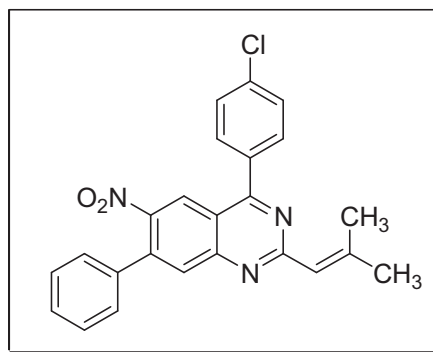
Masse molaire : 415,87 g/mol

F = 204 °C (isopropanol)

Microanalyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$

Calculée : C = 69,31 ; H = 4,36 ; N = 10,10

Trouvée : C = 68,91 ; H = 4,46 ; N = 9,94



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,11 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,71 (s, 1H, CH) ; 7,41-7,49 (m, 5H, 5CH ar) ; 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 8,10 (s, 1H, CH ar) ; 8,53 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 28,6 (CH_3) ; 118,2 (C) ; 123,6 (CH) ; 124,6 (CH) ; 127,8 (2CH) ; 128,9 (3CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,3 (2CH) ; 131,9 (CH) ; 134,8 (C) ; 136,4 (C) ; 137,3 (C) ; 140,9 (C) ; 147,5 (C) ; 151,9 (C) ; 152,4 (C) ; 164,1 (C) ; 167,9 (C).

VIII. 8. Réaction avec l'acide *p*-fluorophénylboronique4-(4-Chlorophényl)-7-(4-fluorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline **125**

Solide jaune

Rdt = 57%

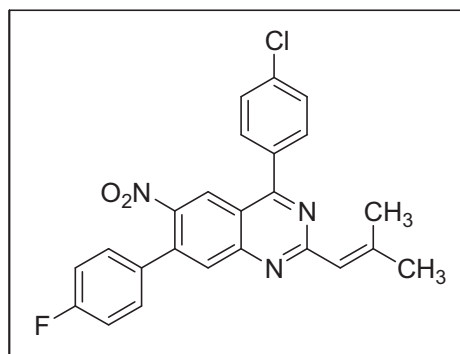
Masse molaire : 433,86 g/mol

F = 211 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₄H₁₇ClFN₃O₂

Calculée : C = 66,44 ; H = 3,95 ; N = 9,69

Trouvée : C = 66,28 ; H = 4,11 ; N = 9,53



RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) δ : 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 6,74 (s, 1H, CH) ; 7,14-7,23 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,37-7,44 (m, 2H, 2CH ar) ; 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2CH ar) ; 7,79 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2CH ar) ; 8,11 (s, 1H, CH ar) ; 8,54 (s, 1H, CH ar).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) δ : 21,1 (CH₃) ; 28,7 (CH₃) ; 116,1 (d, *J* = 22,0 Hz, 2CH) ; 118,3 (C) ; 123,8 (CH) ; 124,4 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 129,7 (d, *J* = 8,4 Hz, 2CH) ; 131,3 (2CH) ; 131,7 (CH) ; 132,4 (d, *J* = 3,3 Hz, C) ; 134,6 (C) ; 137,5 (C) ; 139,9 (C) ; 147,3 (C) ; 152,1 (C) ; 152,6 (C) ; 163,2 (d, *J* = 149,2 Hz, CF) ; 164,1 (C) ; 168,1 (C).

VIII. 9. Réaction avec l'acide *o*-tolylboronique4-(4-Chlorophényl)-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitro-7-*o*-tolylquinazoline **126**

Solide jaune

Rdt = 58%

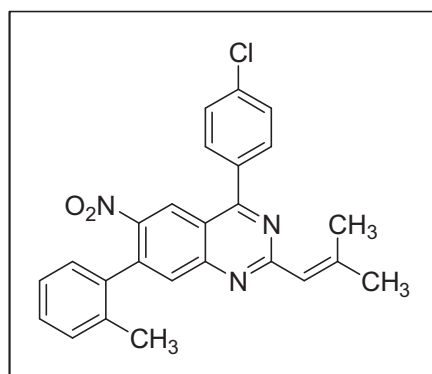
Masse molaire : 429,90 g/mol

F = 192 °C (isopropanol)

Microanalyse pour C₂₅H₂₀ClN₃O₂

Calculée : C = 69,85 ; H = 4,69 ; N = 9,77

Trouvée : C = 69,21 ; H = 4,81 ; N = 9,52



RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3) ; 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 7,28-7,35 (m, 4H, 4CH ar) ; 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2CH ar) ; 8,08 (s, 1H, CH ar) ; 8,49 (s, 1H, CH ar).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) δ : 20,9 (CH_3) ; 21,3 (CH_3) ; 28,5 (CH_3) ; 118,1 (C) ; 123,4 (CH) ; 124,7 (CH) ; 127,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 129,7 (2CH) ; 131,2 (2CH) ; 131,7 (CH) ; 133,4 (C) ; 134,8 (C) ; 137,2 (C) ; 139,0 (C) ; 140,8 (C) ; 147,6 (C) ; 151,5 (C) ; 152,4 (C) ; 164,1 (C) ; 167,7 (C).

Résumé : Ce travail est consacré à la synthèse, pharmacomodulation et évaluation de nouveaux dérivés de quinazoline à visées antiparasitaire et anticancéreuse sous irradiation micro-ondes. Dans un premier chapitre, nous indiquons les principales méthodes d'accès au noyau quinazoline, les propriétés pharmacologiques associées aux principes actifs comportant ce motif et nous présentons les données bibliographiques actualisées sur la réaction de $S_{RN}1$. Lors du second chapitre, la synthèse et la réactivité avec les anions nitronates et sulfinates de la 2-chlorométhyl-3-méthylquinazolin-4(3*H*)-one sont successivement décrites. Une étude mécanistique permet de démontrer le mécanisme radicalaire en chaîne $S_{RN}1$ concernant la réaction avec les anions nitronates et un mécanisme de type S_N2 avec les anions sulfinates. Par la suite, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouvelles quinazolines, sous irradiation micro-ondes, en étudiant les réactions de S_NAr puis de couplage de Suzuki-Miyaura en série 4-chloroquinazoline. A partir de ces résultats, nous avons développé la réaction régiosélective de Suzuki-Miyaura, sur la 4,7-dichloro-2-(2-méthylprop-1-ényl)-6-nitroquinazoline, et préparé toute une série de 4,7-diarylquinazolines hautement fonctionnalisées. Enfin, l'évaluation biologique des produits issus des réactions de S_NAr a révélé des activités antipaludiques, anti-*Leishmania* et inhibitrices d'EGFR1 prometteuses, détaillées dans le dernier chapitre.

Mots clefs : Quinazoline, transfert monoélectronique, $S_{RN}1$, réaction de *S*-alkylation, micro-ondes, chimie verte, réaction de couplage de Suzuki-Miyaura régiosélective, S_NAr , activité antiplasmodiale, inhibition d'EGFR1.

SYNTHESIS, PHARMACOMODULATION AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NEW QUINAZOLINE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTIPARASITIC AND ANTICANCER AGENTS.

Summary : This work focuses on the synthesis of new bioactive quinazoline derivatives under microwave irradiation. In the first chapter, we indicate the main methods for preparing the quinazoline ring, the pharmacological properties associated to the quinazoline-derived drug compounds and we present the $S_{RN}1$ reaction updated bibliography. In the second chapter, the synthesis and reactivity of 2-chloromethyl-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one with nitronate and sulfinate anions are successively described. A mechanistic study permits to demonstrate the $S_{RN}1$ radical chain mechanism for the reaction with nitronate anions and a S_N2 one for sulfinate anions. Afterwards, we prepared new original quinazolines, under microwave irradiation, by studying S_NAr and Suzuki-Miyaura coupling reactions in 4-chloroquinazoline series. From these results, we have developed a regioselective Suzuki-Miyaura reaction on the 4,7-dichloro-2-(2-methylprop-1-enyl)-6-nitroquinazoline and prepared a new series of highly functionalized 4,7-diarylquinazolines. Finally, the biological evaluation of the products prepared by S_NAr , showed interesting antiplasmodial and anti-leishmania activities along with EGFR1 inhibition properties.

Keywords : Quinazoline, monoelectronic transfer, $S_{RN}1$, *S*-alkylation reaction, microwave, green chemistry, regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, S_NAr , antiplasmodial activity, EGFR1 inhibition.

Discipline : Chimie Organique

Intitulé et adresse du Laboratoire de Recherche :

**Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, UMR CNRS 6264,
Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France.**