



**Etude de la fonctionnalisation de
thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones via des sel de
diaryliodonium et synthèse de nouvelles
thiazolo[4,5-g]quinazolin-8(7H)-ones, potentiels
inhibiteurs de kinases.**

Alexandra Pacheco-Benichou

► **To cite this version:**

Alexandra Pacheco-Benichou. Etude de la fonctionnalisation de thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones via des sel de diaryliodonium et synthèse de nouvelles thiazolo[4,5-g]quinazolin-8(7H)-ones, potentiels inhibiteurs de kinases.. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMR055 . tel-03666952

HAL Id: tel-03666952

<https://theses.hal.science/tel-03666952>

Submitted on 13 May 2022

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

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'Université Rouen Normandie

Etude de la fonctionnalisation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones *via* des sels de diaryliodonium et synthèse de nouvelles thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones, potentiels inhibiteurs de kinases

Présentée et soutenue par
Alexandra PACHECO-BENICHO

Thèse soutenue publiquement le 12 novembre 2021
devant le jury composé de

Dr Anne GAUCHER	Maître de Conférence HDR, Université Versailles Saint Quentin en Yvelines	Rapporteur du jury
Pr Pascale MOREAU	Professeur des Universités, Université Clermont-Ferrand 2 Blaise Pascal	Rapporteur du jury
Dr Thomas CAILLY	Maître de Conférence HDR, Université Caen Normandie	Membre du jury
Dr Cécile PERRIO	Directeur de Recherche CNRS, Commissariat Energie Atomique	Membre du jury
Pr Thierry BESSON	Professeur des Universités, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr Corinne FRUIT	Maître de Conférence HDR, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par Thierry BESSON et Corinne FRUIT, COBRA

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'Université Rouen Normandie

Etude de la fonctionnalisation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones *via* des sels de diaryliodonium et synthèse de nouvelles thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones, potentiels inhibiteurs de kinases

Présentée et soutenue par
Alexandra PACHECO-BENICHO

Thèse soutenue publiquement le 12 novembre 2021
devant le jury composé de

Dr Anne GAUCHER	Maître de Conférence HDR, Université Versailles Saint Quentin en Yvelines	Rapporteur du jury
Pr Pascale MOREAU	Professeur des Universités, Université Clermont-Ferrand 2 Blaise Pascal	Rapporteur du jury
Dr Thomas CAILLY	Maître de Conférence HDR, Université Caen Normandie	Membre du jury
Dr Cécile PERRIO	Directeur de Recherche CNRS, Commissariat Energie Atomique	Membre du jury
Pr Thierry BESSON	Professeur des Universités, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr Corinne FRUIT	Maître de Conférence HDR, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par Thierry BESSON et Corinne FRUIT, COBRA

A Najia

Table des matières

Remerciements	5
Abréviations	7
Resumé de thèse	11
A. Introduction.....	13
B. Chapitre 1 : Etude de la cyanation de thiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-ones en position C2.....	14
C. Chapitre 2 : C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium.....	17
D. Chapitre 3 : Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-ones.....	20
E. Schémas récapitulatifs des projets.....	25
Introduction générale	27
I. Contexte de recherche	29
1. La kinase DYRK1A	29
2. Les inhibiteurs de DYRK1A du laboratoire.....	31
II. Les objectifs de thèse	43
A. Etude de la cyanation de thiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-ones en position C2	43
B. C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium	45
C. Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-one.....	46
Chapitre 1 : Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-<i>f</i>]quinazolin-9(8<i>H</i>)-ones en position C2	49
I. Introduction.....	51
II. Le radiomarquage au [¹¹ C] par un groupe carbonitrile	53
III. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir de la thiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-one en position C2	55
A. Généralités sur les sels de diaryliodonium.....	55
B. Les sels de diaryliodonium pour le radiomarquage	57
C. Les voies de synthèses des sels de diaryliodonium.....	59
D. Synthèse des thiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-ones <i>N</i> 8-substituées et des précurseurs iodés ...	63
E. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'une liaison C-H	66
F. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'une liaison C-I.....	67
G. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'un organostannane	70
IV. Synthèse d'un ester boronique en position C2	73
V. La cyanation à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-one.....	75
A. Réaction de couplage croisé à partir d'un halogénoarène	75
B. Résultats	77
VI. Conclusion et perspectives.....	78
VII. Partie Expérimentale	81
Chapitre 2 : C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium	89

I.	Introduction.....	91
A.	Travaux antécédents du laboratoire	91
B.	Etude bibliographique	96
1.	C-H arylation d'hétérocycles sans métaux de transition.....	96
2.	C-H arylation d'hétérocycles catalysée au cuivre.....	99
II.	Mise au point de la méthode à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-one	103
A.	C-H arylation sans métaux.....	103
B.	C-H arylation catalysée au cuivre	104
1.	Optimisation de la réaction sous chauffage aux micro-ondes	104
2.	Optimisation du système catalytique.....	105
3.	Optimisation de la base	106
4.	Optimisation du contre-ion du sel de diaryliodonium	108
5.	Etude de solvants éco-compatibles.....	109
6.	Proposition de mécanisme	111
III.	Exemplification de la réaction	112
A.	Synthèse des sels de diaryliodonium	112
1.	Les sels de diaryliodonium symétriques.....	112
2.	Les sels de diaryliodonium dissymétriques	114
B.	Synthèse des réactifs hétérocycliques	117
1.	Synthèse de la 7-benzylthiazolo[4,5- <i>h</i>]quinazolin-6(7 <i>H</i>)-one	117
2.	Synthèse de la 8-benzyl-3-méthyl-3,8-dihydro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>f</i>]quinazolin-9-one	117
3.	Synthèse de la 3-benzylquinazolin-4(3 <i>H</i>)-one et de la 6-benzyl-3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> -dihydrothiazolo[4,5- <i>d</i>]pyrimidin-7(6 <i>H</i>)-one.....	119
4.	Synthèse de la 3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-one	119
5.	Synthèse de la 12 <i>H</i> -pyrido[2,1- <i>b</i>]thiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-12-one	119
C.	Résultats et discussion	121
1.	Arylation de la 8-benzylthiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-one avec des sels de diaryliodonium symétriques.....	121
2.	Arylation de la 8-benzylthiazolo[5,4- <i>f</i>]quinazolin-9(8 <i>H</i>)-one avec des sels de diaryliodonium dissymétriques	122
3.	Arylation de pyrimidinones fusionnées avec le triflate de diphényliodonium	126
IV.	Conclusion et perspectives.....	128
VIII.	Partie expérimentale.....	131
	Chapitre 3 : Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5-<i>g</i>]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5-<i>g</i>]quinazolin-8(7<i>H</i>)-one	155
I.	Introduction.....	157
II.	Etude bibliographique	160
A.	Travaux antérieurs du laboratoire.....	161

1. Synthèse de la thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-one et de la thiazolo[5,4- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-one	161
2. Synthèse du méthyl-5-aminobenzo[<i>d</i>]thiazole-6-carboxylate et du méthyl-6-aminobenzo[<i>d</i>]thiazole-5-carboxylate	164
B. Synthèse des <i>N</i> -arylcyanothioformamides	167
C. Synthèse intramoléculaire pallado-catalysée de benzothiazoles substitués par C-H activation	170
III. Mise au point de la méthode	173
A. Synthèse du (3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamoithioyl cyanide	173
B. Cyclisation intramoléculaire par catalyse au palladium et au cuivre	175
1. Optimisation des conditions de la synthèse du 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbonitrile	175
2. Proposition de mécanisme réactionnel	178
IV. Etendue de la réaction de cyclisation à partir de dérivés de <i>N</i> -arylcyanothioformamide	179
A. Synthèse des réactifs <i>N</i> -arylimino-1,2,3-dithiazoles à partir d'aminoquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ones <i>N</i> 3 substituées	179
B. Synthèse des <i>N</i> -arylcyanothioformamides à partir de <i>N</i> -arylimino-1,2,3-dithiazoles	181
C. Cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée des <i>N</i> -arylcyanothioformamides	181
D. Synthèse du méthyl-6-amino-2-cyanobenzo[<i>d</i>]thiazole-5-carboxylate	183
E. Synthèse de la 7-cyclopropylthiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-one et 7-méthylthiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-one	185
1. Synthèse à partir du méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[<i>d</i>]thiazole-5-carboxylate	185
2. Synthèse à partir du méthyl-6-aminobenzo[<i>d</i>]thiazole-5-carboxylate	186
F. Application de la méthode de cyclisation à la synthèse du méthyl 5-aminobenzo[<i>d</i>]thiazole-6-carboxylate	190
V. Synthèse des thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazolin-8(7 <i>H</i>)-ones substituées en position <i>N</i> 7	192
VI. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbimide	193
A. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbimide <i>via</i> un intermédiaire quinazoline	194
B. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5- <i>g</i>]quinazoline-2-carbimide <i>via</i> un intermédiaire benzothiazole	195
VII. Conclusion et perspectives	196
A. Conclusion	196
B. Perspectives	198
VIII. Partie Expérimentale	201
Conclusion Générale	221
Liste des produits	227
Références bibliographiques	235

Remerciements

Je remercie tout d'abord le Pr Pascale Moreau, le Dr Anne Gaucher, le Dr Cécile Perrio et le Dr Thomas Cailly pour avoir pris le temps d'examiner et d'évaluer ces travaux de thèse.

Mes remerciements s'adressent ensuite au Dr Corinne Fruit et au Pr Thierry Besson, mes deux directeurs de thèse, qui m'ont apportée durant ces trois années : confiance, soutiens personnel et professionnel, encouragements. Merci Corinne pour cette très belle expérience japonaise, ainsi que de m'avoir fait progresser dans différents domaines. Merci Thierry pour ton soutien au quotidien et le partage de ton expérience et ton savoir.

Les mots suivants seront pour ma famille et surtout pour Marc, qui m'a permis d'aller au bout de mes études et d'achever ce que je n'ai pu faire à l'âge de vingt ans. Merci pour ton soutien, ta confiance et ton amour inconditionnel. Léo et Quentin, vous ne réalisez peut-être pas ce que j'ai fait, mais je l'ai fait aussi pour vous. Le soutien familial passe aussi par celui d'Hicham, Leila, Adil, Nadia, Tasmine et surtout Najia. On ne peut pas grandir sans de bonnes racines. Le soutien durant cette thèse c'est aussi celui de ma famille Bénichou, Eliane et Max, Marianne et Patrick, Joj, Tont et Tat, et celui de la famille Pacheco. Dans ce paragraphe famille, il y a mes amies qui m'ont également permis de tenir le cap, elles sont précieuses, Gwenaëlle, Julie et Sophie.

Cette reprise d'étude n'aurait pu se faire sans les deux personnes qui m'ont remise le pied à l'étrier de la chimie et des mathématiques, le gang des 3G se reconnaîtra (ou pas). Gwenaëlle et Guillaume Gibaud ont toute leur place dans ces remerciements.

Merci à la famille en or : les Gus, les Guetton, les Brun et les Morchoine, qui nous soutiennent depuis des années

Ces trois ans ont été ponctués de stagiaires qui ont partagé quelques temps mon quotidien et m'ont permis de me sentir moins seul dans mon labo et de transmettre également ce que j'ai appris : Kevin, Etienne, Bozhidar, Ludwig, Clémence, Gianni et Olivier. Ha ! J'allais oublier un certain post-doc qui s'est perdu au 350 depuis quelques mois prénommé Thomas. Je tiens également à avoir un petit mot pour Carole Dubouilh-Benard qui fut un vrai rayon de soleil, j'aurai apprécié passer plus de temps avec toi au labo. Ton sourire et ta bonne humeur sont exemplaires.

Cette fois je me lance dans la liste des cotos, les seuls à pouvoir comprendre ce que ces trois années ont été : Arthur et Romain (ma promo), ceux du début, Jana, Steven, Seb, Claire, Thomas (Toto), Julien, Mahmoud, ceux du milieu, Alexia, Glacheto, Loïc, Sifou, Baptiste, Romain M., Pierre et la dernière vague, Nicolas, Tiffany, Iman, Anaïs, Jeanne, Florian. Merci pour votre écoute, votre soutien, vos conseils et le partage de cette expérience unique qu'est la thèse. Merci pour les courses, les entraînements, les

BBQ, les bars, les cinés, la piscine, les jeux, les apéro-skype-Covid. Merci surtout pour votre ouverture d'esprit, votre respect et votre tolérance. L'âge n'est pas une barrière et ne peut pas être un frein à l'évolution personnelle et professionnelle. J'ai 47 ans à la date de l'écriture de ce manuscrit.

Un dernier mot pour celles qui nous aident dans nos analyses, dans nos commandes et qui ont eu pour moi une oreille attentive au quotidien. Merci Joëlle, Véro, Tiatia, Emilie et Françoise.

Abréviations

Ar	Aryle
appd	Apparent doublet
appt	Apparent triplet
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Bn	Benzyle
BPIn	Pinacolborane
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Boc₂O	Dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle
cod	1,5-cyclooctadiène
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIPEA	Diisopropylethylamine
DMAc	Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMEDA	1,2-Diméthyléthylènediamine
DMF	Diméthylformamide
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Diméthylformamide diméthylacétal
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dtbpy	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridine
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dpppe	1,5-Pentanediylobis(diphénylphosphine)
éq.	Equivalent
F-TEDA	Ditétrahydroborate de 1-(chlorométhyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane
GVL	Gamma-valérolactone
GEA	Groupe électro-attracteur
GED	Groupe électro-donneur
(Het)Ar	Hétéroaryle
HTIB	Hydroxy(tosyloxy)iodobenzène

Mes	Mésityle
<i>m</i>-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MDP	1,1-méthylènedipipéridine
min	Minute
MO	Micro-ondes
MW	Micro-waves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>Bu	<i>n</i> -butyle
<i>n</i>Dec	<i>n</i> -decyle
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
OTf	Trilate
OTs	Tosylate
PEG	Polyéthylèneglycol
PFIB	Pentafluoroiodobenzène
Ph	Phényle
Phen	1,10-Phénantroline
PIDA	(Diacétoxy)iodobenzène
PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
quant.	Quantitatif
rdt	Rendement
t.a.	Température ambiante
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
Tc	Thiophène-2-carboxylate
TEDA	Triéthylènediammonium
TEP	Tomographie par Emission de Positrons
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TFA	Acide trifluoracétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine

TMP	2,4,6-Triméthoxyphényle
TRIP	2,4,6-Triisopropylphényle
rt	Room temperature

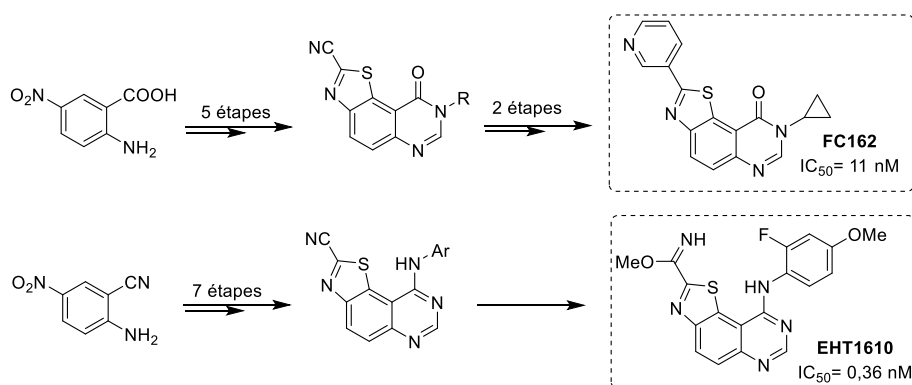
Resumé de thèse

A. Introduction

Les protéines kinases sont impliquées dans de nombreux mécanismes cellulaires. En fonction du groupe auquel elles appartiennent, elles catalysent la phosphorylation des résidus Sérine/Thréonine ou Tyrosine de protéines-cibles impliquées dans divers processus biologiques. A ce jour 538 protéines kinases ont été identifiées et classées.

La kinase DYRK1A (**D**ual-specificity tyrosine (**Y**) phosphorylation-**R**egulated **K**inase) fait partie d'une famille de kinases activées par auto-phosphorylation, ce qui induit une modification de leur topologie et leur permet de phosphoryler des résidus Sérine/Thréonine de ses cibles biologiques. Codée par un gène porté par le chromosome 21, elle se trouve surexprimée dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) et dans le syndrome de Down (Trisomie 21). Cette enzyme est aussi impliquée dans de nombreux processus biologiques comme le contrôle de la quiescence des cellules, une réaction observée dans divers cancers chimio-résistants. C'est dans ce contexte que de nombreux travaux portent sur la conception d'inhibiteurs de la kinase DYRK1A.

Notre laboratoire s'intéresse à la synthèse de composés hétérocycliques à fort potentiel thérapeutique. Récemment ses travaux ont abouti à l'identification de deux composés de référence au laboratoire : l'EHT1610 et le FC162, qui expriment des IC_{50} de l'ordre du nanomolaire envers la kinase DYRK1A.

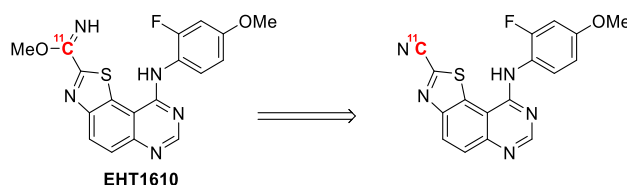


L'identification de ces inhibiteurs est le résultat de travaux commencés il y a une vingtaine d'années sur les Relations Structure/Activité d'alcaloïdes hétérocycliques riches en azotes et en soufre, dérivés d'organismes marins extraits de tuniciers ou d'éponges de mer. La simplification de ces structures alcaloïdes, puis l'association des motifs pyrimidine et benzothiazole ont abouti aux noyaux thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (FC162) et thiazolo[5,4-*f*]quinazoline (EHT1610) qui sont au cœur de ces travaux de thèse.

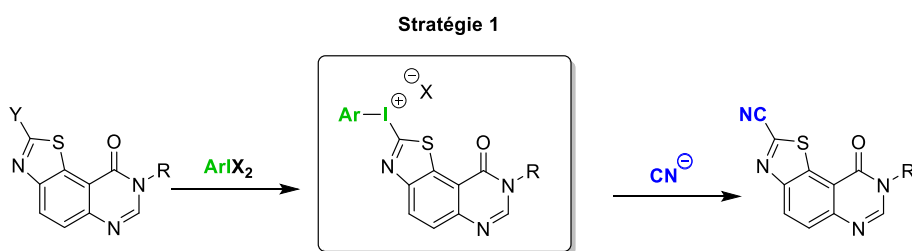
B. Chapitre 1 : Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones en position C2

La Kinase DYRK1A est considérée comme étant un marqueur de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Une baisse de sa concentration dans la circulation sanguine et une augmentation de son activité dans le cerveau seraient annonciatrices du déclenchement des processus menant à la MA. Cependant, l'hypothèse selon laquelle ces modulations de la kinase DYRK1A seraient le facteur déclenchant de cette maladie n'a pas encore été validée. Afin de quantifier la kinase DYRK1A à différents stades de la maladie d'Alzheimer et de confirmer son implication dans la maladie, il a été envisagé d'exploiter l'excellente affinité de l'inhibiteur EHT1610 en le radiomarquant au [^{11}C]. Pour ce faire, une collaboration a été mise en place avec le Laboratoire de Développements Méthodologiques (LDM-TEP, UMR 6301) dirigé par le Dr Cécile Perrio à Caen, au sein du complexe « Cyceron », spécialisé dans l'étude par imagerie TEP de modèles murins *in-* ou *ex-vivo*.

L'un des projets de cette thèse est la synthèse des premiers radiotraceurs de la kinase DYRK1A pour permettre de suivre, par imagerie en Tomographie par Emission de Positron (TEP), son évolution topologique au cours du temps qui précède le diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez un patient. La remarquable affinité de l'EHT1610 pour la kinase DYRK1A est associée à une spécificité rarement décrite pour de tels inhibiteurs. Nous avons donc imaginé exploiter l'EHT1610 comme radiotracer de DYRK1A en introduisant un groupe carbonitrile marqué au [^{11}C] sur le cycle thiazole qui serait suivi de la formation de l'imide.

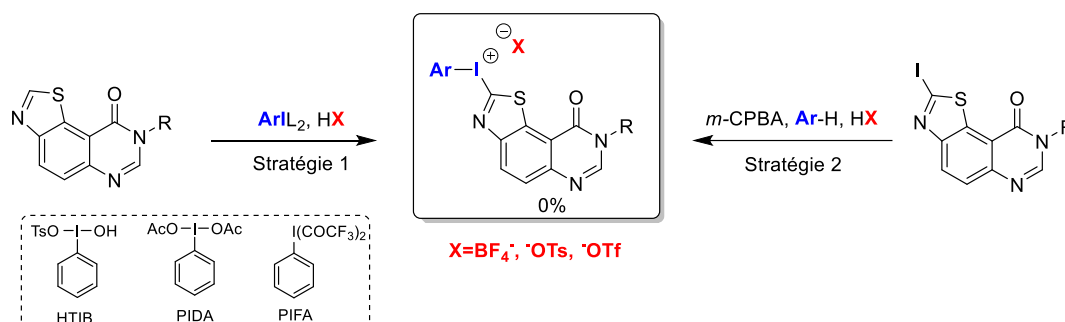


Afin d'y parvenir, trois stratégies ont été mises en œuvre. Tout d'abord, il a été imaginé d'exploiter les sels de diaryliodonium déjà employés pour l'arylation de nucléophiles, et notamment le marquage au fluor-18 (^{18}F) de radiotraceurs. Un sel d'iodonium obtenu à partir de thiazoloquinazoline permettrait l'introduction d'un groupe cyano en position C2.



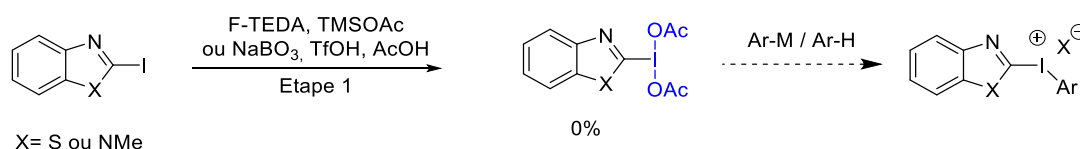
Ainsi, la synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one a été explorée. Les sels de diaryliodonium sont accessibles selon plusieurs approches. A partir

d'une liaison C-H du réactif, l'échange de ligand avec un λ^3 -iodane de type ArIL_2 a été testé avec l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (HTIB), le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA) ou encore le [bis(trifluoroacétoxy)]iodobenzène (PIFA), en faisant varier les solvants ou en ajoutant des acides. Cependant, aucunes des conditions testées n'ont conduit au produit attendu et le réactif a été majoritairement retrouvé. A partir d'une liaison C-I, l'oxydation par du *m*-CPBA, suivi de l'échange de ligands avec l'arène approprié en présence d'acide trifluorométhanesulfonique, n'a pas permis d'isoler le sel attendu, le réactif a été récupéré protoné, sans qu'il soit oxydé. Plusieurs conditions de temps, de température et d'ordre d'introduction ont été évalués avec le même résultat.

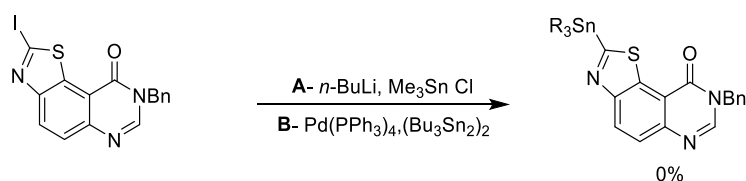


Les réactions ont également été testées à partir du benzo[*d*]thiazole et du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole comme substrats modèles sans aboutir au sel de diaryliodonium correspondant.

Par la suite, des méthodes de synthèse de λ^3 -iodanes de type ArIL_2 ont été mises en œuvre à partir de ces mêmes substrats, en suivant des procédures dans lesquelles le perborate de potassium et le F-TEDA·2 BF_4 (SelectFluor™) ont été employés comme oxydants. Les essais n'ont pas abouti à la synthèse des produits attendus.

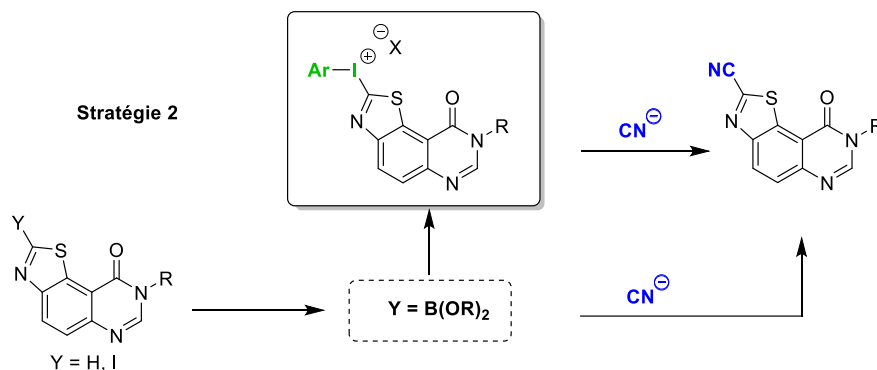


Nous nous sommes ensuite tournés vers la formation d'un sel de diaryliodonium décrite par échange de ligand d'un λ^3 -iodane de type ArIL_2 avec un organostannane. Les dérivés d'étain peuvent être synthétisés par réaction d'un organolithien avec le chlorure de triméthylétain (voie A). Des procédures pallado-catalysées ont également été reportées dans la bibliographie (voie B). Ces deux méthodes ont été testées mais n'ont pas permis d'obtenir l'organométallique attendu.

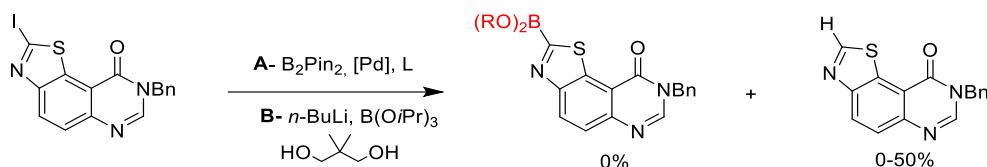


L'étude de la synthèse d'un dérivé de l'étain à partir du benzo[d]thiazole en faisant varier plusieurs paramètres comme la nature du solvant, la source d'étain ou la température n'ont pas permis d'isoler l'organostannane correspondant.

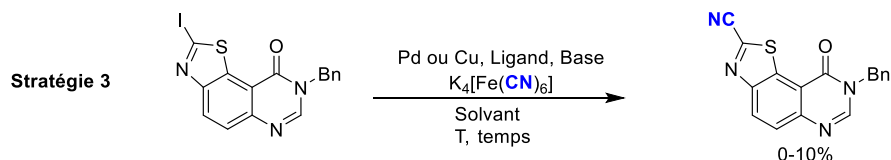
La synthèse des sels de diaryliodonium a également été décrite par échange de ligand d'un λ^3 -iodane avec un dérivé d'ester boronique. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse d'un tel composé à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one. Ces réactifs présentent le double avantage d'être à la fois un précurseur de sels d'aryliodonium et de permettre l'introduction d'un groupe carbonitrile radiomarqué au [^{11}C] par des méthodes de couplages croisés.



Des méthodes pallado-catalysées ont été mises en œuvre sans observer le produit attendu (voie A). Seul le réactif iodé ou déhalogéné a été isolé. Une méthode *via* un intermédiaire organolithien a été envisagée, en faisant varier le temps et la température de la réaction (voie B). Là-aussi, le réactif dé-iodé et le réactif ont été observés, sans formation de l'ester boronique.



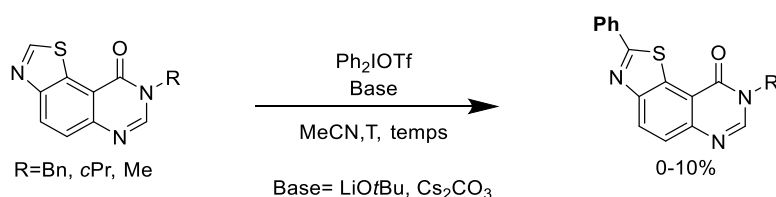
Ces résultats décevants nous ont incité à étudier l'introduction d'un groupe carbonitrile en position C2 à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one. Des méthodes de couplages croisés au palladium et au cuivre ont été mises en œuvre, avec l'hexacyanoferrate (II) de potassium, une source d'ion cyanure moins toxique que les cyanures minéraux. Les différentes investigations n'ont pas abouti au produit attendu.



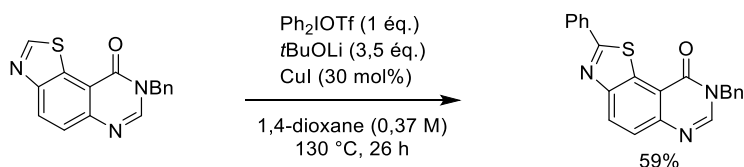
A la suite des faibles rendements obtenus ainsi que du changement de stratégie du laboratoire partenaire à Caen aboutissant à l'impossibilité de fournir une source de carbonitrile radiomarqué, les recherches sur la cyanation des structures thiazoloquinazolines ont été interrompues.

C. Chapitre 2 : C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium

La fonctionnalisation des liaisons C-H de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones par des (het)aryles a été récemment développée par notre équipe. Néanmoins, la procédure présente quelques inconvénients : cette méthode métallo-catalysée a nécessité un équivalent de cuivre et 10 mol% de palladium, métal couteux et peu compatible avec des études biologiques. De plus, elle n'a pas été généralisable aux autres hétérocycles développés par le laboratoire. Depuis une dizaine d'année, les sels de diaryliodonium ont été exploités dans des réactions de C_{sp2}-H arylation de composés hétéroaromatiques, catalysées par des métaux de transition ou sans métaux. Développer une méthode de fonctionnalisation de composés polyhétérocycliques azotés plus éco-compatible et applicable à l'ensemble des hétérocycles possédant une pyrimidinone fusionnée est le second objectif de cette thèse. Nous avons entrepris la mise au point d'une méthode d'arylation avec des sels de diaryliodonium, à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one choisie comme substrat modèle. Dans un premier temps, une méthode sans emploi de métaux a été testée, avec le triflate de diphényliodonium. Différentes variables ont été étudiées : la température et le temps de la réaction, l'ordre d'introduction des réactifs et leur stœchiométrie, la nature de la base et les substituants portés par l'azote N8. Aucune des conditions n'a permis d'obtenir le produit avec un rendement supérieur à 10%.

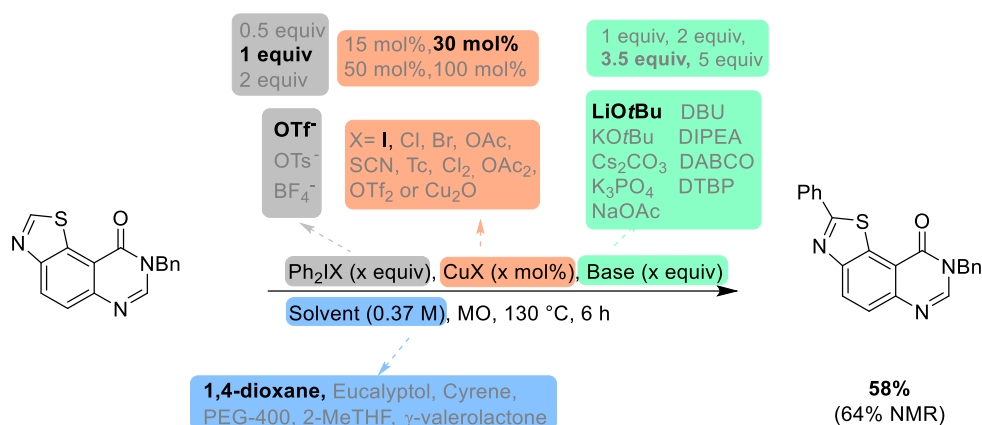


A la suite de ces résultats, l'arylation a été imaginée en présence d'une quantité catalytique de cuivre. Des essais préliminaires réalisés par Eugénie Ivendengani, étudiante en Master 2, ont conduit à un rendement de 59% en produit arylé en position C2.



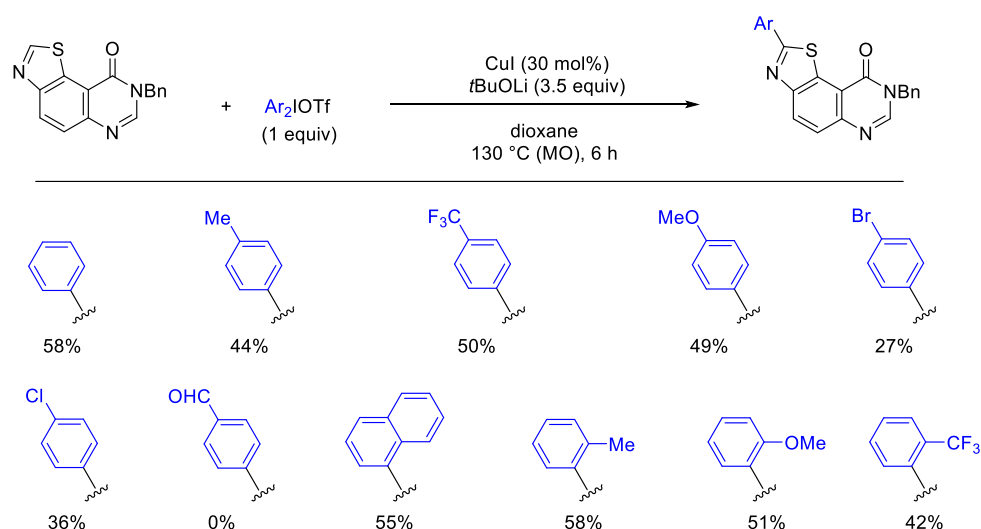
Une optimisation du temps et de la température de chauffage conduite sous irradiations micro-ondes a permis d'obtenir 64% de produit et 18% de réactif (rendement RMN) en 6 heures à 130 °C.

Différents paramètres ont ensuite été étudiés afin d'améliorer les conditions. Plusieurs sources de cuivre, l'emploi de ligand, différentes natures de base, des solvants bio-sourcés ainsi que la stœchiométrie des réactifs ont été évalués.



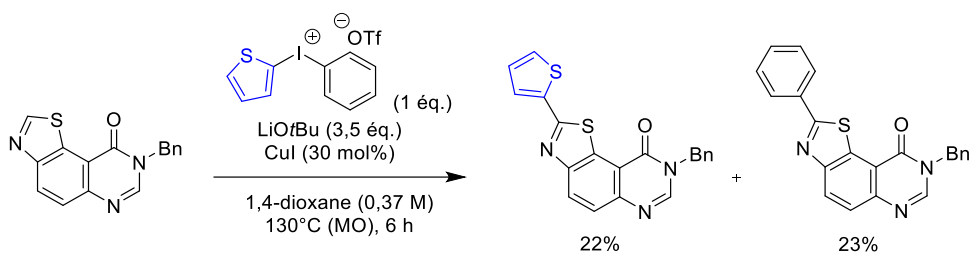
Aucune des optimisations entreprises n'a permis d'améliorer le rendement de la réaction. Les conditions optimales pour la synthèse de la 8-benzyl-2-phenylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one sont l'emploi de 30 mol% d'iodure de cuivre, 3,5 équivalents de *tert*-butylate de lithium et 1 équivalent de triflate de diphenyliodonium dans le 1,4-dioxane. Le produit arylé a été isolé avec un rendement de 58%.

Une fois la méthode mise au point, elle a été étendue à des sels de diaryliodonium symétriques substitués en position *para* ou *ortho* par des groupes électro-donneurs et attracteurs.

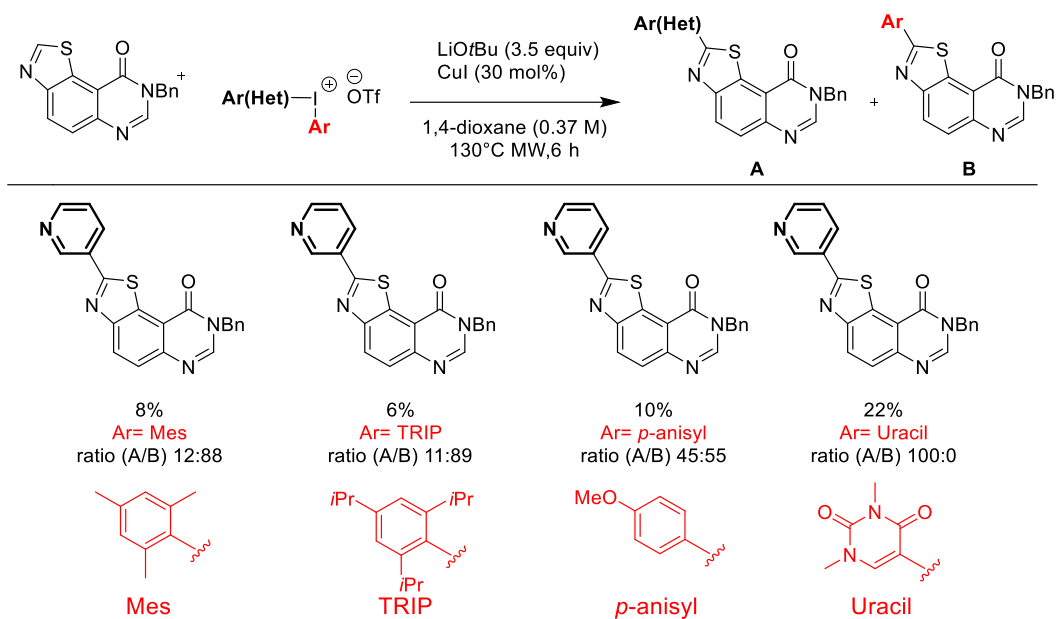


Les produits ont été isolés avec des rendements allant de 27% à 58%, hormis l'exemple avec le sel de diaryliodonium substitué par un groupement aldéhyde.

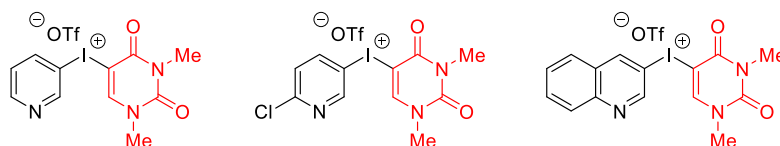
La reproductibilité de la méthode a ensuite été évaluée avec des sels de diaryliodonium dissymétriques, permettant l'introduction d'hétéroaryle. Cette approche n'a malheureusement pas conduit aux résultats attendus. Le premier essai a révélé un problème de sélectivité. Les deux aryles se sont transférés dans les mêmes proportions.



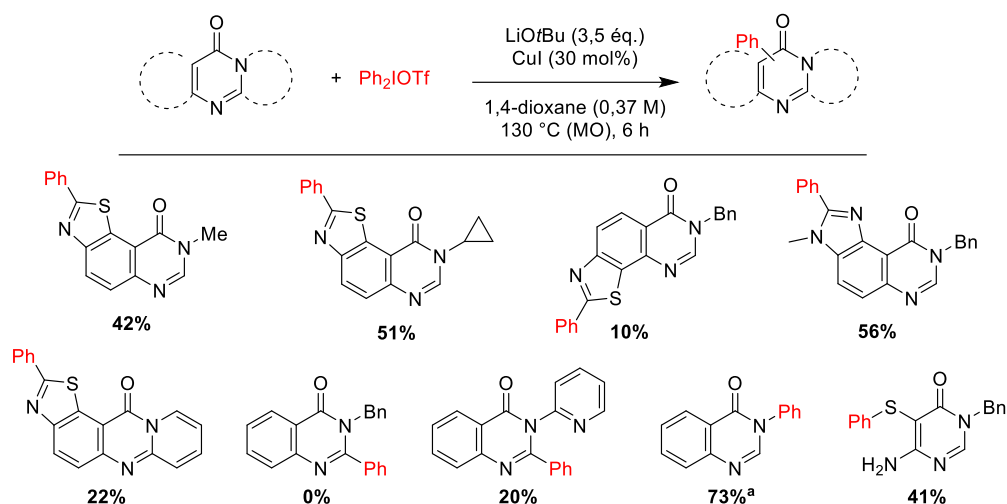
D'après la bibliographie, plusieurs phénomènes orientent la sélectivité : l'effet électronique et l'effet stérique ou l'effet *ortho* du groupe auxiliaire. Afin de comprendre et de maîtriser la sélectivité de la réaction d'arylation, plusieurs groupes auxiliaires ont été associés au groupe pyridinyle.



Les groupes mésityle, triisopropyle ou anisyle ne se sont pas révélés sélectifs. Ces groupes auxiliaires se sont transférés en majorité. Seul un dérivé d'uracile a permis une arylation sélective. C'est pourquoi il a ensuite été associé à d'autres hétérocycles (pyridine, quinoléine, pyridine, chloropyridine). Les produits arylés ont tous été obtenus sélectivement, accompagnés de faibles rendements allant de 3 à 22%. Dans les conditions optimisées, le réactif ne se dégrade pas, il est retrouvé lors de la purification des produits.



La méthode a ensuite été appliquée avec succès à diverses pyrimidinones fusionnées. Les produits arylés ont été obtenus avec des rendement compris entre 10% et 56%. Seule la tentative d'arylation à partir de la 3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one n'a pas conduit au produit attendu et le réactif a été récupéré dans sa totalité. Une ouverture du cycle thiazole a également été observé à partir d'une thiazolopyrimidinone et l'atome de soufre a été arylé avec un rendement de 41%.

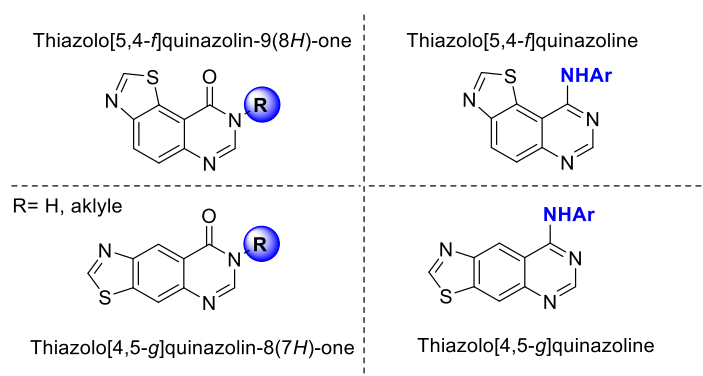


^a Réalisé avec 3 éq. de Ph_2IOTf

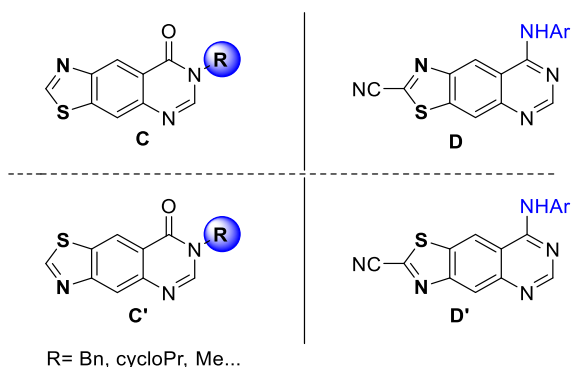
Pour réaliser cette étude, trois nouveaux substrats hétérocycliques ont été synthétisés. L'application de la méthode d'arylation avec des sels de diaryliodoniums comme agent arylant a permis d'obtenir une dizaine de composés originaux.

D. Chapitre 3 : Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones

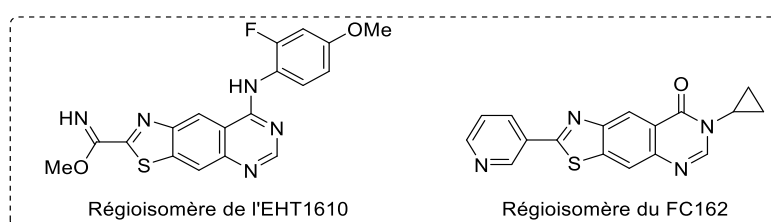
Les nombreuses études de fonctionnalisation réalisées par le laboratoire ont principalement été ciblées sur des thiazolo[5,4-*f*]quinazolines et thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones de forme angulaire. Elles ont conduit à la synthèse des deux molécules de référence du laboratoire (l'EHT1610 et le FC162), possédant une excellente affinité pour la kinase DYRK1A. Jusqu'à présent, peu d'études de fonctionnalisation ont été entreprises sur les isomères thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one et thiazolo[4,5-*g*]quinazoline de géométrie linéaire.



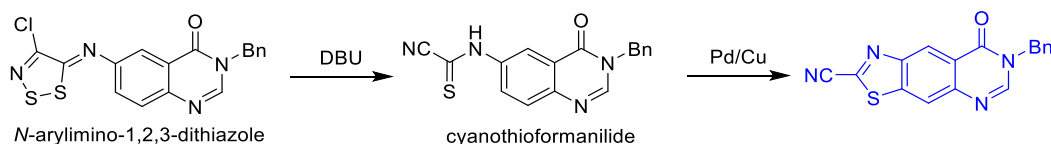
Afin d'enrichir les travaux sur la structure de type « thiazoloquinazoline », il a été entrepris d'étudier des voies de synthèse efficaces et, si possible, régiosélectives des isomères **C** (thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one) fonctionnalisés en position *N*7 et **D** (thiazolo[4,5-*g*]quinazoline) ainsi que les isomères **C'** et **D'**, qui se distinguent par la position des atomes de soufre et d'azote du cycle thiazole.



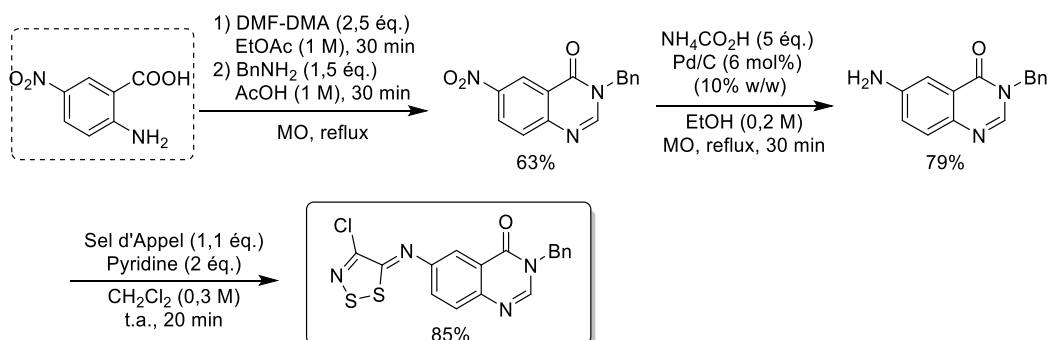
La modulation des positions C2 de ces nouveaux composés pourrait nous permettre d'accéder aux analogues de forme linéaire de l'EHT1610 et du FC162 afin d'évaluer l'impact de la géométrie de tels composés sur la kinase DYRK1A.



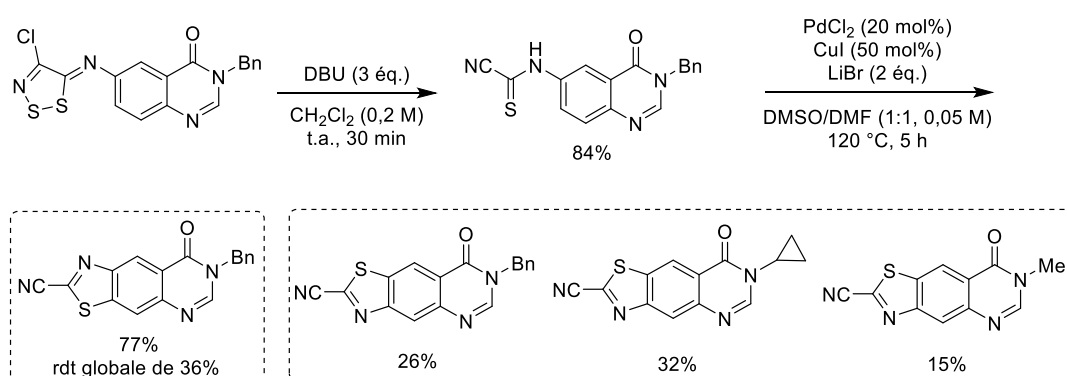
La méthode a été mise au point à partir de la synthèse du 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbonitrile. La stratégie imaginée repose sur la cyclisation d'un dérivé de cyanothioformanilide obtenu à partir d'un *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole.



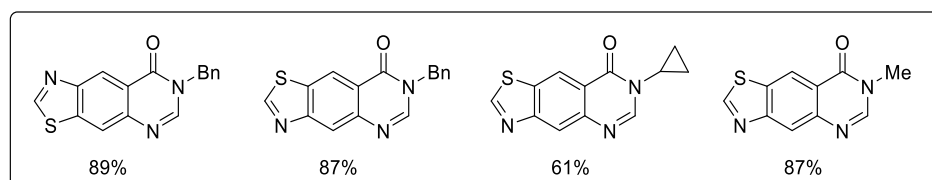
L'intermédiaire *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole a été obtenu en 3 étapes de synthèse en appliquant les méthodes mises au point au laboratoire. A partir de l'acide 5-nitroanthranilique, l'attaque de la fonction amine sur le DMF-DMA suivie de l'addition de la benzylamine a mené à la 3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one. Le groupe nitro a ensuite été réduit par du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon. La condensation de l'amine avec le sel d'Appel a permis d'isoler le dérivé *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole avec un rendement global de 42%.



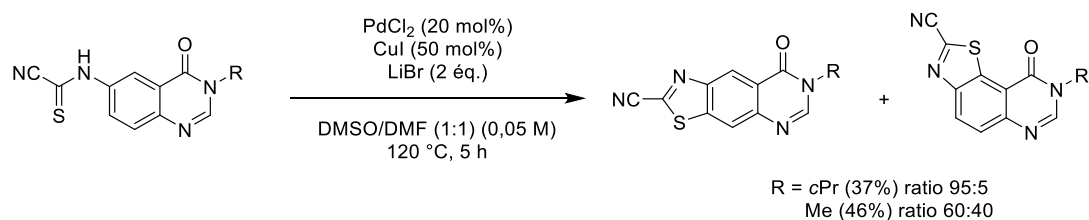
L'attaque nucléophile de la base DBU sur le cycle 1,2,3-dithiazole a conduit à la formation de l'arylcyanothioformamide. Plusieurs conditions de temps et de température ont été testées. L'introduction de 3 équivalents de DBU, dans du dichlorométhane anhydre et sous atmosphère d'argon, pendant 20 minutes de réaction et à température ambiante a permis d'obtenir le dérivé cyanothioformanilide avec un rendement de 84%. La réaction de cyclisation a conduit à 77% de thiazoloquinazolinone de géométrie linéaire, après optimisation des sources de palladium, de cuivre, de l'additif bromé, du solvant et du temps de la réaction. La méthode a ensuite été appliquée avec succès à la synthèse de thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones avec les groupements benzyle, cyclopropyle et méthyle en position *N*8. Les produits ont été obtenus en cinq étapes de synthèse à partir de l'acide 4 ou 5-nitroanthranilique avec un rendement global compris entre 15% et 36%.



Le traitement des thiazoloquinazolinones cyanés en position C2 avec de l'acide bromhydrique chauffé à reflux pendant 90 minutes a permis d'obtenir les quatre nouveaux produits.

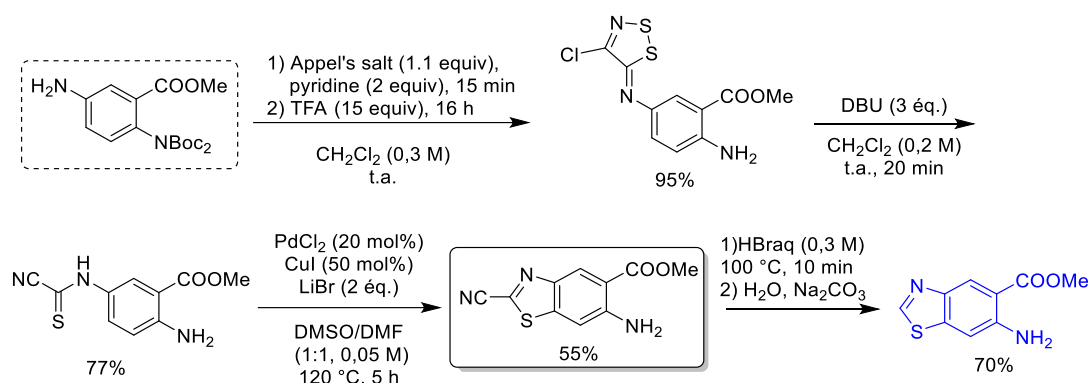


Cependant la nouvelle procédure de cyclisation demande à être améliorée afin de l'appliquer à la synthèse des 7-cyclopropyl et 7-méthylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones. Dans ces deux cas, la réaction n'a pas été régiosélective et un mélange de deux isomères a été obtenu, sans pouvoir les séparer, quelle que soit la méthode envisagée.

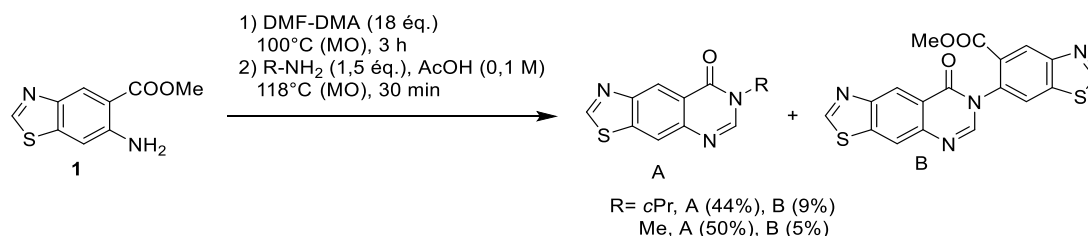


Ce résultat nous a conduit à aborder la synthèse de ces composés selon une autre stratégie, à partir d'un benzothiazole, cyané ou non en position C2, et avec une fonction amine en position *ortho* d'un acide

carboxylique. Le précurseur de l'arylimino-1,2,3-dithiazole a été obtenu en 3 étapes avec un rendement global de 69% en appliquant les méthodes décrites par notre laboratoire. Après traitement avec le sel d'Appel, une optimisation de la déprotection de la fonction amine a permis d'isoler le *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole avec un rendement de 95% en 16 heures. Le méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate a ensuite été synthétisé en appliquant les nouvelles procédures. L'optimisation de l'hydrolyse acide suivie de la décarboxylation du réactif a permis d'isoler 70% de méthyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate.

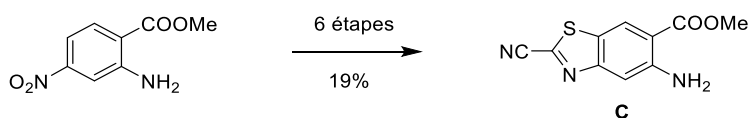


A partir du réactif benzothiazole cyané, la réaction avec le réactif de Vilsmeier-Haack et la méthylamine a permis d'isoler 11% de produit cyclisé. A partir du réactif sans groupe carbonitrile en position C2 du benzothiazole, les essais en employant le DMF-DMA et la méthylamine ou la cyclopropylamine ont conduit à un mélange de produits qui n'ont pu être séparés.



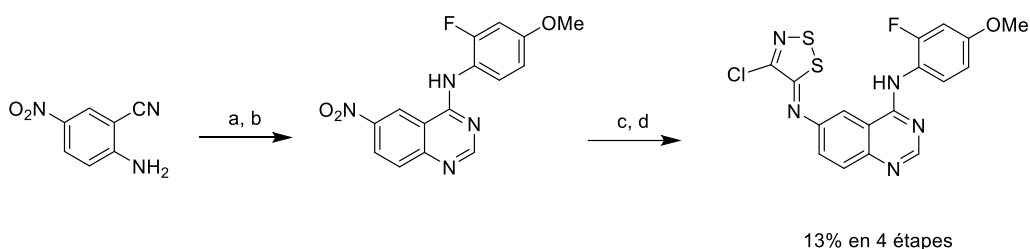
Ainsi, la fonctionnalisation de la thiazoloquinazolinone de géométrie linéaire et substituée en N7 par un groupe cyclopropyle, pouvant mener à l'analogue linéaire du FC162 n'a pu être réalisée.

Par la suite, la méthode a pu être appliquée à la synthèse du benzothiazole **C** avec un rendement global de 19% en 6 étapes de synthèse, à partir de l'acide 4-nitroanthranilique.



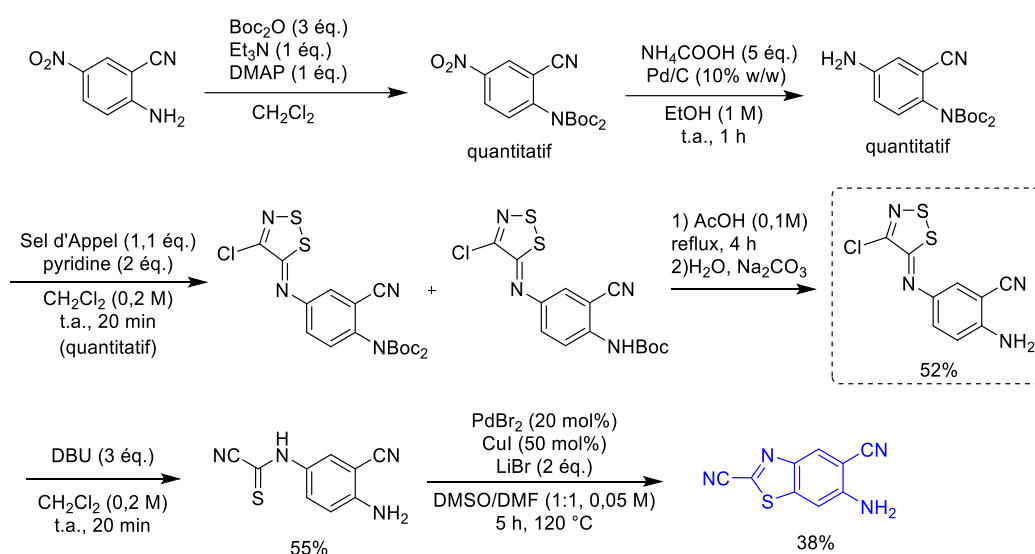
La synthèse de l'analogue de forme linéaire de l'EHT1610 a ensuite été abordée. Une première stratégie qui consiste à synthétiser la quinazoline puis le cycle thiazole a été mise en œuvre à partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile. La quinazoline a été obtenue en deux étapes en appliquant les méthodes

développées par notre groupe. Après la réduction du groupe nitro, la condensation de l'amine avec le sel d'Appel a conduit au *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole attendu avec le faible rendement de 18%.



Réactifs et conditions: a) DMF-DMA (0,4 M), 100 °C (MO), 10 min (**86%**), b) 2-fluoro-4-methoxyaniline (1,5 éq.), AcOH (0,1 M), 118 °C (MO), 10 min (**91%**), c) NH₄COOH (5 éq.), Pd/C (10% w/w), EtOH (1M), t.a., 1 h (**92%**) d) sel d'Appel (1,1, éq.), pyridine (2 éq.), CH₂Cl₂ (0.2 M), t.a., 20 min (**18%**).

Ce résultat nous a incité à imaginer une seconde stratégie, basée sur la synthèse d'un benzothiazole polyfonctionnalisé antérieur à la formation du cycle pyrimidine. Les procédures mises au point précédemment au laboratoire par notre groupe ont conduit à la synthèse du composé *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles avec un rendement de 52%. Les nouvelles méthodes élaborées lors de ce chapitre ont ensuite été appliquées à ce réactif. Le 6-aminobenzo[*d*]thiazole-2,5-dicarbonitrile a pu être isolé en 6 étapes avec un rendement global de 11%.

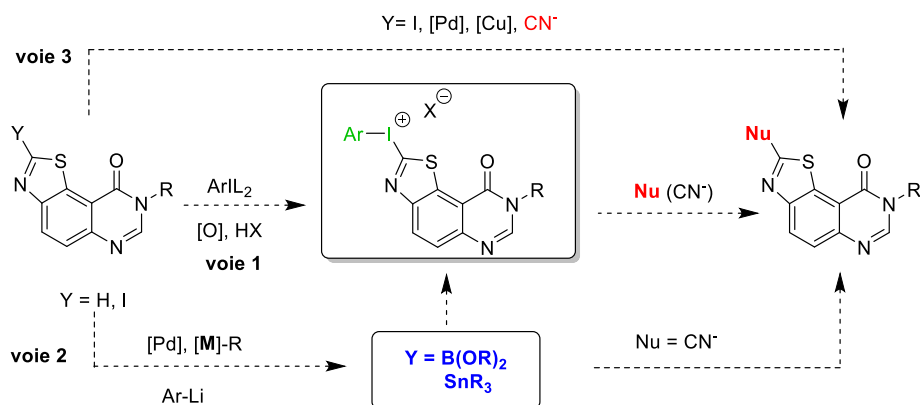


La synthèse du cycle pyrimidine, suivi de la transformation du groupe carbonitrile en imidate conduisant à l'analogue linéaire de l'EHT610, n'ont pu être réalisés au cours de ces travaux de thèse.

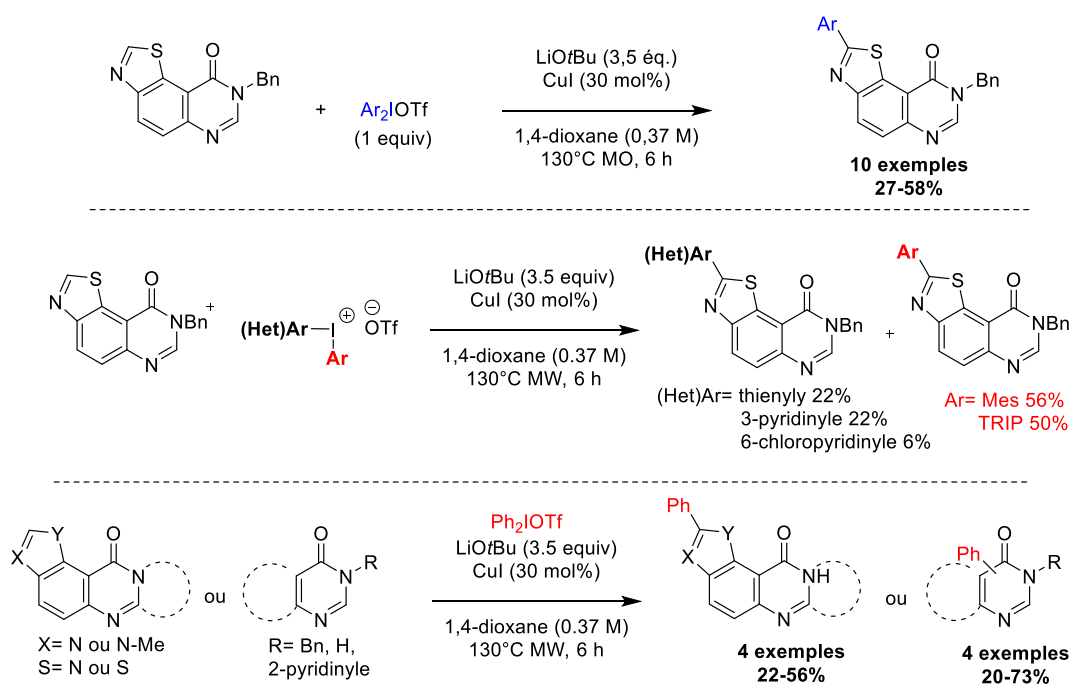
Les méthodes mises au point dans ce chapitre ont conduit à la synthèse des premières thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones et de thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones fonctionnalisées en position C2 par un groupement cyano et en position N7 par les groupes benzyle, méthyle ou cyclopropyle. Cette étude a également permis de synthétiser un précurseur inédit de thiazolo[4,5-*g*]quinazolines.

E. Schémas récapitulatifs des projets

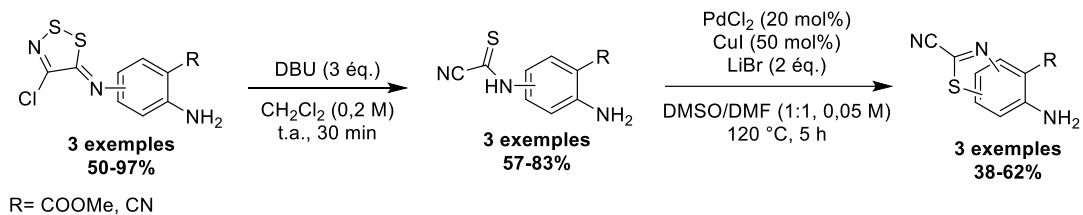
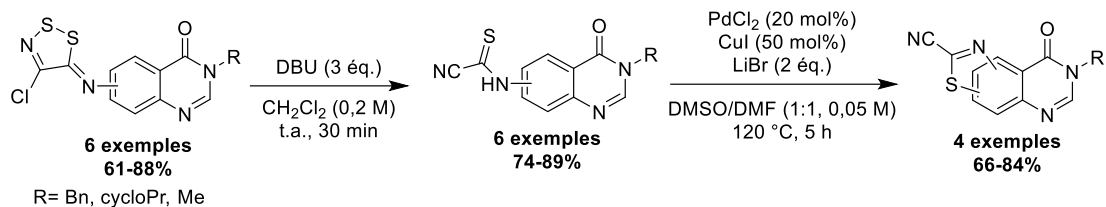
Chapitre 1 : Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones en position C2



Chapitre 2 : C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium



Chapitre 3 : Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones



Introduction générale

I. Contexte de recherche

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité des recherches réalisées au laboratoire depuis une vingtaine d'années, concernant la conception d'inhibiteurs de kinases, et plus spécifiquement ciblée sur DYRK1A (**D**ual-specificity tyrosine (**Y**) phosphorylation-**R**egulated **K**inase). Afin de contextualiser mes recherches, des généralités sur la kinase DYRK1A seront présentées, suivies des travaux effectués par notre groupe sur les structures thiazolo[5,4-*f*]quinazolines et thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones.

Avant-propos : nomenclature et numérotation des structures

Les structures employées lors de ces travaux sont des benzo[*d*]thiazoles substitués, des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9-amines, nommées parfois plus simplement thiazoloquinazolines, où l'amine en position C9 est toujours secondaire, ainsi que des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones (thiazoloquinazolinones) substituées en position C2, C7 et/ou N8 (Figure 1).

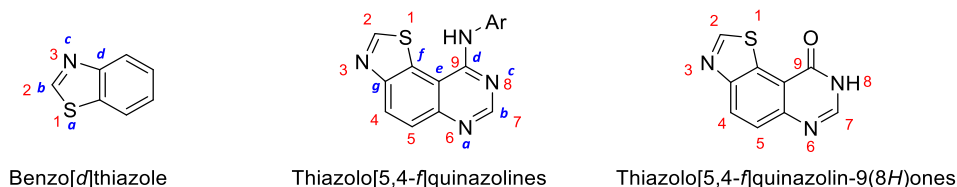


Figure 1

1. La kinase DYRK1A

Les kinases sont des enzymes impliquées dans les réactions de phosphorylation de divers groupes hydroxyles des motifs Thréonine, Sérine et Tyrosine de substrats protéiniques, lipidiques et également glucosidiques. Elles interviennent dans ces processus en tant que catalyseur (schéma 1).

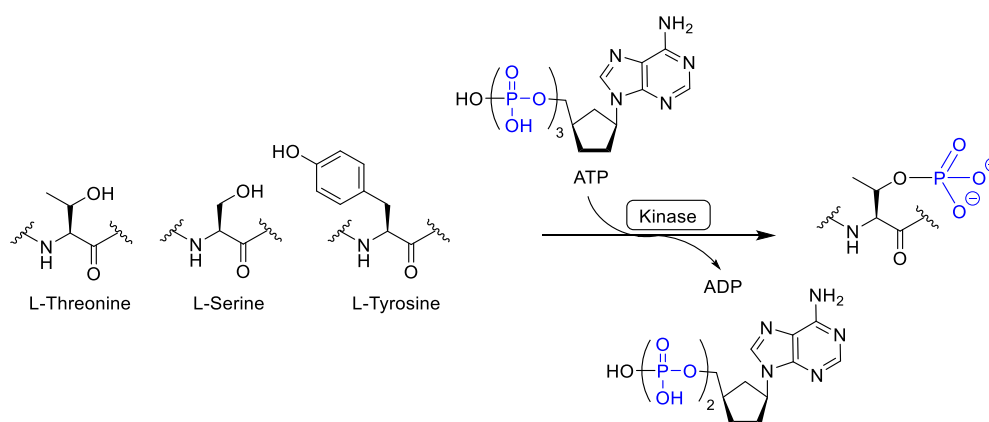


Schéma 1

Une activité anormale des protéines kinases peut perturber la réaction de phosphorylation de protéines par l'ATP. Ce phénomène a été identifié dans de nombreuses pathologies.

Des études débutées en 2002 par le groupe de Manning ont permis d'identifier et de classer 538 protéines kinases, divisées en 9 groupes (Figure 2).¹ En fonction du groupe auquel elles appartiennent, elles catalysent la phosphorylation des résidus Sérine/Thréonine ou Tyrosine de protéines-cibles impliquées dans divers processus biologiques.

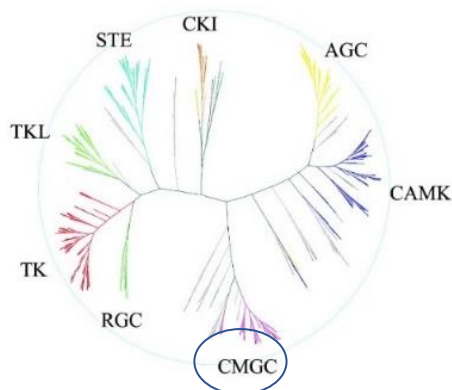


Figure 2

Notre groupe s'intéresse particulièrement à la conception d'inhibiteur de kinases faisant partie du groupe CMGC, acronyme comprenant les familles de protéines kinases suivantes :

- Cyclin-dependent kinases (CDKs)
- Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)
- Glycogen-synthase kinases (GSKs)
- CDK-like kinases (CDKLs)

Le groupe CMGC est composé de 9 familles dont DYRK. Les kinases de cette famille ont la particularité d'être activées par autophosphorylation d'un de leur propre résidu Tyrosine. Cette action induit une modification de leur topologie et leur permet de phosphoryler des résidus Sérine/Thréonine des cibles biologiques situées dans le système nerveux central ou bien dans le système périphérique. Codée par un gène porté par le chromosome 21, elle se trouve surexprimée dès la naissance chez les personnes atteintes du Syndrome de Down (Trisomie 21). Cette surexpression de DYRK, non-acquise à la naissance, est aussi observée dans la maladie d'Alzheimer (MA).² Cette enzyme est aussi impliquée dans de nombreux processus biologiques comme le déclenchement du phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée) qui joue un rôle important dans le développement humain.³ Des études ont également révélé son implication dans le contrôle de la quiescence des cellules, un état dormant de ces dernières

¹ (a) Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, 298, 1912. (b) Zhang, H.; Cao, X.; Tang, M.; Zhong, G.; Si, Y.; Li, H.; Zhu, F.; Liao, Q.; Li, L.; Zhao, J.; Li, S.; Wang, C.; Kaulich M.; Wang F.; Chen L.; Li, L.; Xia, Z.; Liang, T.; Lu, H.; Fenf, X.-H. Zhao, B. *eLife* **2021**, 10. (c) le groupe des kinases atypiques est non représenté sur la figure 2.

² Arbones, M. L.; Thomazeau, A.; Nakano-Kobayashi, A.; Hagiwara, M.; Delabar, J. M. *Pharmacol. Ther.* **2019**, 194, 199.

³ Laham, A. J.; Saber-Ayad, M.; El-Awady, R. *Cell Mol. Life Sci.* **2021**, 78, 603.

qui ne sont alors plus impliquées dans le cycle cellulaire. Ce phénomène entrainerait des résistances aux traitements de divers cancers.⁴ Des études ont également permis d'associer la kinase DYRK1A à diverses maladies comme le diabète, le VIH-1 ou des tendinopathies.⁵ C'est dans ce contexte que de multiples travaux portant sur la conception d'inhibiteurs de la kinase DYRK1A ont été entrepris.

La thématique du laboratoire concerne la mise au point de méthodologies de synthèses multi-étapes qui permettent la synthèse d'hétérocycles aromatiques, potentiels inhibiteurs de kinases impliquées dans les maladies neurodégénératives et les cancers. Le pouvoir inhibiteur ATP-compétitif des composés obtenus a pu être évalué sur les kinases appartenant aux familles GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase), CDK (Cyclin Dependant Kinase) et DYRK (Dual-specificity TYrosine phosphorylation-Regulated Kinase), appartenant toutes au groupe CMGC. Ces études ont abouti à la synthèse de 2 molécules de références au sein de notre laboratoire présentant une excellente affinité pour la kinase DYRK1A. La bibliographie présentée par la suite a été axée sur la conception de ces inhibiteurs de DYRK1A.

2. Les inhibiteurs de DYRK1A du laboratoire

Les activités de recherche de l'équipe ciblent la synthèse de composés hétérocycliques à fort potentiel thérapeutique ayant une activité cytotoxique, ainsi que des capacités à inhiber des protéines kinases. Les travaux ont débuté il y a plus d'une vingtaine d'années sur l'étude des relations Structure/Activité d'alcaloïdes hétérocycliques riches en azote et en soufre. Ces alcaloïdes étaient issus d'organismes marins comme par exemple des tuniciers et des éponges de mer, ou extraits d'organismes terrestres. Les études de la synthèse d'analogues de la Wakayin, la Kuanionamine A, la Dercitine, ou encore l'Ellipticine, présentant des propriétés antitumorales,⁶ ont conduit l'équipe du Pr Besson à la synthèse de pyrrolothiazolobenzoquinolinones, de pyrroloiminoquinones, de thiazolocarbazoles ainsi que de thiazolofluorénones (Figure 3).⁷

⁴ (a) Fernández-Martínez, P.; Zahonero, C.; Sánchez-Gómez, P. *Mol. Cell Oncol.* **2015**, *2*, e970048. (b) Thompson, B. J.; Bhansali, R.; Diebold, L.; Cook, D. E.; Stolzenburg, L.; Casagandre, A.-S.; Besson, T.; Leblond, B.; Désiré, L.; Malinge, S.; Crispino, J. D. *J. Exp. Med.* **2015**, *212*, 953.

⁵ Lindberg, M. F.; Meijer, L. *Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6047.

⁶ (a) Kijjoa, A.; Wattanadilok, R.; Herz, W.; Campos, N.; Nascimento, M. S. J.; Pinto, M. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 6. (b) Gunawardana, G. P.; Kohmoto, S.; Gunasekera, S. P.; McConnell, O. J.; Koehn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4856. (c) Garbett, N. C.; Graves, D. E. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2004**, *4*, 149.

⁷ (a) Chabane, H.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Guillaumet, G.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2483. (b) Lamazzi, C.; Chabane, C.; Thiéry, V.; Pierre, A.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guillaumet, G.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 397. (c) Chabane, C.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Pierre, A.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guillaumet, G.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 167. (d) Testard, A.; Picot, L.; Fruiter-Anaudin, I.; Piot J.-M.; Chabane, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*, 467.

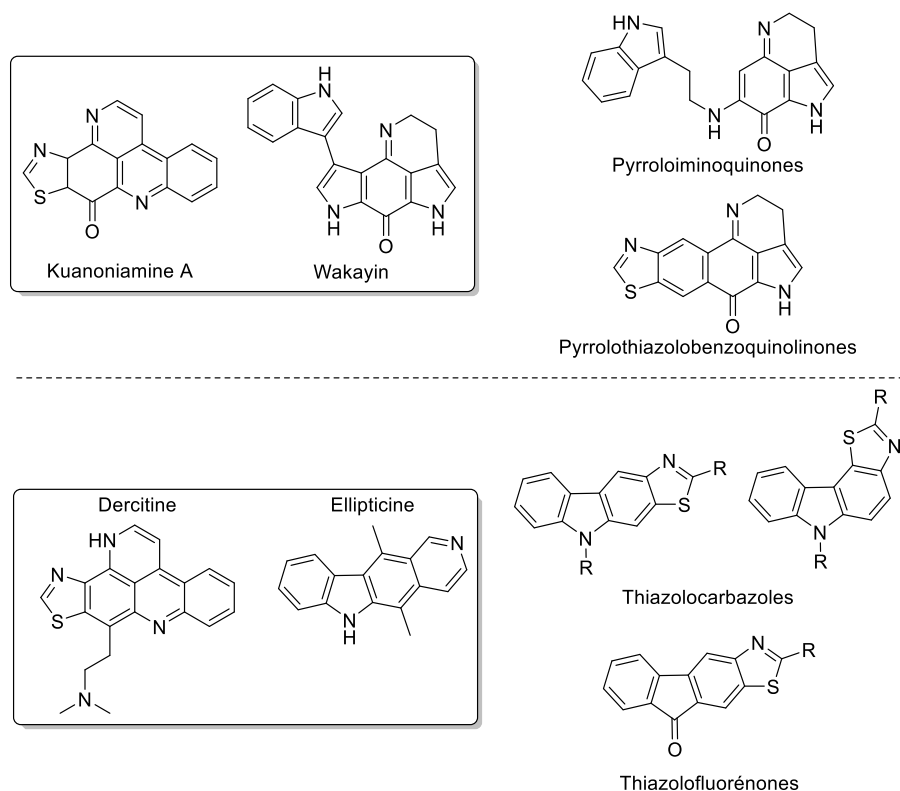


Figure 3

La simplification de ces structures alcaloïdes, puis l'association des motifs pyrimidine et benzothiazole ont abouti aux noyaux thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one et thiazolo[5,4-*f*]quinazoline qui sont au cœur de ces travaux de thèse. Les études de fonctionnalisation de ces structures ont conduit à la synthèse de nombreux composés aux propriétés inhibitrices des kinases de la famille de GSK, CDK ainsi que DYRK.

a) Les thiazoloquinazolines

Le noyau quinazoline est exploité pour la conception de molécules à visée thérapeutique aux propriétés anti-cancéreuses,⁸ antibactériennes,⁹ anti-inflammatoires,¹⁰ ou encore inhibiteur de kinases.¹¹ En partenariat avec la société Exonhit Therapeutics, notre groupe a imaginé fusionner un cycle thiazole à une 4-aminoquinazoline afin de développer une nouvelle bibliothèque de composés hétérocycliques et d'étudier leurs activités biologiques vis-à-vis de diverses kinases. Ces structures s'inspiraient d'anticancéreux, récemment validés ou en cours de validation d'AMM (autorisation de mise

⁸ Neupane, R.; Malla, S.; Abou-Dahech, M. S.; Balaji, S.; Kumari, S.; Waiker, D. K.; Moorthy, N. S. H. N.; Trivedi, P.; Ashby, C. R., Jr.; Karthikeyan, C.; Tiwari, A. K. *Molecules* **2021**, *26*, 4417.

⁹ Lam, T.; Hilgers, M. T.; Cunningham, M. L.; Kwan, B. P.; Nelson, K. J.; Brown-Driver, V.; Ong, V.; Trzoss, M.; Hough, G.; Shaw, K. J.; Finn, J. J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 651.

¹⁰ Chand, M.; Gupta, A.; Jain, S. C. *Heterocycl. Lett.* **2017**, *7*, 201.

¹¹ (a) Jin, H.; Dan, H.-G.; Rao, G.-W. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 1. (b) Asquith, C. R. M.; Fleck, N.; Torrice, C. D.; Crona, D. J.; Grunder, C.; Zuercher, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2695. (c) Ravez, S.; Castillo-Aguilera O.; Depreux, P.; Goossens, L. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2015**, *25*, 789. (d) Asquith, C. R. M.; Laitinen, T.; Bennett, J. M.; Godoi, P. H. M.; East, P.; Tizzard, G. J.; Graves, L. M.; Johnson, G. L.; Dornsife, R. E.; Wells, C. I.; Elkins, J. M.; Willson, T. M.; Zuercher, W. J. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 48.

sur le marché) aux USA et en Europe. Plus d'une centaine de thiazolo[5,4-*f*]quinazolines ont été développées selon la stratégie de synthèse décrite sur le schéma 2.¹² Le cycle pyrimidinique a été ajouté à un benzo[*d*]thiazole **2** polyfonctionnalisé, lui-même obtenu au préalable à partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile **1**.

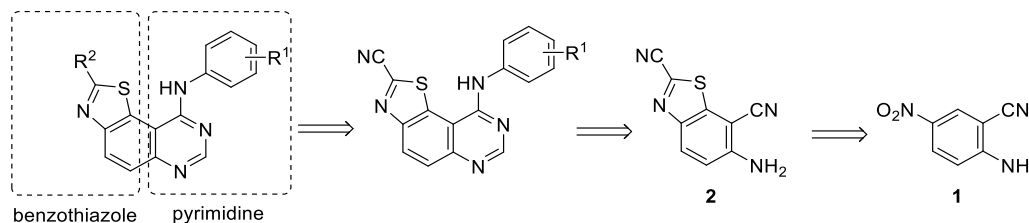


Schéma 2

Cette voie de synthèse s'appuie sur des méthodes reportées par les groupes du Pr C.W. Rees et du Pr T. Besson depuis le milieu des années 90, sur la synthèse de benzo[*d*]thiazoles en exploitant la chimie du sel d'Appel.

*b) Synthèse des dérivés du benzo[*d*]thiazole-2-carbonitrile à partir de N-arylimino-1,2,3-dithiazoles*

En 1985, le groupe d'Appel a reporté la synthèse du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazol-1-ium (communément appelé « sel d'Appel »).¹³ En 1992, l'équipe de Rees a décrit la synthèse du sel d'Appel par réaction du chloroacétonitrile avec le monochlorure de soufre et l'Adogen® dans du dichlorométhane (Schéma 3).¹⁴ Ce réactif est sensible à l'humidité et à l'air mais stable à température ambiante, plusieurs dizaines de grammes peuvent être synthétisées rapidement et stockées plusieurs mois.

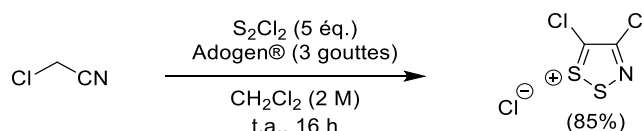


Schéma 3

Adogen 464 : Cet ammonium quaternaire usuellement utilisé comme agent de transfert de phase est employé dans la synthèse du sel d'Appel comme source d'ion chlorures pour initier la réaction. Il semble aussi améliorer la qualité du produit.¹⁵

¹² (a) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15546. (b) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 14511.

¹³ Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1632.

¹⁴ Rees, C. W. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 639.

¹⁵ Foucourt, A.; Chosson, E.; Besson, T. *e-EROS* **2009**, *1*.

Parmi les applications de ce réactif, le groupe de Rees s'est intéressé à la synthèse des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. Ces composés ont été obtenus par condensation d'amines aromatiques avec le sel d'Appel dans du dichlorométhane à température ambiante et en présence de pyridine. De nombreux exemples ont été reportés et les produits ont été isolés avec de bons rendement (Schéma 4).¹⁶

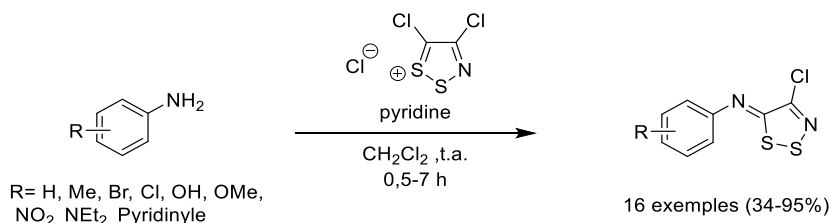


Schéma 4

Ces intermédiaires ont été étudiés par le groupe de Rees et celui de Besson pour la synthèse de benzo[d]thiazole-2-carbonitrile par électrocyclisation puis fragmentation du cycle dithiazole. Les études réalisées par chauffage thermique ou sous irradiation micro-ondes ont conduit aux produits cyclisés sans contrôle de la régiosélectivité, et du chlorure de cyanoimidoyle comme sous-produit, avec des ratio variables (Schéma 5).^{17,16}

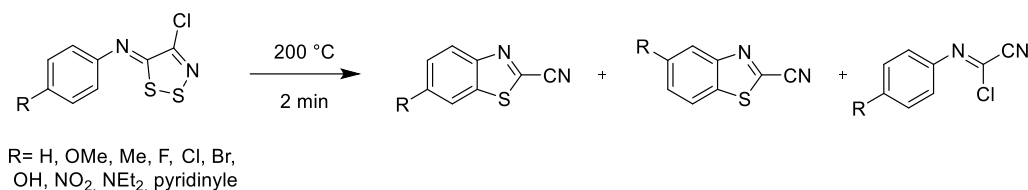


Schéma 5

La procédure a été améliorée grâce à la présence d'un atome de brome en position *ortho* de l'imino-1,2,3-dithiazole. Des groupes électro-donneurs ou attracteurs ont conduit aux produits avec des rendements allant de 61 à 87%, sans formation de dérivés de chlorure de cyanoimidoyle. Cette méthode présente également l'avantage de contrôler la régiosélectivité de la cyclisation à partir de réactifs non symétriques (Schéma 6).¹⁸

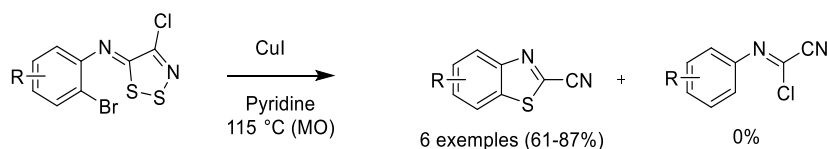


Schéma 6

¹⁶ English, R. F.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 201

¹⁷ (a) Besson, T.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1659. (b) Bénétteau, V.; Besson, T.; Rees, C. W. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2275.

¹⁸ Besson, T.; Dozias, M.-J.; Guillard, J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3925.

Cette réaction a été appliquée par notre groupe à la synthèse de cycle thiazole fusionné à partir de structures hétérocycliques comme des quinazolines et quinazolinones ou des pyridines.

c) Synthèse de 9-(arylamino)thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles à partir de 6-aminobenzo[d]thiazole-2,7-dicarbonitrile

La synthèse des 9-(arylamino)thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles a été mise au point au laboratoire lors des travaux de thèse d'Alicia Foucourt.¹⁹ A partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile **1**, la fonction amine a été protégée sous forme de carbamate puis le groupe nitro a été réduit en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon. La bromation de l'intermédiaire a été suivie par la condensation de l'amine avec le sel d'Appel. La déprotection de l'amine a été réalisée dans l'acide acétique, chauffé à 118 °C. La cyclisation sous irradiation micro-ondes a permis d'isoler le 6-aminobenzo[d]thiazole-2,7-dicarbonitrile **2** en 6 étapes avec un rendement global de 26%. Cet intermédiaire a été ensuite traité par du diméthylformamide diméthylacétal (DMF-DMA) pour former l'intermédiaire amidine **3**. L'addition d'une aniline sur l'amidine **3** en présence d'acide a conduit aux 9-(arylamino)thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitriles *via* un réarrangement de Dimroth (Schéma 7).

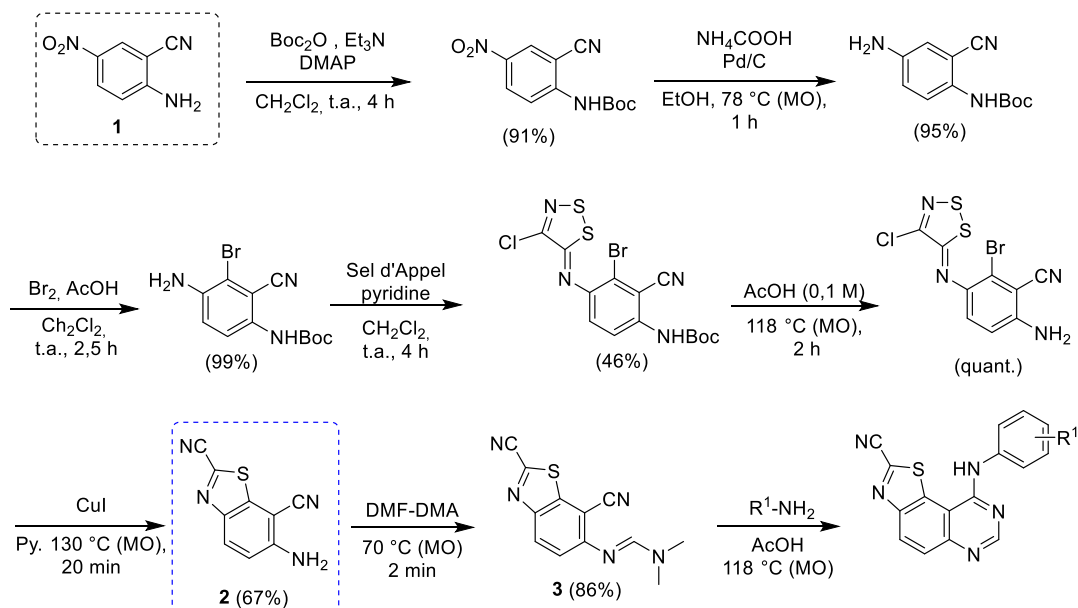


Schéma 7

¹⁹ A. Foucourt, *Synthèse de molécules hétérocycliques inhibiteurs potentiel de Sérine/Thréonine kinases impliquées dans des maladies neurodégénératives*, thèse de doctorat, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 04/11/2011.

Réarrangement de Dimroth pour la synthèse de quinazoline. L'attaque de l'amine aromatique sur l'amidine en milieu acide acétique est suivie par la libération de diméthylamine. L'amine s'additionne ensuite sur le carbone électrophile du groupe carbonitrile pour conduire à la quinazolin-4-one substituée en position N3. Une attaque de l'eau en position C2 ouvre le cycle qui se cyclise de nouveau pour former l'aminoquinazoline **4** (Schéma 8).²⁰

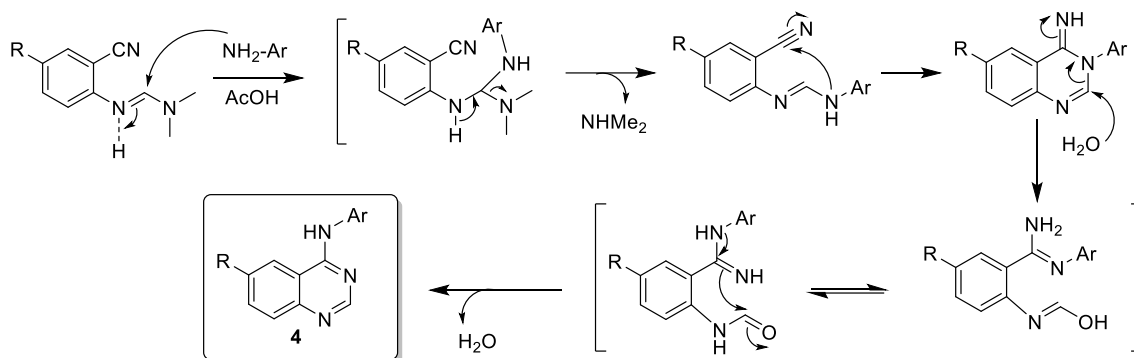


Schéma 8

d) Etude de la fonctionnalisation des 4-aminothiazolo[5,4-f]quinazolines

Ces études ont concerné la modulation de la position C2 à partir de la fonction carbonitrile, et la diversification des substituants sur le cycle benzénique de l'amine aromatique en position C9.

Basée sur la synthèse présentée sur le schéma 7, les 4-aminothiazolo[5,4-f]quinazolines ont été obtenues par attaque nucléophile d'amines aromatiques aux propriétés électroniques variées sur l'intermédiaire amidine **3**. Puis la fonction imidate a été formée par traitement de l'alcool approprié sur le groupe carbonitrile, en milieu basique. L'attaque nucléophile d'amines primaires a conduit aux carboxamidines, les produits portant une fonction amide ont été synthétisés par traitement basique en présence de soude.

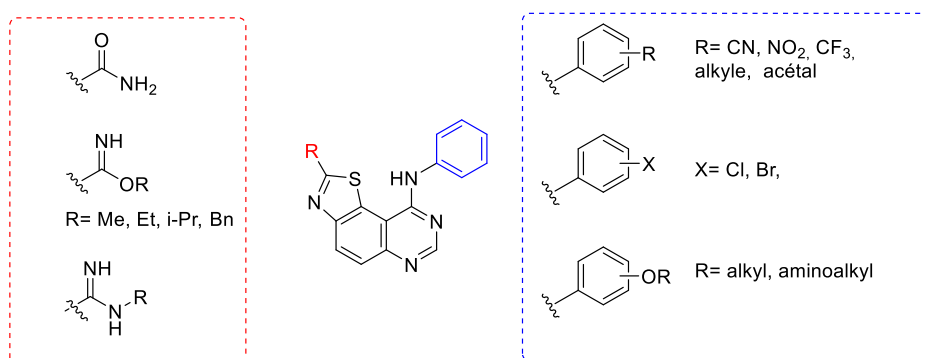


Figure 4

²⁰ Foucourt, A.; Dubouilh-Benard, C.; Chosson, E.; Corbière, C.; Buquet, C.; Iannelli, M.; Leblond, B.; Marsais, F.; Besson, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4495.

Des tests biologiques ont été réalisés sur la centaine de composés originaux synthétisés. Ils ont révélé une activité inhibitrice des kinases caractérisée par des valeurs d' IC_{50} de l'ordre du micromolaire pour GSK-3, et de l'ordre du nanomolaire pour DYRK1A. Parmi les fonctions présentes sur le cycle thiazole, les composés avec un méthylimidate se sont révélés être les plus affins pour DYRK1A, et particulièrement les composés de la famille des EHT représentées sur le schéma 9.

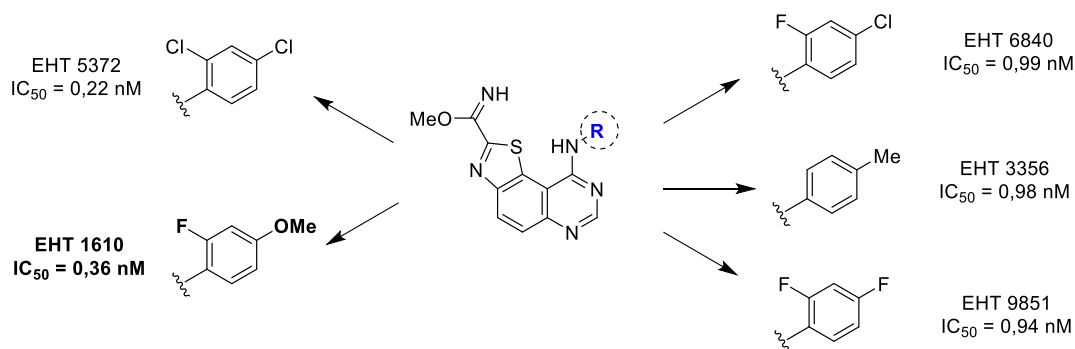


Schéma 9

Des études concernant le passage membranaire, la toxicité et la stabilité métabolique de ces composés ont été réalisées par le partenaire industriel. Une partie de ces études biologiques a été publiée, en collaboration avec des laboratoires hospitalo-universitaires américains.⁴ Les résultats ont permis d'identifier l'EHT1610 comme étant la molécule qui présente, jusqu'alors, le meilleur compromis solubilité, perméabilité membranaire et efficacité. Très récemment, l'excellente affinité de l'EHT 1610 pour DYRK1A a été mise à profit par l'équipe du Pr J. D. Crispino pour démontrer l'implication de cette kinase sur la quiescence des cellules de lymphocyte B et T, et proposer DYRK1A comme future cible thérapeutique pour traiter certains types de leucémie.²¹

e) Les thiazoloquinazolinones

Les thiazoloquinazolinones sont également des structures faisant l'objet de nombreuses investigations par notre laboratoire. Les travaux ont débuté en 2002 avec la synthèse de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one à partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile (Schéma 10).

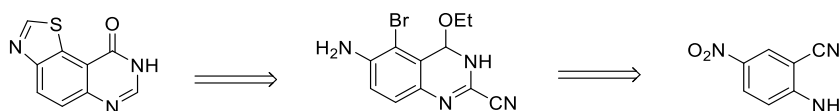


Schéma 10

²¹ Bhansali, R. S.; Rammohan, M.; Lee, P.; Laurent, A. P.; Wen, G.; Suraneni, P.; Ham Yip, B.; Tsai, Y.-C.; Jenni, S.; Bornhauser, B.; Siret, A.; Fruit, C.; Pacheco-Benichou, A.; Harris, E.; Besson, T.; Thompson, B. J.; Ah Goo, Y.; Hijiya, N.; Vilenchik, M.; Izraeli, S.; Bourquin, J.-P.; Malinge, S.; Crispino, J. D. *J Clin Invest.* **2021**, *131*, 135937.

La condensation de l'amine aromatique avec le sel d'Appel suivie de la cyclisation a conduit à la quinazoline **5** fonctionnalisée par les groupes cyano en position C2 et éthoxy en position C4. La formation du cycle thiazole est basée sur les méthodes précédemment décrites, soit la condensation d'une amine aromatique avec le sel d'Appel puis la cyclisation médiée par du cuivre et dirigée par un atome de brome. L'hydrolyse acide suivie de la décarboxylation a conduit à la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **6** (Schéma 11).²²

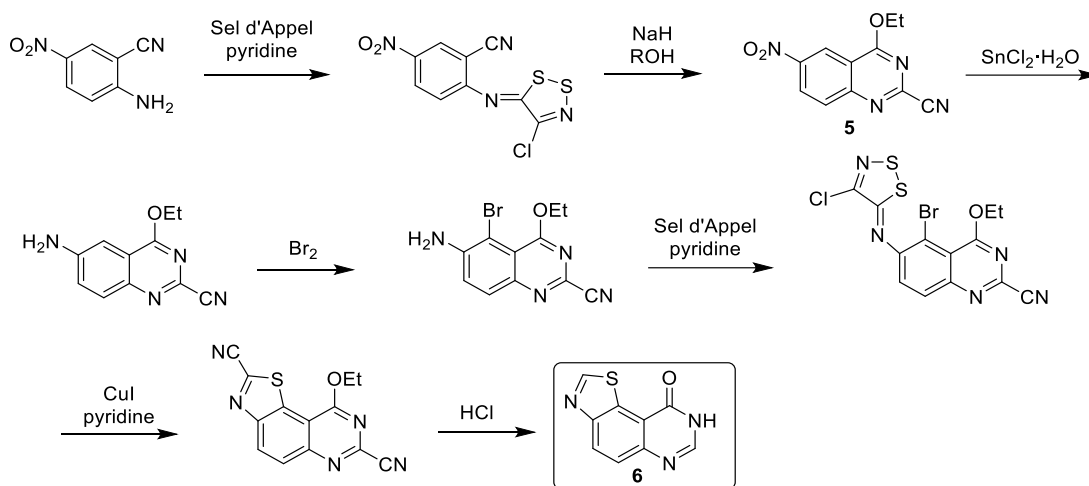


Schéma 11

Par la suite, notre groupe a développé une nouvelle procédure de synthèse de cette même molécule à partir de l'acide 5-nitro anthranilique **7**. Une condensation de Niementowski,²³ suivie de l'alkylation de l'azote *N*3 par un groupement benzyle a permis d'isoler la 3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one. La réduction du groupe nitro puis l'introduction de l'atome de brome a conduit à l'intermédiaire 6-amino-3-benzyl-5-bromoquinazolin-4(3*H*)-one. La condensation de l'amine avec le sel d'Appel a été suivie par la cyclisation de l'arylamino-1,2,3-dithiazole en présence de cuivre. L'hydrolyse puis la décarboxylation réalisée en condition acide de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one cyané en position 2 a entraîné simultanément le clivage du groupement benzyle (Schéma 12).²⁴

²² Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1027.

²³ Alexandre F.-R.; Berecibar, A.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3911.

²⁴ Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4455.

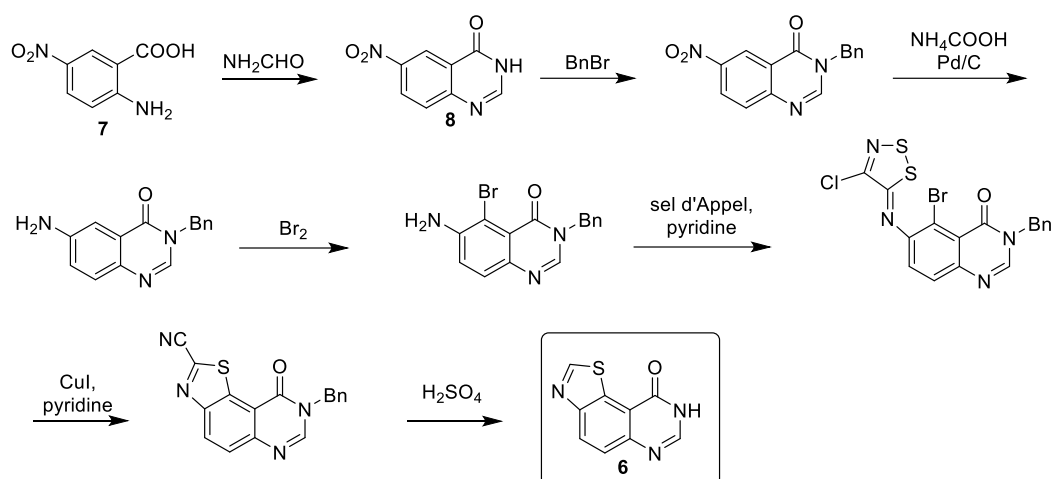


Schéma 12

En 2006, les modulations des substituants des positions C2 et N8 ont été étudiées. Les substituants en position N8 ont été introduit par alkylation, à partir de la 6-nitroquinazolin-4(3H)-one, en début de synthèse. Après la formation du cycle thiazole *via* la chimie du sel d'Appel, l'addition nucléophile d'alcools ou d'amines en milieu basique sur le groupe carbonitrile a conduit aux fonctions imidate et amidine respectivement (Schéma 13).²⁵

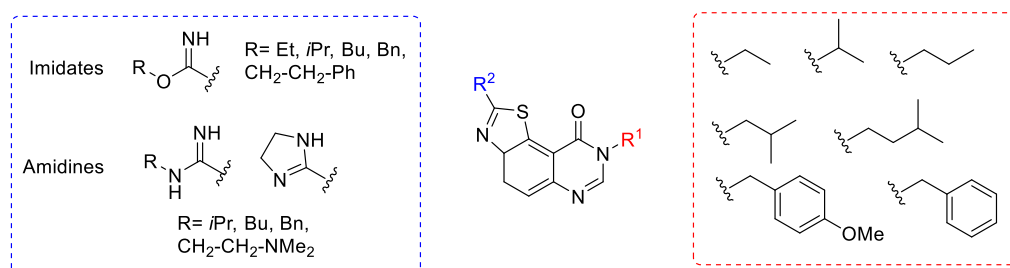


Schéma 13

Cette étude a conduit à une bibliothèque de plus de 30 produits originaux dont certains ont révélé une activité inhibitrice des kinases CDK1, CDK5 et GSK-3 avec des IC_{50} de l'ordre du micromolaire ($50 \mu M < IC_{50} < 0,15 \mu M$). Parmi eux, les composés avec une fonction imidate ont présenté l'affinité la plus élevée pour la kinase GSK-3 avec des valeurs d' IC_{50} compris entre $2,1 \mu M$ et $0,13 \mu M$.²⁶

Un plus grand nombre de molécules a été obtenu en modifiant la stratégie de synthèse. Cette voie a été développée par le Dr Damien Hédou lors de ses travaux de thèse.²⁷ Le cycle pyrimidinone a été formé dans une dernière étape à partir d'un benzo[d]thiazole polyfonctionnalisé, permettant la

²⁵ Testard, A.; Logé, C.; Léger, B.; Robert, J.-M.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *Bioorg. Mol. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3419.

²⁶ Logé, C.; Testard, A.; Thiéry, V.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Robert, J.-M.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1469.

²⁷ D. Hédou, *Synthèse et évaluation biologique de composés thiazoloquinazolinones, inhibiteurs potentiels de Sérine/Thréonine protéines kinases dans les maladies neurodégénératives*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 02/10/2014.

modulation de la position *N8* en fin de synthèse. Au regard des précédents résultats sur l'activité inhibitrice des thiazoloquinazolines, la transformation chimique du groupe cyano en imidate a été retenue (schéma 14).²⁸

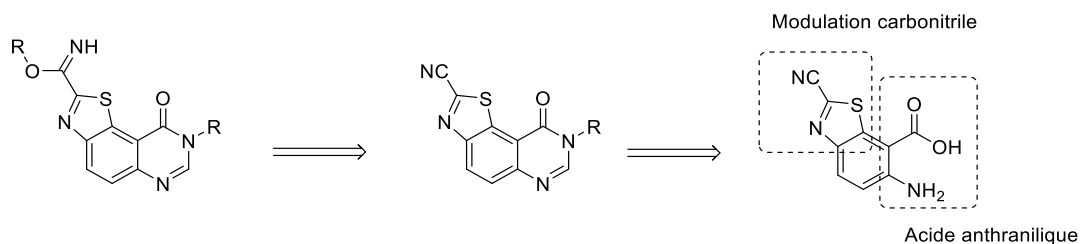


Schéma 14

Le méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[*d*]thiazole-7-carboxylate **10** a été isolé en 7 étapes de synthèse avec un bon rendement global de 47%. L'intermédiaire amidino-ester **11** a été obtenu par l'attaque nucléophile de la fonction amine du benzo[*d*]thiazole **10** sur le chlorure de chloro-*N,N*-diméthylméthaniminium (réactif de Vilsmeier-Haack). Puis l'addition des amines appropriées en milieu acide a conduit aux thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones. Dans une dernière étape, les imidates ont été obtenus par addition nucléophile d'alcools en milieu basique (Schéma 15).

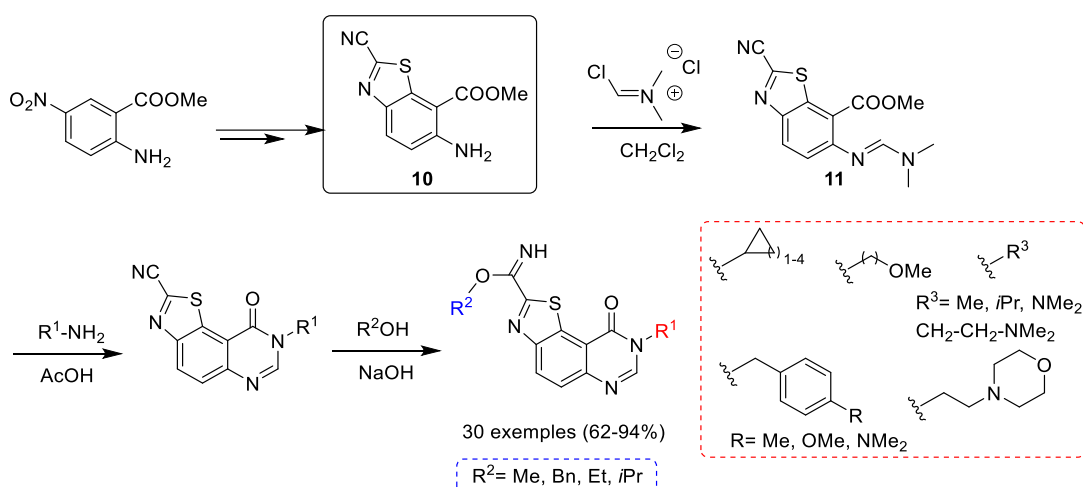


Schéma 15

Tous les produits testés sur un panel de kinases appartenant au groupe CMGC ont présenté une activité inhibitrice des kinases GSK-3 et DYRK1A plus ou moins prononcée, avec des valeurs d' IC_{50} de l'ordre du micromolaire ou parfois du nanomolaire, comme pour les composés représentés sur la figure 5 (valeurs d' IC_{50} sur DYRK1A).

²⁸ Hédou, D.; Godeau, J.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2016**, *21*, 578.

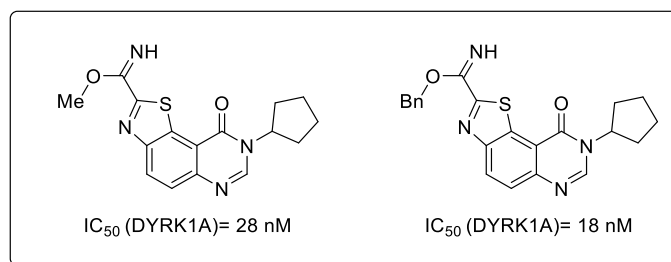


Figure 5

Plus récemment, la fonctionnalisation de la position C2 de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones par des groupements aryles ou hétéroaryles a été réalisée, en s'appuyant sur des méthodes de C-H arylation. Il a également été envisagé la modulation inédite de la position C7 (Schéma 16). Ces méthodes ont été étudiées par le Dr Marine Harari puis le Dr Florence Couly au cours de leurs travaux de thèse.²⁹

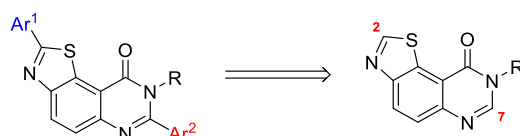


Schéma 16

Une première méthode a été mise au point à partir de la 3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one, par catalyse coopérative palladium-cuivre avec des iodoarènes. Elle a ensuite été appliquée à des quinazolinones substituées ainsi que des pyrido-pyrimidinones. Une trentaine de produits a ainsi pu être synthétisée avec des rendements compris entre 14% et 96% (Schéma 17).³⁰

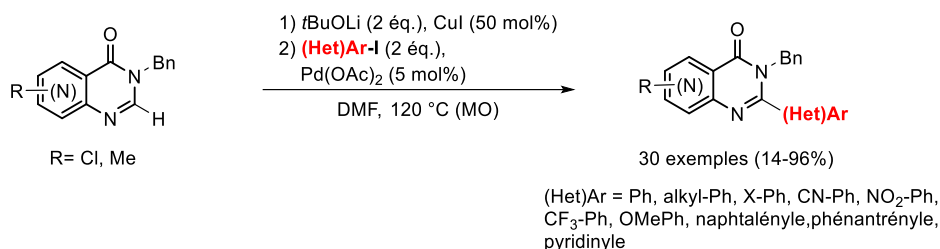


Schéma 17

La méthode d'arylation par C-H activation de quinazolinones a ensuite été adaptée au thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones. Les travaux ont conduit à la mono-arylation de la position C2 ou à l'arylation séquentielle des positions C2 et C7, en fonction des conditions réactionnelles. La mono-arylation sur la position C2 a nécessité 1 équivalent d'iodure de cuivre, une quantité catalytique de

²⁹ (a) M. Harari, *Mise au point de méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation de composés hétérocycliques potentiels inhibiteurs de kinases*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 14/10/2016. (b) F. Couly, *Modifications fonctionnelles en position C2 des 8-alkylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones et stratégie d'extension de fragment pour la synthèse d'inhibiteurs de kinases de la famille DYRK*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 12/10/2018.

³⁰ Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700.

palladium et 2 équivalents d'halogénoarènes en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). L'arylation de la position C7 a été réalisée en réduisant la quantité de cuivre de moitié, avec la base *t*-butylate de lithium. Ces mêmes conditions ont été appliquées à la bis-arylation dans une réaction monotope, avec 3 équivalents d'iodoarènes, où Ar¹ et identique à Ar². Enfin, une di-arylation a également été mise au point en une séquence monotope. Ces nouveaux protocoles ont permis d'obtenir une trentaine de composés originaux (Schéma 18)³¹

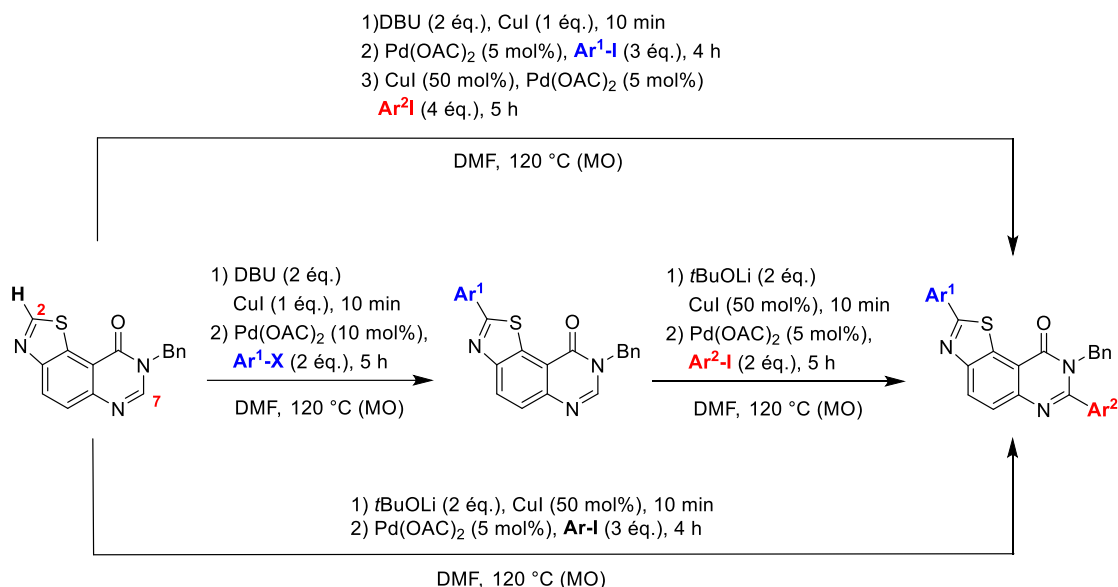


Schéma 18

Par la suite, la synthèse de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones fonctionnalisées par des aryles en position C2 et substituées en position N8 avec des chaînes alkyles a été mise en œuvre (Schéma 19).³²

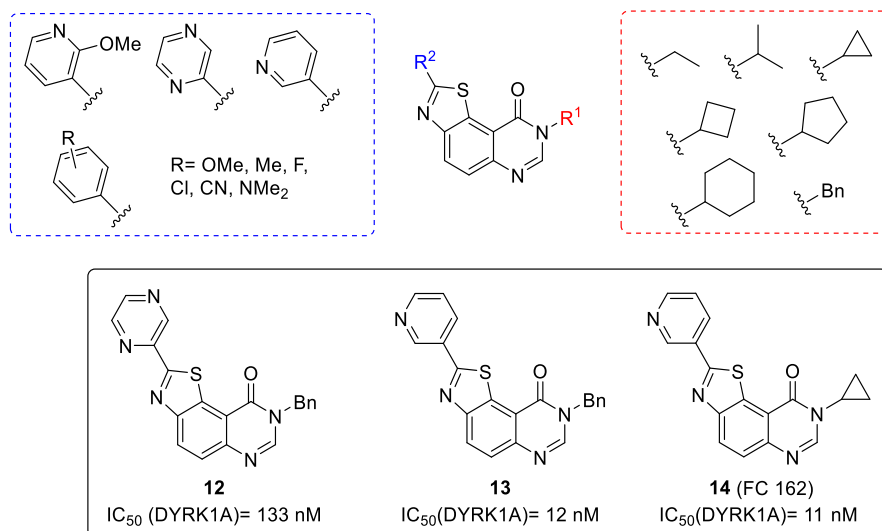


Schéma 19

³¹ (a) Harari, M.; Couly, F.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282. (b) Couly, F.; Dubouilh-Benard, C.; Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 4615.

³² (a) Couly, F.; Harari, M.; Dubouilh-Benard, C.; Bailly, L.; Petit, E.; Diharce, J.; Bonnet, P.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2018**, *23*, 2181. (b) Fruit, C.; Couly, F.; Bhansali, R.; Rammohan, M.; Lingberg, M. F.; Crispino, J. D.; Meijer, L.; Besson, T. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 185.

La trentaine de nouvelles molécules testées sur un panel de kinases n'a présenté aucune affinité à l'exception de 3 composés. Les molécules **12**, **13** et **14** (nommée FC162), ont exprimés un pouvoir inhibiteur des kinases CLK1, GSK-3 et DYRK1A avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 3,3 et 0,011 µM. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour la kinase DYRK1A et en particulier avec le composé FC162

Les études de modulations des structures thiazolo[5,4-*f*]quinazoline et thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one réalisées au cours de ces vingt dernières années ont conduit à l'identification de 2 molécules hit : l'EHT1610 et le FC162. Ces deux composés possèdent une excellente affinité envers DYRK1A, avec des valeur d'IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire (Schéma 20).

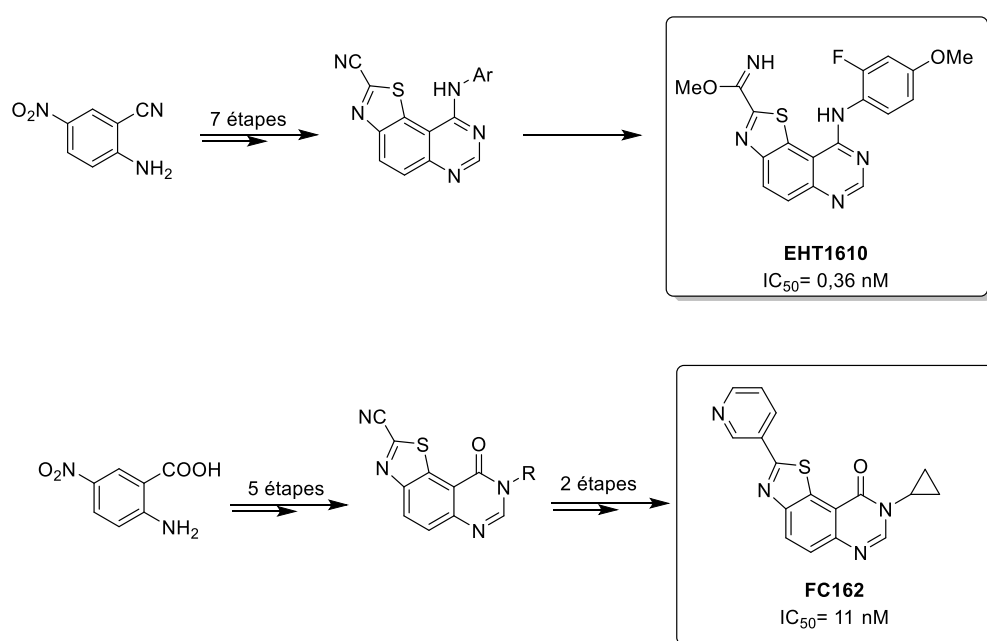


Schéma 20

II. Les objectifs de thèse

A. Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones en position C2

La kinase DYRK1A est considérée comme étant un marqueur de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (MA).³³ Une baisse de sa concentration dans la circulation sanguine et une augmentation de son activité dans le cerveau seraient annonciatrices du déclenchement des processus menant à la MA. Cependant, l'hypothèse selon laquelle ces modulations de la kinase DYRK1A favoriseraient le déclenchement de cette maladie n'a pas encore été validée. Afin de quantifier la kinase DYRK1A à

³³ (a) Wegiel, J.; Gong, C.-X.; Hwang, Y.-W *FEBS J.* **2011**, 278, 236. (b) Pathak, A.; Rohilla, A.; Gupta, T.; Akhtar, M. J.; Haider, M. R.; Sharma, K.; Haider, K.; Yar, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 559.

différents stades de la maladie d'Alzheimer et de confirmer son implication dans la maladie, il a été envisagé d'exploiter l'excellente affinité de l'inhibiteur EHT1610 en le radiomarquant au $[^{11}\text{C}]$.

Un des objectifs de ces travaux de thèse est la synthèse des premiers radiotraceurs de la kinase DYRK1A pour permettre de suivre, par imagerie en Tomographie par Emission de Positron (TEP), son évolution topologique au cours du temps qui précède le diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez un patient. Ces travaux seront réalisés en collaboration avec le Laboratoire de Développement Méthodologiques (LDM-TEP), UMR 6301, basé à Caen, au sein du complexe « Cyceron », spécialisé dans l'étude par imagerie TEP sur des modèles murins *in-* ou *ex-vivo*. Nous avons imaginé introduire un groupement $[^{11}\text{C}]\text{CN}$ afin d'obtenir la fonction imidate radiomarquée sur l'EHT1610 (Schéma 21).

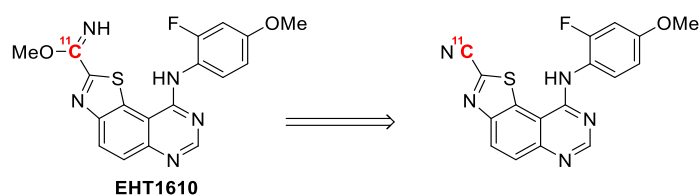


Schéma 21

Pour y parvenir, il est nécessaire de mettre au point de nouvelles méthodes de fonctionnalisation de la position C2 de thiazolo[4,5-*f*]quinazolines. Les différentes stratégies imaginées sont représentées sur le Schéma 22. Pour cette étude, la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one a été choisie comme substrat modèle.

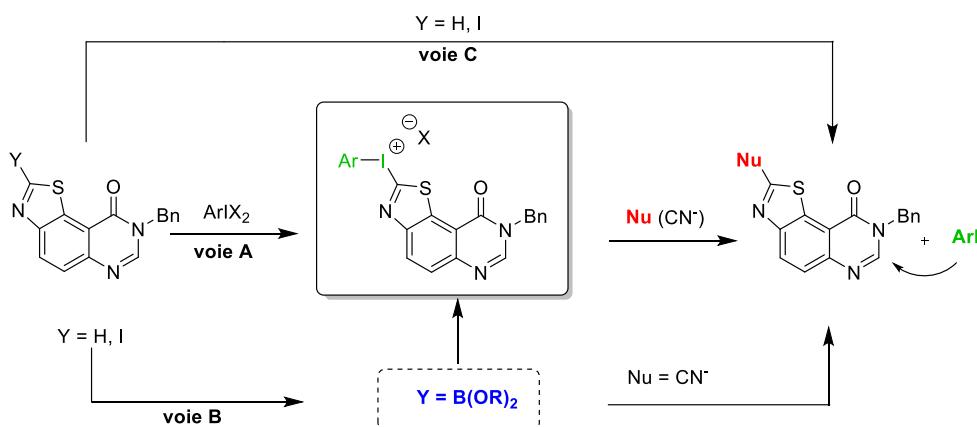


Schéma 22

Voie A : Dans un premier temps, la synthèse des sels d'hétéroaryliodonium sera explorée à partir de liaison C-I ou C-H présente sur le thiazole. Ces intermédiaires clés et inédits devraient permettre l'introduction de nombreux nucléophiles. Cette méthodologie innovante permettrait la synthèse de nouveaux composés fonctionnalisés en position C2, potentiellement inhibiteurs de la kinase DYRK1A, ainsi que le radiomarquage au $[^{11}\text{C}]$ par l'introduction d'un groupe carbonitrile.

Voie B : Cette seconde approche est basée sur la synthèse d'un intermédiaire de type ester boronique à partir de la thiazoloquinazolinone. Ces composés présentent le double avantage d'être à la fois des précurseurs de sels d'aryliodonium et de permettre l'introduction d'un groupe carbonitrile radiomarké au [^{11}C] dans des conditions douces.

Voie C : Une troisième stratégie pour obtenir un groupe carbonitrile en position C2 pourrait être une réaction de cyanation directe catalysée par des métaux de transition à partir d'une liaison C-I ou C-H.

L'étude de la cyanation de la position C2 de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one sera décrite dans un premier chapitre.

B. C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium

En marge du premier objectif présenté, nous avons envisagé de mettre au point de nouvelles méthodes d'arylation des positions C2 et C7 des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones. Très récemment, des procédures de fonctionnalisation des liaisons C-H de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones permettant la synthèse de composés originaux ont été développées par notre groupe.³¹ De nombreux composés arylés en position C2 et C2-C7 ont été obtenus, dont le composé FC162. Néanmoins, la méthode a présenté quelques inconvénients : la C-H arylation métal-catalysée a nécessité un équivalent de cuivre et 10 mol% de palladium qui présente le désavantage d'être un métal coûteux et toxique. De plus, cette méthode est limitée aux thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones substituées en *N*8 (alkyles, benzyle) et n'est pas généralisable aux autres hétérocycles développés par le laboratoire ce qui représente un frein au développement de nouveaux inhibiteurs. La mise au point d'une méthode de fonctionnalisation de composés polyhétérocycliques azotés plus éco-compatible et applicable à l'ensemble des hétérocycles possédant une pyrimidinone fusionnée est un second objectif de ma thèse. Depuis plus d'une dizaine d'années, les sels de diaryliodoniums ont été exploités comme agent arylant de nombreux nucléophiles, dans des réactions de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ arylation de composés hétéroaromatiques, catalysées par des métaux de transition ou sans métaux. Il a donc été envisagé d'étudier ces réactifs comme agents d'arylation de noyaux hétéroaromatiques originaux comportant un motif pyrimidinone fusionnée tels que les thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones (Schéma 23).

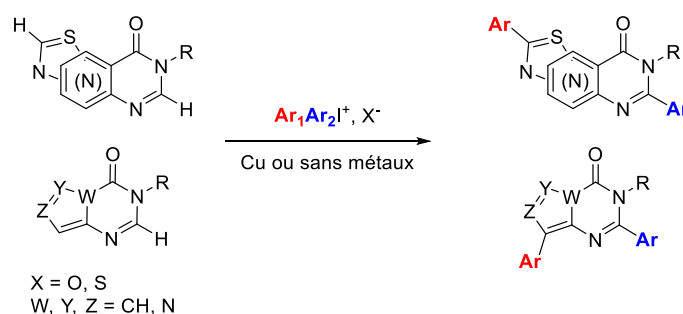


Schéma 23

Cette méthode alternative a pour objectif de diminuer (ou de supprimer) la quantité de métaux de transition ainsi que d'augmenter les possibilités d'application de la réaction. En outre, une bis-arylation pourrait être envisagée en recyclant le iodoarène formé (Schéma 24).³⁴ Ceci représenterait le premier exemple de réaction tandem de C-H/C-H arylation *via* l'utilisation d'aryliodoniums comme partenaires de couplage.

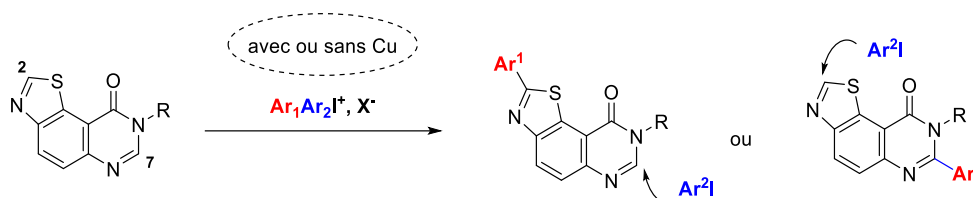


Schéma 24

Dans un second chapitre, les travaux de C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium seront présentés.

C. Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one

Les structures thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **A** et thiazolo[4,5-*f*]quinazoline **B** de géométrie angulaire ont fait l'objet de nombreux travaux de fonctionnalisation ainsi que d'études biologiques. La modulation des positions C2 et N7 des isomères **C** et **D** développés par le Dr Hédou n'a pas été étudiée (Figure 6).

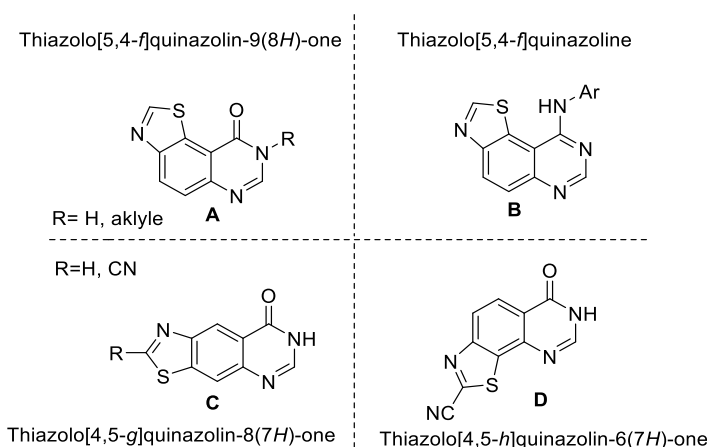


Figure 6

Afin de développer de nouveaux potentiels inhibiteurs de kinases, nous avons entrepris de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèses efficaces de dérivés de thiazolo[4,5-

³⁴ (a) Modha, S. G.; Greaney, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1416. (b) Modha, S. G.; Popescu, M. V.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11933. (c) Li, S.; Lv, H.; Yu, Y.; Ye, X.; Li, B.; Yang, S.; Mo, Y.; Kong, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11267.

g]quinazolinones. Pour y parvenir, nous nous sommes intéressés aux travaux de cyclisation de dérivés de cyanothioformanilides conduisant à des benzo[*d*]thiazoles substitués par un groupement carbonitrile en position C2.³⁵ Il a été envisagé d'adapter la procédure à la synthèse de thiazoloquinazolinones de géométrie linéaire (Schéma 25).

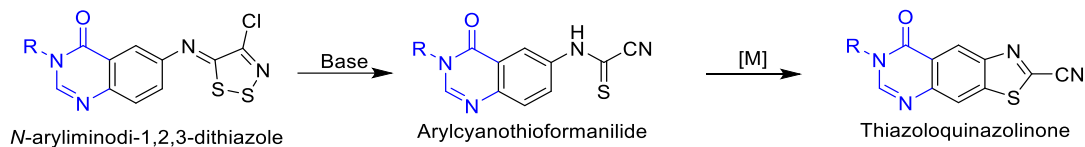


Schéma 25

Dans un second temps, les thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones et thiazolo[5,4-*g*]quinazolines de forme linéaire synthétisées pourraient être fonctionnalisées en appliquant les méthodes développées par le laboratoire. Cette étude pourrait nous mener à la synthèse des analogues de forme linéaire des molécules l'EHT1610 et du FC162, dans l'objectif d'étudier l'impact de la géométrie des noyaux sur l'activité biologique (Figure 7). Ces travaux seront reportés dans un troisième chapitre.

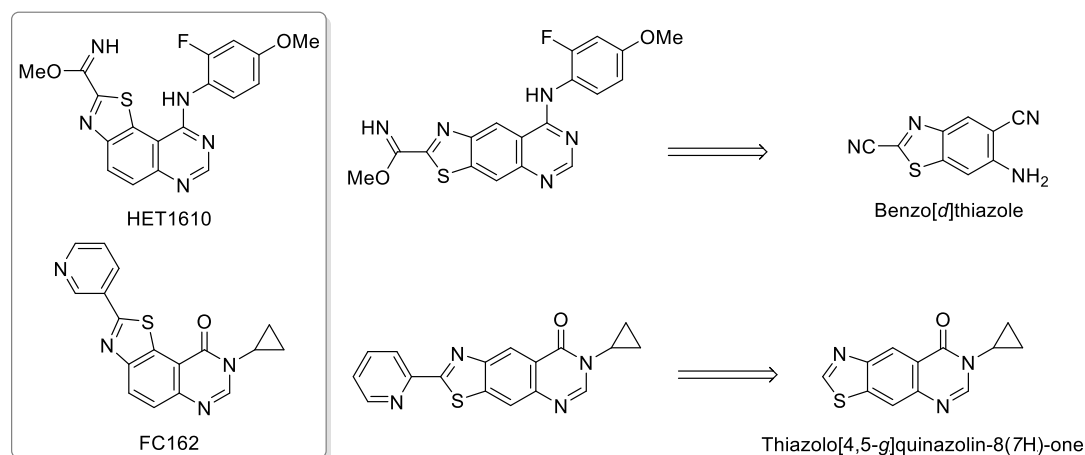


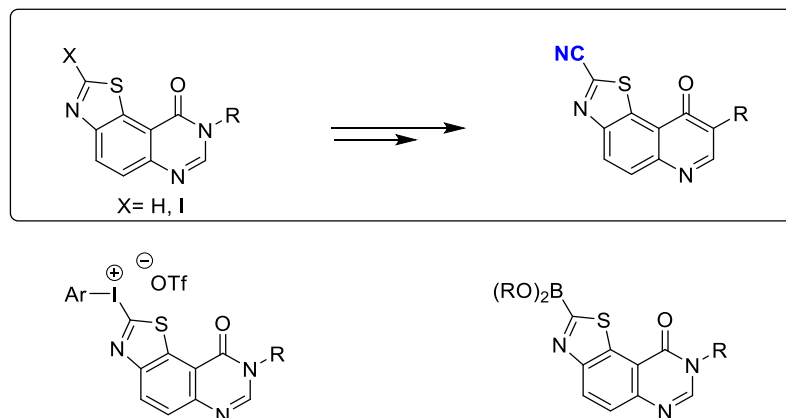
Figure 7

Pour conclure, le schéma 26 reprends les objectifs de cette thèse qui seront développés dans les trois chapitres qui suivent.

³⁵ McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Steinhardt, R. C.; Prescher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7604.

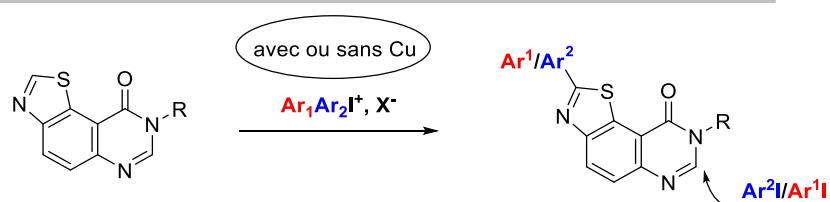
Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones en position C2

Objectif 1



C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium

Objectif 2

Synthèse de thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones

Objectif 3

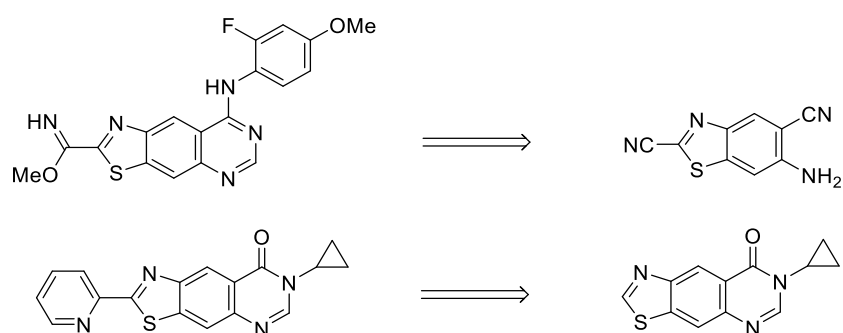


Schéma 26

Chapitre 1 : Etude de la cyanation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)- ones en position C2

I. Introduction

Depuis plusieurs années, les travaux du groupe sont orientés vers le développement d'inhibiteurs de la kinase DYRK1A, impliquée dans de nombreuses pathologies et notamment dans la maladie d'Alzheimer. Ces travaux de recherches ont permis d'identifier des molécules hit, telles que l'EHT1610 et le FC162, qui ont montrés une capacité inhibitrice de la kinase DYRK1A avec des valeurs d' IC_{50} de l'ordre du nanomolaire (Schéma 27).

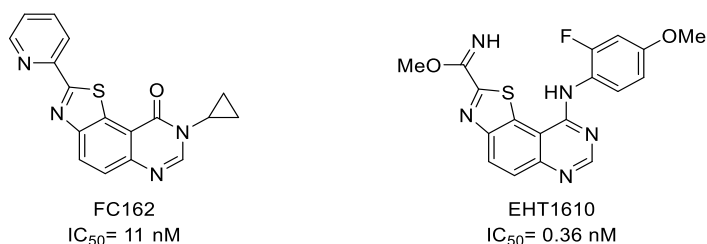


Schéma 27

Afin de mieux comprendre l'implication de DYRK1A dans la maladie d'Alzheimer, il a été imaginé d'utiliser les fortes affinités de ces composés pour cette kinase afin de développer son premier radiotraceur. Pour ce faire, une collaboration a été mise en place avec le Laboratoire de Développement Méthodologiques (LDM-TEP, UMR 6301) dirigé par le Dr Cécile Perrio à Caen, au sein du complexe « Cyceron », spécialisé dans l'étude par imagerie TEP de modèles murins *in-* ou *ex-vivo*. Ce laboratoire possède un savoir-faire reconnu et est un des seuls pouvant fournir un groupe cyanure radiomarké. Ces éléments ont été à l'origine de la stratégie choisie pour radiomarker le carbone portant la fonction imidate sur l'EHT1610, à partir d'un groupe carbonitrile. Nous avons ainsi envisagé d'étudier l'introduction d'un $[^{11}C]CN$ en position C2 du précurseur **15** au laboratoire « en chimie froide », pour ensuite la transférer à notre partenaire pour une application à des approches dites de « chimie chaude » (Schéma 28).

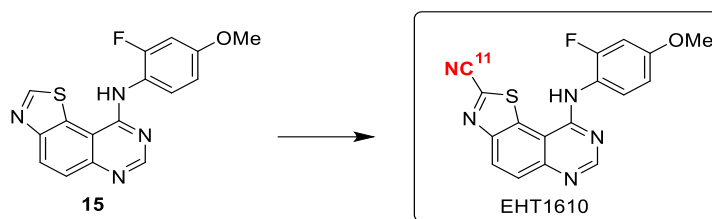


Schéma 28

Dans un premier temps, l'étude de la réaction de cyanation a été envisagée selon plusieurs approches à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one choisie comme substrat modèle, avant d'être appliquée au précurseur **15** de l'EHT1610 (Schéma 29).

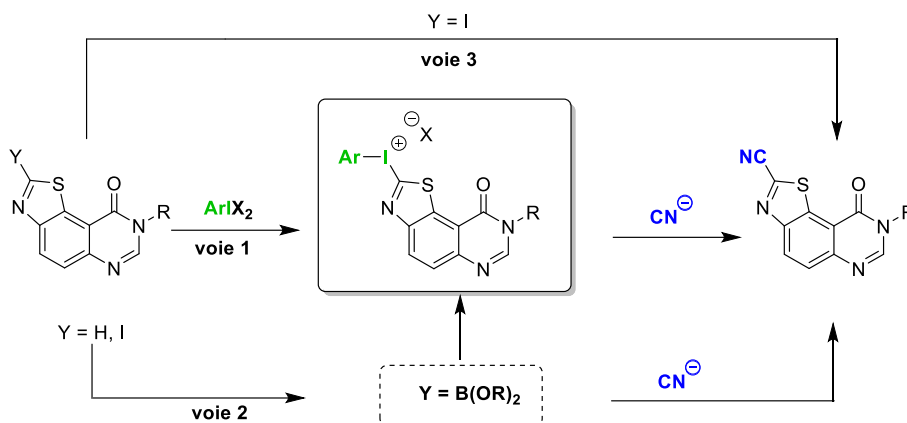


Schéma 29

Voie 1 : Synthèse d'un sel de diaryliodonium. Les sels de diaryliodoniums sont très réactifs pour l'arylation de nucléophiles, où le iodobenzène est assimilé à un très bon groupe partant, plus nucléofuge que le groupement tosylate.³⁶ Les iodoniums sont déjà exploités dans l'introduction d'ions fluorures radiomarqués. Il a été envisagé de synthétiser un sel de diaryliodonium original à partir de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one pour le radiomarquage au ¹¹C par un ion cyanure.

Voie 2 : Synthèse d'un ester ou acide boronique. Les dérivés d'esters boroniques sont des réactifs exploités pour la cyanation d'arènes substitués et d'hétérocycles, mais également pour le radiomarquage au ¹¹C. Les acides boroniques permettent également d'accéder aux sels de diaryliodonium par échange de ligands avec un iode hypervalent, c'est pourquoi la synthèse d'un tel intermédiaire pourra également être mise en œuvre.³⁷

Voie 3 : La cyanation à partir d'une liaison C-I. Il existe de nombreux exemples de radiomarquage par un [¹¹C]CN sur des arènes ou des hétérocycles, introduit par réaction de couplage croisé catalysée par des métaux de transition, à partir de composés halogénés. Une étude préliminaire, basée sur les travaux de Daugulis, a été réalisée par le Dr Harari à partir d'une liaison C-H en position C2 de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one.^{29a} En 2010, le groupe de Daugulis a reporté la cyanation du benzo[*d*]thiazole, en position C2 (schéma 30).³⁸

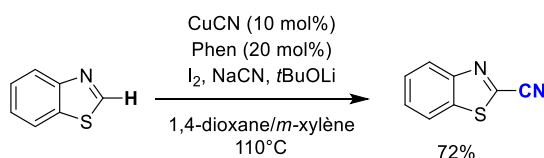


Schéma 30

³⁶ Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.

³⁷ (a) Zhang, Z.; Niwa, T.; Watanabe, Y.; Hosoya, T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7711. (b) Ma, L.; Placzek, S. M.; Hooker, J. M.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Chem Commun.* **2017**, *53*, 6597. (c) Yang, L.; Brooks, A.; J. Makaravage, K.; Zhang, H.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H.; Shao, X. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1274.

^{29a} M. Harari, *Mise au point de méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation de composés hétérocycliques potentiels inhibiteurs de kinases*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 14/10/2016.

³⁸ Hien-Quang, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2517.

La synthèse a été décrite avec une quantité catalytique de cuivre, la 1,10-phénantroline comme ligand, du diiode ainsi que la base *tert*-butylate de lithium. Le produit cyané en position 2 a été obtenu avec un rendement de 72%. Ces conditions ont été appliquées à la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one sans aboutir au produit attendu. A la suite de ce résultat, nous avons projeté de réaliser une nouvelle étude de cyanation à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one par des réactions de couplage croisé, catalysées au palladium ou au cuivre.

II. Le radiomarquage au [^{11}C] par un groupe carbonitrile

L'imagerie par tomographie par émission de positrons (TEP) est un outil largement exploité pour la recherche médicale et biomédicale. En effet, cette technique d'imagerie nucléaire non-invasive permet de suivre des mécanismes biologiques *in vivo* grâce à des composés, appelés radiotraceurs et contenant un atome radioactif, impliqués dans ces mécanismes.³⁹ Les atomes exploités sont généralement le carbone-11 (^{11}C), le fluor-18 (^{18}F), l'azote-13 (^{13}N) ou l'oxygène-15 (^{15}O).⁴⁰ L'introduction d'un carbone-11 (^{11}C), avec un temps de demi-vie de 20,4 minutes, nécessite des réactions rapides et efficaces. Parmi les sources de carbone-11 (^{11}C), le iodométhane radiomarké est un des réactifs le plus exploité. Il est employé dans des réactions de méthylation d'hétéroatomes ou de couplage croisé avec des organométalliques (Schéma 31).

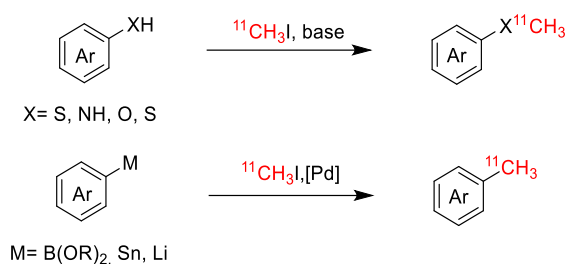


Schéma 31

Le groupe carbonitrile est un précurseur de nombreuses fonctions chimiques comme les acides carboxyliques, les amides ou les imidates qui nous intéressent spécifiquement. Plusieurs procédures ont été développées pour le radiomarquage d'un groupe carbonitrile [^{11}C]CN de composés aromatiques. En 1989, le groupe de Balatoni a décrit le premier radiomarquage d'arènes au [^{11}C]CN par substitution d'un atome de fluor *via* un complexe au chrome formé lors d'une première étape (Schéma 32).⁴¹

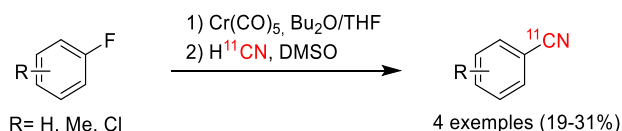


Schéma 32

³⁹ Dahl, K.; Halldin, C.; Schou, M. *Clin. Trans. Imaging* **2017**, 5, 275.

⁴⁰ Deng, X.; Rong, J.; Wang, L.; Vasdev, N.; Zhang, L.; Josephson, L.; Liang, H. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2580.

⁴¹ Balatoni, J. A.; Adam, M. J.; Hall, L. D. *J. Lab. Compd. Radiopharm.* **1989**, 34, 1429.

Par la suite, les réactions de couplage croisé au cuivre et au palladium ont permis d'augmenter le rendement des produits ainsi que de cyaner une plus grande variété de réactifs. Des arènes aux propriétés électroniques variées ainsi que des hétérocycles ont pu être radiomarqués, à partir de précurseurs halogénés ou de dérivés du bore (Schéma 33).

En 1997, le groupe de Ponchant a adapté la réaction de Rosenmund-von Braun pour le radiomarquage d'halogénoarènes substitués par des groupes électro-donneurs et attracteurs. Le $[^{11}\text{C}]\text{CuCN}$ a été formé *in situ* à partir de $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$, de sulfate de cuivre et de bisulfite de sodium.⁴² A partir également de dérivés halogénés, Buchwald et Hooker ont développé une méthode de cyanation par du cyanure d'hydrogène radiomarqué *via* un complexe au palladium.⁴³

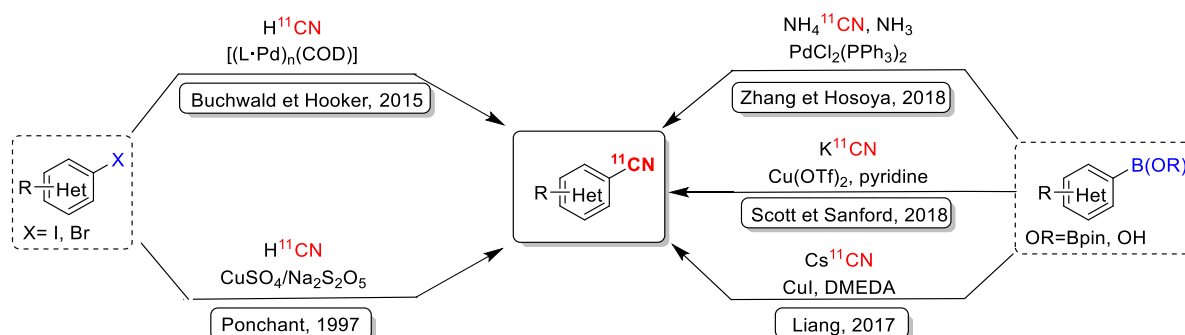


Schéma 33

Le groupe de Zhang et Hosoya ont décrit en 2018 une méthode avec du cyanure d'ammonium en présence d'ammoniac, médié par du palladium, à partir de dérivés du bore. La procédure s'est révélée efficace avec de nombreux arènes substitués, ainsi que des hétérocycles comme des pyridines ou des quinoléines.^{37a}

A partir d'acides boroniques, les travaux de Vasdev et Liang ont conduit à la cyanation d'arènes, de furane, de pyridine ou encore de quinoléine avec succès. Les produits ont été obtenus en employant du cyanure de césium, de l'iodure de cuivre en quantité catalytique et de la 1,2-diméthyléthylènediamine (DEMEDA).^{37b} C'est à partir de dérivés du bore ($\text{B}(\text{OH})_2$, BF_3K , Bpin) que l'équipe de Scott et Sanford ont développé une procédure médiée par le cuivre, avec le cyanure de potassium. Là-aussi, de nombreux arènes et divers hétérocycles ont été radiomarqués avec de bons rendements.⁴⁴

Certaines de ces méthodes ont pu être appliquées avec succès à la synthèse de radiotraceurs. Le groupe de Matthews a décrit la synthèse d'un antagoniste de mGluR5 (**metabotropic Glutamate 5 Receptor**), présent dans le système nerveux central, à partir d'un précurseur iodé.⁴⁵ Les groupes de Buchwald et Hooker ainsi que ceux de Scott et Sanford ont radiomarqué l'antiépileptique peramppanel,

⁴² Ponchant, M.; Hinnen, F.; Demphel, S.; Crouzel, C. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, *48*, 755.

⁴³ Lee, H. G.; Milner, P. J.; Placzek, M. S.; Buchwald, S. L.; M. Hooker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 648.

⁴⁴ Makaravage, K. J.; Shao, X.; Brooks, A. F.; Yang, L.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1530.

⁴⁵ Mathews W. B.; Monn, J. A.; Ravert, H. T.; Schoepp D. D.; Dannals, R. F. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 829.

à partir d'un ester boronique.^{43, 44} Le radiomarquage du cetrozol, un traceur de l'aromatase (une glycoprotéine), a été étudié par le groupe de Zhang et Hosoya. La cyanation a été effectuée à partir d'un ester boronique.

Le radiotracer [¹¹C]LY2795050 d'un récepteur d'opioïde, a été développé par le groupe de Huang à partir d'un précurseur iodé. La fonction amide a été obtenue après hydrolyse du groupe carbonitrile radio-marqué.⁴⁶ Ce composé a été également obtenu à partir d'un dérivé du bore par le groupe de Scott et Sanford (Figure 8).^{37c}

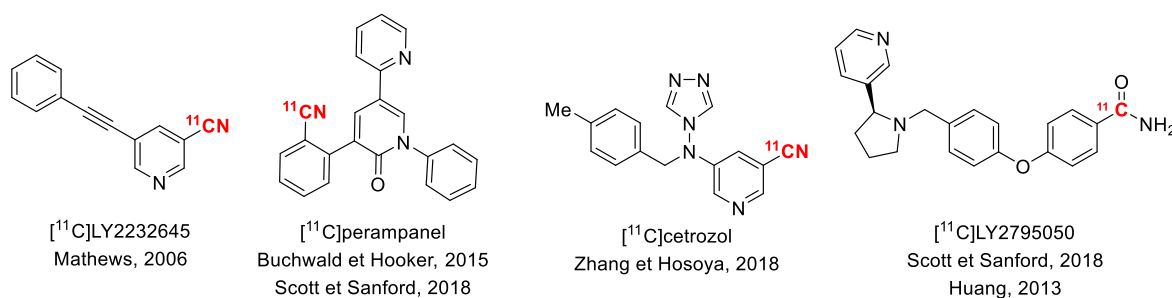


Figure 8

Il n'existe pas d'exemple de radiomarquage au carbone-11 par un groupe carbonitrile *via* un sel de diaryliodonium. Ils sont néanmoins exploités pour le radiomarquage au fluor-18 de traceurs biologiques. C'est pourquoi la synthèse d'un tel intermédiaire semble très attractif pour le radiomarquage au ¹¹C.

III. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir de la thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one en position C2

A. Généralités sur les sels de diaryliodonium

L'iode de configuration électronique [Kr]4d¹⁰5s²5p⁵, possède 5 électrons sur sa couche de valence. L'atome d'iode possède 6 degrés d'oxydation dont les plus connus sont -1 (iodure) et 0 (diiode). Parmi les autres composés iodés, ceux de degrés d'oxydation +3 et +5 ne respectant pas la règle de l'octet sont nommés iode hypervalent. Ils sont les plus exploités en chimie organique. Selon la recommandation de l'IUPAC ces iodes sont nommés λ³-iodane pour le degré +3 et λ⁵-iodane pour le degré +5 (Figure 9). En 1980, Martin et Arduengo ont introduit le système de classification [N-X-L] des atomes hypervalents où (N) désigne le nombre d'électrons de valence, (X) l'atome central et (L) le nombre de ligands.⁴⁷

⁴⁶ Zheng, M.-Q.; Nabulsi, N.; Kim, S. J.; Tomasi, G.; Lin, S.-F.; Mitch, C.; Quimby, S.; Barth, V.; Rash, K.; Masters, J.; Navarro, A.; Seest, E.; Morris, E. D.; Carson, R. E.; Huang, Y. J. *Nucl. Med.* **2013**, *54*, 455

⁴⁷ Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.

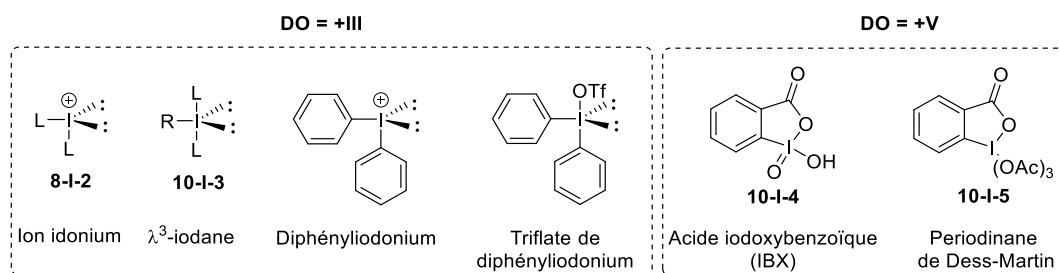


Figure 9

Les iodes hypervalents ont une forme de T où les ligands L se placent à un angle proche de 90°. L'électron singulet de l'orbitale 5p forme une liaison covalente avec un carbone (noté R sur la figure 10) comme par exemple un groupement phényle pour le réactif de Koser. Les ligands sont généralement des hétéroatomes, comme le fluor ou l'oxygène, qui forment une liaison linéaire de type 3c-4e. Les charges délocalisées sur les hétéroatomes accentuent le caractère électrophile de l'atome d'iode et sa capacité à l'échange de ligands.⁴⁸

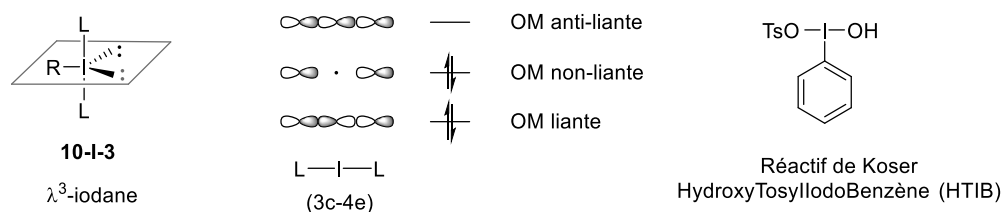


Figure 10

Si la chimie des iodes hypervalents s'est considérablement développée depuis les trente dernières années, les premiers composés nommés iodes multivalents (PhICl_2 et $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) ont été synthétisés à la fin du 19^e siècle par Willgerodt.⁴⁹ Ces iodes hypervalents ArIL_2 peuvent être impliqués dans l'oxydation d'alcènes ou d'alcool, mais également dans la fonctionnalisation en position alpha de composés carbonylés.⁵⁰ Les premiers diphenyliodoniums ont été décrits par Hartmann et Meyer dès la fin du 19^e siècle également.⁵¹ Ces composés ont été principalement exploités comme agents d'arylation depuis les 10 dernières années.

⁴⁸ Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 2014.

⁴⁹ Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154.

⁵⁰ (a) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328. (b) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2487. (c) Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, 34, 89. (d) Basdevant, B.; Guilbault, A.-A.; Beaulieu, S.; Jobin-Des Lauriers, A.; Legault, C. Y. *Pure App. Chem.* **2017**, 89, 781.

⁵¹ Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 426.

B. Les sels de diaryliodonium pour le radiomarquage

Dans la famille des λ^3 -iodanes, nous nous sommes particulièrement intéressés aux sels de diaryliodonium dont la synthèse et les applications sont décrites dans de nombreuses revues.^{52, 50} Ils ont l'avantage d'être stables et non sensibles à l'oxydation. Ils sont notamment utilisés comme agents d'arylation d'arènes, d'hétéroarènes ou d'hétéroatomes, en présence de métaux de transition (Pd, Cu...) ou sans emploi de métaux.

Ces réactifs réagissent avec de nombreux nucléophiles et sont particulièrement attractifs pour le radiomarquage.^{53, 40} Les sels de diaryliodonium ont largement été décrits comme intermédiaires clés pour le radiomarquage direct au [^{18}F] de traceurs biologiques en imagerie TEP.⁵⁴ Ils présentent l'avantage de former des sous-produits iodés peu toxiques. Une des premières études de radiomarquage par un ion fluorure [^{18}F] à partir de sels de diaryliodonium a été réalisée par l'équipe de Pike en 1995 (Schéma 34).⁵⁵ A partir de sels de diaryliodonium dissymétriques où le phényle est employé comme groupe auxiliaire (« dummy group » en anglais), la fluoration n'a pas été sélective. Un mélange de produits fluorés a été obtenu selon la nature du substituant. Avec un groupe auxiliaire anisyle, le fluorobenzène a été obtenu exclusivement. Dans ce cas précis, afin de s'affranchir des problèmes de sélectivité, la synthèse du 4-fluoroanisole a dû être réalisée avec un iodonium symétrique.

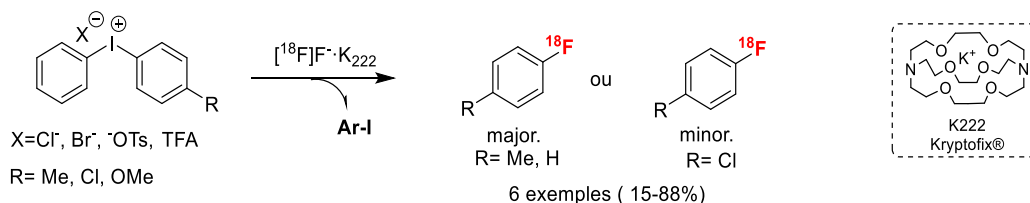


Schéma 34

En 2003, le groupe d'Ochiai a décrit un mécanisme, en présence d'une base, où un groupe non transférable électro-enrichi favorise la substitution de l'arène électro-déficientaire (Schéma 35).⁵⁶

⁵² (a) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9052. (b) Kumar, D.; Arun, V.; Pilania, M.; Mehra, M. K.; Khandagale, S. *Chem. Biol. Interface* **2016**, 6, 270. (c) Wang, Y.; An, G.; Wang, L.; Han, J. *Curr. Org. Chem.* **2020**, 24, 2070.

⁵³ (a) Yusubov, M. S.; Svitich D. Y.; Larkina, M. S.; Zhdankin, Z. Z. *Arkivoc* **2013**, 364. (b) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 719. (c) Pike, V. W. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2018**, 61, 196.

⁵⁴ Kim, J.; Moon, B. S.; Lee, B. C.; Lee, H.-Y.; Kim, H.-J.; Choo, H.; Pae, A. N.; Cho, Y. S.; Min, S.-J. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, 8, 996.

⁵⁵ Pike, V. W.; Aigbirhio, F. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 21, 2215.

⁵⁶ Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Toyonari, M. *Arkivoc* **2003**, 6, 43.

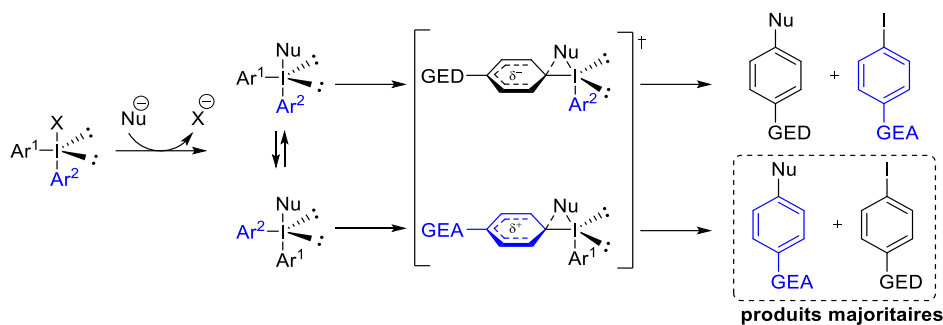


Schéma 35

Afin de fluorer des arènes électro-enrichis, il est possible de concevoir des sels symétriques, mais également d'adapter le groupe auxiliaire.

Depuis les travaux de Carroll, des hétérocycles ont été également étudiés pour le radiomarquage au $[^{18}\text{F}]$.⁵⁷ Récemment, les travaux du groupe de Perrio ont permis de fluorer des pyridines substituées par des groupes électro-donneurs ou attracteurs *via* des sels dissymétriques avec l'anisyle comme groupe auxiliaire (Schéma 36).⁵⁸

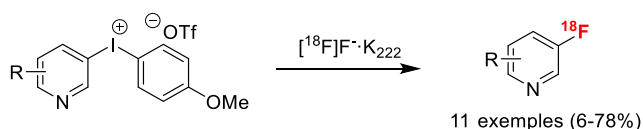


Schéma 36

Des méthodes ont également été développées pour radiomarquer au $[^{18}\text{F}]$ des arènes avec un groupe électro-donneur. Le groupe de Coenen a mis au point une méthode de fluoration du 4-méthoxybenzène en concevant un sel de diaryliodonium avec le groupe auxiliaire 2-thiényle (Schéma 37).⁵⁹

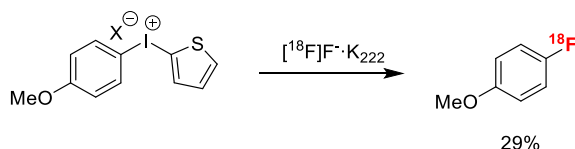


Schéma 37

Un autre paramètre peut également influencer la sélectivité. Les travaux de Widdowson et Pike décrivent l'« effet *ortho* » lors du radiomarquage d'arènes substitués en position *ortho* (Schéma 38).⁶⁰

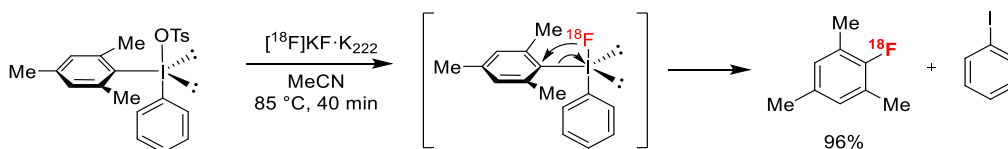


Schéma 38

⁵⁷ Carroll, M. A.; Nairne, J.; Woodcraft, J. L. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 452.

⁵⁸ Pauton, M.; Aubert, C.; Bluet, G.; Gruss-Leleu, F.; Roy, S.; Perrio, C. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 900.

⁵⁹ Ross, T. L.; Ermert, J.; Hocke, C.; Coenen, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8018.

⁶⁰ Shah, A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2083.

Il n'existe pas d'exemple d'introduction d'un groupe carbonitrile radiomarké *via* un sel de diaryliodonium. Cependant, le groupe de Li a développé une méthode de cyanation pallado-catalysée à partir de sels de diaryliodonium en employant l'héxacyanoferrate (II) de potassium comme source d'ion cyanure. La méthode s'est révélée être efficace avec un groupe auxiliaire mésityle et des substituants électro-donneurs ou attracteurs sur le phényle, puisque les produits ont été obtenus avec des rendements allant de 64 à 92% (Schéma 39).⁶¹

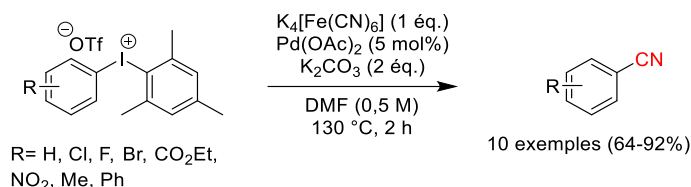


Schéma 39

Ainsi, nous avons entrepris de synthétiser un sel de diaryliodonium à partir des hétérocycles développés par notre groupe.

C. Les voies de synthèses des sels de diaryliodonium

Les sels de diaryliodonium sont accessibles selon plusieurs voies. Parmi elles, les deux stratégies choisies ont déjà été appliquées à la synthèse d'hétéroaryliodonium. La première voie est basée sur l'échange de ligand d'un λ^3 -iodane. Les sels d'aryliodonium sont formés par la réaction d'un organométallique ou d'une liaison C-H avec des dérivés d'iode hypervalent de structure ArIL₂. Ces λ^3 -iodanes présentent les avantages d'être stables, commerciaux ou faciles d'accès. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réactions impliquant l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (HTIB ou réactif de Koser) et le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA). La seconde stratégie s'appuie sur l'oxydation de dérivés iodés de degré (I) en degré (III), en présence d'un acide fort, suivie de l'échange de ligand avec un arène ou un acide boronique (Schéma 40).

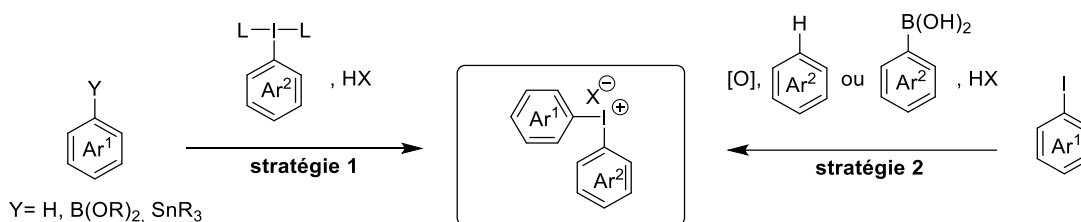


Schéma 40

Jusqu'à la fin des années 2000, les iodes hypervalents ArIL₂ ont été largement exploités pour la synthèse de sels de diaryliodonium. En 1999, Pike a obtenu des tosylates d'aryl(phényl)iodonium à partir d'organostannanes avec l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (HTIB) (Schéma 41).⁶² Les diaryliodoniums ont

⁶¹ Liu, L.; Xu, J.; Dun, J.-T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6954.

⁶² Pike, V.W.; Butt, F.; Shah, A.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 245.

été obtenus avec des rendements modérés, en fonction des substituants électro-donneurs ou attracteurs, dans le dichlorométhane à température ambiante. Cependant, cette méthode n'a pas pu être appliquée aux hétéroaryliodoniums dérivés de la pyridine.

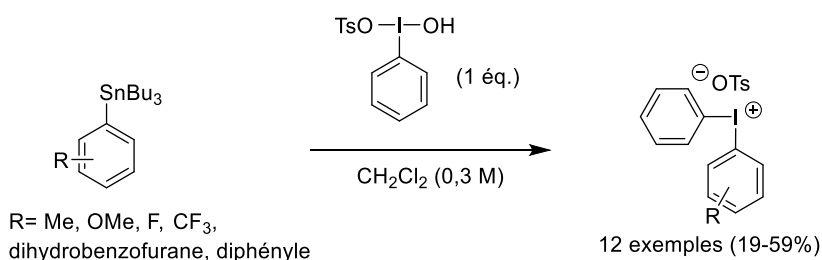


Schéma 41

Plusieurs groupes ont développé des méthodes avec le HTIB à partir d'arènes. L'avantage est de former le sel de diaryliodonium à partir d'un réactif non pré-fonctionnalisé et de ne générer qu'un seul sous-produit (H_2O). Le groupe de Kita a optimisé la synthèse des diaryliodoniums à partir d'arènes avec le HTIB en employant le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) comme solvant.⁶³ Ce protocole a permis d'obtenir de nombreux diaryliodoniums originaux comme le groupe 2-thiényle substitué en position 3, avec de très bons rendements (Schéma 42).

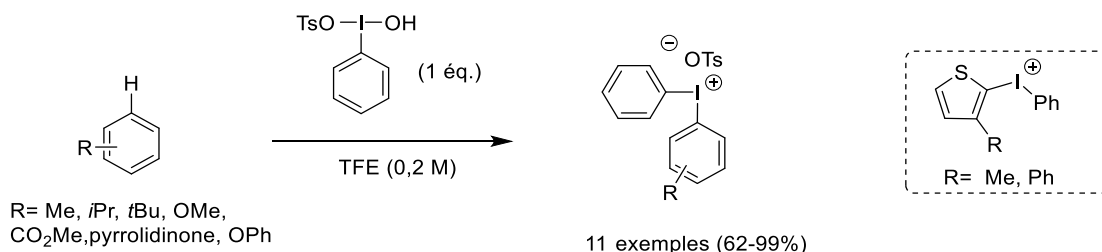


Schéma 42

D'autres types d'iodes hypervalents tels que le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA) ont été exploités pour la synthèse de sels de diaryliodonium dissymétriques, comme l'a décrit le groupe de Kitamura. A partir d'un complexe $[\text{PhI(OAc)}_2\text{-2TfOH}]$ formé *in situ* par réaction du HTIB avec de l'acide trifluorométhanesulfonique, l'échange de ligand a conduit à des sels de diphényliodonium substitués par des halogènes, des groupes alkyles ou méthoxy, avec de bons rendements. (Schéma 43).⁶⁴

⁶³ (a) Dohi, T.; Ito, M.; Morito, K.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4152. (b) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775. (c) Merrit, E. A.; Carneiro, V. M. T., Jr; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.

⁶⁴ Kitamura, T.; Matsuyuki, J.; Tanigushi, H. *Synthesis* **1994**, 147.

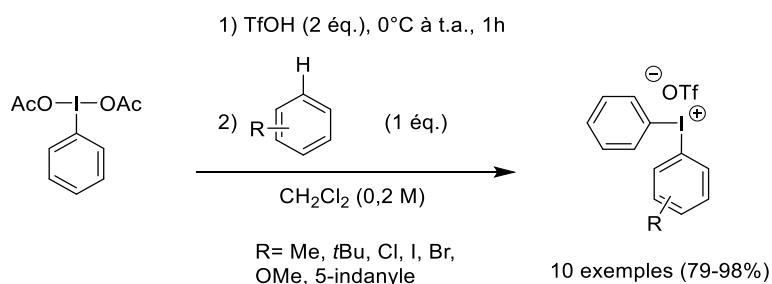


Schéma 43

L'utilisation des iodes hypervalents de type ArIL_2 permet la synthèse efficace de triflates et tosylates de diaryliodoniums en une étape. Néanmoins, ces méthodes ne permettent pas une grande diversité puisque l'un des deux aryles est généralement le groupe phényle. La synthèse des sels d'aryliodonium *via* l'oxydation d'iodoarènes a permis de diversifier la nature des deux aryles. Plusieurs méthodes ont été développées et de nombreux diaryliodoniums symétriques ou dissymétriques aux propriétés électroniques variées ont été synthétisés. Ces méthodes basées sur l'oxydation « douce » par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) comme alternative aux oxydants inorganiques, ont été développées par le groupe d'Olofsson.⁶⁵ Le *m*-CPBA présente l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques et peut facilement être éliminé lors du traitement où les sels d'aryliodonium sont obtenus par cristallisation. Une première méthode a été développée en oxydant des iodoarènes, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, suivi d'un échange de ligands avec des acides boroniques (Schéma 44). De nombreux sels d'aryliodonium ont été obtenus avec le contre-ion tétrafluoroborate échangeable dans une seconde étape.

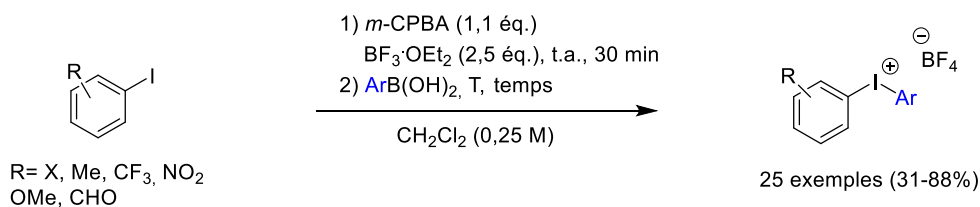


Schéma 44

Une plus grande diversité de produits a été obtenue avec de bons rendements, en utilisant des arènes, après oxydation des réactifs iodés et en présence d'acide trifluorométhanesulfonique. Cette méthode a également permis d'accéder à des sels dissymétriques avec des hétérocycles comme la 2-chloropyridine ou le thiophène (Schéma 45).^{65a}

⁶⁵ (a) Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602. (b) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610.

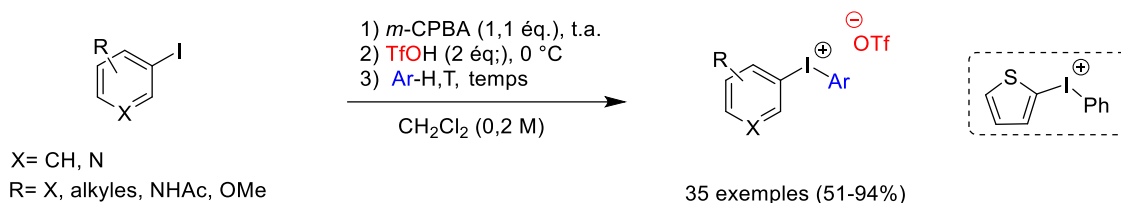


Schéma 45

Les premiers résultats concernant la synthèse de sels d'hétéroaryliodonium ont conduit le groupe d'Olofsson à modifier sa méthodologie pour l'appliquer à d'autres hétérocycles. Ainsi, de nouveaux hétéroaryliodoniums ont été développés à partir d'iodopyridines, d'iodoquinoléines ou encore d'iodopyrazoles, associés à divers groupes auxiliaires encombrés ou aux propriétés électroniques variées (Schéma 46).⁶⁶

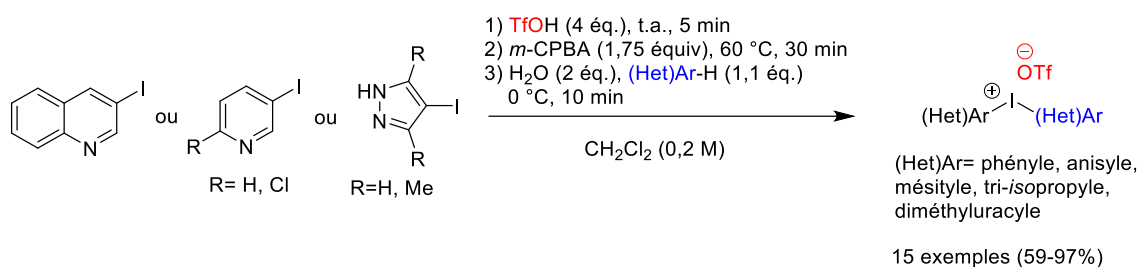


Schéma 46

La méthode consiste à préalablement protoner les hétérocycles avec un excès d'acide trifluorométhanesulfonique avant l'oxydation par le *m*-CPBA. La forme protonnée des hétérocycles étant moins réactive, l'oxydation a été réalisée à 60 °C. Une déprotonation sur colonne d'alumine basique a permis d'obtenir le sel d'hétéroaryliodonium correspondant.

D'autres méthodes ont été développées, basées sur l'échange de ligands avec des λ³-iodanes. Les travaux de Kim ont conduit à une série de 13 produits à partir de dérivés d'uraciles *N*-substitués, en employant le PIDA et l'acide trifluorométhanesulfonique, permettant l'échange *in situ* du contre-ion trifluoroacétate par le triflate.⁶⁷ En 2000, Pike a développé une procédure à partir d'organostannanes avec le HTIB. Les iodoniums ont été obtenus à partir du furane, du thiophène ou du *N*-méthylimidazole, fusionnés ou non à un cycle benzène.⁶⁸ En 2016, au cours de l'étude sur la synthèse de *N*1-aryl-5-iodoimidazoles, le groupe de Shafir et Lledós a développé un sel d'hétéroaryliodonium à partir du 1*H*-imidazole par traitement avec le [bis(trifluoroacétoxy)]iodobenzène (PIFA) (Schéma 47).⁶⁹

⁶⁶ Bielawski, M.; Malgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *Open Chem.* **2014**, 3, 19.

⁶⁷ Rok, K. R.; Kim J. Y.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.* **1998**, 1095.

⁶⁸ Martin-Santamaria, S.; Carroll, M. A.; Carroll, M. C.; Carter, C. D.; Rzepa, H. S.; Widdowson, D. A.; Pike V. W. *Chem. Commun.* **2000**, 649.

⁶⁹ Wu, Y.; Izquierdo S.; Vidossich, P.; Lledós, A.; Shafir, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7152.

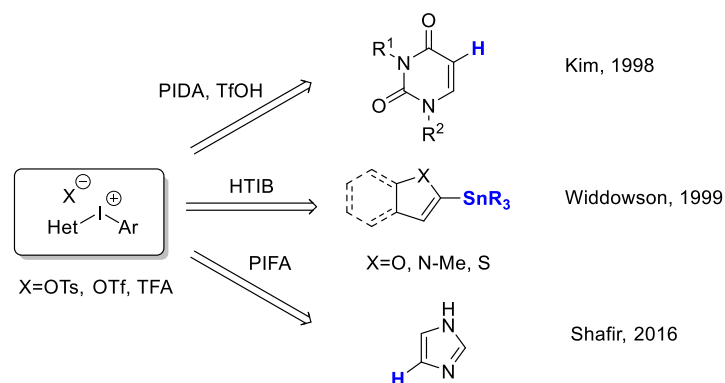


Schéma 47

Les méthodes qui viennent d'être décrites ont été la base de l'étude menée pour la synthèse de sels de diaryliodonium à partir de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones.

D. Synthèse des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones *N*8-substituées et des précurseurs iodés

Dans un premier temps, les réactifs employés pour cette étude ont été synthétisés d'après des procédures développées par notre groupe.

La 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21** a été obtenue en six étapes selon la procédure décrite sur le schéma 48. A partir de l'acide 5-nitroanthranilique **7**, un traitement avec du DMF-DMA, suivie d'une cyclisation en présence de la benzylamine a permis d'obtenir la 3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **16**. Le mécanisme proposé de cette réaction est développé après le schéma 48. Le groupe nitro a ensuite été réduit en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon (produit **17**). La bromation régio-sélective en position C5 a été réalisée avec le *N*-bromosuccinimide pour conduire à la 6-amino-3-benzyl-5-bromoquinazolin-4(3*H*)-one **18**. La condensation de l'amine avec le sel d'Appel a été suivie par la cyclisation médiée par du cuivre du composé *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole **19**. Le produit **21** décyané a été obtenu par traitement d'acide bromhydrique du composé **20**. Les étapes nécessitant du chauffage ont toutes été réalisées sous irradiation micro-ondes (Schéma 48).

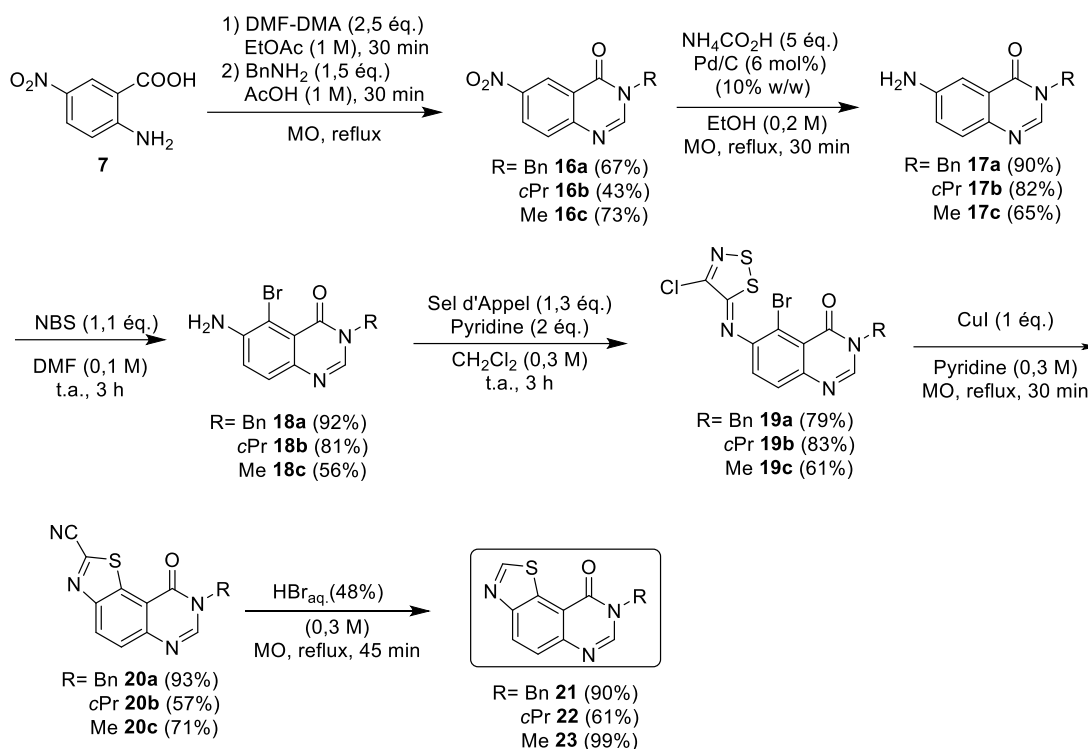


Schéma 48

Cette synthèse, avec un rendement global de 22%, peut conduire à 3,5 g de 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21** à partir de 10 g d'acide 5-nitroanthranilique **7**.^{70, 31a}

La 8-cyclopropylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **22** et la 8-méthylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **23** ont été synthétisées selon la méthode décrite sur le schéma 48 en 6 étapes, avec un rendement global de 9% et 11%, respectivement (Figure 11).

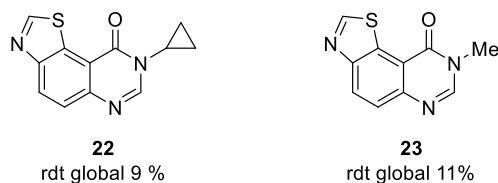


Figure 11

⁷⁰ (a) Testard, A.; Picot, L.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Murillo, L.; Piot, J.-M.; Thiéry, V.; Besson, T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 557. (b) Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2016**, *21*, 794.

^{31a} Harari, M.; Couly, F.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282.

Synthèse de quinazolin-4(3H)-one avec le DMF-DMA.⁷¹

Le mécanisme proposé pour la synthèse des quinazolinones implique le DMF-DMA sous forme d'iminium. L'amine se condense sur un premier équivalent de DMF-DMA pour former une amidine, en libérant du méthanol. Un deuxième équivalent conduit à l'intermédiaire **24** estérifié, en libérant du DMF et du méthanol. La protonation de l'intermédiaire **24** de l'azote par l'acide acétique favorise l'attaque nucléophile de l'amine sur l'amidine. La cyclisation de l'intermédiaire amidino-ester **25** conduit ensuite à la quinazolin-4(3H)-one substituée en position N3 en libérant du méthanol (Schéma 49).

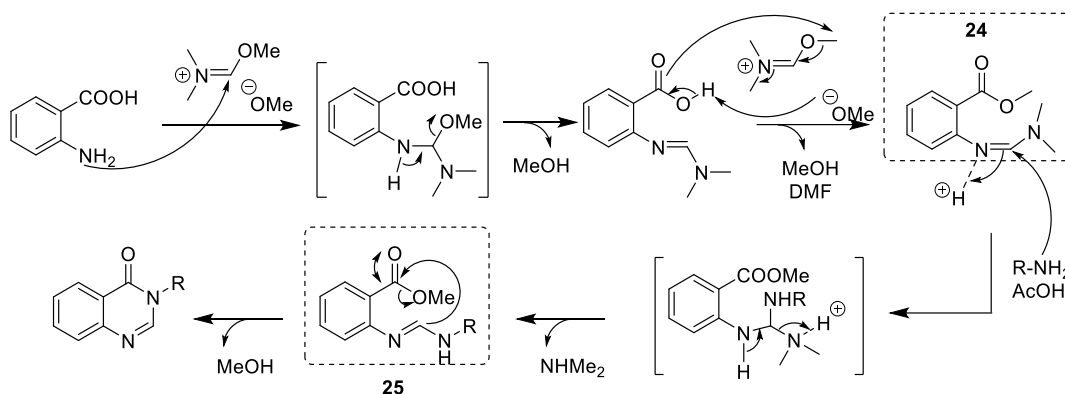


Schéma 49

Les sels de diaryliodonium peuvent être obtenus à partir de composés iodés. La synthèse de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one **26** a été réalisée pour cette étude. En se basant sur les travaux de Blakey, Eugénie Ivendengani (étudiante en master 2) a réalisé la iodation précédemment au laboratoire, en utilisant le pentafluoriodobenzène (PFIB) en présence de *tert*-butylate de potassium dans le toluène à température ambiante. Une brève optimisation du temps a permis d'obtenir le produit iodé **26** en 16 heures avec un rendement de 88% (Schéma 50).

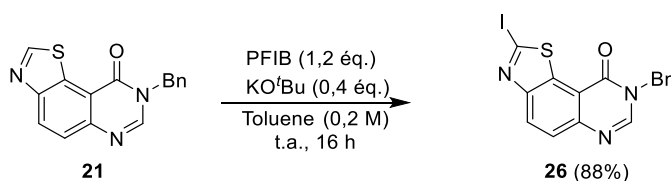


Schéma 50

Le 2-iodo-1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole et le 2-iodobenzo[d]thiazoles exploités pour l'étude de la synthèse des sels de diaryliodonium ont été synthétisés selon la procédure décrite par le groupe de Blakey.⁷²

⁷¹ Deau, E.; Hédou, D.; Chosson, E.; Levacher, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3518.

⁷² Shi, Q.; Zhang, S.; Zhang, J.; Oswald, V. F.; Amassian, A.; Marder, S. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3946.

E. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'une liaison C-H

La synthèse des sels d'aryliodonium a été mise en œuvre selon plusieurs stratégies, basées sur les différents travaux précédemment présentés. La première voie testée a été l'échange de ligands avec un iode hypervalent de type ArIL_2 à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21**. Cette stratégie présente l'avantage d'utiliser des iodes hypervalents commerciaux ou faciles d'accès. Les résultats sont regroupés dans le tableau 1.

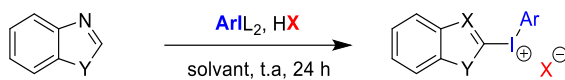
21

Entrée	ArIL_2 (éq.)	HX (éq.)	Solvant	Résultats
1	HTIB (1,1)	/	TFE	0%
2	HTIB (1,1)	TsOH (1,1) ou TFA (2)	CH_2Cl_2	0%
3	PIDA (0,5)	/	MeOH	0%
4	PIDA (0,5)	/	TFE/ CH_2Cl_2 (1:1)	0%
5	PIDA (0,5)	TfOH (2)	CH_2Cl_2	0%
6	PIFA (0,5)	/	TFE/ CH_2Cl_2 (1:1)	0%
7	PIFA (0,5)	/	MeCN	0%

Tableau 1

Plusieurs paramètres ont été étudiés. Tout d'abord, les ligands des réactifs de type ArIL_2 ont été évalués avec le réactif de Koser. La méthode décrite par le groupe de Kita dans le TFE n'a pas permis d'obtenir le produit attendu (entrée 1).^{63a} La synthèse dans le dichlorométhane décrite par le groupe de Suna, en présence d'acide n'a pas été concluante puisqu'aucun produit n'a été observé (entrée 2).⁷³ Le PIDA a été également testée dans les conditions reportées par Shafir et Lledós⁶⁹ (entrées 3 et 4) ou avec celles du groupe de Kitamura⁶⁵ (entrée 5) mais le produit n'a pas été obtenu. Avec le [bis(trifluoro)acétoxy]iodobenzène (PIFA) les procédures inspirées par Shafir et Lledós n'ont pas conduit au iodonium attendu (entrées 6 et 7). Quelle que soit la nature du λ^3 -iodane, différents solvants ont été testés sans permettre la synthèse du sel de diaryliodonium attendu. Aucune dégradation du réactif **21** n'a été constatée. En présence d'acide trifluorométhanesulfonique ou trifluoroacétique, la protonation de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one sur l'atome d'azote en position 6 a été observée (entrées 2 et 5) en RMN du proton et confirmée par spectrométrie de masse haute résolution. La réaction a également été testée dans différentes conditions à partir du benzo[*d*]thiazole et du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole comme substrats modèles (Tableau 2).

⁷³ Sokolovs, I.; Lubriks, D.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6920.



Entrée	Y	ArIL ₂ (éq.)	HX (éq.)	Solvant	Conversion ^a
1	S	HTIB (1,1)	/	TFE	0 %
2	S	HTIB (1,1)	TsOH (1,1)	CH ₂ Cl ₂	0 % ^b
3	S	PIFA (1,1)	/	MeCN	0 %
4	N-Me	HTIB (1,1)	/	TFE	0 %
5	N-Me	HTIB (1,1)	TsOH (1,1)	CH ₂ Cl ₂	0 %
6	N-Me	HTIB (1,1)	/	MeCN	0 %

^a Déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b Réactif protoné

Tableau 2

A partir du benzo[*d*]thiazole, aucun produit n'a été obtenu en faisant varier la nature de l'iode hypervalent, du solvant ou en ajoutant un acide (entrées 1 à 3). Plusieurs solvants ont été testés avec le HTIB à partir du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole, avec ou sans acide, sans succès (entrées 4 à 6). Les sels de diaryliodonium n'ont pas été obtenus et les réactifs ne se sont pas dégradés. Seul la protonation du benzo[*d*]thiazole a été observée en présence d'acide.

Quelles que soient les conditions utilisées, les sels d'hétéroaryliodonium n'ont pu être obtenus par échange de ligand avec un iode hypervalent de type ArIL₂. Une autre approche a dû être envisagée.

F. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'une liaison C-I

La deuxième voie de synthèse s'inspire des travaux d'Olofsson à partir d'arènes iodés. Cette seconde stratégie repose sur l'oxydation du réactif iodé en position C2, suivi d'un échange de ligands.

Un premier essai a été réalisé en utilisant le *m*-CPBA comme oxydant, en présence de BF₃·OEt₂ comme acide de Lewis et de l'acide phénylboronique. Le sel d'hétéroaryliodonium n'a pas été obtenu et le réactif **26** a été récupéré intégralement (Schéma 51).

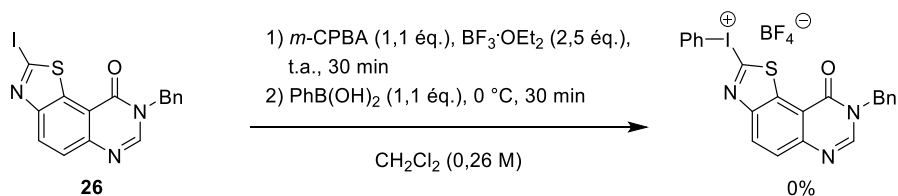


Schéma 51

Des essais réalisés avec le 2-iodobenzo[*d*]thiazole et le 2-iodo-1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole ont conduit aux mêmes résultats (Schéma 52).

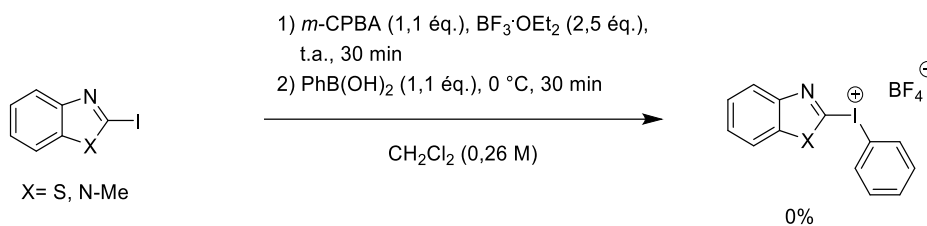
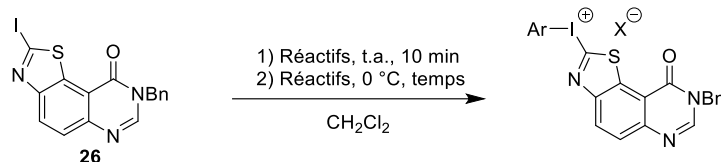


Schéma 52

Par la suite, la méthode impliquant l'oxydation du réactif par le *m*-CPBA en présence d'acide trifluorométhanesulfonique, suivie de l'échange de ligands avec un arène, a été étudiée (Tableau 3).



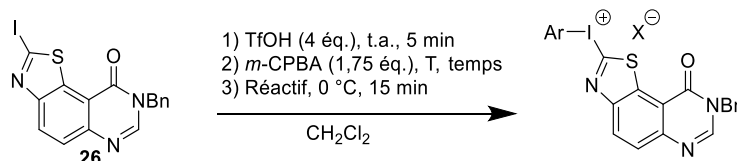
Entrée	Etape 1	Etape 2	temps	Conversion
	Réactifs (x éq.)	Réactifs (x éq.)		
1	<i>m</i> -CPBA (1,1), TfOH (2)	Mésitylène ^a (1,1)	1,5 h	0%
2	<i>m</i> -CPBA (1,1), TfOH (3)	PhOMe (1,1)	24 h	0%
3	<i>m</i> -CPBA (1,1), PhOMe (1,1)	TfOH (3)	24 h	0%

^a mésitylène= 1,3,5-triméthylbenzène

Tableau 3

Les protocoles décrits par le groupe d'Olofsson n'ont pas permis de former le sel de diaryliodonium, seul le réactif protoné a été récupéré, quels que soient la nature de l'arène employé ou l'ordre d'introduction des réactifs.

La méthode développée à partir d'hétérocycles azotés a ensuite été mise en oeuvre. Dans une première étape, le réactif iodé a été protoné par l'acide trifluorométhanesulfonique, puis oxydé *in situ* par du *m*-CPBA suivi de l'échange de ligands (Tableau 4).⁶⁶



Entrée	Etape 2	Etape 3	Conversion
	T, temps	Réactifs (x éq.)	
1	60 °C, 30 m	Mésitylène (1,1)	0%
2	60 °C, 3,5 h	H ₂ O (2), PhOMe (1,1)	0%

Tableau 4

En suivant les deux protocoles proposés, là encore, le réactif protoné a été récupéré et le sel de diaryliodonium n'a pas été observé.

Par la suite, le 2-iodobenzo[d]thiazole et le 2-iodo-1-méthyl-1*H*-benzo[d]imidazole ont été soumis à ces conditions. A partir du 2-iodobenzo[d]thiazole, 50% de produits de dégradation a été observés ainsi que le réactif sous sa forme protonée. Le 2-iodo-1-méthyl-1*H*-benzo[d]imidazole n'a pas conduit au sel attendu et le réactif a été récupéré sous sa forme protonée également (Schéma 53).

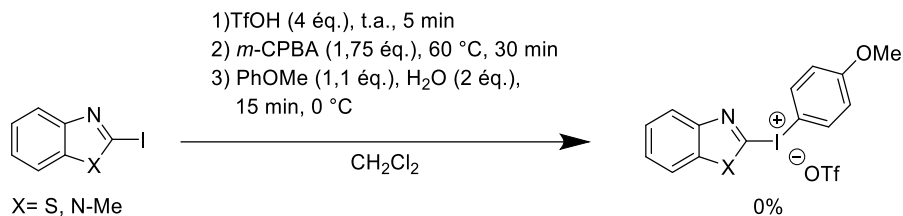


Schéma 53

Enfin, un dernier essai a été mené en employant une méthode développée par Stuart avec de l'acide *para*-toluènesulfonique (TsOH) et le *m*-CPBA en présence de mésitylène dans l'acétonitrile à 75 °C (Schéma 54).⁷⁴

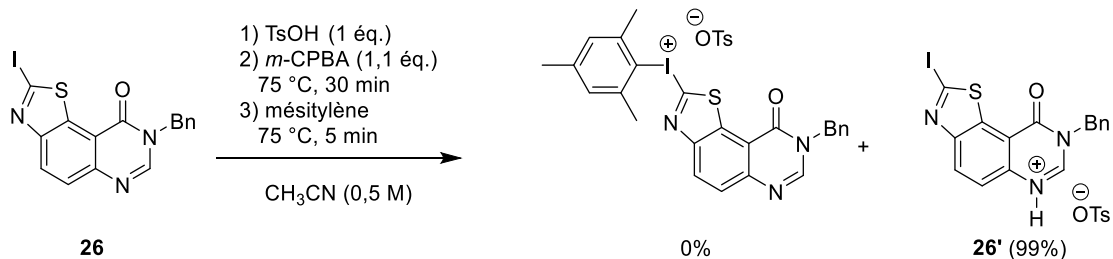


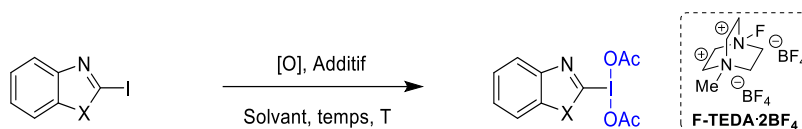
Schéma 54

Une fois de plus, cela n'a pas permis d'obtenir le produit attendu, aucune dégradation du réactif **26** n'a été observée et ce dernier a également été obtenu sous une forme protonée.

Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à d'autres oxydants, utilisés avec succès pour la synthèse de (diacétoxy)iodoarènes tels que le perborate de potassium décrit par Suna⁷³ et le F-TEDA·2BF₄ (SelectFluor™) utilisé dans les travaux de DiMagno (Tableau 5).⁷⁵

⁷⁴ Seidl, T. L.; Moment, A.; Orella, C.; Vikery, T.; Stuart, D. R. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 137.

⁷⁵ Qin, L.; Hu B.; Neumann, D. K.; Linstad, J. E.; McCauley, K.; Venes, J.; Kempinger, J. J.; DiMagno, G. S. *Eur J. Org. Chem.* **2015**, 5919.



Entrée	X	Oxydant	Acide	Solvant	T°	Temps	Conversion ^a
1	S	NaBO ₃ ·4H ₂ O (10 éq.)	TfOH (6 éq.)	AcOH	45 °C	24 h	0%
2	N-Me	NaBO ₃ ·4H ₂ O (10 éq.)	TfOH (6 éq.)	AcOH	45 °C	24 h	0%
3	S	F-TEDA·2BF ₄ (1,3 éq.)	TMSOAc (2,6 éq.)	MeCN	60 °C	92 h	0%

^a Déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 5

Les essais réalisés à partir du benzo[d]thiazole avec les deux oxydants n'ont pas abouti à l'iode hypervalent correspondant, le réactif a été récupéré en totalité (entrées 1 et 3). Avec le 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole, 55% de ce réactif a été isolé ainsi qu'un mélange de produits qui n'ont pu être identifiés (entrée 2).

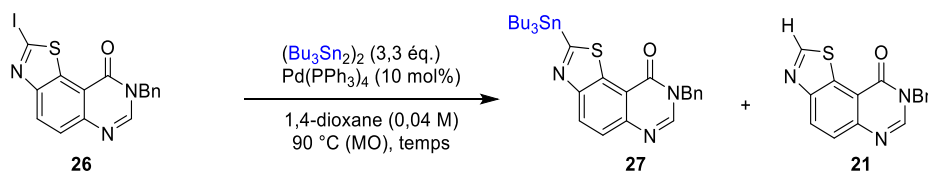
Les différentes conditions testées, à partir d'une liaison carbone-iodo, n'ont pas conduit à l'obtention du sel de diaryliodonium. L'oxydation de l'iode ne semble pas se produire et l'oxydation des hétéroatomes n'a pas non plus été observée. Au vu de ces éléments, cette stratégie de synthèse a été abandonnée au profit d'une méthode *via* un organométallique, selon les travaux du groupe de Pike.

G. Synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'un organostannane

Les échecs rencontrés lors des stratégies précédentes nous ont mené à explorer une autre voie de synthèse dont l'échange de ligands avec un λ^3 -iodane et un réactif organométallique. La synthèse de dérivés de l'étain a été étudiée car ces réactifs se sont révélés efficaces dans l'échange de ligands avec le HTIB, pour obtenir les sels de diaryliodonium. L'emploi de l'étain n'est pas compatible avec la démarche d'une chimie éco-responsable, mais l'objectif de ces essais était d'accéder aux premiers hétéroaryliodoniums dérivés de la thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one à partir du réactif **26** puis de les caractériser.

Ainsi, la synthèse des organostannanes a été testée selon deux méthodes. Des essais ont d'abord été réalisés en utilisant une méthode pallado-catalysée décrite par le groupe de Pidcock, à partir d'un réactif halogéné, avec l'héxabutylstannane et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium, dans le 1,4-dioxane (Tableau 6).⁷⁶

⁷⁶ Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. J. *Organomet. Chem.* **1981**, 215, 49.



Entrée	Temps	Réactif 26 ^a	Rendement 27 ^b	Rendement 21 ^b
1	2 h	85%	0%	15%
2	8 h	50%	0%	50 %

^a Quantité de **26** récupéré après purification du brut. ^b Rendement isolé.

Tableau 6

L'obtention du réactif déhalogéné **21** après 2 heures de réaction démontre que l'addition oxydante du palladium est effective mais que la transmétallation ne s'est pas produite (entrée 1). L'augmentation du temps de la réaction, sous irradiations micro-ondes, a permis uniquement d'augmenter la formation du produit dé-iodé **21** (entrée 2).

A la suite de ces essais non concluants, la synthèse de l'organostannane *via* un organolithien a été explorée, en s'inspirant des travaux de Baumgartner.⁷⁷ A partir de la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one iodé ou non, dans l'éther diéthylique anhydre, avec le chlorure de triméthylstannane comme électrophile, aucun produit n'a été observé et le réactif a été récupéré dans les deux cas (Schéma 55). Ce résultat laisse à penser que l'organolithien ne s'est pas formé puisque le produit n'a pas été obtenu, ni le réactif dé-iodé.

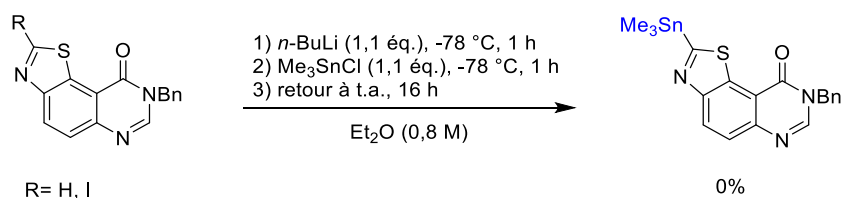
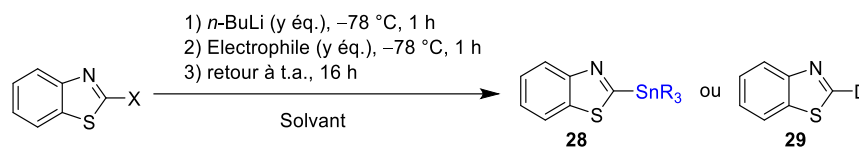


Schéma 55

D'autres essais ont donc été entrepris sur un modèle plus simple tel que le benzothiazole dont la synthèse de l'organostannane *via* un organolithien a été décrite par Baumgartner (Tableau 7). Ce réactif présente également l'avantage d'être commercial.

⁷⁷ Grenon, N.; Baumgartner, T. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 1630



Entrée	X	Solvant	Electrophile	<i>n</i> BuLi/ Electrophile	Conversion ^a (RMN)
1	I	Et ₂ O	Me ₃ SnCl	1 éq.	0%
2	H	Et ₂ O	Me ₃ SnCl	1 éq.	0%
3	H	Et ₂ O	Me ₃ SnCl	2 éq.	0%
4	H	THF	Me ₃ SnCl	1 éq.	15 % 28
5	H	THF	D ₂ O	1 éq.	100 % 29
6	H	THF	Bu ₃ SnCl	1,1éq.	90% 28 (4%isolé)

^aDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel

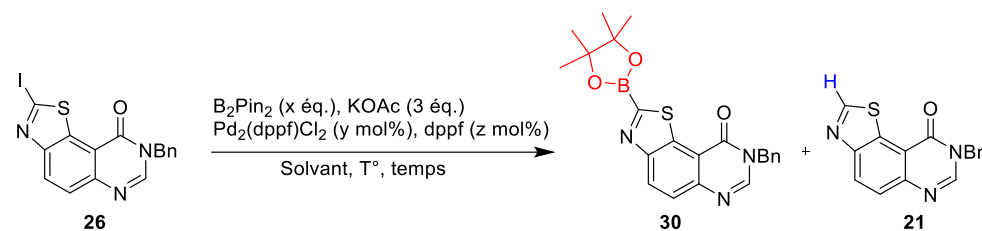
Tableau 7

Les premières synthèses réalisées dans l'éther diéthylique n'ont pas permis d'obtenir le produit **28** attendu (entrée 1 à 3) et le benzothiazole a été récupéré. Le tétrahydrofurane distillé sur sodium/benzophénone s'est révélé être un solvant plus efficace puisque 15 % du produit **28** a été observé. Par la suite, l'emploi de D₂O comme source électrophile a permis de mettre en évidence que le problème de synthèse provenait du chlorure de triméthylstannane (entrée 5) car le produit deutéré **29** a été obtenu quantitativement. Cette hypothèse a été confirmée par l'obtention du produit **28** avec une conversion de 90% déterminée par RMN ¹H, en remplaçant le chlorure de triméthylstannane par le tributylstannane (entrée 6). Cependant, malgré plusieurs tentatives de purification, le produit identifié en RMN ¹H n'a pu être isolé qu'à 4% au maximum. Un essai d'échange de ligand avec le HTIB a été testé sur un produit brut, mais le sel d'aryliodonium attendu n'a pas été obtenu.

Compte-tenu des difficultés rencontrées, du faible rendement isolé et de la toxicité de l'étain, la synthèse d'organostannanes pouvant mener aux sels de diaryliodonium recherchés n'a pas été poursuivie. La synthèse d'un ester boronique pouvant conduire à une cyanation, mais également à un sel de diaryliodonium a été entreprise.

IV. Synthèse d'un ester boronique en position C2

Les dérivés du bore sont accessibles selon plusieurs procédures. Une méthode pallado-catalysée a d'abord été testée à partir du réactif **26** avec du bis(pinacolato)dibore (Tableau 8).^{78,37c}



Entrée	Solvant	T°, temps	B ₂ Pin ₂ (éq.)	Pd ₂ (dppf)Cl ₂ (mol%)	dppf (mol%)	Rdt 30 (%)	Rdt 21 ^a (%)
1	DMSO	85 °C, 12 h	1,3	6	0	0	0
2	1,4-Dioxane	85 °C, 12 h	1,3	6	0	0	50
3	1,4-Dioxane	100 °C, 24 h	6	2	4	0	50

^a Rendement isolé

Tableau 8

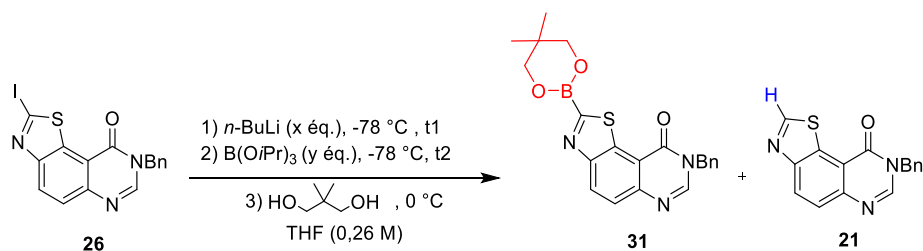
Un premier protocole reporté par le groupe de Sanford n'a pas permis de détecter le produit **30** (entrée 1). Seul le réactif a été récupéré. En utilisant du 1,4-dioxane comme solvant, 50% de réactif a été retrouvé et 50% de produit dé-iodé a été isolé (entrée 2). Ce résultat laisse à penser que l'addition oxydante du palladium s'est produite. Un possible problème de transmétallation n'a pas permis d'obtenir l'ester boronique. Dans les conditions décrites par Sephton, là-aussi le réactif dé-iodé a été isolé et 50 % de réactif a été récupéré (entrée 3).

La synthèse des esters boroniques a ensuite été étudiée *via* la formation d'un organolithien. D'après les travaux de Snieckus, l'intermédiaire lithié a été obtenu avec du *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane. Un traitement avec le tri-*iso*-propylboronate, puis le néopentylglycol a conduit à la synthèse de l'ester correspondant. Différents paramètres ont été testés, dont le nombre d'équivalents des réactifs et le temps de réaction de chacune des étapes (Tableau 9).⁷⁹

⁷⁸ Aigbirhio, I. F.; Thompson, S.; Zou, X.; Sephton, M.S. *Synthesis* **2019**, 51, 2845.

^{37c} Yang, L.; Brooks, A.; J. Makaravage, K.; Zhang, H.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H.; Shao, X. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 1274.

⁷⁹ Zhao, Y.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11224.



Entrée	<i>n</i> -BuLi (éq.)	t1 (min)	B(OiPr) ₃ (éq.)	t2 (min)	diol (éq.)	Réactif 26	Rdt 31 (%)	Rdt 21 (%)
1	1,05	5	1,1	1	1,2	65%	0	11
2	1,05	60	1,1	60	1,2	48%	0	20
3	2,1	60	2,2	60	2,4	54%	0	15
4	2,1	120	2,2	120	2,4	63%	0	10
5	2,1	120	2,2	/	2,4	80%	0	10
6	2,1 ^a	120	2,2 ^a	120	2,4	14%	0	17
7	2,1 ^b	120	2,2 ^b	120	2,4	46%	0	16

^a Etape réalisée à 0 °C. ^b Etape réalisée à -40 °C.

Tableau 9

Après cinq minutes de lithiation, puis une minute de transmétallation, le réactif dé-halogéné a été isolé avec un rendement de 11%, et le produit **31** n'a pas été obtenu (entrée 1). En augmentant le temps des étapes, la quantité de réactif dé-iodé a augmenté et la conversion est toujours incomplète (entrée 2). L'augmentation de la quantité de base n'a pas amélioré le résultat (entrée 3). En prolongeant la durée des étapes 1 et 2, le résultat est resté inchangé (entrée 4). Un essai en introduisant la base et l'ester boronique dans une première étape à -78 °C pendant deux heures, n'a pas abouti au produit **31** (entrée 5). Un changement de température des deux premières étapes à 0 °C ou -40 °C a conduit au même résultat (entrées 6 et 7).

Les différentes conditions n'ont pas permis d'obtenir le produit **31** attendu et le réactif **26** a été récupéré en majorité (rendement isolé). Le problème semble venir de la première étape de lithiation puisque seulement 10 à 20 % de produit dé-iodé est observé. Des réactions concurrentes de lithiation peuvent être à l'origine de ce résultat, notamment sur le groupement benzyle du réactif.

Devant les difficultés rencontrées pour la modulation de la position C2 du substrat modèle et du benzothiazole, les essais pour accéder au sel de diaryliodonium ou à l'ester boronique n'ont pas été poursuivis (voies 1 et 2). Nous nous sommes orientés vers la dernière stratégie pour introduire un groupe carbonitrile.

V. La cyanation à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one

Il existe plusieurs voies d'accès menant à la cyanation d'un arène ou d'un hétérocycle. Les molécules cyanées peuvent être obtenues à partir de dérivés halogénés ou pseudo-halogénés (I, Br, OTf), à partir d'acide ou d'ester boronique, mais également à partir d'une liaison C-H.⁸⁰ Après les premiers essais précédemment réalisés au laboratoire à partir d'une liaison C-H, nous nous sommes intéressés à des méthodes de couplage croisé, catalysées au palladium ou au cuivre. Les méthodes de cyanation ont été explorées à partir du réactif iodé développé au laboratoire.

A. Réaction de couplage croisé à partir d'un halogénoarène

Les premiers couplages croisés d'halogénoarènes par un ion cyanure ont été étudiées par Rosenmund puis von Braun au début du 20^e siècle en employant le CuCN comme source d'ion cyanure en quantité stœchiométrique, où le cuivre intervient également dans la métallation de l'halogénoarène par addition oxydante.⁸¹ Cette méthode présente l'inconvénient d'être réalisée à 200 °C et de relarguer des sels de cuivre en quantité stœchiométrique. Depuis, de nombreuses méthodes alternatives ont été étudiées afin de développer des conditions plus douces. La cyanation a pu être réalisée à partir d'une liaison carbone-halogène, carbone-métal, ou carbone-hydrogène, par catalyse au palladium et au cuivre, grâce au développement des couplages croisés.⁸²

La première synthèse catalysée au palladium a été développée par Takagi à partir de bromo et iodoarènes, avec du cyanure de potassium, à reflux du diméthylformamide.⁸³ Par la suite, de nombreuses méthodes pallado-catalysées ont été développées. Le groupe de Beller a reporté une méthode par catalyse au palladium/dpppe avec la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou la 1,1-méthylènedipipéridine (MDP) ayant le double rôle de ligand et de base (Schéma 56).⁸⁴ Ces travaux ont permis d'étendre la réaction de cyanation à des chloroarènes substitués par des groupes électro-donneurs ou attracteurs, mais aussi à des hétérocycles comme des pyridines, des quinoléines ou l'indole.

⁸⁰ Wang, J.; Sun, B.; Zhang, L.; Xu, T.; Xie Y.; Jin, C. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 113.

⁸¹ Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 1749.

⁸² (a) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, T. *Chem. Rev. Soc.* **2011**, 11, 5049. (b) Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1271. (c) Ping, Y.; Ding, Q.; Peng, Y. *ACS Catal.* **2016**, 6, 5989. (d) Pimpar, S.; Koodan, A.; Maiti, S.; Ahmed, N. S.; Mostafa, M. M. M.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 2210.

⁸³ Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y. *Chem. Lett.* **1973**, 471.

⁸⁴ (a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M.; Sans, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6707. (b) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Weiss, S.; Beller, M.; Sans, J. *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 1828.

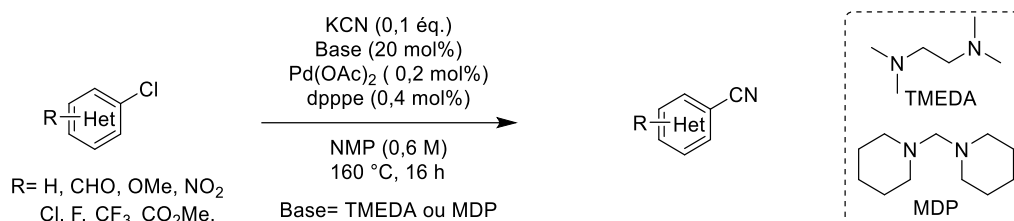


Schéma 56

Les sources d'ions cyanure radiomarqués sont généralement des sels toxiques tels que le cyanure de potassium ou de sodium, ainsi que le cyanure de cuivre. Bien que l'objectif de cette étude soit de développer la cyanation en « chimie froide » afin de l'appliquer en « chimie chaude », dans un premier temps, une source d'ion cyanure moins toxique a été étudiée. Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'hexacyanoferrate (II) de potassium notamment utilisé dans l'industrie agroalimentaire (E536, anti-agglomérant). L'emploi de ce sel a été étudié par le groupe de Beller dès le début des années 2000. A partir de dérivés bromés, le système catalytique acétate de palladium/ddppe, avec un équivalent de carbonate de sodium dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) a permis de cyaner des arènes aux propriétés électroniques variées. La méthode a pu être appliquée à des hétérocycles comme la pyridine, le thiophène ou encore la 2-méthylquinoléine (Schéma 57).⁸⁵

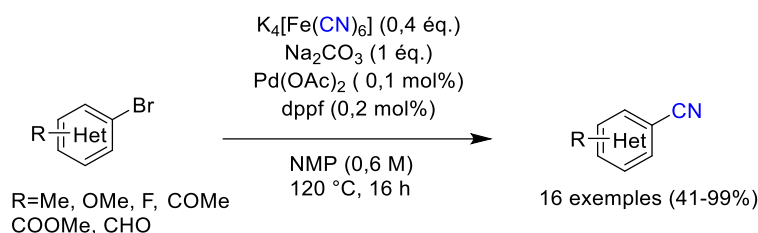


Schéma 57

Peu de temps après, l'équipe de Cai a mis au point la cyanation à partir de bromo et iodoarènes, par catalyse au cuivre avec la 1,10-phénanthroline comme ligand, dans le diméthylacétamide (DMAc) avec de bons rendements (schéma 58).⁸⁶

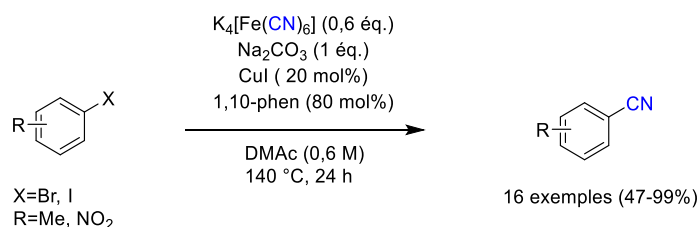


Schéma 58

Inspiré par l'histidine, un acide aminé contenant un motif imidazole, le groupe de Beller a imaginé un nouveau système catalytique avec de l'iodure de cuivre et des imidazoles substitués dans le rôle de

⁸⁵ Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1388.

⁸⁶ Zhu, Y.-Z.; Cai, C. *J. Chem. Res.* **2007**, 2007, 484.

ligand. En fonction des substrats, deux procédures ont été décrites. La première a nécessité deux équivalents de 1-butylimidazole dans le diméthylformamide ou le *o*-xylène. La deuxième a impliqué le 1-méthylimidazole avec le double rôle de ligand et de solvant (Schéma 59).⁸⁷

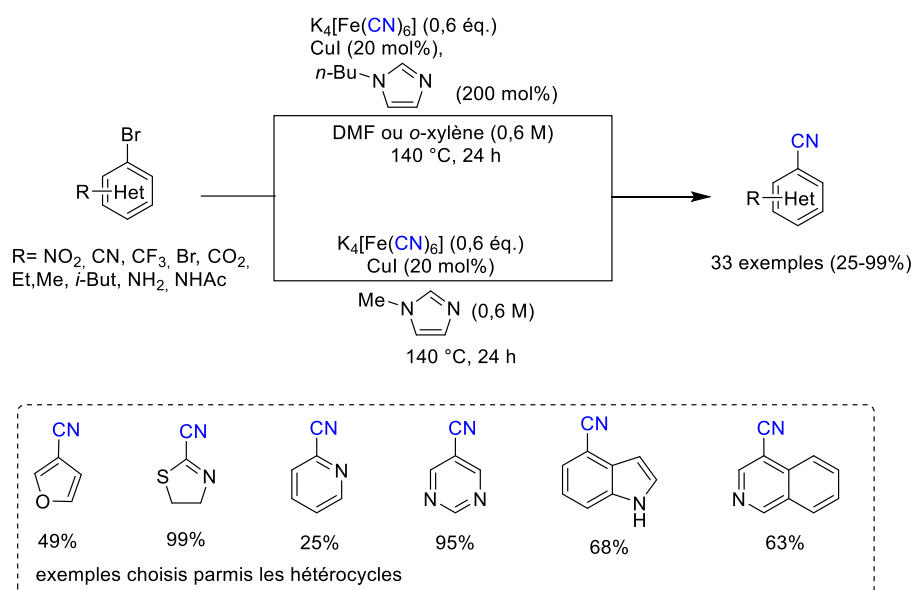


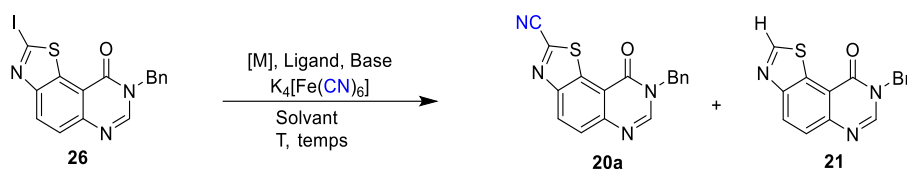
Schéma 59

Ces méthodes ont permis de cyaner des arènes encombrés ou aux propriétés électroniques variées. La réaction a également pu être appliquée à des pyridines, des hétérocycles à 5 chaînons (furane, thiophène ou thiazole), une quinoléine ainsi qu'un indole.

B. Résultats

Les essais de cyanoation ont été réalisés d'après les travaux de Beller et ceux de Cai, à partir de la 8-benzyl-2-iodothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one en employant l'héxacyanoferrate (II) de potassium comme source d'ion cyanure (Tableau 10).

⁸⁷ (a) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249. (b) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Synlett* **2007**, 555. (c) Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Müller, N.; Beller, T. *Synthesis* **2008**, 20, 3351.



Entrée	Système catalytique	Base	Solvant	T °C, temps	Rdt 20a ^a (%)	Rdt 21 ^a (%)
1	CuI/Phen (20/80 mol%)	Na ₂ CO ₃	DMAc	140°C 24 h	10	0
2	CuI/Phen (20/80 mol%)	Na ₂ CO ₃	DMAc	140°C 24 h	0	40
3	CuI/ 1-Bu-imidazole (10/200 mol%)	0	Toluène	140°C 24 h	0	58
4	CuI (10 mol%)	0	1-Me-imidazole	140°C 24 h	4	39
5	PdCl ₂ /dppf (0,1/0,2 mol%)	Na ₂ CO ₃	NMP	120°C 16 h	0	20

^a Rendement isolé

Tableau 10

La première méthode testée catalysée au cuivre dans le diméthylacétamide, avec la 1,10-phénanthroline a conduit une première fois à 10% de produit cyané **20a** et 3% de réactif **26** (entrée 1). Devant ce faible bilan massique, un autre essai a été réalisé mais n'a pas abouti au même résultat puisque seul 40% de réactif dé-iodé **21** a été récupéré (entrée 2). À la suite de ce manque de répétabilité, les méthodes développées par Beller en employant des imidazoles comme ligand ont été testées. Avec le 1-butylimidazole, 58% de réactif dé-iodé **21** a été obtenu (entrée 3). Avec le 1-méthylimidazole, 4% de produit **20a** et 39% de réactif dé-iodé **21** ont été isolés (entrée 4). Ces résultats ont révélé la difficulté de l'échange de ligands après l'addition oxydante du cuivre. Un dernier essai réalisé avec le chlorure de palladium et le dppf dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone a conduit à 20 % de produit dé-iodé **21** et 51% de réactif **26** (entrée 5).

La méthode développée par le groupe de Beller, catalysée au cuivre avec le 2-méthylimidazole (entrée 4) a été réalisée deux fois en obtenant le même résultat. Une optimisation des conditions de réaction pourrait conduire à un résultat plus satisfaisant. Cependant, notre partenaire n'étant plus en mesure de nous fournir facilement les précurseurs cyanés radiomarqués, les recherches pour introduire un groupe carbonitrile en position C2 de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one n'ont pas été poursuivies.

VI. Conclusion et perspectives

Les différentes stratégies envisagées pour l'introduction d'un groupe carbonitrile en position C2 de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one n'ont pas été couronnées de succès (Schéma 60). En effet, la synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir d'une liaison C-H en présence d'un iode hypervalent de type ArIL₂ ou à partir d'un dérivé iodé avec différents oxydants n'a pas abouti.

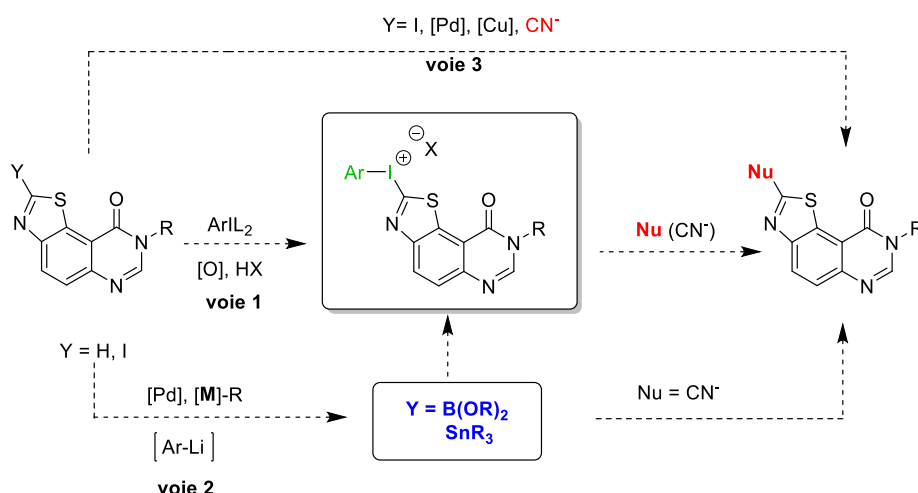


Schéma 60

Des dérivés de l'étain et du bore n'ont pu être obtenus *via* des méthodes pallado-catalysées ou des organolithiens. Il n'a donc pas été possible d'explorer la cyanation à partir d'un ester boronique par catalyse au cuivre ou au palladium. Face à ces difficultés, des réactions de couplage croisé catalysées au palladium ou au cuivre, avec une source d'ion cyanure non toxique ont été étudiées. A la suite des faibles rendements obtenus ainsi que du changement de stratégie du laboratoire partenaire à Caen, les recherches sur la cyanation des structures thiazoloquinazolines ont été interrompues.

Afin de parvenir au radiomarquage de l'EHT1610, un inhibiteur de la kinase DYRK1A développé par notre laboratoire, une autre stratégie a été envisagée. En tenant compte de nos résultats infructueux, il a été imaginé d'introduire le carbone-11 (^{11}C) au niveau du groupe méthoxy situé en position *para* de l'amine secondaire du composé. Il existe de nombreux exemples de radiomarquage par un groupe méthyle après une O-alkylation d'un phénol. C'est cette stratégie qui est exploitée à présent par le Dr Pauline Poutrel sous la direction des Dr Perrio et Gourand du LMD-TEP. Tout d'abord, le Dr Poutrel a réalisé la synthèse de la thiazoloquinazoline **33** à partir du précurseur **2**. Puis l'alkylation du phénol suivie de la transformation du groupe carbonitrile en imide a été développée en une séquence monotopie. Dans le méthanol, en présence de méthanolate de tetrabutylamonium (TBAOMe) et de iodométhane radiomarké au [^{11}C], le composé EHT1610 radiomarké a été obtenu avec un rendement de 69% (Schéma 61).⁸⁸

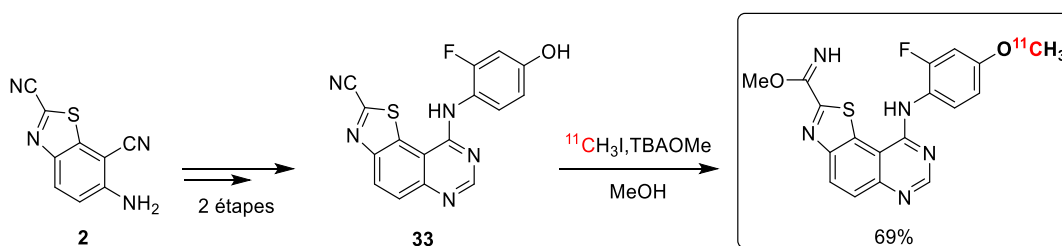


Schéma 61

⁸⁸ Résultats non publiés.

La synthèse de ce premier radiotraceur de la kinase offre de nombreuses perspectives d'études biologiques sur l'implication et le rôle de la kinase DYRK1A. Il sera dans un premier temps étudié au laboratoire de Caen sur des modèles murins porteur de la maladie d'Alzheimer, comme initialement prévu lors de ce projet de thèse

La synthèse d'un sel de diaryliodonium à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one reste un objectif très attrayant au vu des applications d'un tel réactif. Pour l'obtenir, la stratégie envisagée *via* un dérivé du bore semble fortement appropriée car il existe de nombreuses méthodes qui pourraient être explorées, à partir d'une liaison C-H ou d'une liaison C-I pour la synthèse de cet intermédiaire.⁸⁹ En outre, les dérivés du bore ont également de nombreuses applications en synthèse organique.⁹⁰

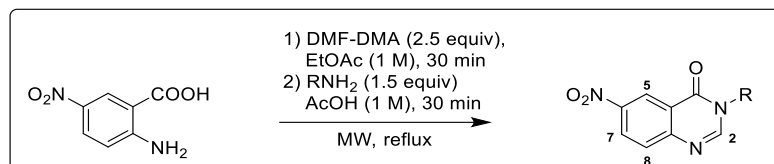
⁸⁹ (a) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem* **2017**, *3*, 31. (b) Hall, D. G. *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 1–133. (c) António, J. P. M.; Russo, R.; Carvalho, C. P.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3513.

⁹⁰ Magno, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *11*, 2177. (b) Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Application in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Wiley: New York, 2005. (c) Qiao, J. X.; Lam P. Y. S. *Synthesis* **2011**, *6*, 829. (c) Fang, G.; Wang, H.; Bian, Z.; Sun, J.; Liu, A.; Fang H.; Liu, B.; Yao, Q.; Wu, Z. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29400.

VII. Partie Expérimentale

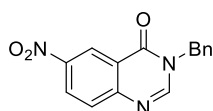
For all known compounds, ^1H NMR description is in accordance with the literature.

General procedure 1 for the preparation of *N*3-substituted-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one:



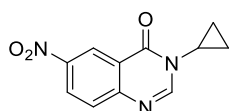
To a solution of 2-amino-5-nitrobenzoic acid (1 equiv) in EtOAc (1M) was added DMF-DMA (2.5 equiv). The resulting mixture was heated under microwave in open vessel at reflux for 30 min. After removing the solvent, AcOH was added, following by the appropriate amine (1.5 equiv). The resulting mixture was heated at reflux under open microwave for 30 minutes. The solvent was removed partially. The crude mixture was diluted in CH_2Cl_2 , then neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and solid Na_2CO_3 (until pH 8-9). The organic layer was washed with brine (2x), dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was triturated in EtOAc and the obtained solid was filtrated to afford the expected product.

3-Benzyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (**16a**):²⁴



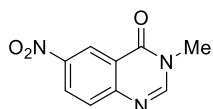
Following the procedure 1, **16a** was prepared from 2-amino-5-nitrobenzoic acid (10.0 g, 54.9 mmol), DMF-DMA (18.3 mL, 137.3 mmol) and benzylamine (9.0 mL, 82.4 mmol) as a pale-yellow solid (10.4 g, 67%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_5), 8.50 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H_7), 8.26 (s, 1H, H_2), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_8), 7.39 – 7.26 (m, 5H, H_{ar}), 5.33 (s, 2H, CH_2).

3-Cyclopropyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (**16b**):^{70b}

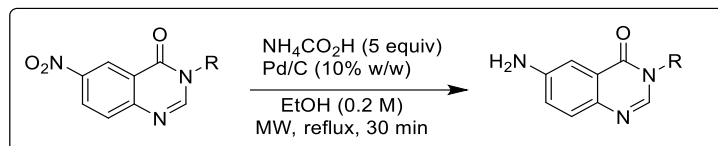


Following the procedure 1, **16b** was prepared from 2-amino-5-nitrobenzoic acid (2.0 g, 11 mmol), DMF-DMA (3.66 mL, 27.4 mmol) and cyclopropylamine (1.14 mL, 16.5 mmol), to afford (1.10 g, 43%) as a pale-yellow solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_5), 8.52 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H_7), 8.23 (s, 1H, H_2), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_8), 3.30 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H, CH), 1.34 – 1.23 (m, 2H, CH_2), 1.02 – 0.93 (m, 2H, CH_2).

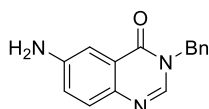
3-Methyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (**16c**):^{29b}



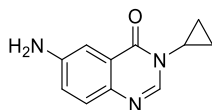
Following the procedure 1, **16c** was prepared from 2-amino-5-nitrobenzoic acid (5.0 g, 27.4 mmol), DMF-DMA (9.1 mL, 68.5 mmol) and methylamine (5.1 mL, 41.1 mmol), as a pale-yellow solid (4.08 g, 73%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_5), 8.54 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H_7), 8.18 (s, 1H, H_2), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_8), 3.65 (s, 3H, CH_3).

General procedure 2 for the preparation of *N*3-substituted-6-aminoquinazolin-4(3*H*)-one:

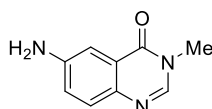
To a solution of *N*3-substituted-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (1 equiv) in EtOH (0.2 M) was added ammonium formate (5 equiv), followed by palladium charcoal (10% w/w). The reaction was heated at reflux under microwave in open vessel for 30 min. Then, the crude mixture was filtrated through Celite®. After removal the solvent, the crude mixture was diluted in CH₂Cl₂ and neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and solid Na₂CO₃ (until pH = 8-9). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to provide the product.

6-Amino-3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one (17a**):²⁴**

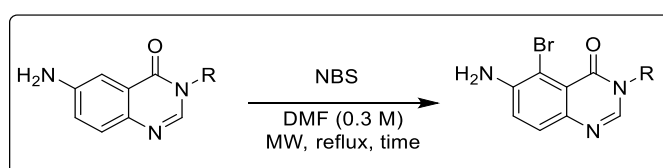
Following the procedure 2, **17a** was prepared from 3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (8.78 g, 31.2 mmol), ammonium formate (9.84 g, 156.1 mmol) and Pd/C (0.88 g) as a yellow solid (6.81 g, 90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H, H₂), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₅), 7.37-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H₇), 5.18 (s, 2H), 3.99 (s, 2H, CH₂), 3.89 (br, 2H, NH₂).

6-Amino-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (17b**):^{70b}**

Following the procedure 2, **17b** was prepared from 3-cyclopropyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (6.90 g, 24.5 mmol), ammonium formate (7.72 g, 122.5 mmol) and Pd/C (0.69 g) as a yellow solid (7.94 g, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H₂), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₅), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H₇), 3.99 (br, 2H, NH₂), 3.28 – 3.16 (m, 1H, CH), 1.23 – 1.14 (m, 2H, CH₂), 0.97 – 0.88 (m, 2H, CH₂).

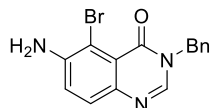
6-Amino-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (17c**):^{29b}**

Following the procedure 2, **17c** was prepared from 3-methyl-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (4.0 g, 19.5 mmol), ammonium formate (6.15 g, 97.5 mmol) and Pd/C (0.40 g) as a yellow solid (2.21 g, 65%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H, H₂), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.48 (d, 2.8 Hz, 1H, H₅), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H, H₇), 4.00 (br s, 2H, NH₂), 3.56 (s, 3H, CH₃).

General procedure 3 for the preparation of *N*3-substituted-6-amino-5-bromoquinazolin-4(3*H*)-one:

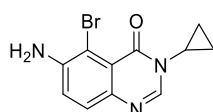
To a solution of *N*3-substituted-6-aminoquinazolin-4(3*H*)-one (1 equiv) in DMF (0.3 M), was added *N*-bromosuccinimide (1.1 equiv). The reaction was stirred for 2 h at room temperature. After reaction completion (monitoring by TLC), the solvent was removed, and the crude mixture was diluted in EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to provide the product.

6-Amino-3-benzyl-5-bromoquinazolin-4(3*H*)-one (18a**):²⁴**



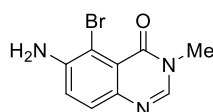
Following the procedure 3, **18a** was prepared from 6-amino-3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one (13.0 g, 51.9 mmol) and *N*-bromosuccinimide (10.2 g, 57.0 mmol) as a brown solid (15.8 g, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H, H₂), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.41 – 7.26 (m, 5H, H_{ar}), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₇), 5.15 (s, 2H, CH₂), 4.57 (br s, 2H, NH₂).

6-Amino-5-bromo-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (18b**):^{70b}**



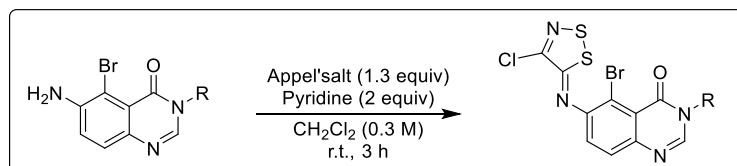
Following the procedure 3, **18b** was prepared from 6-amino-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (5.05 g, 20.1 mmol) and *N*-bromosuccinimide (3.94 g, 22.1 mmol) as a brown solid (4.53 g, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H, H₈), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₇), 4.59 (br s, 2H, NH₂), 3.24 – 3.14 (m, 1H, NCH), 1.18 (m, 2H, CH₂), 0.94 – 0.86 (m, 2H, CH₂).

6-Amino-5-bromo-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (18c**):^{29b}**

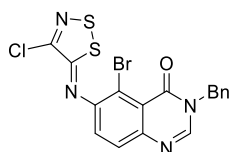


Following the procedure 3, **18c** was prepared from 6-amino-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (3.21 g, 18.3 mmol) and *N*-bromosuccinimide (3.59 g, 20.2 mmol) as a brown solid (2.62 g, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H, H₂), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₇), 4.59 (s, 2H, NH₂), 3.55 (s, 3H, CH₃).

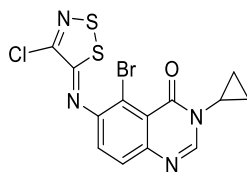
General procedure 4 for the preparation of *N*3-substituted 5-bromo-6-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3*H*)-one:



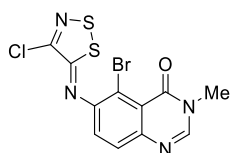
To a solution of *N*3-substituted 6-amino-5-bromoquinazolin-4(3*H*)-one (1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.3 M), were added 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazol-1-ium chloride (Appel's salt) (1.3 equiv) and pyridine (2 equiv). The reaction was stirred for 3 h at room temperature. After reaction completion (monitoring by TLC), the resulting solution was diluted with water. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ 20:80 to CH₂Cl₂/EtOAc 50:50, v/v) to provide the product.

3-Benzyl-5-bromo-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one (19a):²⁴

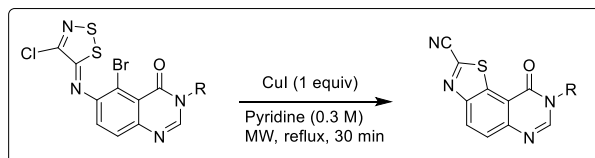
Following the procedure 4, **19a** was prepared from 6-amino-3-benzyl-5-bromoquinazolin-4(3H)-one (5.35 g, 16.2 mmol), Appel's salt (4.39 g, 21.1 mmol) and pyridine (2.60 mL, 32.4 mmol) as a yellow solid (6.00 g, 79%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H, H₂), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₇), 7.4 – 7.31 (m, 6H, H₈+H_{Ar}), 5.18 (s, 2H, CH₂).

5-Bromo-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (19b):^{70b}

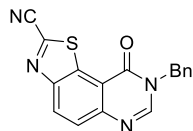
Following the procedure 4, **19b** was prepared from 6-amino-5-bromo-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (4.50 g, 16.1 mmol), Appel's salt (4.35 g, 20.9 mmol) and pyridine (2.60 mL, 32.1 mmol) as an orange solid (5.54 g, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H, H₂), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₇), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₈), 3.23 (ddd, *J* = 11.3, 7.3, 4.1 Hz, 1H, NCH), 1.28 – 1.19 (m, 2H, CH₂), 0.99 – 0.91 (m, 2H, CH₂).

5-Bromo-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3H)-one (19c):^{29b}

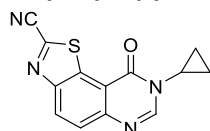
Following the procedure 4, **19c** was prepared from 6-amino-5-bromo-3-methylquinazolin-4(3H)-one (2.62 g, 10.3 mmol), Appel's salt (2.80 g, 13.4 mmol) and pyridine (1.0 mL, 20.6 mmol) to afford of product as a yellow solid (2.46 g, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H, H₂), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₇), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 3.58 (s, 3H, CH₃).

General procedure 5 for the preparation of N8-substituted-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitrile:

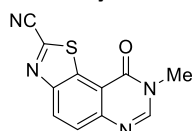
To a solution of N3-substituted 5-bromo-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one (1 equiv) in pyridine (0.3 M) was added copper iodide(I) (1 equiv). The resulting mixture was heated at reflux under microwave in open vessel for 30 min. Then, the crude mixture was filtrated through Celite® and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was washed with a 5% aqueous ammonia solution (2x), a saturated solution of Na₂S₂O₃ and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ 20:80 to CH₂Cl₂/EtOAc 50:50, v/v) to provide the product.

8-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (20a):²⁴

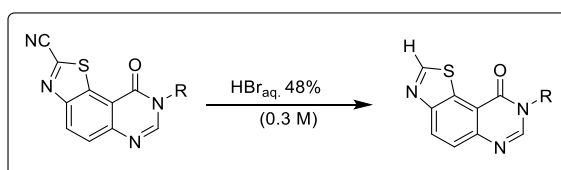
Following the procedure 5, **20a** was prepared from 3-benzyl-5-bromo-6-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3*H*)-one (4.90 g, 10.5 mmol) and CuI (2.00 g, 10.5 mmol) as a pale-brown solid (3.13 g, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 8.34 (s, 1H, H₇), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 5H, H_{Ar}), 5.34 (s, 2H, CH₂).

8-Cyclopropyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (20b):⁴

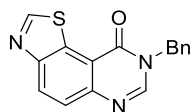
Following the procedure 5, **20b** was prepared from 5-bromo-6-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (5.54 g, 13.3 mmol) and CuI (2.54 g, 13.3 mmol) as a pale-brown solid (2.02 g, 57%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 8.34 (s, 1H, H₇), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 3.42 – 3.38 (m, 1H, CH), 1.39 – 1.28 (m, 2H, CH₂), 1.12 – 1.01 (m, 2H, CH₂).

8-Methyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (20c):

Following the procedure 5, **20c** was prepared from 5-bromo-6-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (2.46 g, 6.31 mmol) and CuI (1.20 g, 6.31 mmol) as a pale-brown solid (1.09 g, 71%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 8.29 (s, 1H, H₇), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 3.77 (s, 3H, CH₃).

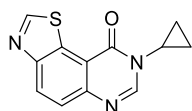
General procedure 6 for the preparation of *N*8-substituted-thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one:

A solution of *N*8-substituted-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (1 equiv) in aqueous bromide acid 48% (0.3 M) was heated at reflux under microwave in open vessel for 45 min or 1.5 h under thermic heating. After reaction completion (monitoring by TLC), solvent was partially evaporated. The resulting mixture was diluted in dichloromethane, then neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and solid Na₂CO₃ (until pH 8-9). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 100:0 to 50:50, v/v) to provide the product.

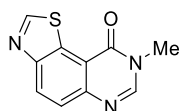
8-Benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (21):^{31b}

Following the procedure 6, **21a** was prepared from 8-benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (3.30 g, 10.4 mmol) and HBr_{aq} (34.7 mL, 0.3 M) to afford 2.76 g (90%) of product as a pale brown to white solid.

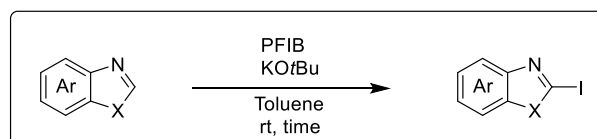
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H, H₂), 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.26 (s, 1H, H₇), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.45 – 7.31 (m, 6H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂).

8-Cyclopropylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (22):^{31b}

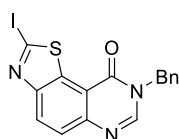
Following the procedure 6, the **21b** was prepared from 8-cyclopropyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (2.0 g, 7.45 mmol) and HBr_{aq} (25 mL, 0.3 M) as a pale-brown solid (1.11 g, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H, H₇), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.26 (s, 1H, H₇), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 3.40 – 3.34 (m, 1H, CH), 1.34 – 1.22 (m, 2H, CH₂), 1.07 – 0.99 (m, 2H, CH₂).

8-Methylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (23):^{29b}

Following the procedure 6, **21c** was prepared from 8-methyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (1.10 g, 3.44 mmol) and HBr_{aq} (11 mL, 0.3 M) as a pale-brown to white solid (746 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H, H₂), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.20 (s, 1H, H₇), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 3.73 (s, 3H, CH₃).

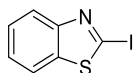
General procedure 7 for preparation of iodoheterocycles:⁷²

To a solution of heterocycle in toluene were added pentafluoriodobenzene (PFIB) and potassium *tert*-butoxyde, under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature until reaction completion (monitoring by TLC). The resulting mixture was filtrated through Celite® with CH₂Cl₂/Et₂O (50:50). After removal the solvent, the crude product was purified on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 100:0 to 50:50, v/v) to provide the product.

8-Benzyl-2-iodothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (26):

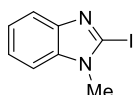
Following the procedure 7, **26** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (2.0 g, 6.8 mmol), pentafluoridobenzene (1.1 mL, 8.2 mmol, 1.2 equiv) and potassium *t*-butoxyde (306 mg, 2.7 mmol, 0.4 equiv) in toluene (17 mL, 0.4 M) for 16 h, as a white solid (2.50 g, 88%). **m.p.**: 190 °C, **IR** (neat) ν_{max} : 1788, 1658, 1583, 1434, 1396, 1341, 1151, 1066, 939, 830, 715, 699, 693, 631, 563 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_4), 8.24 (s, 1H, H_7), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 7.42 – 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 5.30 (s, 2H, CH_2). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9 (C), 153.5 (C), 146.8 (C), 146.4 (CH), 136.1 (C), 135.2 (C), 129.3 (2 CH), 128.8 (CH), 128.3 (3 CH), 126.2 (CH), 116.1 (C), 111.2 (C), 50.1 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$: 419.9668. Found: 419.9684.

2-Iodobenzo[*d*]thiazole (**26b**):⁷²



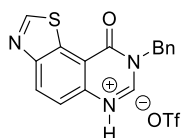
Following the procedure 7, **26b** was prepared from benzo[*d*]thiazole (541 mg, 4.0 mmol), pentafluoridobenzene (0.53 mL, 4.0 mmol, 1 equiv) and potassium *t*-butoxyde (89.8 mg, 0.8 mmol, 0.2 equiv) in toluene (10 mL, 0.4 M) for 5 h, as a white solid (701.2 mg, 67%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H).

2-Iodo-1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**26c**):⁷²



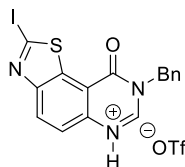
Following the procedure 7, **26c** was prepared from 1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (132.2 mg, 1.0 mmol), pentafluoridobenzene 0.12 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) and potassium *t*-butoxyde (112.2 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) in toluene (5 mL, 0.3 M) for 6 h, as a white solid (174.6 mg, 68%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, CH_3). (300 MHz, DMSO) δ 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H, CH_3).

8-Benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (**21'**):

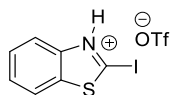


¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H, H_7), 9.40 (s, 1H, H_2), 8.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_5), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_4), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 5.47 (s, 2H, CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$: 294.0623. Found: 294.0697.

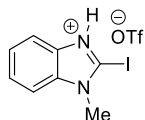
8-Benzyl-2-iodothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (**26'**):



¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H, H_7), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_4), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_5), 7.48 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 5.36 (s, 5H, CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$: 419.9668. Found: 419.9669.

2-Iodobenzo[d]thiazole (26b'):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H).

2-Iodo-1-methyl-1H-benzo[d]imidazole (26c'):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.20 (dtd, J = 14.9, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H, CH₃).

References

²⁴ Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4455.

^{70b} Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2016**, *21*, 794.

^{29b} F.Couly, *Modifications fonctionnelles en position C2 des 8-alkylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones et stratégie d'extension de fragment pour la synthèse d'inhibiteurs de kinases de la famille DYRK*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 12/10/2018.

^{31b} Couly, F.; Dubouilh-Benard, C.; Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 4615.

⁷² Shi, Q.; Zhang, S.; Zhang, J.; Oswald, V. F.; Amassian, A.; Marder, S. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3946.

Chapitre 2 : C-H arylation de pyrimidinones fusionnées avec des sels de diaryliodonium

I. Introduction

A. Travaux antécédents du laboratoire

Depuis les premières réactions d'homo-couplage reportées par Glaser,⁹¹ puis Ullmann,⁹² les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition ont connu un réel essor dans les années 70, pour la formation de liaisons carbone-carbone (Schéma 62). Elles sont principalement catalysées au palladium pour les couplages de Suzuki, Stille, Hiyama et Heck, au nickel pour celui de Kumada, au palladium et au cuivre pour celui de Sonogashira et au palladium ou au nickel pour le couplage de Negishi.⁹³ Cependant ces méthodes présentent l'inconvénient de nécessiter des réactifs pré-fonctionnalisés, multipliant ainsi les étapes de synthèses, et de relarguer des sels métalliques toxiques et en quantité stœchiométrique. L'instabilité de certains hétéroaryles métaux est une limite supplémentaire de ces méthodes.

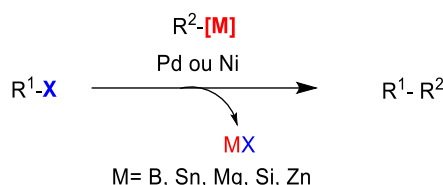


Schéma 62

Plus tard, la fonctionnalisation directe de liaison C-H s'est révélée être une méthode alternative très attractive et plus éco-compatible pour le développement de molécules bioactives.⁹⁴ Deux types de couplages directs métallo-catalysés de liaisons C-H ont été développés (Schéma 63). Le premier couplage implique un dérivé halogéné ou pseudo halogéné avec un composé non-fonctionnalisé. Ces réactions sont catalysées par des métaux de transition (Ru, Pd, Cu...), en présence d'une base et parfois de ligands. L'autre type de couplage est le couplage direct oxydant de type C-H / C-H, appelé déshydrogénatif, dans lequel les deux réactifs sont non-fonctionnalisés. Ces deux types de réactions présentent plusieurs avantages tels que la réduction des déchets comme les sels d'halogénures, l'emploi d'une quantité

⁹¹ (a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422. (b) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.

⁹² (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174. (b) Hasssa, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.

⁹³ (a) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58. (b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412. (c) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Nazari, N. *Mol Divers* **2014**, 18, 441. (d) Jagtap, S. *Catalysts* **2017**, 7, 267. (e) Kanwal, I.; Mujahid, A.; Rasool, N.; Rizwan, K.; Malik, A.; Ahmad, G.; Shah, S. A. A.; Rashid, U.; Nasir, N. M. *Catalysts* **2020**, 10, 443. (f) Juhász, K.; Magyar, A.; Hell, Z. *Synthesis* **2021**, 53, 983.

⁹⁴ Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nat Rev Chem* **2021**, 5, 522.

catalytique de métaux de transition, la réduction du nombre d'étapes conduisant au produit et une alternative synthétique pour la génération d'hétéroarylmétaux instables.⁹⁵

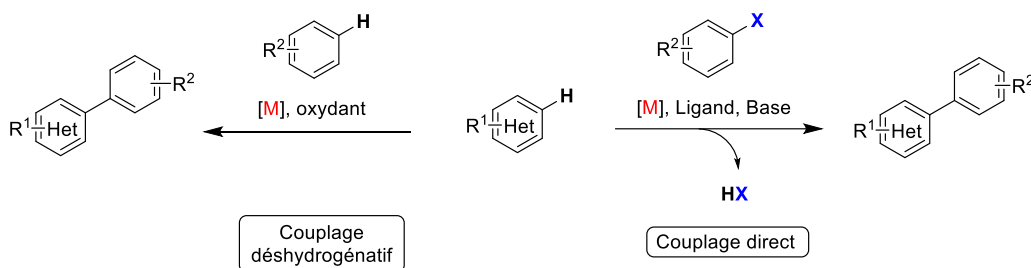


Schéma 63

Parmi les métaux de transition, le palladium a été le plus étudié et le plus employé pour la fonctionnalisation directe par C-H activation.⁹⁶ Cependant, ce métal présente l'inconvénient d'être coûteux et toxique. C'est pourquoi, de nombreuses études ont été menées avec des métaux de transition plus abondants sur Terre et bio-compatibles comme le fer ou encore le cuivre. Des méthodes ont également été reportées en employant des solvants bio-sourcés ainsi que le dioxygène comme source d'oxydant éco-compatible pour les couplages croisés déshydrogénatifs.⁹⁷

A partir de 2015, notre laboratoire a étudié l'arylation directe des positions C2 et C7 des thiazoloquinazolinones à partir de liaison C(sp²)-H, afin de développer des inhibiteurs potentiels de la kinase DYRK1A. Des études préliminaires sur le modèle quinazolinone ont été réalisées par le Dr Harari lors de ses travaux de thèse. L'arylation directe de la position C2 des quinazolinones *via* une catalyse coopérative palladium-cuivre a été mise au point en utilisant des iodoarènes diversement substitués comme partenaires de couplage, sous irradiation micro-ondes.³⁰ La méthode développée a été étendue à l'arylation de pyrido-pyrimidinones et de 3-benzylquinazolin-4(3H)-ones diversement substituées (Schéma 64).

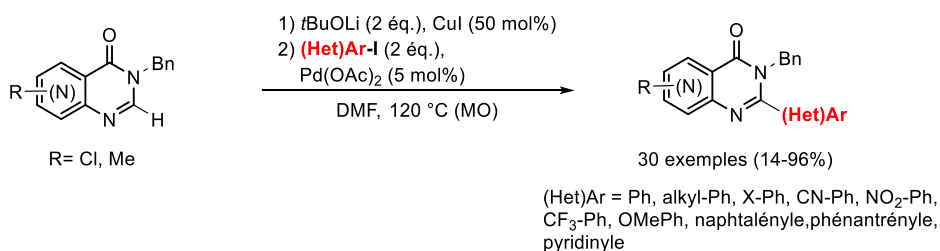


Schéma 64

⁹⁵ (a) Sharma, A.; Vacchani, D.; Van der Eycken, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1158. (b) Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Bourzikat, O.; Bourg, S.; Aci-Sèche, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1. (c) Huang, C.-Y.; Kang, H.; Li, J.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12705.

⁹⁶ Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *Mol. Catal. A: Chem.* **2017**, *426*, 275.

⁹⁷ (a) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192. (b) Almasalma A. A.; Mejía, E. *Synthesis* **2020**, *52*, 2613. (c) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.

³⁰ Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700.

La même année, notre groupe a synthétisé une grande diversité de produits en appliquant la procédure d'arylation à des dérivés bromés et chlorés. Avec le même système catalytique au palladium et au cuivre, les nouveaux composés ont été obtenus en présence des ligands triphénylphosphine (PPh₃), tricyclohexylphosphine (PCy₃) ou encore NiXantphos. De nombreux arènes aux propriétés électroniques variées, ainsi que des hétérocycles ont été couplés en position C2 du réactif (Schéma 65).⁹⁸

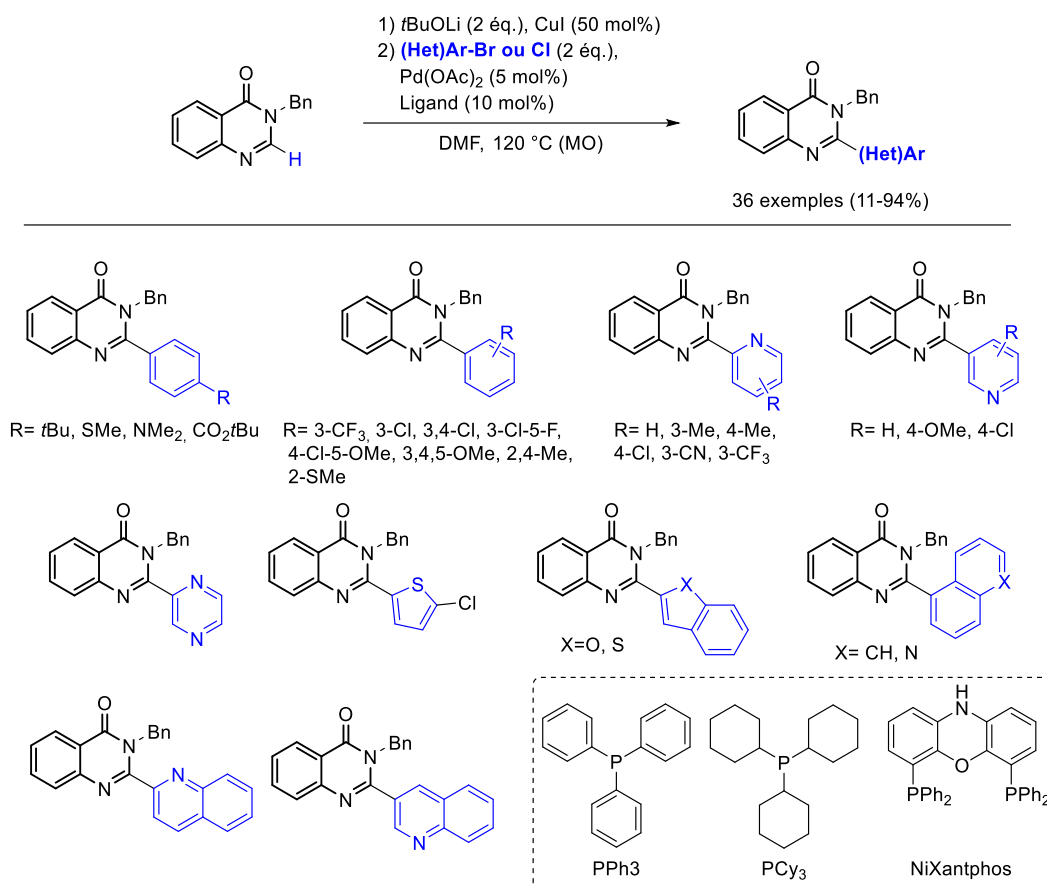


Schéma 65

L'arylation a également été appliquée à des quinazolinones substituées par différents groupements en position N3. Six nouveaux composés ont été synthétisés avec de très bons rendements (Schéma 66).

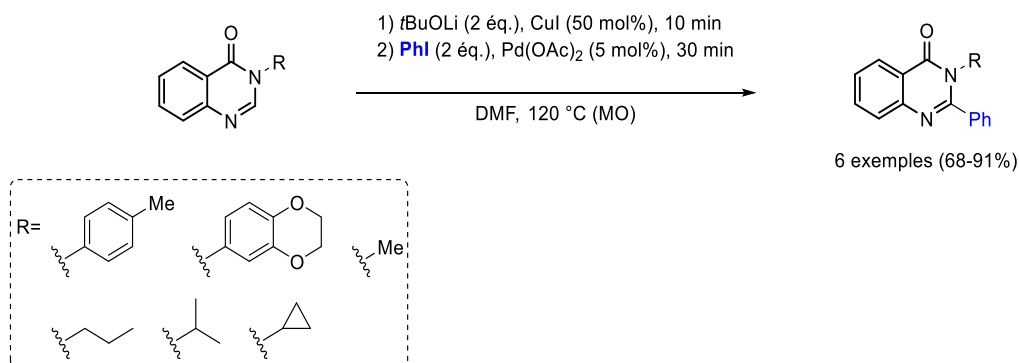


Schéma 66

⁹⁸ Godeau, J.; Harari, M.; Laclef, S.; Deau, E.; Fruit, C.; Besson, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7705.

Lors de ses travaux de thèse, le Dr Florence Couly a adapté cette procédure à la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one. L'arylation sélective de la position C2 ou séquentielle des position C2 et C7, a conduit à la synthèse d'une vingtaine de composés originaux.

Les produits mono-arylés ont été obtenus avec de bons rendements (38-92%) en employant des dérivés iodés ou bromés par catalyse au palladium en présence d'un équivalent de cuivre et de deux équivalents de DBU. Une arylation séquentielle en position C7 a été réalisée en réduisant les quantités de cuivre et de palladium, et en utilisant le *tert*-butylate de lithium comme base. De plus, une bis et une di-arylation monotope ont également été développée en modulant les conditions réactionnelles (Schéma 67).³¹

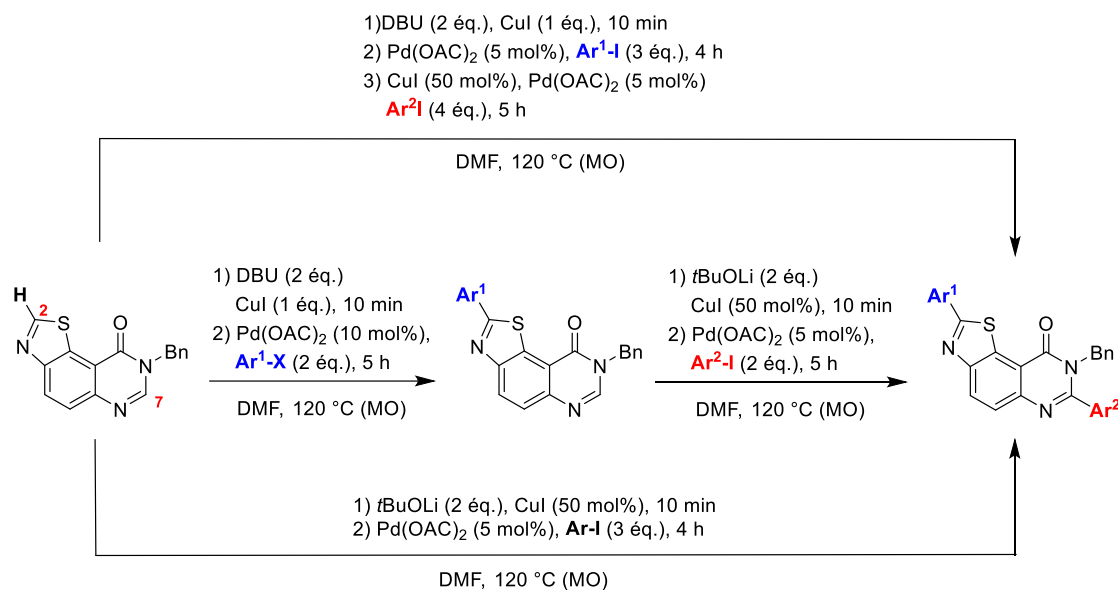


Schéma 67

Afin de développer de nouveaux inhibiteurs de la kinase DYRK1A, l'arylation *via* une catalyse coopérative palladium-cuivre a été étendue à une série de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones substituées en position N8 par un groupement méthyle, *iso*-propyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.^{32a} Ainsi, une trentaine de nouvelles molécules ont été obtenues avec des rendement compris entre 14 et 92%. Parmi ces exemples, des dérivés de pyridines ont été couplés et les produits **14** (FC162) et **34** ont été obtenus, respectivement avec les rendements de 43% et 69%. Par la suite, une étude biologique a révélé l'excellente affinité de ces deux composés pour la kinase DYRK1A avec des valeurs d'IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire (Figure 12).

³¹ (a) Harari, M.; Couly, F.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282. (b) Couly, F.; Dubouilh-Benard, C.; Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 4615.

^{32a} Couly, F.; Harari, M.; Dubouilh-Benard, C.; Bailly, L.; Petit, E.; Diharce, J.; Bonnet, P.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2018**, *23*, 2181.

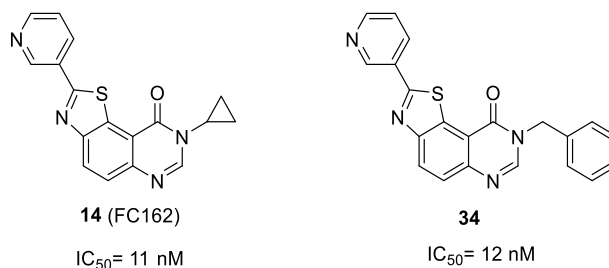


Figure 12

Les méthodes d'arylation sélective se sont révélées efficaces pour moduler les positions activables C2 et C7 des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones. Elles ont permis de développer de nombreux composés originaux, avec pour certains d'entre eux, une capacité à inhiber la kinase DYRK1A. Cependant, l'emploi de palladium, un métal coûteux et toxique, est peu compatible avec une démarche de chimie éco-responsable, tout comme la nécessité d'une quantité stœchiométrique de cuivre. Il a donc été envisagé de développer une nouvelle méthode d'arylation directe de liaisons C-H utilisant des sels de diaryliodonium comme agents arylants, catalysée par des métaux de transition ou sans emploi de métal. Les deux métaux les plus exploités sont le palladium et le cuivre dans les réactions d'arylation d'hétérocycles. Une étude préliminaire d'arylation avec du triflate de diphényliodonium a été réalisée au laboratoire par Eugénie Ivendengani, étudiante en master 2. A partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one, plusieurs systèmes catalytiques au palladium ont été testés, avec ou sans base. Le produit arylé en position C2 a été obtenu avec un rendement maximum de 11% (Schéma 68).

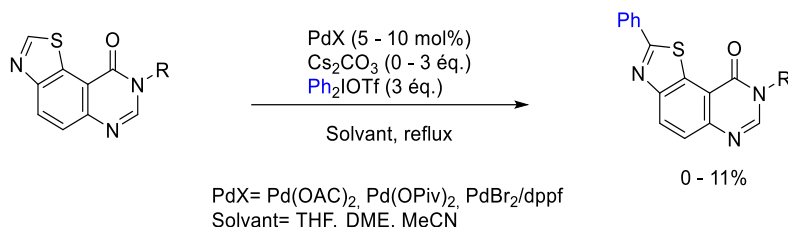


Schéma 68

Au regard de ces résultats, il a été envisagé d'étudier cette réaction par catalyse au cuivre, mais également sans emploi de métaux.

Dans le cas d'une arylation quantitative, une bis-arylation pourrait être également explorée, en recyclant le iodoarène libéré, lors d'une seconde arylation *in situ* (Schéma 69).³⁴

³⁴ (a) Modha, S. G.; Greaney, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1416. (b) Modha, S. G.; Popescu, M. V.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11933. (c) Li, S.; Lv, H.; Yu, Y.; Ye, X.; Li, B.; Yang, S.; Mo, Y.; Kong, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11267.

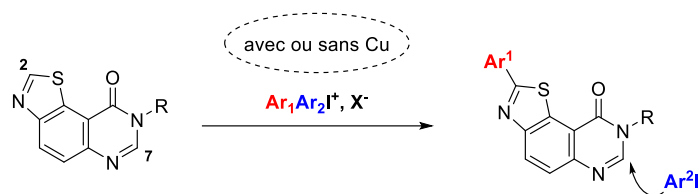


Schéma 69

L'étude bibliographique a été ciblée sur l'arylation d'hétérocycles avec des sels de diaryliodonium, avec ou sans utilisation de cuivre.

B. Etude bibliographique

1. C-H arylation d'hétérocycles sans métaux de transition

Les premières études de C-H arylation avec des sels de diaryliodonium sans emploi de métaux de transition ont débuté en 2009.⁹⁹ A partir de dérivés du thiophène, le groupe de Kita décrit une arylation *via* un tosylate de diaryliodonium formé *in situ* avec le réactif de Koser (HTIB), suivi d'un échange de ligands avec des arènes diversement substitué ainsi que des dérivés du pyrrole ou du thiophène (Schéma 70).¹⁰⁰

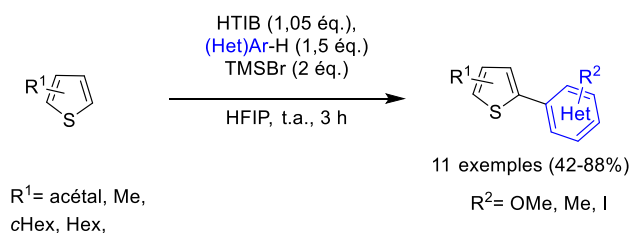


Schéma 70

En 2012, le groupe de Zhang et Yu développe une méthode d'arylation de dérivés de pyrroles avec des sels de diaryliodonium symétriques, en présence de soude comme base et sans solvant (Schéma 71).¹⁰¹

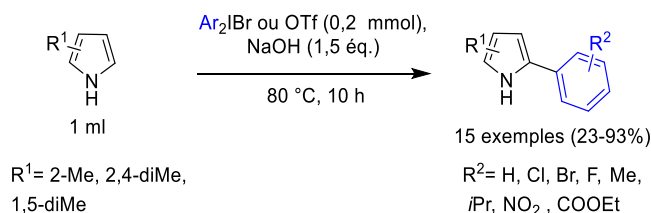


Schéma 71

A partir du pyrrole également, l'équipe de Kita a reporté en 2017 une arylation sélective avec un sel dissymétrique où le groupe auxiliaire est le triméthoxyphényle, en présence de soude et sans solvant

⁹⁹ Besson, T.; Fruit, C. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 661.

¹⁰⁰ (a) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668. (b) Morimoto, K.; Yamaoka, N.; Ogawa, C.; Nakae, T.; Fujioka, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3804.

¹⁰¹ Wen, J.; Zhang, R.-Y.; Chen, S.-Y.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 766.

également. Cette méthode a ensuite été appliquée à l'imidazole, la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine ou encore la pyridazine avec succès (Schéma 72).¹⁰²

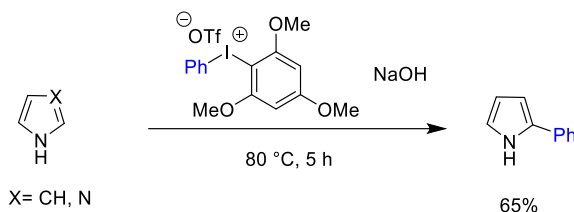


Schéma 72

En 2011, le groupe d'Ackermann a étudié l'arylation d'indoles en position C3, par des tosylates de diaryliodonium symétriques dans le DMF et en l'absence de base (Schéma 73).¹⁰³

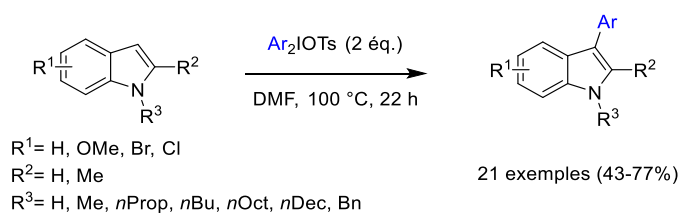


Schéma 73

La sélectivité a également été étudiée avec deux sels de diaryliodonium dissymétriques. A partir du 1,2-diméthyl-1*H*-indole, un premier essai a été réalisé avec le triflate d'(anisyl)mésityliodonium. Un seul produit arylé avec le groupe anisyle a été isolé avec un rendement de 55%. Dans ce cas précis, le groupe encombré mésityle a joué le rôle de groupe auxiliaire avec une sélectivité totale. Avec le triflate d'(anisyl)phényliodonium, aucune sélectivité n'a été observée puisqu'un mélange de produits a été obtenu (Schéma 74).

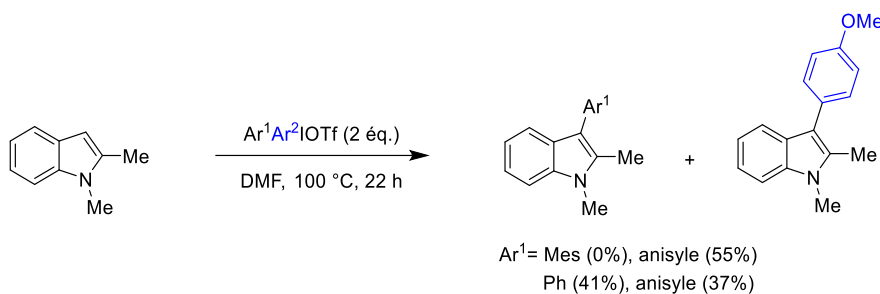


Schéma 74

La mono ou la bis-arylation de BODIPY (bore-dipyrrométhène, un colorant pouvant être employé comme sonde biologique) a été reporté par le groupe de Jiao en 2016. En présence de la base NaOH et à reflux du 1,2-dichloroéthane, avec 1,5 équivalent (mono-arylation) ou 3 équivalents (bis-arylation) de

¹⁰² Dohi, T.; Ueda, S.; Hirai, A.; Kojima, Y.; Morimoto, K.; Kita, Y. *Heterocycles* **2017**, *95*, 1272.

¹⁰³ Ackermann, L.; Dell'Acqua, M.; Fenner, S.; Vicente, R.; Sandmann, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2358.

triflate de diaryliodonium symétrique, les produits sont obtenus avec des rendements modérés (Schéma 75).¹⁰⁴

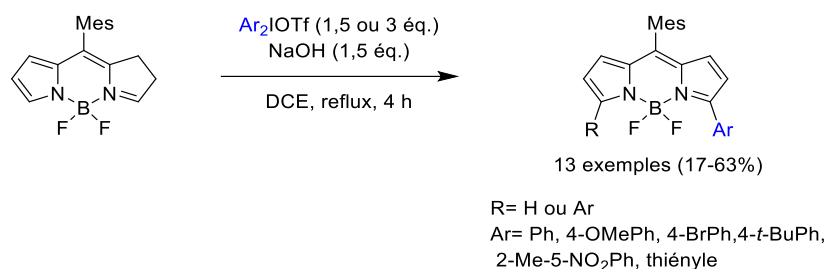


Schéma 75

Les travaux de Shibata sur la fonctionnalisation de 2-pentafluorosulfanylpyridine l'ont mené à l'arylation de dérivés de pyrroles en position C2, en présence de soude et sans solvant. Le triflate de diaryliodonium avec le mésityle comme groupe auxiliaire a permis la synthèse des produits attendus avec des rendements allant de 44% à 98% (Schéma 76).¹⁰⁵

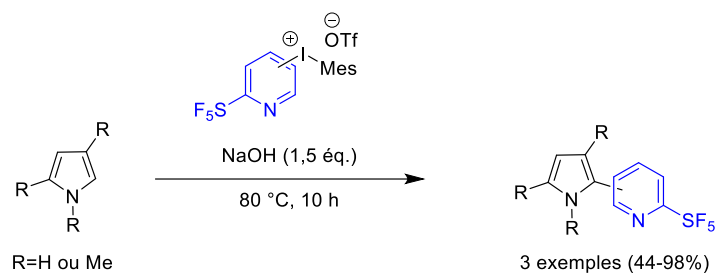


Schéma 76

En 2018, le groupe d'Adimurthy a développé l'arylation d'imidazopyridines et de benzimidazothiazoles avec des chlorures de diaryliodonium symétriques, en présence de *tert*butylate de potassium. Selon cette méthode, trente-cinq produits ont été obtenus avec de bons rendements (47-88%) (Schéma 77).¹⁰⁶

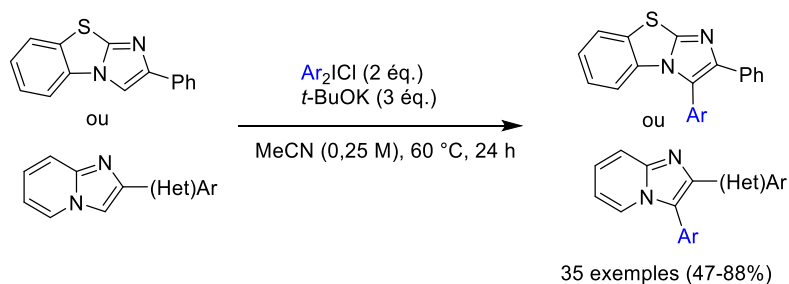


Schéma 77

Le groupe de Zhang a décrit l'arylation de quinoxalinones diversement substituées, en employant le carbonate de césium comme base et sous atmosphère inerte. Dans cette procédure, les

¹⁰⁴ Zhou, X.; Wu, Q.; Yu, Y.; Yu, C.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2016**, 18, 736.

¹⁰⁵ Das, P.; Takada, M.; Matsuzaki, K.; Saito, N.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3850.

¹⁰⁶ Kumar, R.; Ravi, C.; Rawat, D.; Adimurthy S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1665.

tetrafluoroborates de diaryliodonium employés sont symétriques et substitués sur les positions *ortho*, *méta* ou *para* (Schéma 78).¹⁰⁷

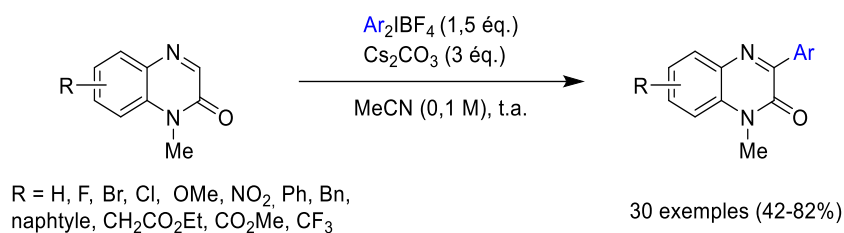


Schéma 78

Plus récemment, les travaux de Song ont conduit à l'arylation par photochimie de pyridines et de quinoléines *N*-oxyde, avec des tetrafluoroborates de diphenyliodonium. Les produits ont été obtenus en employant le carbonate de césium comme base et l'éosine Y comme photocatalyseur. En fonction du substrat, l'ajout de la 1,4-benzoquinone ou du persulfate de potassium permet d'obtenir les produits arylés avec des rendements allant de 24% à 90%. Plusieurs exemples sont décrits à partir de substrats substitués par des groupements électro-donneurs ou attracteurs, en employant des iodoniums aux propriétés électroniques variées (Schéma 79).¹⁰⁸

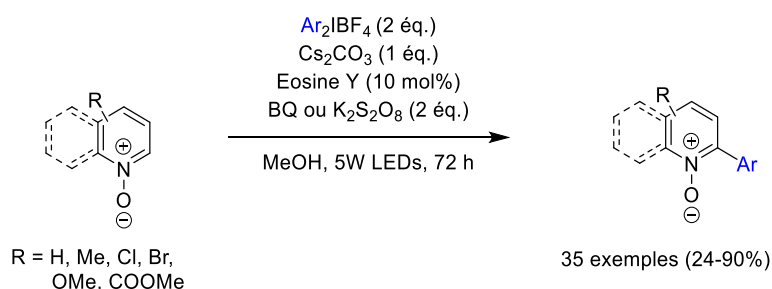


Schéma 79

2. C-H arylation d'hétérocycles catalysée au cuivre

Depuis les premiers travaux de Sanford sur l'arylation d'hétérocycles catalysée au palladium,¹⁰⁹ plusieurs groupes ont récemment développé des méthodes catalysées au cuivre.¹¹⁰ Le groupe de Gaunt décrit en 2008 l'arylation sélective sur les positions C3 ou C2 d'indoles avec le Cu(OTf)₂/dtbpy (2,6-di-*tert*-butylpyridine) comme système catalytique, en employant des triflates d'aryl(tri-*isopropyl*)iodonium. La sélectivité est orientée par le groupe porté par l'atome d'azote. Le complexe [(Het)ArCu^{III}OTf]OTf formé *in situ* par addition oxydante du sel d'iodonium avec Cu(OTf)₂, s'additionne en position C3 du réactif pour former l'intermédiaire **36**, lorsqu'un atome d'hydrogène ou un groupe

¹⁰⁷ Yin, K.; Zhang, R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1530.

¹⁰⁸ Li, D.; Liang, C.; Jiang, Z.; Zhang, J.; Zhuo, W.-T.; Zou, F.-Y.; Wang, W.-P.; Gao, G.-L.; Song, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2733.

¹⁰⁹ (a) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330. (b) Deprez, N.R.; Kalyani, D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972.

¹¹⁰ Pacheco-Benichou, A.; Besson, T.; Fruit, C. *Catalyst* **2020**, *10*, 483.

méthyle est porté par l'atome d'azote. Une élimination réductrice conduit ensuite au produit arylé sélectivement en position C3.

En présence du groupement directeur acétyl sur l'azote, le complexe $[(\text{Het})\text{ArCu}^{\text{III}}\text{OTf}]\text{OTf}$ est dirigé en position C3 de l'indole puis migre en position C2 pour former l'intermédiaire **35**. Dans ce cas, la sélectivité de l'arylation est orientée par le groupe auxiliaire encombré triisopropylphényle. Plusieurs exemples d'arylation sélective sont décrits avec des aryles aux propriétés électroniques variées. Des hétérocycles comme le thiophène ou des dérivés de pyridine ont été également arylés (Schéma 80).¹¹¹

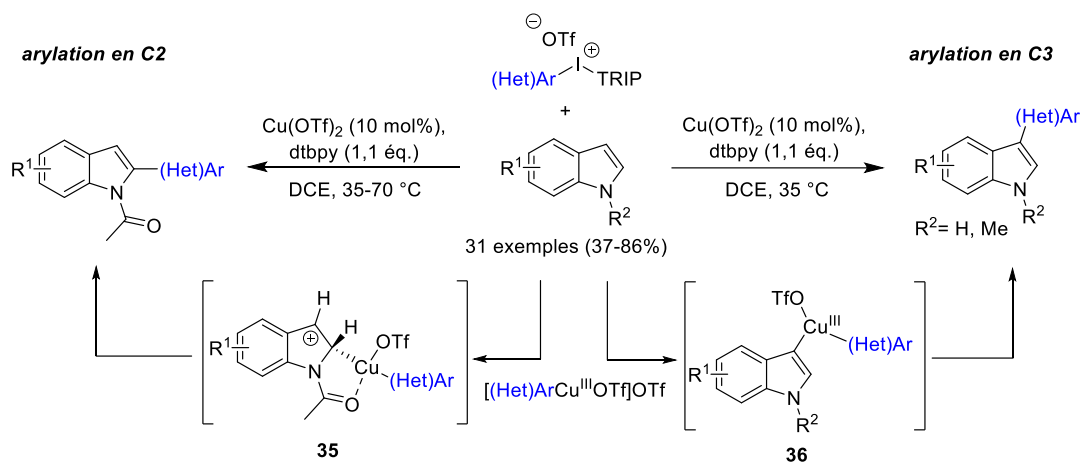


Schéma 80

En 2014, l'équipe de You a étudié l'arylation de dérivés de triptophol. Le transfert des aryles en position C2 du réactif ont conduit aux produits avec de très bons rendements (58-96%). En présence de triflates de diaryliodonium symétriques ainsi que du triflate de cuivre (II), 14 exemples sont décrits (Schéma 81). Cependant, aucune sélectivité n'a été observée en employant des sels de diaryliodonium dissymétriques. Avec le groupe auxiliaire mésityle, des mélanges de produits avec des ratios variants sont obtenus.¹¹²

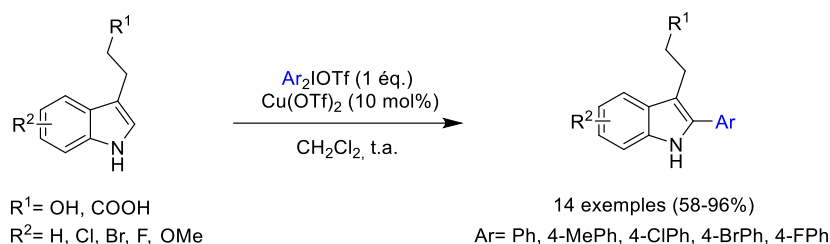


Schéma 81

La même année, Kumar a décrit l'arylation d'hétérocycles azotés à 5 chaînons (oxadiazoles, thiadiazoles ou benzoxazoles) avec des triflates d'aryl(mésityl)iodonium ou de diaryliodoniums symétriques, en présence de bromure de cuivre (I) et de *tert*-butylate de lithium dans le DMSO ou le

¹¹¹ Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.

¹¹² Liu, C.; Zhang, W.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2113.

DMF. Ces travaux ont mené à la synthèse d'une quarantaine de produits avec des bons rendements allant de 70% à 90%. La méthode a également été appliquée au benzothiazole avec de l'iodure de cuivre (I) dans le 1,4-dioxane, en présence de *tert*-butylate de lithium, sous irradiation micro-ondes, avec des sels d'aryliodonium dissymétriques. Cette méthode a permis de fonctionnaliser le benzothiazole en position C2 avec des aryles aux propriétés électroniques variées ou encore avec le thiophène (Schéma 82).¹¹³

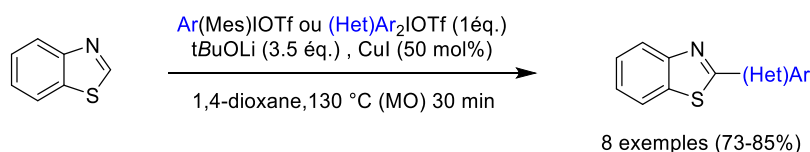


Schéma 82

En 2016 et en 2017, le groupe de Shi a reporté une arylation sélective des positions C5 ou C6 d'indoles substitués. En fonction du groupement directeur et de sa position sur l'indole, ainsi que du système catalytique, la position C5 ou C6 est arylée sélectivement.

Lorsque l'atome d'azote porte le groupe di-*tert*-butylphosphate (TBPO), la coordination de l'intermédiaire de cuivre (III) à l'oxygène de l'oxyde de phosphine, favorise la formation du cycle à 4 chaînons (intermédiaire **37** de type Heck). La présence de trifluorométhanesulfonate dans le milieu réactionnel conduit au produit arylé en position C6 de l'indole, par une réaction d'élimination de type E2. Plusieurs exemples sont décrits avec des aryles aux propriétés électroniques variées ainsi qu'avec le 3-thiophényle. Les réactifs sont arylés avec des sels de diaryliodonium dissymétriques avec le mésityle comme groupe auxiliaire (Schéma 83).¹¹⁴

L'arylation en position C5 est orientée par la présence d'un groupement pivaloyle en position C3 sur l'indole. La coordination à l'oxygène du complexe de cuivre (III) formé après l'addition oxydante du sel d'iodonium avec le CuTc, oriente la formation du cycle à 4 chaînons (intermédiaire **38** de type Heck). Là aussi la présence du trifluorométhanesulfonate conduit au produit arylé. De nombreux exemples sont décrits à partir de réactifs substitués en position C6 et C7, en employant des triflates de diaryliodonium dissymétriques portant le mésityle comme groupe auxiliaire.

¹¹³ Kumar, D.; Pilania, M.; Arun, V.; Pooniya, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6340.

¹¹⁴ (a) Yang, Y.; Li, R.; Zhao, Y.; Zhao, D.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8734. (b) Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, T.; Shi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3966.

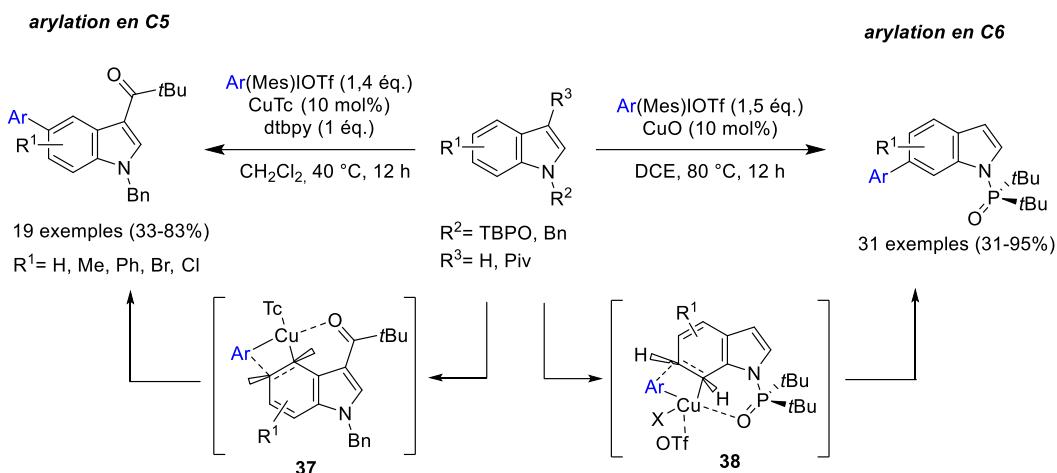


Schéma 83

Toutes les réactions précédemment décrites génèrent un équivalent d'iodoarène. En 2008, le groupe de Greaney a recyclé ce sous-produit dans une seconde réaction de *N*-arylation *in situ* à partir d'indoles. Dans une réaction monotope, la première étape réalisée dans le 1,4-dioxane a conduit à l'arylation de la position C3 du réactif, avec du triflate de diphenyliodonium, de la dtbpy et de l'iodure de cuivre. L'ajout de 1,2-diméthyléthylènediamine (DMEDA) en tant que ligand puis de l'hydrogénophosphate de potassium dans une deuxième étape, permet l'arylation de l'azote. Cette réaction tandem de C-H/N-H arylation s'est révélée efficace en employant des sels de diaryliodonium symétriques ou dissymétriques et a conduit à la synthèse de produits diarylés avec de bons rendements (42-51%). Avec les sels de iodonium dissymétriques, le groupe auxiliaire *N*-méthyluracyle a permis une sélectivité totale lors de la première étape d'arylation. Le produit diarylé est obtenu lors de la seconde étape avec ce groupement sur l'atome d'azote (Schéma 84).^{34a}

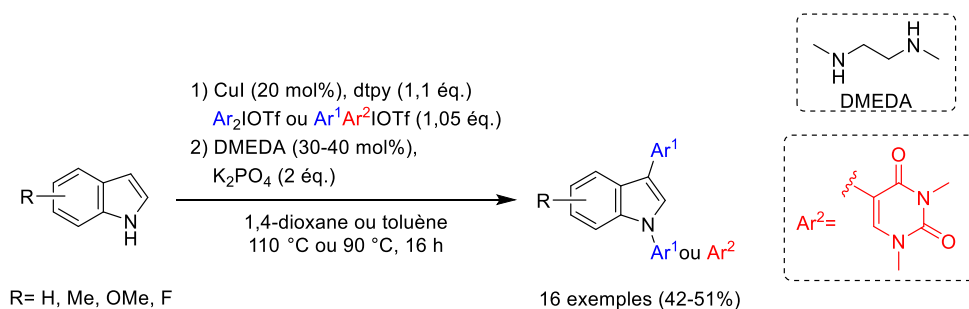


Schéma 84

Il existe donc plusieurs procédures permettant la C-H arylation d'hétérocycles, avec ou sans utilisation de cuivre, en employant des sels de diaryliodonium symétriques ou dissymétriques. A partir

^{34a} Modha, S. G.; Greaney, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1416.

de la bibliographie présentée, différentes méthodes ont été testées afin d'aryler la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one.

II. Mise au point de la méthode à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one

A. C-H arylation sans métaux

Une première approche de C-H arylation sans métaux de transition à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one a tout d'abord été explorée, basée sur les travaux d'Adimurthy et de Zhang (Tableau 11).^{106,107}

Entrée	R	Ph ₂ IOTf (éq.)	Base (éq.)	T (°C)	Temps (h)	Rdt
1	Bn	2	LiO ^t Bu (2)	60	24	10% ^a
2	Bn	2	LiO ^t Bu (2)	60	32	10% ^a
3	Bn	2	LiO ^t Bu (2)	60	84	10% ^b
4	Bn	2	LiO ^t Bu (2)	80	24	10% ^b
5	Bn	1	LiO ^t Bu (2)	60	24	6% ^{a,c}
6	Bn	1.5	Cs ₂ CO ₃ (3)	r.t.	72	12% ^a
7	cPr	2	LiO ^t Bu (2)	60	24	0% ^a
8	Me	2	LiO ^t Bu (2)	60	24	10% ^b

^a Rendement isolé. ^b Conversion déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel. ^c Avec 0,5 éq. de réactif.

Tableau 11

Les variations de temps et de température (entrées 1 à 5) ont permis d'obtenir le produit avec un rendement de 10% alors que 90% de réactif a été récupéré. Un essai avec le carbonate de césium, comme décrit dans les travaux du groupe de Zhang, n'a pas permis d'augmenter la conversion ni le rendement (entrée 6). Enfin, la variation du substituant sur l'azote en N8 de la thiazoloquinazolinone n'a pas eu d'impact favorable puisque le produit n'a pas été obtenu avec un groupement cyclopropyle sur l'azote N8 (entrée 7) et seulement 10% de produit a été obtenu avec le N-méthyle (entrée 8).

A la suite de ces résultats, l'arylation a été envisagée avec une quantité catalytique de cuivre basée sur les travaux de Kumar.¹¹³

¹⁰⁶ Kumar, R.; Ravi, C.; Rawat, D.; Adimurthy S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1665.

¹⁰⁷ Yin, K.; Zhang, R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1530.

¹¹³ Kumar, D.; Pilania, M.; Arun, V.; Pooniya, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6340.

B. C-H arylation catalysée au cuivre

L'étude préliminaire réalisée par E. Ivendengani, a permis d'obtenir le produit **39** avec un rendement isolé de 59%, après 26 heures de chauffage thermique à 130 °C et sous atmosphère d'argon (Schéma 85). Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale puisque 9% de réactif a été récupéré.

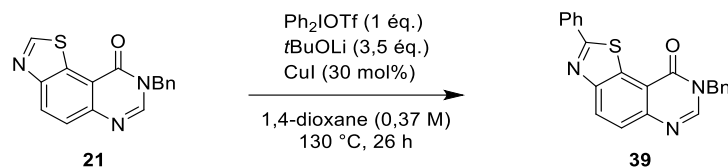


Schéma 85

Compte-tenu de l'expertise de notre équipe concernant le chauffage aux micro-ondes, une optimisation de la réaction avec ce mode de chauffage a été envisagée en s'inspirant des travaux décrits par Kumar sur le benzothiazole.¹¹⁵

1. Optimisation de la réaction sous chauffage aux micro-ondes

Le tableau 12 regroupe les différents temps de chauffage et les températures qui ont été testés.

Entrées	T (°C)	temps (h)	Rdt RMN ^{a,b} (%)
1	130	0,5	15 (48)
2	130	2	38 (40)
3	130	4	51 (43)
4	130	6	64 (21)
5	130	8	60 (30)
6	140	4	55 (25)
7	150	4	58 (17)
8	160	4	59 (15)
9	130	6	53 (44) ^c

^a Rendement RMN calculé avec 0,33 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^b (xx) Pourcentage de **21** observé en RMN avec l'étalon interne. ^c Avec 0,17 M de solvant.

Tableau 12

A 130 °C, le temps de chauffage optimal est de 6 heures avec une conversion de 64%. On observe également sur le spectre RMN 21% de réactif (entrée 4). Après 8 heures de chauffage, la conversion est sensiblement identique (entrée 5). En dessous de 6 heures, la conversion diminue significativement

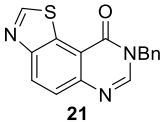
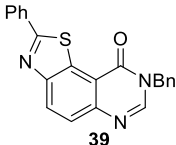
¹¹⁵ Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2016**, 48, 3879.

(entrées 1 à 3). Des essais avec une température plus élevée ont été réalisés mais ces conditions n'ont pas permis d'améliorer le résultat. En effet, si la conversion est sensiblement identique, le réactif **21** se dégrade (entrées 6 à 8). Enfin, un essai en diminuant la concentration à 0,17 M n'a pas été concluant puisque 53% de produit **39** est observé et 44% de réactif est retrouvé (entrée 9).

Cette optimisation a permis de diminuer le temps de chauffage grâce à l'utilisation d'un réacteur micro-ondes, à 6 heures contre 24 heures avec un chauffage thermique, tout en augmentant sensiblement la conversion. La suite de l'étude a donc été réalisée par chauffage aux micro-ondes à 130 °C pendant 6 h.

2. Optimisation du système catalytique

Pour la suite de la mise au point de la méthode, le système catalytique a été étudié. Plusieurs sources de cuivre ont été testées, en présence ou en absence de ligands (Tableau 13).

 21 $\xrightarrow[\text{1,4-dioxane (0,37 M)}]{\begin{array}{l} \text{Ph}_2\text{IOTf (1 éq.)} \\ \text{tBuOLi (3,5 éq.)} \\ \text{CuX (x mol\%)} \\ \text{Ligand (x mol\%)} \end{array}}$ 130°C (MO), 6 h  39				
Entrée	Source de cuivre	Quantité (mol%)	Ligand (mol%)	Rdt RMN (%) ^{a,b}
1	CuI	30	-	64 (21)
2	CuBr	30	-	36 (23)
3	CuCl	30	-	48 (28)
4	CuOAc	30	-	59 (31)
5	CuSCN	30	-	61 (24)
6	CuTC	30	-	42 (33)
7	CuCl ₂	30	-	27 (49)
8	Cu(OAc) ₂	30	-	50 (38)
9	Cu(OTf) ₂	30	-	41 (35)
10	Cu ₂ O	30	-	7 (49)
11	Cu ₂ O	30	-	0 (51) ^c
12	CuI	15	-	36 (45)
13	CuI	50	-	63 (23)
14	CuI	100	-	66 (10)
15	CuI	30	1,10-Phen	54 (40)
16	CuI	30	XantPhos	55 (43)
17	CuI	30	Bipy	36 (35)
18	CuI	100	1,10-Phen	59 (33)
19	CuI	30	1,10-Phen	60 (18) ^d
20	CuI	30	Bipy	49 (48) ^d

^a Rendement RMN calculé avec 0,33 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^b (xx) Pourcentage de **21** observé en RMN avec l'étalon interne. ^c Sans base. ^d Formation du complexe au cuivre dans une 1^{ière} étape.

Tableau 13

Les différentes sources de cuivre I (entrées 2 à 6) et de cuivre II (entrées 7 à 10) qui ont été testées n'ont pas permis d'améliorer la conversion, par rapport à l'iodure de cuivre (entrée 1). Les cuivres de degré d'oxydation (II) se sont révélés moins efficaces que ceux de degré (I), et ceci particulièrement avec l'oxyde de cuivre, avec ou sans ajout de base (entrées 10 et 11).

Dans un second temps, la quantité d'iodure de cuivre a été étudiée. L'augmentation du catalyseur n'a pas eu d'impact sur le rendement (entrée 13). En revanche, une quantité plus faible de ce dernier (15 mol%) entraîne une chute significative du rendement (entrée 12). La quantité optimale est donc de 30 mol% avec un rendement RMN de 64% de produit arylé (entrée 1).

En s'inspirant des travaux du groupe de MacMillan, l'ajout de ligand a ensuite été évalué. Ce dernier propose la formation d'un complexe de cuivre (III) *in situ* dans le milieu réactionnel, avec un ligand bidendate et l'aryle du iodonium avant d'introduire le réactif à aryliser (Schéma 85).¹¹⁶

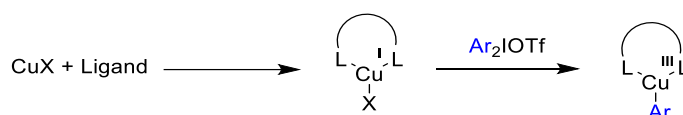


Schéma 85

Dans un premier temps les ligands bidentés Xantphos, 1,10-phénantroline ou bipyridine ont été ajoutés aux réactifs, puis le milieu réactionnel a été chauffé à 130 °C durant 6 heures (entrées 15 à 17). Dans ces conditions, la conversion a chuté et avec l'emploi de la bipyridine, le réactif s'est dégradé (entrée 17). Les conditions décrites par MacMillan ont ensuite été appliquées. Cependant, la formation du complexe de cuivre n'a pas permis d'améliorer la conversion. Avec l'ajout de la phénanthroline, seulement 60% du produit **39** a été obtenu. Les ligands n'améliorent pas la réactivité du complexe au cuivre (III) formé *in situ*. Ainsi, l'iodure de cuivre (I) sans ajout de ligand a été retenu pour la suite de l'étude d'optimisation des conditions de la réaction d'arylation.

3. Optimisation de la base

Une optimisation de la base a ensuite été explorée, les résultats sont regroupés dans le tableau 14 suivant.

¹¹⁶ Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Soc.* **2012**, *134*, 10815.

Entrée	Base	n (éq.)	Rendement RMN (%) ^{a,b}
1	<i>t</i>BuOLi	3,5	64 (21)
2	<i>t</i> BuOK	3,5	0 (0)
3	Cs ₂ CO ₃	3,5	7 (85)
4	Li ₂ CO ₃	3,5	0 (65)
5	K ₃ PO ₄	3,5	0 (0)
6	NaOAc	3,5	0 (0)
7	DBU	3,5	2 (62)
8	DIPEA	3,5	6 (89)
9	DABCO	3,5	4 (92)
10	dtbpy	3,5	0 (50)
11	<i>t</i> BuOLi	1	7 (87)
12	<i>t</i> BuOLi	2	4 (92)
13	<i>t</i> BuOLi	5	68 (15)

^aRendement RMN calculé avec 0,33 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^b (xx) Pourcentage de **21** observé en RMN avec l'étalon interne.

Tableau 14

Les différentes bases testées se sont révélées particulièrement inefficaces. Avec le *tert*-butylate de potassium, le réactif s'est entièrement dégradé et aucun produit ne s'est formé (entrée 2). Les bases carbonatées conduisent à une conversion faible ou nulle, accompagnée d'une dégradation du réactif **21** avec le contre-ion lithium. En présence d'acétate de sodium ou de phosphate de potassium, là-aussi le réactif se dégrade entièrement et aucun produit n'est formé. Les bases organiques azotées ne permettent pas l'arylation du réactif et ce dernier ne se dégrade pas, excepté en présence de la dtppy. Quelle que soit la nature des bases testées, une conversion faible ou nulle a été observée accompagnée parfois de la dégradation du réactif. Le *tert*-butylate de lithium, base la plus forte testée, reste la base avec la meilleure conversion.¹¹⁷

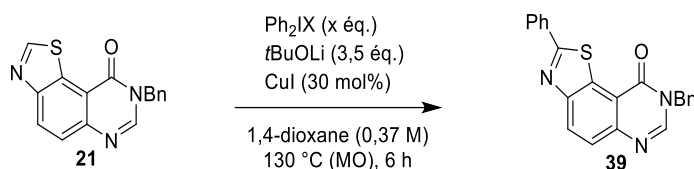
La stœchiométrie a ensuite été étudiée. Une diminution de la quantité de base affecte considérablement la conversion (entrées 11 et 12) puisque 92% et 87% de réactif sont récupérés respectivement. Lorsque 5 équivalents de base ont été introduits, le rendement a augmenté sensiblement (entrée 13). L'écart de conversion n'étant pas significatif, la quantité de base retenue pour la suite de l'étude a été de 3,5 équivalents (entrée 1).

¹¹⁷ Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2015**, *17*, 945.

4. Optimisation du contre-ion du sel de diaryliodonium

L'impact de la nature du contre-ion a été étudié. Les contre-ions se distinguent par leur nucléophilie : les nucléophiles comme les halogénures ou le nitrate, et les non nucléophiles comme le triflate, le tosylate, l'héxafluorophosphate ou le tétrafluoroborate.

Les contre-ions halogénures et le nitrate peuvent être en concurrence avec les nucléophiles à aryle. Ce phénomène a été reporté par Carroll pour l'arylation de l'aniline.¹¹⁸ Les iodoniums associés à ces contre-ions ont également été décrit comme peu solubles dans la bibliographie.¹¹⁹ Les contre-ions testés lors de cette étude sont les plus employés pour la synthèse des sels de diaryliodonium car ils présentent l'avantage d'être non nucléophiles. De plus, leur synthèse a été largement décrite et ils sont également commerciaux. Les contre-ions triflate, tosylate, hexafluorophosphate et tétrafluoroborate font également partie des contre-ions les plus étudiées et employés lors de développements de méthodes d'arylation (Tableau 15).¹²⁰



Entrée	X	n (éq.)	Rendement RMN (%) ^{a,b}
1	OTf	1	64 (21)
2	PF ₆	1	10 (85)
3	BF ₄	1	10 (90)
4	OTs	1	50 (42)
5	OTf	2	40 (38)
6	OTf	0,5	45

^aRendement RMN calculé avec 0,33 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne,

^b(xx) Pourcentage de **21** observé en RMN avec l'étalon interne.

Tableau 15

Les contre-ions hexafluorophosphates et tétrafluoroborates se sont montrés particulièrement inefficaces puisque les produits arylés ont été isolés avec des rendements de 10% (entrées 2 et 3). Le contre-ion tosylate a permis la synthèse de 50% de produit (entrée 4). C'est finalement le contre-ion triflate qui permet d'avoir le meilleur rendement en produit arylé (entrée 1). La quantité de triflate de diphenyliodonium à introduire a ensuite été étudiée. Une augmentation ou une diminution de ce réactif fait chuter la conversion de la réaction (entrées 5 et 6). Dans nos conditions, une quantité stœchiométrique de triflate de diphenyliodonium conduit au meilleur rendement.

¹¹⁸ Carroll, M. A.; Wood, R. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11349.

¹¹⁹ Peterson, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3462.

¹²⁰ Seidl, T. L.; Stuart, D. R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11765.

5. Etude de solvants éco-compatibles

Pour finir, nous nous sommes tournés vers l'étude de l'influence du solvant sur la performance du couplage, et nous nous sommes focalisés sur des solvants bio-sourcés comme le Cyrène (dihydrolévoglucosénone), la γ -valérolactone (GLV), le 2-méthyltetrahydrofurane (Me-THF), l'eucalyptol (1,8-cinéole) ou encore le solvant biodégradable PEG-400 (polyéthylène glycol) (Figure 13).

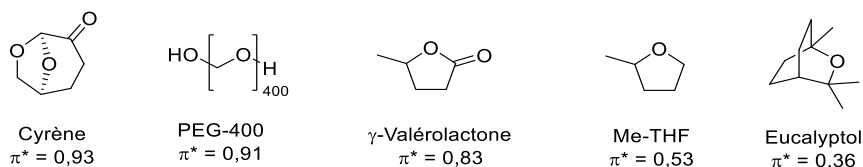
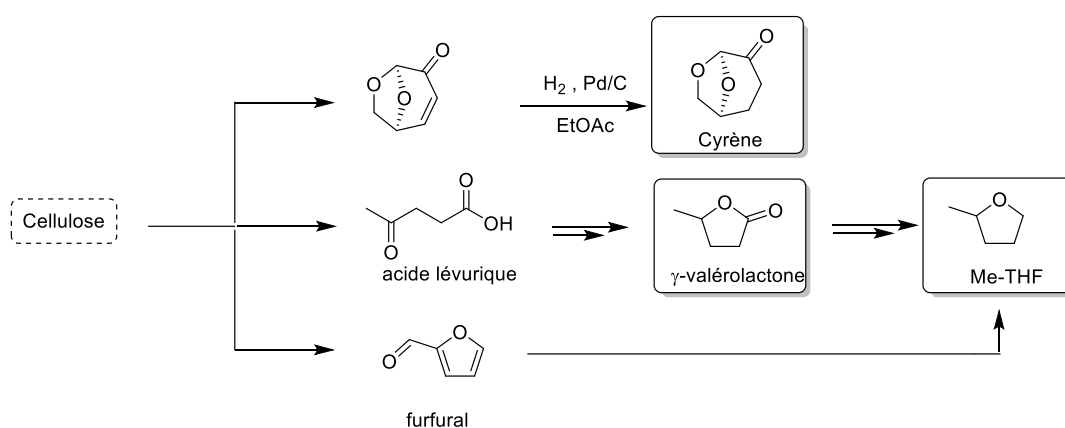


Figure 13

Le Cyrène, la γ -valérolactone ou encore le Me-THF sont des solvants bio-sourcés obtenus à partir de la cellulose issue de la biomasse. Le Cyrène est issu de l'hydrogénation de la (-)-lévoglucosénone (Schéma 86).¹²¹ Ce solvant a été étudié dans des réactions de couplage croisé de Sonogashira ou de Suzuki-Miyaura.¹²² La γ -valérolactone est généralement obtenue par hydrogénation de l'acide lévurique suivi d'une estérification cyclisante.¹²³ Cette dernière a été employée dans des réactions de C-H activation catalysées par des métaux de transitions pour l'arylation d'hétérocycles (triazoles, benzothiazoles, thiophènes).¹²⁴ Ces deux solvants sont exploités comme solvants polaires aprotiques (polarités similaires à celle du DMF $\pi^* = 0,88$, paramètre de Kamlet-Taft¹²⁵).¹²⁶ Le Me-THF est synthétisé soit à partir de la γ -valérolactone, soit à partir du furfural. Ce solvant moyennement polaire a été employé dans des réactions de C-H activation pour l'alkylation d'arène.^{127, 128, 125}



¹²¹ (a) Sherwood, J.; De Bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; James, H.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9650. (b) Stockton, K. P.; Greatrex, B. W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7520.

¹²² Camp, J. E. *ChemSusChem* **2018**, 11, 3048.

¹²³ (a) Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumestic, J. A. *Green Chem.* **2013**, 15, 584; (b) Zhang, Z. *ChemSusChem* **2016**, 9, 156.

¹²⁴ Gandeepan, P.; Kaplaneris, N.; Santoro, S.; Vaccaro, L.; Ackermann, L. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 8023.

¹²⁵ Laurence, C.; Nicolet, P.; Dalati, M. T. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 5807.

¹²⁶ Jessop, P. G.; Jessop, D. A.; Fu, D.; Phan, L. *Green Chem.* **2012**, 14, 1245.

¹²⁷ Aycok, D. F. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, 11, 156.

¹²⁸ Al-Shaal, M. G.; Dzierbinski, A.; Palkovits, R. *Green Chem.* **2014**, 16, 1358.F

Schéma 86

En ce qui concerne l'eucalyptol, celui-ci est isolé de l'huile essentielle d'eucalyptus dont il est le composé majoritaire. L'eucalyptol est le solvant le moins polaire parmi les solvants éco-compatibles testés. Il a été exploité dans la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines ou dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura, de Sonogashira ou encore de Buchwald-Hartwig.¹²⁹

Enfin, le PEG-400 est défini comme solvant alternatif car il présente l'avantage de ne pas relarguer de COV (Composé Organique Volatil) et d'avoir un coût relativement peu élevé.¹³⁰ De plus, il peut être employé dans de nombreuses réactions pour la formation de liaisons carbone-carbone par C-H activation ou dans des réactions de couplage croisé avec des métaux de transition.¹³¹

Ces différents solvants ont été testés dans la réaction d'arylation avec 1 équivalent de triflate de diphenyliodonium, 3,5 équivalents de *tert*-butylate de lithium et 30 % molaire d'iodure de cuivre, à 130 °C pendant 6 heures (Tableau 16).

Entrée	Solvant	Rendement RMN (%) ^{a,b}	π^*
1	1,4-dioxane	64 (21)	0,49
2	Eucalyptol	2 (90)	0,36
3	2-MeTHF	40 (60)	0,53
4	GVL	0 (40)	0,83
5	Cyrene	0 (86)	0,93
6	PEG-400	0 (74)	0,91

^a Rendement RMN calculé avec 0,33 équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

^b (xx) Pourcentage de **21** observé en RMN avec l'étalon interne.

Tableau 16

Aucun des solvants évalués n'a permis d'augmenter l'efficacité de la réaction (entrées 2 à 6). Des problèmes de solubilité peuvent être évoqués pour tous ces solvants (entrées 2, 4, 5, 6), hormis le Me-THF (entrée 3). En effet, peu ou pas de produit a été obtenu. En présence de γ -valérolactone (GLV), le réactif s'est probablement dégradé puisque seulement 40% de réactif a été récupéré (entrée 4). On peut évoquer également l'impact de la polarité des solvants employés. En effet, avec les solvants les plus polaires (entrées 4 à 6) aucun produit n'a été isolé. Le Me-THF moyennement polaire a permis d'observer 40% de produit (entrée 3). Dans l'eucalyptol, le solvant le moins polaire, le réactif ne s'est

¹²⁹ (a) Campos, J. F.; Scgerrmann M.-C.; Berteina-Raboin, S. *Green Chem.* **2019**, 21, 1531. (b) Campos, J. F.; Pacheco-Benichou, A.; Fruit, C.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Synthesis* **2020**, 52, A.

¹³⁰ PEG-400= 38€/kg, 1,4-dioxane= 115€/L, données Sigmaaldrich.com, consulté le 22/06/2021.

¹³¹ (a) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, 207, 73. (b) Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Patrikeeva, L. S.; Khemchyan, L. L.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 2893.

pas dégradé et aucun produit ne s'est formé (entrée 2). Le 1,4-dioxane, solvant apolaire aprotique, est resté le plus approprié pour cette réaction (entrée 1).

6. Proposition de mécanisme

L'emploi de cuivre est nécessaire à la réussite de la réaction. Un essai réalisé dans les conditions optimales, sans ajout d'iodure de cuivre n'a pas conduit à l'arylation du réactif. Ce dernier a été récupéré dans sa totalité.

D'après la bibliographie, deux mécanismes pourraient être envisagés. Le premier proposé repose sur la génération d'espèces organométalliques *via* la formation de complexes de Cu (III). L'addition oxydante du triflate de diaryliodonium **I** sur le cuivre (I) génère le complexe **II** électrophile. L'intermédiaire **IV** est obtenu par C-H activation du réactif **III** assisté par la base. L'élimination réductrice conduit au produit **V** et à la régénération du catalyseur cuivre (I) (Schéma 87).¹³²

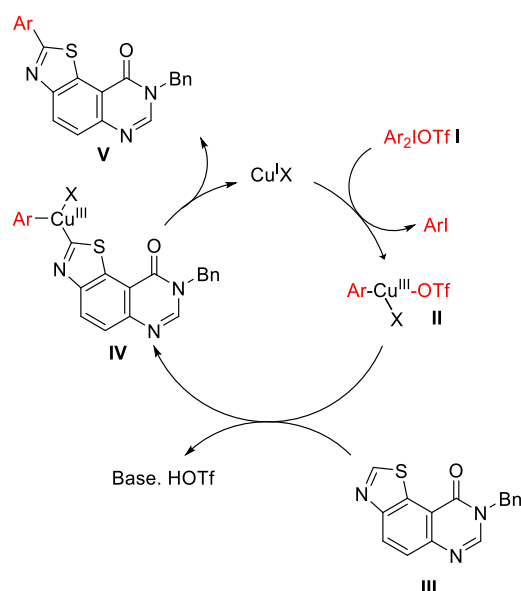


Schéma 87

Un deuxième mécanisme peut être évoqué, inspiré des travaux du groupe sur la fonctionnalisation de la position C2 du réactif par C-H activation catalysé par un système bi-métallique au cuivre et au palladium, en présence de la base *tert*-butylate de lithium. Le cycle catalytique débute par la formation de l'intermédiaire de cuivre (I) **VI** assisté par la base. L'addition oxydante du triflate de diaryliodonium **I** conduit à l'intermédiaire **VII** en libérant l'iodoarène. Une élimination réductrice permet d'obtenir le produit arylé **V** (Schéma 88).

¹³² (a) Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature* **2012**, 484, 177. (b) Casitasa, A.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2301.

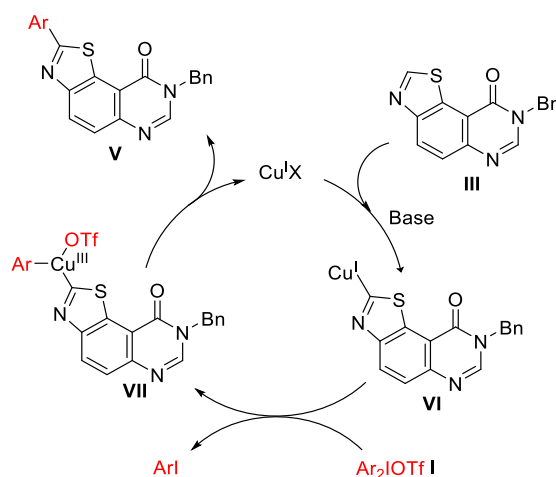


Schéma 88

III. Exemplification de la réaction

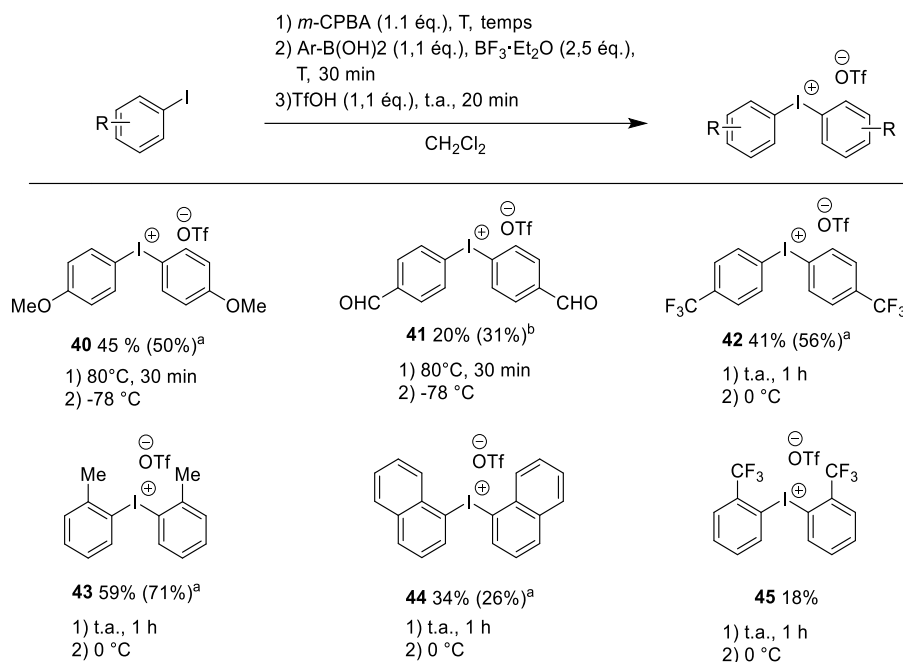
Une fois la méthode mise au point, celle-ci a été appliquée à la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one en présence de sels de diaryliodonium symétriques puis dissymétriques. Nous nous sommes ensuite intéressés à étendre la réaction à des hétérocycles développés au laboratoire.

A. Synthèse des sels de diaryliodonium

1. Les sels de diaryliodonium symétriques

Les réactifs ont été préparés selon deux modes de synthèse à partir d'arènes iodés. Dans le premier protocole, les produits représentés sur le schéma 89 ont été obtenus par oxydation de l'iodoarène avec le *m*-CPBA, en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore et de dérivés d'acide boroniques, dans le dichlorométhane. L'échange du contre-ion tétrafluoroborate pour le trifluorométhanesulfonate est réalisé *in situ* en employant de l'acide trifluorométhanesulfonique.¹³³ Les six réactifs ont été obtenus avec des rendements allant de faibles à modérés (18-59%).

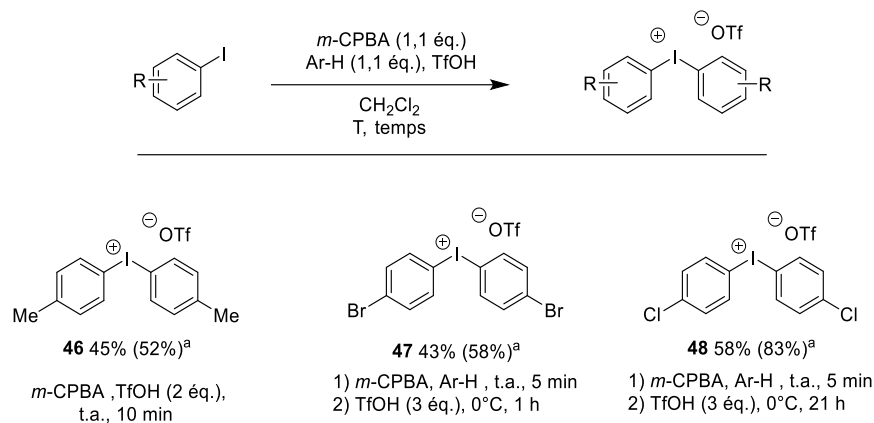
¹³³ (a) Gu, Y.; Chang, D.; Leng, X.; Gu, Y.; Shen, Q. *Organometallics* **2015**, 34, 3065. (b) Liu, F.; Yang, H.; Hu, X.; Jiang, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6408. (c) Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1591.



^a rdt théorique, ^b rdt théorique avec le contre-ion BF₄⁻

Schéma 89

Les produits représentés sur le schéma 90 ont été préparés selon un second protocole. Ils ont été obtenus à partir d'un iodoarène oxydé par le *m*-CPBA, en présence d'acide trifluorométhanesulfonique et de l'arène équivalent, dans le dichlorométhane, en adaptant l'ordre d'introduction des réactifs et la température des réactions selon la bibliographie.^{65b}



^a rdt théorique.

Schéma 90

Enfin, le triflate de bis(2-méthoxyphényl)iodonium a été synthétisé en 2 étapes à partir de l'acide (2-méthoxyphényl)boronique et du 2-méthoxy(diacétoxy)iodobenzène. L'iode hypervalent **49** a été préalablement synthétisé avec un rendement moyen de 43% à partir du 2-méthoxyiodobenzène commercial et du perborate de sodium tétrahydrate dans l'acide acétique jouant un rôle double de

^{65b} Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2610.

solvant et de ligand.¹³⁴ L'échange de ligand de l'iode hypervalent avec l'acide (2-méthoxyphényl)boronique en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore a conduit au produit **50** avec un très bon rendement de 88%. Un échange de contre-ion avec de l'acide trifluorométhanesulfonique a permis d'isoler le produit **51** avec un rendement global de 86% en deux étapes (Schéma 91).¹³⁵

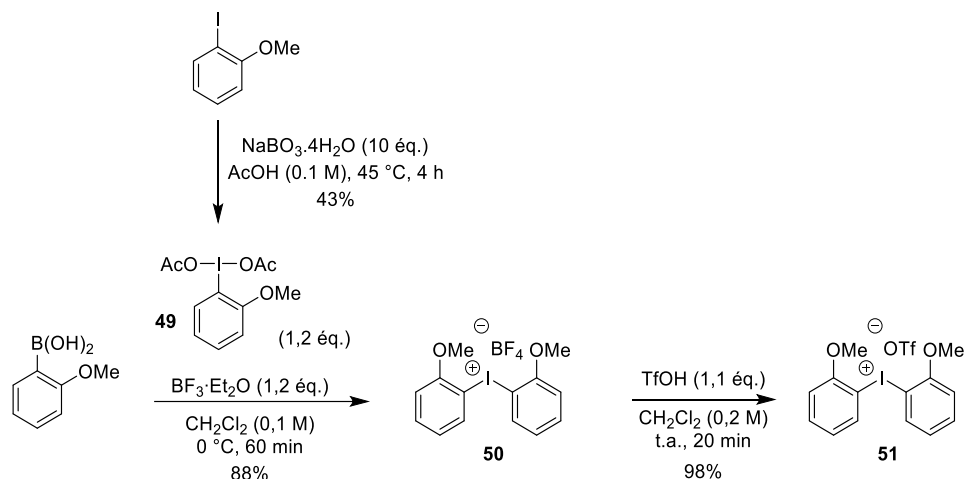


Schéma 91

2. Les sels de diaryliodonium dissymétriques

La synthèse des sels de diaryliodonium dissymétriques a été réalisée à partir du iodoarène le moins riche en électron, oxydé par le *m*-CPBA, en présence de l'arène approprié et d'acide trifluorométhanesulfonique, en adaptant l'ordre d'introduction et la température des réactions selon les méthodes décrites dans la bibliographie (Schéma 92).^{58, 66, 136}

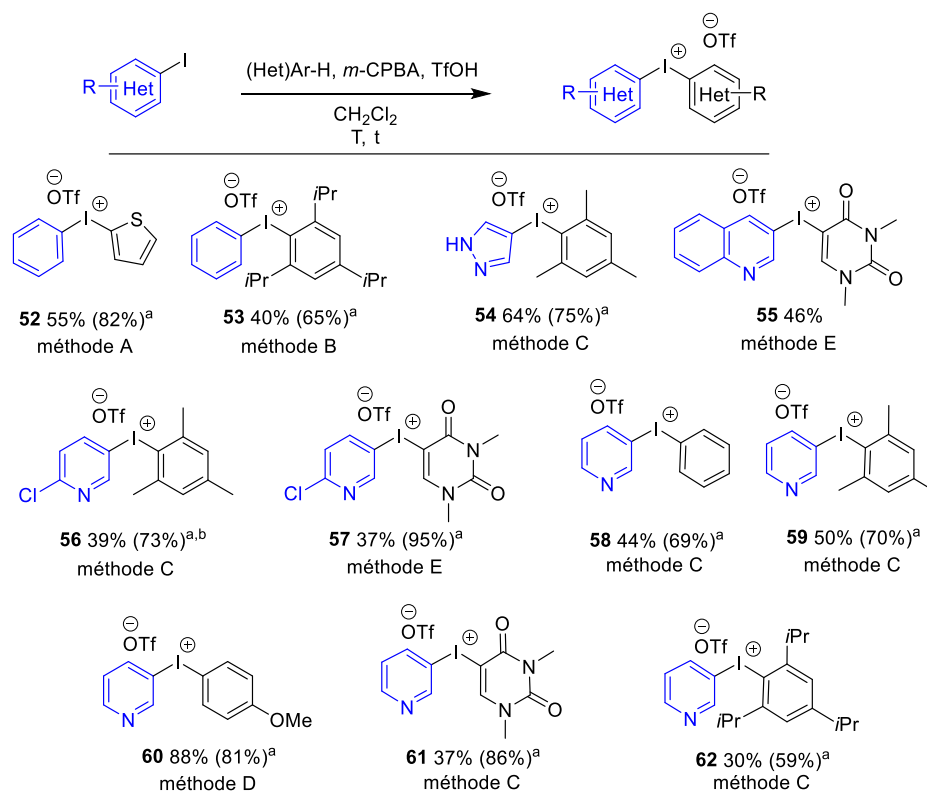
¹³⁴ Caroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 127.

¹³⁵ Lin, D. W.; Masuda, T.; Biskup, M. B.; Nelson, J. D.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1013.

⁵⁸ Pauton, M.; Aubert, C.; Bluet, G.; Gruss-Leleu, F.; Roy, S.; Perrio, C. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 900.

⁶⁶ Bielawski, M.; Malgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *Open Chem.* **2014**, 3, 19.

¹³⁶ (a) Laudadio, G.; Gemoets, H. P. L.; Hessel, V.; Noël, T. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11735. (b) Rajkiewicz, A. A.; Kalek, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1906. (c) Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3772.



Méthode A: 1) *m*-CPBA (1,1 éq.), Ar-H (1,1 éq.), t.a., 2) TfOH (2 éq.), 0 °C, 10 min, Méthode B: 1) *m*-CPBA (1,1 éq.), Ar-H (1,1 éq.), t.a., 2) TfOH (2 éq.), 0 °C, 5 min, 3) 0 °C à t.a., 2 h, Méthode C: 1) TfOH (4 éq.), t.a., 5 min, 2) *m*-CPBA (1,5 éq.), Ar-H (1,1 éq.), 60 °C, 30 min, Méthode D: 1) TfOH (4 éq.), t.a., 10 min, 2) *m*-CPBA (1,75 éq.), t.a., 1,5 h, 3) Ar-H (1,2 éq.), H₂O (2 éq.), 0 °C, 30 min, Méthode E: 1) TfOH (3 éq.), t.a., 5 min, 2) *m*-CPBA (1,65 éq.), Ar-H (1 éq.), t.a., 18 h.

^a rdt théorique, ^b rdt produit protoné

Schéma 92

Une seconde stratégie a été exploitée où les sels d'aryliodoniums sont obtenus après échange de ligand à partir d'hétéroarènes en employant du PIDA. Dans une seconde étape *in situ*, l'échange de contre-ion est réalisé en présence d'acide trifluorométhanesulfonique ou d'une solution de triflate de sodium, selon la bibliographie (Schéma 93).^{67, 137, 136b}

⁶⁷ Rok, K. R.; Kim J. Y.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.* **1998**, 1095.

¹³⁷ (a) Koseki, D.; Aoto, E.; Shoji, T.; Watanabe, K.; In, Y.; Kita, Y.; Dohi, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1281. (b) Malmgren, J.; Santoro, S.; Jalalian, N.; Himo, F.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334.

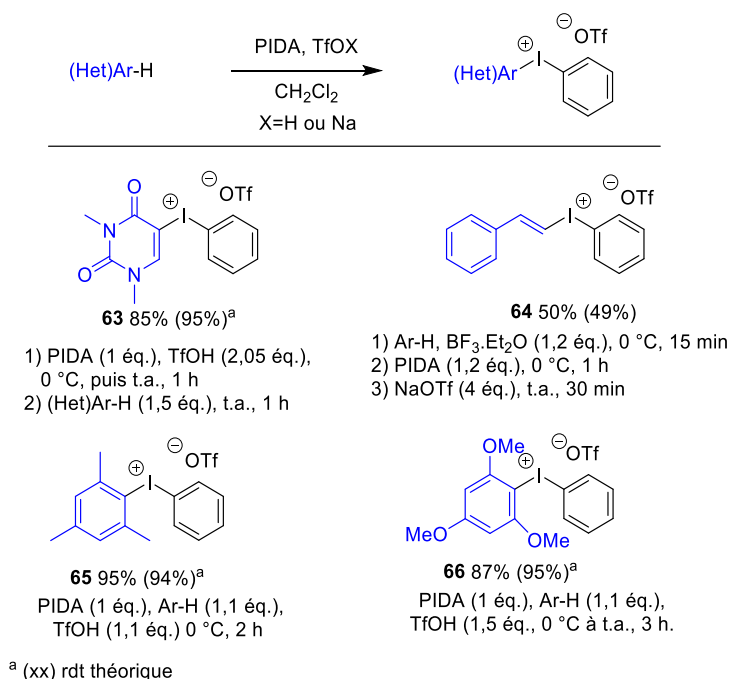


Schéma 93

En suivant cette méthode, les produits ont été obtenus avec de bons rendements allant de 50 à 95%.

Enfin le triflate de (4-méthoxyphényl)phényliodonium a été obtenu en 2 étapes par échange de ligand entre le HTIB **67** et le 4-méthoxyiodobenzène. L'iode hypervelent **67** a été préparé au préalable par oxydation d'iodobenzène par du *m*-CPBA en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. Le tosylate de (4-méthoxyphényl)phényliodonium a été obtenu avec un bon rendement de 70%. Un traitement de ce sel dans l'acide trifluorométhanesulfonique a permis d'isoler le triflate de diaryliodonium correspondant (Schéma 94).^{63b, 63c}

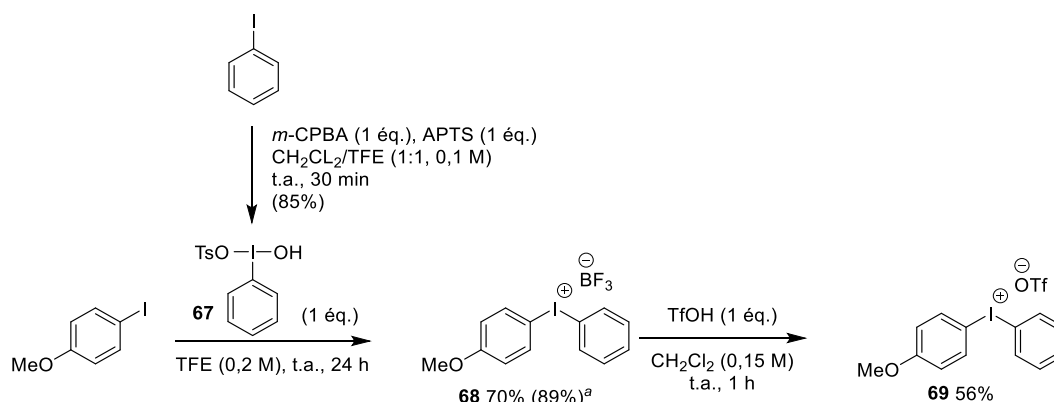


Schéma 94

^{63b, 63c} (b) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5775. (c) Merrit, E. A.; Carneiro, V. M. T., Jr; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7416.

B. Synthèse des réactifs hétérocycliques

Afin d'étendre la réaction à diverses pyrimidinones fusionnées, des hétérocycles ont été synthétisés selon des méthodes déjà existantes ou adaptées pour les nouveaux composés.

1. Synthèse de la 7-benzylthiazolo[4,5-*h*]quinazolin-6(7*H*)-one

La synthèse de l'isomère angulaire de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one a été développée par notre groupe à partir de l'acide 4-nitroanthranilique (Schéma 95).²⁴ Dans une première étape, l'amidine **71** a été obtenue par réaction du DMF-DMA avec l'acide 4-nitroanthranilique **70**. L'addition nucléophile de la benzylamine sur l'amidine en milieu acide, suivie d'une cyclisation, a conduit à la quinazolinone **72**. La réduction du groupement nitro (produit **73**) a été suivie de l'*ortho*-bromation régiosélective avec le *N*-bromosuccinimide dans le DMF pour mener au produit **74**. La condensation de l'aniline avec le sel d'Appel (produit **75**) puis la cyclisation dans la pyridine médiée par le cuivre a permis d'obtenir le produit **76**. Enfin, l'élimination du carbonitrile par hydrolyse suivie de la décarboxylation dans l'acide bromhydrique porté à reflux a conduit à la 7-benzylthiazolo[4,5-*h*]quinazolin-6(7*H*)-one **77** avec un rendement global de 15% en 7 étapes.

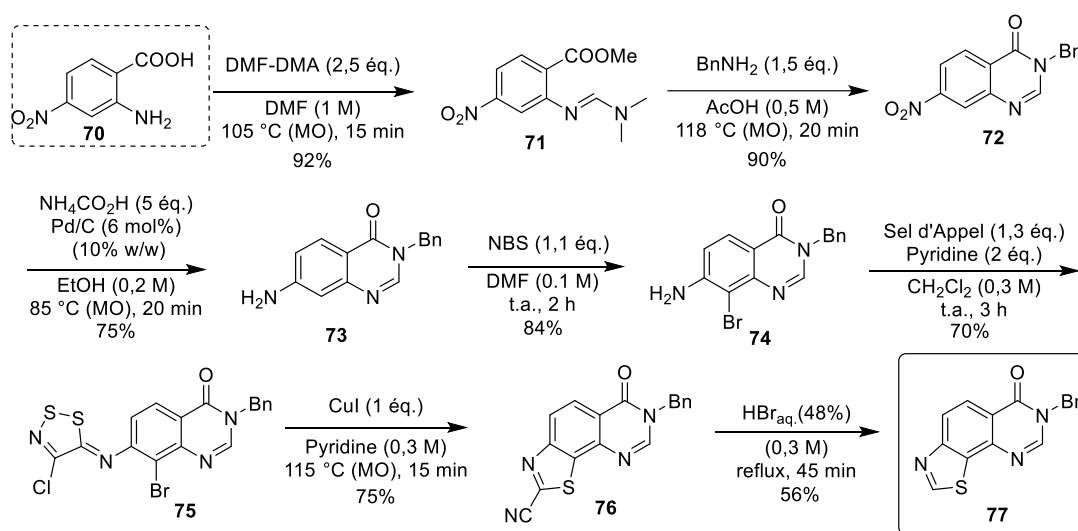


Schéma 95

2. Synthèse de la 8-benzyl-3-méthyl-3,8-dihydro-9*H*-imidazo[4,5-*f*]quinazolin-9-one

Cet hétérocycle original a pu être obtenu grâce à une collaboration avec le groupe du Professeur Kostakis de l'université d'Athènes qui nous a fourni la 5-amino-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **78** (Schéma 96).¹³⁸ Ce produit a été obtenu en 3 étapes à partir du 2,6-dichloro-3-nitrobenzonitrile. La substitution

¹³⁸ Résultats non publiés.

nucléophile avec l'azoture de sodium permet d'obtenir le diazoture intermédiaire **79** qui a été directement réduit avec le borohydrure de sodium en présence de sulfate de cuivre pentahydrate. La condensation sélective de l'acide formique sur une fonction amine, suivie d'une cyclisation, conduit à la 5-amino-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **78** avec un rendement global de 60% en 4 étapes.

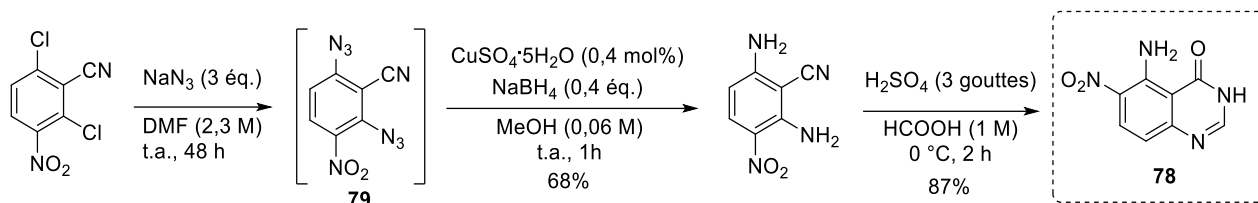


Schéma 96

La stratégie initiale pour obtenir l'analogue azoté **83** de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one à partir du composé **78** consiste tout d'abord à alkyler l'azote en position N3 par un groupement benzyle (Schéma 97).¹³⁹ L'alkylation réalisée dans l'acétone avec le bromobenzyle en présence de l'iodure de sodium et du carbonate de potassium a mené au produit **80** avec un rendement correct de 58%. Aucun autre produit n'a été isolé. La réduction du groupe nitro a d'abord été tentée avec le formiate d'ammonium et une quantité catalytique de palladium sur charbon mais le réactif **80** a été récupéré dans son intégralité. Une méthode employant le fer et l'acide acétique dans le méthanol s'est révélée efficace puisque 71% de produit **81** a été obtenu.¹⁴⁰ Ce produit peu stable a rapidement été traité avec de l'acide formique afin de former le cycle imidazole par condensation puis cyclisation. Cette synthèse a permis d'isoler le produit **82** avec un rendement de 90%.¹⁴¹ Enfin, une *N*-alkylation avec de l'iodométhane en présence d'hydruure de sodium a permis de méthyliser le cycle imidazole.¹⁴²

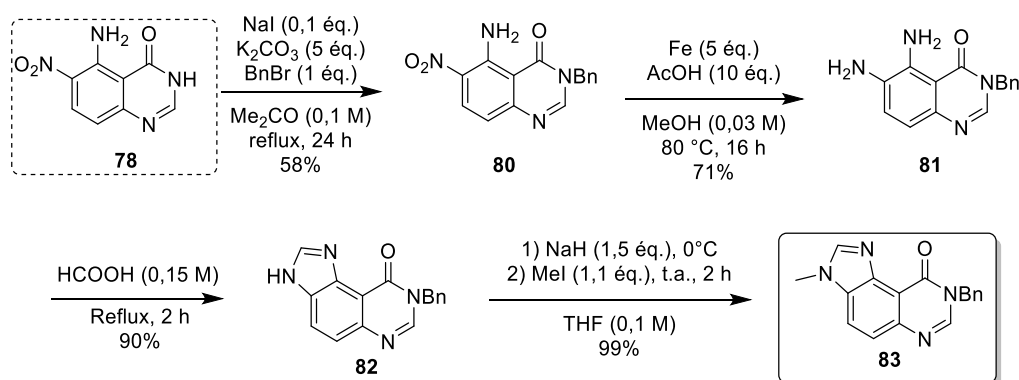


Schéma 97

La 8-benzyl-3-méthyl-3,8-dihydro-9*H*-imidazo[4,5-*f*]quinazolin-9-one **83** a été synthétisée en 4 étapes à partir de la 5-amino-6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one avec un rendement global de 37%.

¹³⁹ Špulák, M.; Novák, Z.; Palát, K.; Kuneš, J.; Pourová, J.; Pour, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1705.

¹⁴⁰ Guo, Z.; Shi, L.; Wang, B.; He, G.; Wang, Y.; Chen, G. *Sci. China Chem.* **2019**, 62, 592.

¹⁴¹ Saitoh, M.; Kunitomo, J.; Kimura, E.; Hayase, Y.; Kobayashi, H.; Uchiyama, N.; Kawamoto, T.; Tanaka, T.; D. Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Textor, G. S.; Snell, G. P.; Fumio Itoh, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2017.

¹⁴² Nakatake, D.; Yokote, Y.; Matsushima, Y.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Green Chem.* **2016**, 15, 1524.

3. Synthèse de la 3-benzylquinazolin-4(3H)-one et de la 6-benzyl-3a,7a-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-one

Ces hétérocycles ont été synthétisés selon la procédure développée par notre laboratoire à partir de dérivés d'acide anthranilique, en présence de DMF-DMA et de benzylamine (Schéma 98).⁷¹

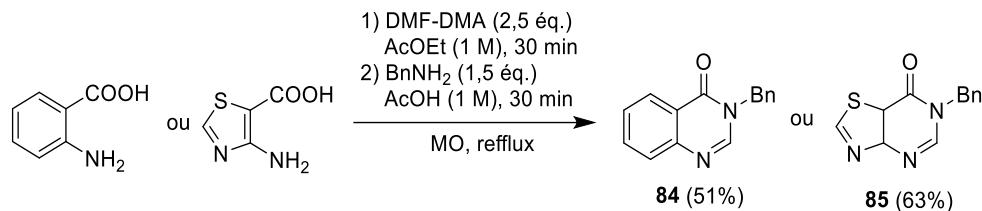


Schéma 98

La 3-benzylquinazolin-4(3H)-one **84** et la 6-benzyl-3a,7a-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-one **85** ont été isolées avec des rendements moyens respectifs de 51% et de 63%.

4. Synthèse de la 3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one

La 3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one a été synthétisé *via* un couplage croisé de type Ullmann à partir de la quinazolin-4(3H)-one commerciale avec la 2-bromopyridine. La réaction, catalysée par de l'iodure de cuivre et en présence de carbonate de potassium, a conduit au produit **86** avec le très bon rendement de 83% (Schéma 99).¹⁴³ Il est à noter que 5% de produit O-arylé a également été isolé lors de la purification du brut réactionnel. Ce produit est probablement issu de l'arylation par couplage croisé de la forme tautomère du réactif.

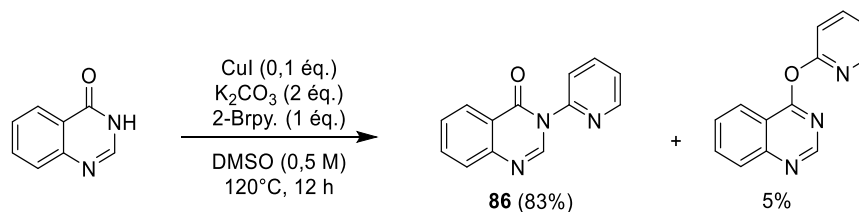


Schéma 99

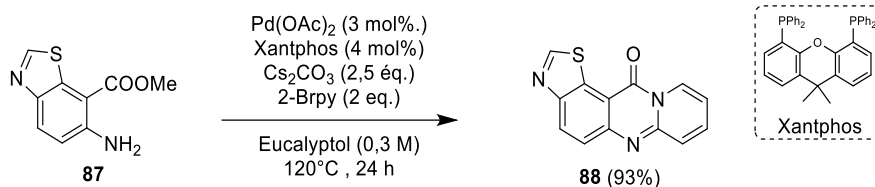
5. Synthèse de la 12H-pyrido[2,1-b]thiazolo[5,4-f]quinazolin-12-one

Ce composé à 4 cycles fusionnés a été obtenu grâce à une collaboration avec le groupe du Professeur Berteina-Raboin de l'ICOA à l'université d'Orléans.^{129b} A partir du 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate de méthyle **87**, un couplage de Buchwald-Hartwig avec la 2-bromopyridine, suivi d'une cyclisation a conduit au produit **88** avec un très bon rendement de 93%. Cette méthode a été développée dans l'eucalyptol, un solvant issu de biomasse (Schéma 100).

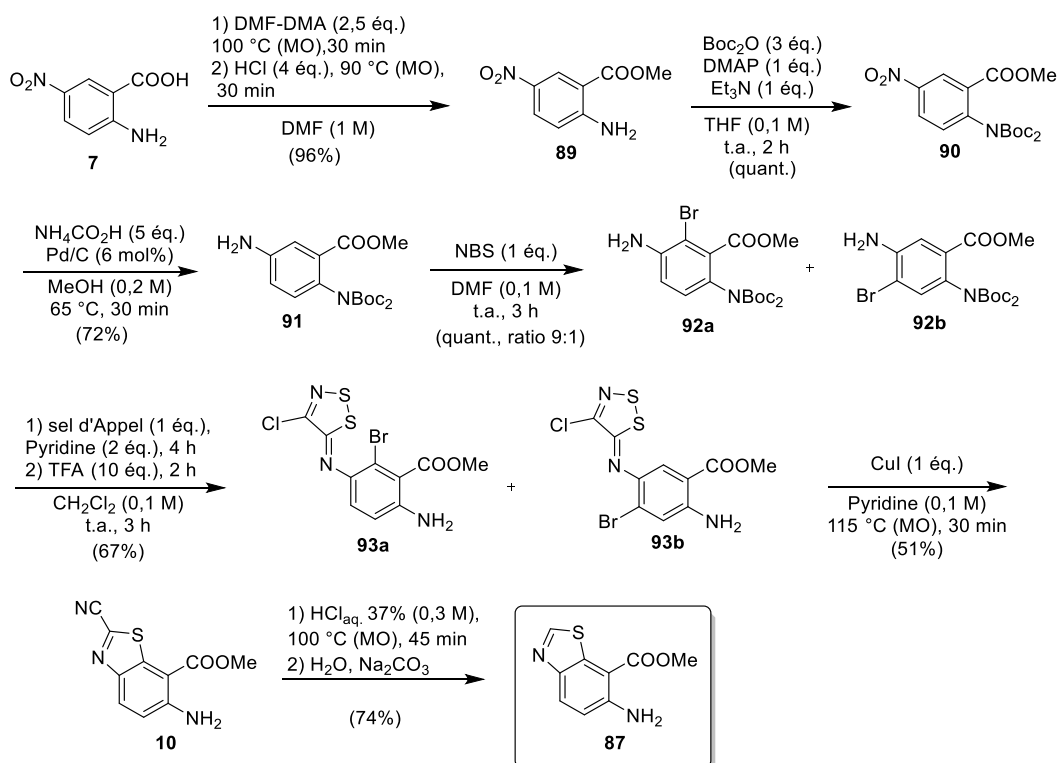
⁷¹ Deau, E.; Hédou, D.; Chosson, E.; Levacher, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3518.

¹⁴³ Sarkar, W.; Mishra, A.; Bhowmik, A.; Deb, I. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 819.

^{129b} Campos, J. F.; Pacheco-Benichou, A.; Fruit, C.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Synthesis* **2020**, 52, A.



La synthèse du précurseur **87** a été mise au point par notre groupe à partir de l'acide 5-nitroanthranilique **7**.¹⁴⁴ Dans une première étape monotope, un intermédiaire amidino-ester a été formé par action du DMF-DMA. L'amidine a été hydrolysée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire à l'ester anthranilique **89**. La fonction amine a ensuite été protégée sous la forme d'un dicarbamate (produit **90**), avant la réduction du groupe nitro en employant du formiate d'ammonium et du palladium sur charbon. Le *N*-bromosuccinimide a permis une bromation en position *ortho* de l'amine du produit **91**, non régiosélective puisqu'un mélange d'isomères **92a** et **92b** est obtenu (ratio de 9:1 identifié en RMN ¹H). La condensation de l'amine libre avec le sel d'Appel à partir du mélange a été suivie par la déprotection de l'amine par de l'acide trifluoroacétique. Les régio-isomères **93a** et **93b** ont ensuite été séparés par chromatographie sur gel de silice. La cyclisation médiée par le cuivre dans la pyridine a conduit au 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-7-carboxylate de méthyle **10**. L'élimination du groupe cyano a permis d'isoler le 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate de méthyle **87** avec un rendement global de 17% en 7 étapes (Schéma 101).



¹⁴⁴ Hédou, D.; Harari, M.; Godeau, J.; Dubouilh-Benard, C.; Fruit, C.; Besson T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4088.

La synthèse des sels de diaryliodonium et des réactifs hétérocycliques nous a permis d'étudier l'application de la réaction d'arylation dans les conditions optimisées.

C. Résultats et discussion

1. Arylation de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one avec des sels de diaryliodonium symétriques

Dans un premier temps, la méthode a été appliquée à la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one avec une série de triflates de diaryliodonium diversement substitués en position *para* et *ortho*. Les produits obtenus sont représentés sur le schéma 102 avec leurs rendements isolés respectifs.

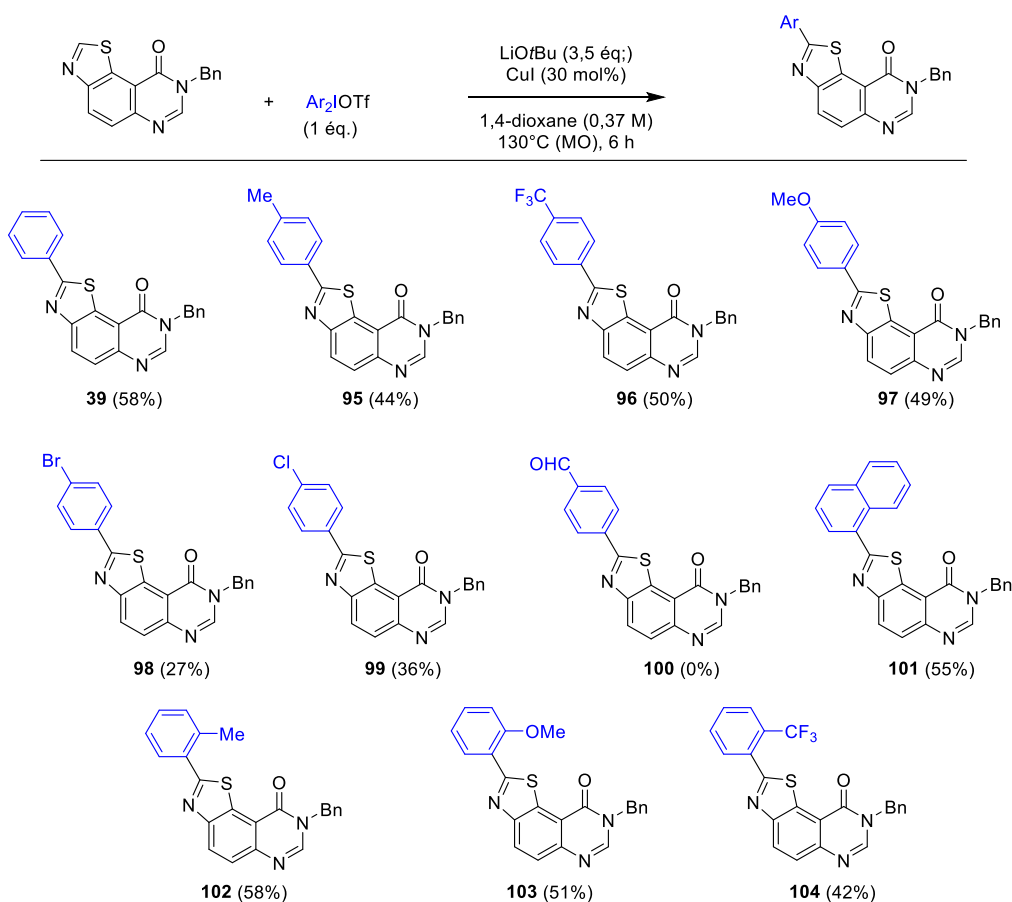


Schéma 102

Les sels de diaryliodoniums substitués en position *ortho* et *para* ont conduit aux produits arylés avec de bons rendements. Avec les substituants halogénés tels que le chlore et le brome en position *para* sur le phényle, les produits **98** et **99** ont été isolés avec des rendements modérés de 27% et 36%. En revanche, le groupement électro-donneur méthoxy ou le méthyle, ont conduit aux produits **97**, **103** et **95**, **102** avec de bons rendements. Même chose avec les réactifs portant le groupe électro-attracteur trifluorométhyle **96**, **104**. Le nouveau composé **101** avec le groupement naphthyle riche en électrons a été obtenu avec un bon rendement de 55%. Malheureusement, lorsque le sel de diaryliodonium porte une fonction aldéhyde en *para*, aucun produit n'a été observé et 85% de réactif a été récupéré.

L'avantage d'une méthode d'arylation avec des sels de diaryliodonium symétriques plutôt que les sels dissymétriques, est d'obtenir le produit arylé attendu, sans problème de sélectivité. Cependant, leur variété est limitée et les rendements de leur synthèse sont parfois faibles. De plus, peu de sels d'iodoniums symétriques et dérivés d'hétérocycles sont décrits dans la bibliographie.

La conversion de la réaction étant incomplète, la réaction tandem en recyclant le iodoarène formé ne semble pas envisageable avec les triflates de diaryliodonium symétriques.

Afin de développer de nouveaux composés fonctionnalisés par des hétérocycles en position C2 de thiazoloquinazolinones, l'étude de la réaction a été poursuivie en employant les sels dissymétriques préalablement synthétisés.

2. Arylation de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one avec des sels de diaryliodonium dissymétriques

L'emploi de sels de diaryliodonium dissymétriques pour l'arylation de nucléophile présente de nombreux avantages. En effet, ils sont largement décrits dans la bibliographie et diversement synthétisés. En adaptant le groupe auxiliaire, les aryles sont des phényles substitués par des groupes électro-donneurs ou attracteurs mais également des hétérocycles. Divers nucléophiles ont pu être arylés avec ces réactifs.

Un premier essai a été entrepris afin de transférer en position C2 un groupement thiényle accompagné d'un phényle comme groupe auxiliaire (Schéma 103).

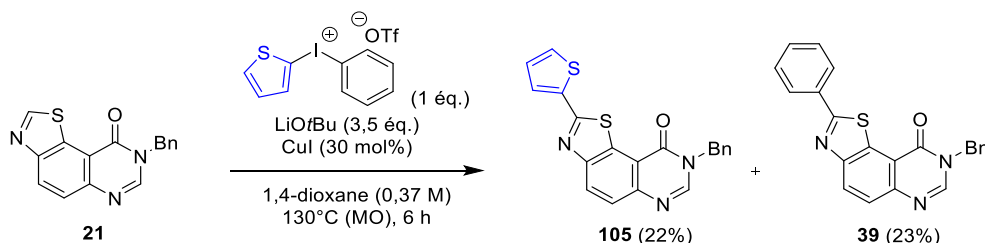


Schéma 103

Malheureusement, la réaction ne s'est pas révélée sélective et un mélange avec un ratio de 1:1 de composé **105** et **39** a été isolé, 23% de réactif **21** a été récupéré.

D'après la bibliographie, deux phénomènes orientent la sélectivité, l'effet électronique et l'effet « *ortho* » ou stérique. Dans les méthodes d'arylation développées sans métaux, la sélectivité est généralement dirigée par l'effet électronique. En effet, l'aryle π -déficient est majoritairement transféré, notamment lorsque le groupe auxiliaire porte un groupement électro-donneur comme un méthoxy en position *para*. L'effet « *ortho* » peut également orienter la sélectivité. Ainsi, en employant un sel de (2-méthyl)phényliodonium, le phényle substitué en *ortho* par le groupement méthyle est majoritairement transféré. Enfin, un effet stérique a également été reporté, avec ou sans métaux de

transition, avec les groupements mésityles, tri-*iso*-propyle ou encore tri-méthoxyphényle. Il est à noter que la sélectivité observée dépend également de la nature du nucléophile à aryle.^{145, 137b}

Le premier essai nous a conduit à tester l'effet stérique du groupe auxiliaire. Le groupement mésityle a été choisi, avec les groupements 2-chloropyridinyle et pyrazolyle (Schéma 104).

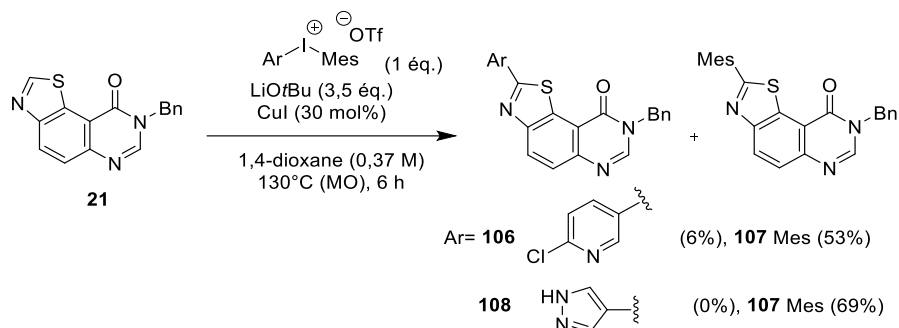
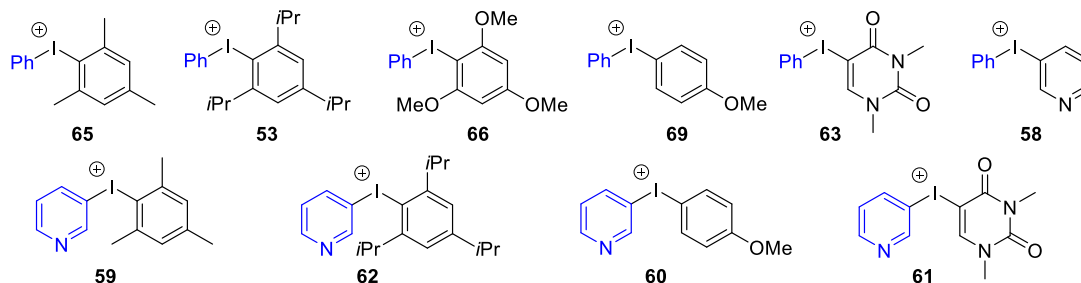


Schéma 104

Là-aussi le résultat s'est révélé inattendu puisque le groupe mésityle a été en majorité transféré sur le réactif au profit du groupe 2-chloropyridinyle. Le produit arylé **107** avec le groupe pyrazolyle n'a pas du tout été observé et 69% de produit **107** a été synthétisé.

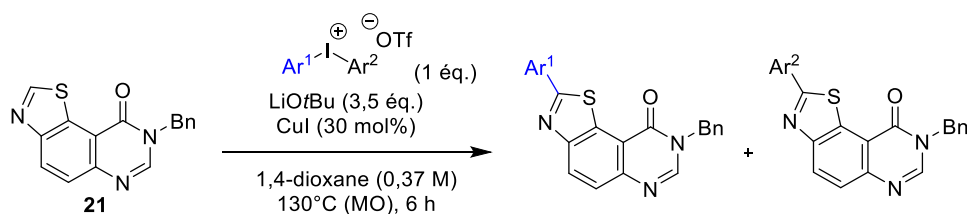
A la suite de ces résultats, nous avons essayé de comprendre et d'optimiser la sélectivité des triflates de diaryliodonium dans nos conditions de réaction avec les groupements phényle et pyridinyle en faisant varier les groupes auxiliaires (Figure 14 et Tableau 17).



Ar1= Phényle (**39**) ou 3-pyridinyle (**109**), Ar2= Mes (**107**), tri-*i*-propyle (**110**), TMP, *p*-anisyle (**111**), uracyle. Contre-ion triflate non représenté

Figure 14

¹⁴⁵ (a) Stuart D. R. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 15852. (b) Watanabe, K.; Moriyama, K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14827.



Entrée	$\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{IOTf}$	Ratio $\text{Ar}^1:\text{Ar}^2$	Rdt Ar^1 (%)	Rdt Ar^2 (%)
1	65	40:60	24	36
2	53	40:60	31	31
3	66	34:66	18	35 ^a
4	69	40:60	16	23
5	63	100:0	16	0
6	58	57:43	13	10
7	59	13:87	8	56
8	62	11:89	6	50
9	60	45:55	10	12
10	61	100:0	22	0

^a Produit **113** isolé.

Tableau 17

L'effet stérique a d'abord été évalué avec le mésityle et le tri-*isopropyl*phényle (entrées 1, 2, 7, 8). L'arylation avec ces groupes auxiliaires est observée en majorité (Ar^2), particulièrement avec le groupe pyridinyle (entrée 7 et 8). Le groupe pyridinyle peut être assimilé à un bon groupe auxiliaire lorsqu'il est associé aux groupements mésityle et tri-*isopropyle*, car les produits arylés sont obtenus avec des rendements corrects (entrées 7 et 8).

Avec un groupe électro-enrichi comme le tri-méthoxyphényle et le *p*-méthoxyphényle, là-aussi la sélectivité est en faveur du groupe auxiliaire (entrées 3, 4, 9). Cependant, un phénomène inattendu a été observé avec le triflate de phényl(2,4,6-triméthoxyphényl)iodonium **66**. En effet, le produit **113** (Figure 15) a été obtenu dans nos conditions de réaction. Sa structure a été déterminée par RMN ^1H et LC-MS. Une possible explication est la présence de cuivre jouant le rôle d'acide de Lewis et qui entrainerait la déprotection d'une fonction alcool.

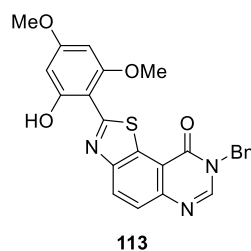


Figure 15

Le triflate de phényl(pyridin-3-yl)iodonium **58** ne permet pas de transférer sélectivement l'un ou l'autre aryle. Un mélange de produits a été isolé avec un ratio de 57:43, phényle/pyridinyle (entrée 6). Enfin, le groupe auxiliaire *N*-méthyluracyle s'est révélé être le plus efficace en terme de sélectivité puisque la 8-benzyl-2-phénylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one et la 8-benzyl-2-(pyridin-3-yl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one ont été exclusivement formées (entrées 5 et 10). Cependant, les produits ont été obtenus avec de faibles rendements. L'arylation du réactif par le groupement 2-chloropyridinyle et une quinoléine a été testée, avec le *N*-méthyluracyle comme groupe auxiliaire. Les produits **106** et **114** ont été obtenus avec seulement 3% et 6% de rendement, mais avec une sélectivité totale (Figure 16). De plus, 40% et 74% de réactifs ont été retrouvés.

Basées sur le premier mécanisme proposé, deux hypothèses se dégagent. Soit l'addition oxydante du triflate de diaryliodonium n'est pas quantitative et une faible quantité de complexe de cuivre (III) est formé. Soit le complexe est obtenu quantitativement, mais moins électrophile avec les hétéroaryles chloropyridine ou quinoléine, la C-H activation du substrat est difficile.

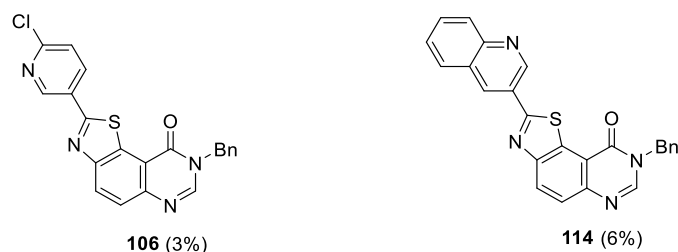


Figure 16

Afin de diversifier les fonctions, un essai d'alcénylation a été réalisé avec le triflate de phényl(styryl)iodonium (Schéma 105).

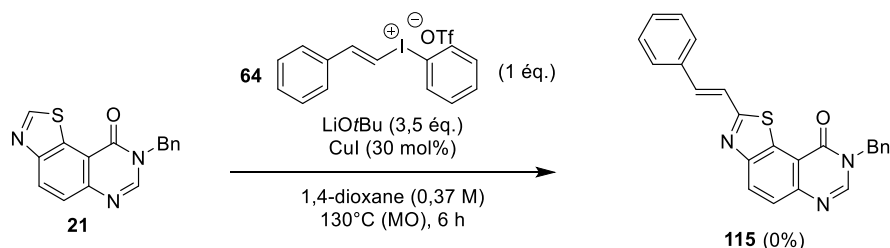


Schéma 105

Dans les conditions optimisées de la réaction, aucun produit n'a été observé et le réactif a été intégralement récupéré. Cependant, il n'existe pas d'exemple de fonctionnalisation de liaison C-H d'hétérocycles *via* ce sel de diaryliodonium catalysé au cuivre. Il est plutôt exploité pour l'alcénylation de liaison N-H à partir de pyrazole ou d'imidazole *via* un complexe de cuivre (III).¹⁴⁶ Le problème pourrait venir d'un manque d'électrophilie du complexe au cuivre formé avec le styrène, insuffisant pour la fonctionnalisation de notre substrat.

¹⁴⁶ Teskey, C. J.; Sohel, S. M. A.; Bunting, D. L.; Modha, S. G.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5263.

Bien que la réaction d'arylation développée aux cours de ces travaux ne soit pas quantitative, un essai pouvant conduire à la première bis-arylation C-H/C-H avec des sels de diaryliodonium a été testé. Dans une première étape, l'arylation de la position C2 a été menée dans nos conditions optimisées. Dans une seconde étape, sous atmosphère inerte (argon), 10 mol % d'acétate de palladium (II) et 1 équivalent d'iodure de cuivre ont été introduit. La réaction a été chauffée sous irradiations micro-ondes à 120 °C pendant 5 heures. Dans ces conditions, 47% de produit arylé **39** en position C2 a été isolé, ainsi que 16% de réactif **21** (Schéma 106).

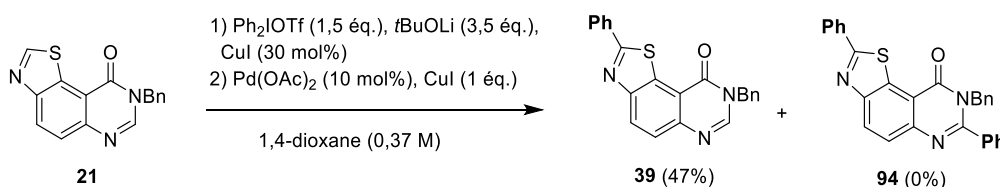


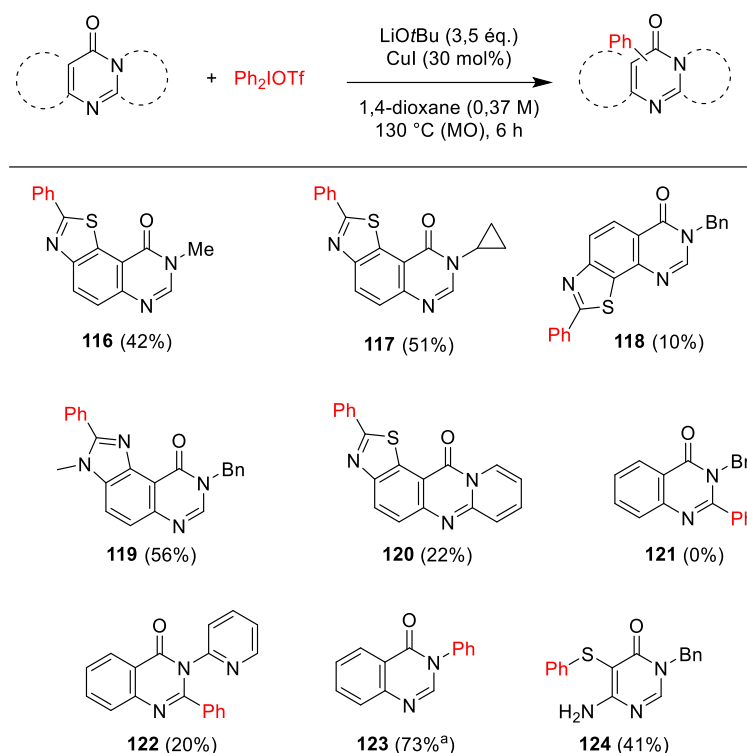
Schéma 106

Il est à noter que le produit bis-phenylé **94** n'a pas été observé. Des problèmes de solubilité ainsi que de polarité du solvant pourraient être à l'origine de ce résultat. En effet, la bis-arylation catalysée au palladium et au cuivre a été développée par notre groupe dans le DMF, un solvant plus polaire que le 1,4-dioxane. Un essai d'arylation avec le triflate de diphényliodonium dans le DMF a conduit au produit arylé avec un rendement isolé de 13% et 35% de réactif a été récupéré. Le DMF n'est pas un bon solvant pour la réaction d'arylation avec les sels de diaryliodonium et donc l'étape 1. Une étude de solvant compatible pour les deux conditions pourrait conduire à la réaction tandem attendue. L'introduction de DMF comme co-solvant est également à envisager.

La méthode développée semble donc être limitée à l'arylation de la position C2 de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one avec des sels de diaryliodoniums symétriques. En effet, avec les sels dissymétriques, les groupes auxiliaires électro-enrichis ou encombrés sont transférés en majorité. Le dérivé de l'uracile est un bon groupe auxiliaire, son transfert sur le substrat n'est jamais observé. Cependant, l'arylation avec ce groupement auxiliaire a été accompagnée de faibles rendements.

3. Arylation de pyrimidinones fusionnées avec le triflate de diphényliodonium

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'application de cette méthode à diverses pyrimidinones fusionnées (Schéma 107).



^a Réalisé avec 3 \text{\'e}q. de Ph₂IOTf

Schéma 107

La méthode s'est révélée efficace avec les *N*-méthyl- et *N*-cyclopropyl-thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones **116** et **117**, avec des rendements respectifs de 42% et 51%. L'arylation de la position C2 de l'analogue angulaire s'est avérée moins efficace puisque seulement 10% de produit **118** a été obtenu. En outre, le réactif s'est probablement dégradé puisqu'aucun autre produit n'a été isolé à l'issue de la réaction. Un rendement de 56% a été observé avec la 8-benzyl-3-méthyl-3,8-dihydro-9*H*-imidazo[4,5-*f*]quinazolin-9-one **119**. La présence d'un cycle fusionné à la thiazoloquinazolinone rend probablement la position C2 du réactif moins nucléophile puisque seulement 22% de produit arylé **120** a été isolé.

La méthode ne s'est pas révélée efficace pour aryliser la position C2 des quinazolinones, le réactif a été entièrement récupéré à partir de la 3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one **84**. En présence du groupement pyridinyle sur l'atome d'azote, 20% de **122** a été obtenu. Le groupe pyridinyle en tant que groupe directeur facilite probablement l'addition du complexe cuivre (III) sur le substrat ou la formation de l'organocuivreux. Depuis les premiers travaux du groupe de Sanford, plusieurs procédures d'arylation avec des sels de diaryliodoniums ont été décrites avec un groupe directeur contenant un hétéroatome.^{147, 109a} Ces méthodes sont catalysées par des métaux de transition comme le palladium ou encore l'iridium. A partir de la quinazolin-4(3*H*)-one et avec 3 équivalents de triflate de diphenyliodonium, le produit **123** a été exclusivement isolé avec un rendement de 73%. L'arylation sur les positions C2 ou sur l'atome d'oxygène du réactif n'a pas été observée.¹⁴⁸ Enfin, l'arylation de la 6-

¹⁴⁷ (a) Joshi, A.; De, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1837. (b) Rej, S.; Das, A.; Chatani, N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 431, 213683.

^{109a} Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330

¹⁴⁸ Ghosh, P.; Ganguly, B.; Das, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 4497.

benzyl-3*a*,7*a*-dihydrothiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one **84** a conduit à une ouverture du cycle thiazole et à l'arylation de l'atome de soufre. En 2012, le groupe de Xu obtient le même résultat à partir du benzo[*d*]thiazole. La réaction a été reportée par catalyse au cuivre, sans ligand et avec des dérivés iodés comme partenaire de couplage. Un mécanisme pour la synthèse du produit **124** peut être proposé, basé sur les travaux de Xu (Schéma 108).¹⁴⁹

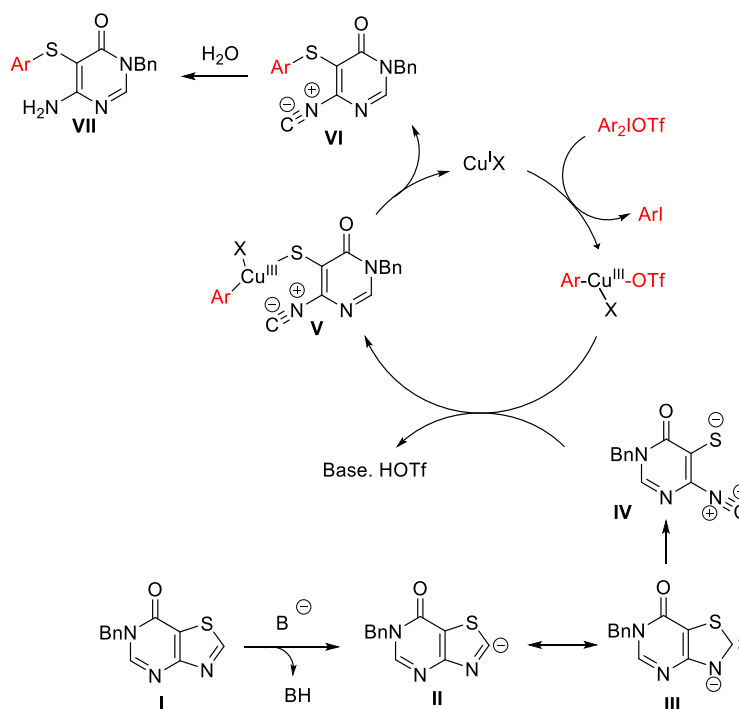


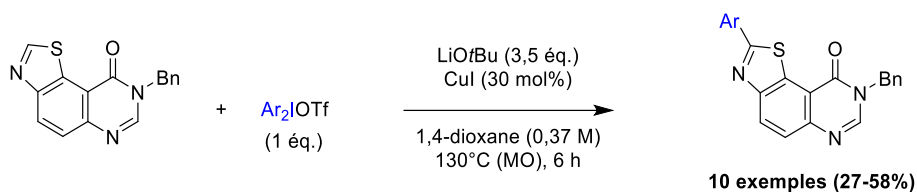
Schéma 108

La déprotonation du réactif **I** par le *tert*-butylate de lithium conduit à l'intermédiaire **II**. L'ouverture du cycle thiazole de la forme tautomère **III** mène à l'intermédiaire **IV**, possédant une fonction isonitrile en position *ortho* de l'atome de soufre, qui entre dans le cycle catalytique présenté précédemment. L'intermédiaire de cuivre (**III**) est attaqué par le soufre nucléophile de **IV**. Une élimination réductrice de l'intermédiaire **V** mène ensuite au produit **VI**. Le produit **VII** est obtenu après hydrolyse de la fonction isonitrile lors du traitement aqueux du brut réactionnel.

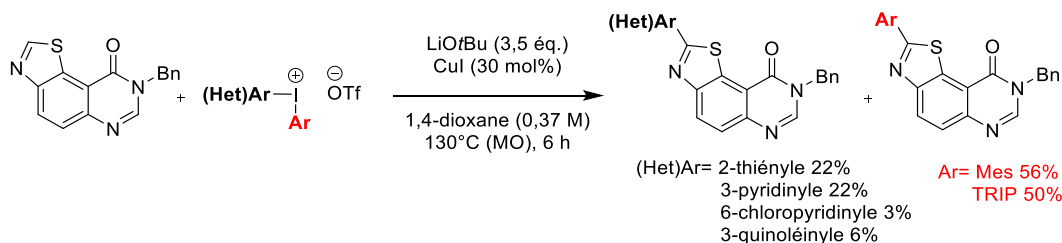
IV. Conclusion et perspectives

L'arylation de pyrimidinones fusionnées par C-H activation catalysée au cuivre en employant des triflates de diaryliodonium a conduit à la synthèse de 21 composés, dont 15 produits originaux, avec des rendements allant de 3% à 58%. Parmi ces produits, 10 d'entre eux ont été obtenus en employant des sels de diaryliodonium symétriques, avec des rendements allant de faibles à bons (Schéma 109).

¹⁴⁹ Feng, Y.-S.; Qi, H.-X.; Wang, W.-C.; Liang, Y.-F.; Xu, H.-J. *Tet. Lett.* **2012**, 53, 2914.

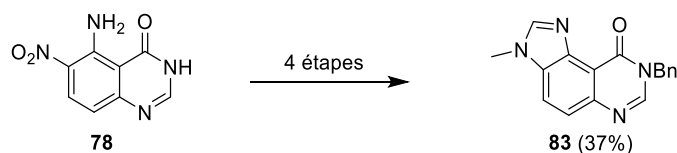
**Schéma 109**

La méthode a été explorée avec des sels de diaryliodonium dissymétriques comme agent d'arylation. Cependant, la sélectivité s'est révélée inattendue puisque les groupes auxiliaires usuellement employés pour l'arylation de nucléophiles se sont transférés en majorité sur le substrat modèle. Le groupe pyridinyle s'est montré être un bon groupe auxiliaire pour le transfert des aryles encombrés mésityle, 1,3,5-triisopropylphényle. Un dérivé d'uracile a permis d'être un groupe auxiliaire sélectif, cependant les produits ont été obtenus avec une très faible conversion (Schéma 110).

**Schéma 110**

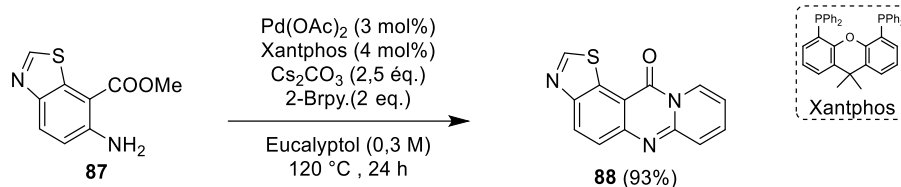
Afin d'introduire des hétérocycles sur la position activable en C2 du réactif, il serait pertinent de développer des sels d'hétérocycles symétriques. Cependant, il n'existe qu'un seul exemple de sel de dihéteroaryliodonium symétrique dans la bibliographie, à savoir le triflate de dithiényliodonium.¹⁵⁰ Malheureusement, ce réactif n'a pu être obtenu, malgré plusieurs tentatives de synthèse.

En vue d'étendre la réaction à des hétérocycles originaux, 3 nouveaux composés ont été synthétisés. Le premier a été obtenu grâce à une collaboration avec le Pr Kostakis. La synthèse de la 8-benzyl-3-méthyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one **83** a été mise au point en 4 étapes avec un rendement global de 37% (Schéma 111).

**Schéma 111**

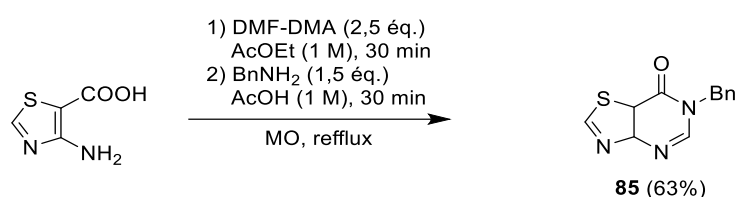
Le deuxième composé, la 12H-pyrido[2,1-b]thiazolo[5,4-f]quinazolin-12-one **88**, a été obtenu *via* un couplage de Buchwald-Hartwig avec la 2-bromopyridine, suivi d'une cyclisation intramoléculaire. La réaction a permis d'isoler le produit avec un excellent rendement de 93% (Schéma 112).

¹⁵⁰ Li, Y.; Wang, M.; Jiang, X. *ACS Catal.* **2017**, *11*, 7587.

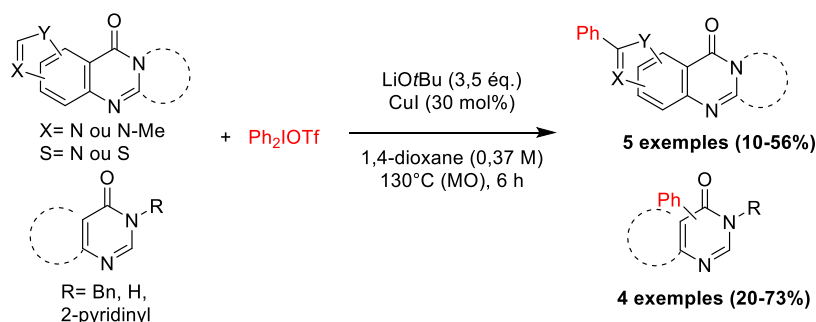


Ce produit est issu d'une collaboration avec le Pr Berteina-Raboin, de l'ICOA d'Orléans, sur le développement d'une nouvelle bibliothèque de molécules à partir de dérivés d'ester anthranilique. Ces travaux ont pu faire l'objet d'une publication en 2020.^{129b}

La dernière molécule a été synthétisée en exploitant une fonction acide carboxylique en position *ortho* d'une amine, en employant le DMF-DMA associé à la benzylamine (Schéma 113).



L'arylation avec le triflate de diphenyliodonium a pu être étendue à 9 hétérocycles dérivés de pyrimidinones avec des rendements allant de 10 à 73% (Schéma 114).



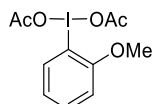
L'ensemble des travaux de ce chapitre a fait l'objet d'une publication.¹⁵¹ La fonctionnalisation d'hétérocycles en employant des sels de diaryliodoniums comme agent arylant par catalyse au cuivre est une méthode alternative très attractive par rapport aux couplages croisés. Cette procédure est en accord avec une chimie éco-compatible et la synthèse de molécules biologiquement actives. En effet, le cuivre est exploité en quantité catalytique ce qui génère moins de sous-produits métalliques et les dérivés iodés générés à l'issue de la réaction sont peu toxiques. Cette méthode développée sous irradiation micro-ondes est également plus économe en énergie.

¹⁵¹ Pacheco-Benichou, A.; Ivendengani, E.; Kostakis, I. K.; Besson, T.; Fruit, C. *Catalysts* **2021**, *11*, 28.

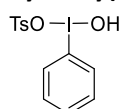
VIII. Partie expérimentale

For all known compounds, ^1H NMR description is in accordance with the literature.

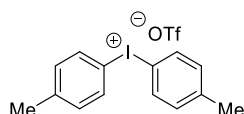
Procedures for synthesis of symmetric diaryliodonium salts

2-Methoxy(diacetoxy)iodobenzene (49):¹³⁴

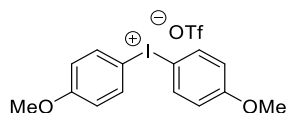
To a solution of 1-iodo-2-methoxybenzene (0.65 mL, 5 mmol) in acetic acid (50 mL, 0.1 M), sodium perborate tetrahydrate (7.65 g, 50 mmol, 10 equiv) was added. The resulting solution was heated at 45 °C for 4 h. Then, the mixture was diluted in water, extracted with CH_2Cl_2 (3 times), the organic layers were dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, Et_2O was added. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (756 mg, 43%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

Hydroxy(tosyloxy)iodobenzene (67):^{63c}

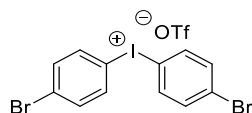
To a solution of iodobenzene (204 mg, 1 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$ (1:1, 10 mL, 0.1 M), *m*-chloroperbenzoic acid (70% active oxidant, 654.2 mg, 3 mmol, 1.1 equiv) then *para*-toluenesulfonic acid (190 mg, 1 mmol, 1 equiv) were added. The resulting solution was stirred at rt for 30 min. After removal of solvent, Et_2O was added. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (332.1 mg, 85%). ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

Bis(4-methylphenyl)iodonium triflate (46):^{65b}

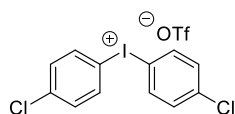
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 654.2 mg, 3 mmol, 1.1 equiv) and 4-methyliodobenzene (712 mg, 3.3 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL, 0.23 M), toluene was added (0.36 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv) followed by the dropwise addition of trifluoromethanesulfonic acid (0.52 mL, 6 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 10 min. After removal of the solvent, Et_2O was added with a few drops of CH_2Cl_2 to solubilize the residue and the resulting mixture was stirred at rt for an additional 10 min. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as an off-white solid (619 mg, 45%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H).

Bis(4-methoxyphenyl)iodonium triflate (40):^{133a}

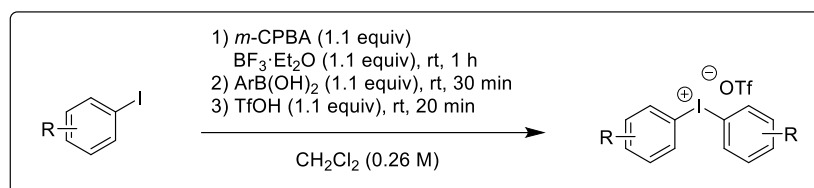
Into a sealed round bottom flask, *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv), 1-iodo-4-methoxybenzene (351 mg, 1.5 mmol) and CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.27 M) were added. The solution was heated at 80 °C for 30 min, then cooled to –78 °C. A solution of (4-methoxyphenyl)boronic acid (259 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) and boron trifluoride etherate (0.46 mL, 3.75 mmol, 2.5 equiv) in CH_2Cl_2 (5.6 mL) was then introduced and the resulting mixture was stirred at –78 °C for an additional 30 min. The solution was warmed to rt then trifluoromethanesulfonic acid (0.15 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 20 min. The crude mixture was filtered through a column of silica ($\varnothing$ = 3.5 cm, cotton, sand (0.5 cm), SiO_2 (1.5 cm, 10 g), crude mixture and sand (0.5 cm)) with 100 mL of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, v/v). The solution was concentrated under *vacuum* and diluted in Et_2O . The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a grey solid (150 mg, 20%). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.33 (s, 6H).

Bis(4-bromophenyl)iodonium triflate (47):^{65b}

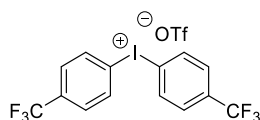
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.23 M), 1-bromo-4-iodobenzene (424 mg, 1.5 mmol) and bromobenzene (0.16 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) were added. The solution was cooled at 0 °C followed by the dropwise addition of trifluoromethanesulfonic acid (0.40 mL, 4.5 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 1 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with Et_2O and stirred for additional 30 min. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (377 mg, 43%). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 4H).

Bis(4-chlorophenyl)iodonium triflate (48):^{133b}

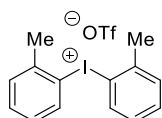
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.23 M), 1-chloro-4-iodobenzene (358 mg, 1.5 mmol) was added. The solution was cooled at 0 °C following by the addition of trifluoromethanesulfonic acid. The resulting solution was stirred at rt for 21 h. After removal of the solvent, the crude mixture was filtered through a column of silica ($\varnothing$ = 3.5 cm, cotton, sand (0.5 cm), SiO_2 (1.5 cm, 10 g), crude mixture and sand (0.5 cm)) with 100 mL of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5). The resulting solution was concentrated under *vacuum* and then diluted with Et_2O . The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (509 mg, 68%). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 4H).

General procedure 8 for the preparation of diaryliodonium triflate:^{133c}

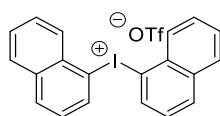
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 355.9 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (5.8 mL, 0.26 M), iodoarene (1.5 mmol) and boron trifluoride etherate (0.46 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) were added dropwise. The solution was stirred at rt for 1 h. The solution was cooled at 0 °C followed by the addition of boronic acid (1.65 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 30 min, then trifluoromethanesulfonic acid (0.15 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) was introduced dropwise. The crude mixture was stirred for an additional 20 min at rt, and then filtered through a column of silica (Ø = 3.5 cm, cotton, sand (0.5 cm), SiO₂ (1.5 cm, 10 g), crude mixture and sand (0.5 cm)) with 100 mL of CH₂Cl₂/MeOH (95:5). The resulting solution was concentrated under *vacuum* and was precipitated in Et₂O. The residue was filtered and washed with Et₂O to afford the desired product.

Bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium triflate (42):

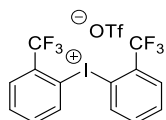
Following the procedure 8, the diaryliodonium triflate was prepared from 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (408 mg) and (4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (313 mg) as a white solid (350 mg, 41%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -61.20 (s), -77.28 (s).

Bis-*o*-tolylidonium triflate (43):

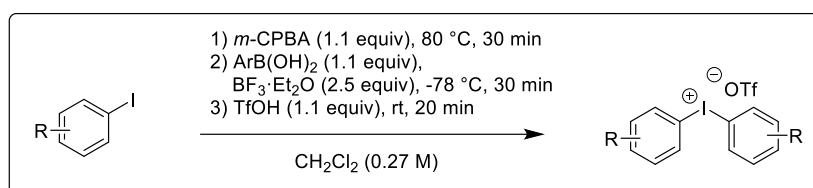
Following the procedure 8, the diaryliodonium triflate was prepared from 1-iodo-2-methylbenzene (358 mg) and *o*-tolylboronic acid (186 mg) as a white solid (408 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 2.61 (s, 6H).

Bis(naphthalen-1-yl)iodonium triflate (44) :

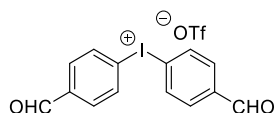
Following the procedure 8, the diaryliodonium triflate was prepared from 1-iodonaphthalene (381 mg) and naphthalen-1-ylboronic acid (284 mg) as a white solid (270 mg, 34%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

Bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium triflate (45):

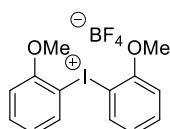
Following the procedure 8, the diaryliodonium triflate was prepared from 1-iodo-2-(trifluoromethyl)benzene (408 mg) and (2-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (313 mg) a white solid (270 mg, 34%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -57.21 (s), -77.28 (s).

General procedure 9 for the preparation of diaryliodonium triflate:^{133a}

Into a sealed round bottom flask, *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv), iodoarene (1.5 mmol) and CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.27 M) were added. The solution was heated at 80 °C for 30 min, then cooled to -78 °C. A solution of boronic acid (1.65 mmol, 1.1 equiv) and boron trifluoride etherate (0.46 mL, 3.75 mmol, 2.5 equiv) in CH_2Cl_2 (5.6 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. The solution was warmed to rt followed by the addition of trifluoromethanesulfonic acid dropwise (0.15 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) and stirred for an additional 20 min. The crude mixture was filtered through a column of silica ($\varnothing = 3.5$ cm, cotton, sand (0.5 cm), SiO_2 (1.5 cm, 10 g), crude mixture and sand (0.5 cm)) with 100 mL of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5). The resulting solution was concentrated under *vacuum* and was precipitated in Et_2O . The residue was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product.

Bis(4-formylphenyl)iodonium triflate (41):

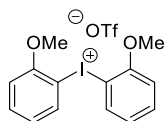
Following the procedure 9, the diaryliodonium triflate was prepared from 1-iodo-4-methoxybenzene (351 mg) and (4-methoxyphenyl)boronic acid (259 mg) as a grey solid (150 mg, 20%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 3.33 (s, 6H).

Bis(2-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborate (50) :¹³⁵

To a solution of (2-methoxyphenyl)boronic acid (228 mg, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL, 0.1 M), boron trifluoride etherate (0.22 mL, 1.8 mmol, 1.2 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 15 min, then cooled to 0 °C before the addition of 2-methoxy(diacetoxy)iodobenzene (634 g, 1.8 mmol, 1.2 equiv). The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h, then quenched with a saturated solution of NaBF_4 for an additional 30 min. The product was extracted with CH_2Cl_2 and the organic layers were dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was diluted in cyclohexane with a few drops of EtOAc . The precipitate was filtered and washed with cyclohexane to afford the desired product as a

white solid (567 mg, 88%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

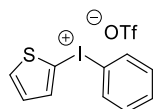
Bis(2-methoxyphenyl)iodonium triflate (51):^{65a}



To a solution of di(2-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborate (567 mg, 1.33 mmol) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.2 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL, 1.1 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 20 min, then concentrated under *vacuum* and precipitated with Et_2O . The residue was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (637 mg, 98%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H).

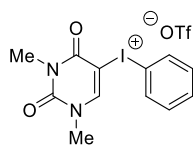
Procedures for synthesis of dissymmetric diaryliodonium salts

Phenyl(thiophen-2-yl)iodonium triflate (52):^{134, 136a}



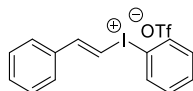
To a solution of iodobenzene (0.56 mL, 1.5 mmol) and *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.23 M), thiophene (0.13 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) was added. The solution was cooled at 0 °C followed by the dropwise addition of trifluoromethanesulfonic acid (0.26 mL, 3 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred for 10 min. After removal of the solvent under *vacuum*, the residue was diluted in Et_2O and stirred at rt for an additional 10 min. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a grey solid (362 mg, 55%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 5.3, 3.8$ Hz, 1H).

(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(phenyl)iodonium triflate (63):^{67b}



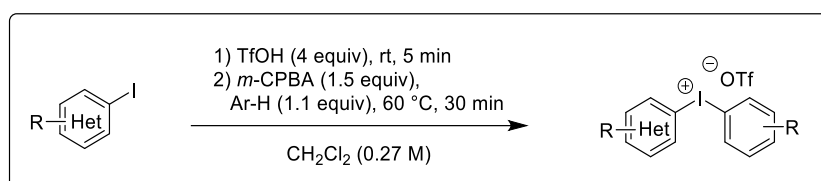
To a solution of diacetoxyiodobenzene (495 mg, 1.53 mmol, 1.03 equiv) in CH_2Cl_2 (3.8 mL, 0.4 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.20 mL, 3.10 mmol, 2.05 equiv) was slowly added at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 1 h, cooled to 0 °C and 1,3-dimethyluracil (210 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) was slowly added. The resulting mixture was stirred at rt for an additional 1 h. After removal of the solvent under *vacuum*, the residue was diluted in Et_2O . The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (628.2 mg, 85%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 8.59 (s, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

Phenyl(styryl)iodonium triflate (64):^{136b}



To a solution of stryrylboronic acid (296 mg, 2 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL, 0.11 M) at 0 °C, boron trifluoride etherate (0.30 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 15 min followed by the addition of diacetoxyiodobenzene (773 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred at 0 °C for an additional 1 h. Then, a solution of aqueous sodium trifluoromethanesulfonate (8 mL, 1 M) was introduced, the resulting mixture was stirred at rt for 30 min. The crude product was extracted with CH_2Cl_2 (3 times), the organic layers were dried over MgSO_4 and then concentrated under *vacuum*. The residue was diluted in Et_2O with a few drops of CH_2Cl_2 . The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the product as a white solid (354 mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3) δ 8.03 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 5H).

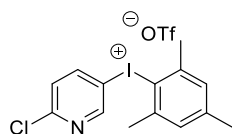
General procedure 10 for the preparation of heteroarylodonium triflate:⁶⁶



Into a sealed round bottom flask, iodoarene (1 equiv), CH_2Cl_2 (0.24 M) and trifluoromethanesulfonic acid (4 equiv) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 5 min. Then, *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 1.5 equiv) and the appropriate arene (1.1 equiv) were added. The reaction was heated at 60 °C for 30 min. After removal of the solvent under *vacuum*, the residue was diluted in Et_2O and stirred at 0 °C for 30 min. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to give the ditriflate protonated product.

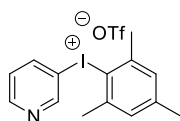
Deprotonation procedure: The protonated product was eluted through a column of basic Al_2O_3 ($\varnothing$ = 3.5 cm, cotton, sand (0.5 cm), basic Al_2O_3 (1.5 cm, 10 g), product dissolved in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8:1, 2 mL) and sand (0.5 cm) with 240 mL of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1, v/v). The resulting solution was concentrated under *vacuum* to afford the desired product as a solid or an oil (in the former case, Et_2O was added to precipitate out the product).

(6-Chloropyridin-3-yl)(mesityl)iodonium triflate (56):



Following the procedure 10, the mesityl (heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 2-chloro-4-iodopyridine (359 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485.4 mg, 2.25 mmol) and mesitylene (0.23 mL, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) as a brown solid (293 mg, 39%) with no deprotonation procedure in accordance with literature. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

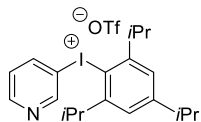
Mesityl(pyridin-3-yl)iodonium triflate (59):



Following the procedure 10, the mesityl(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 4-iodopyridine (308 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485

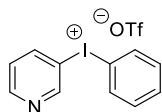
mg, 2.25 mmol) and mesitylene (0.23 mL, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) to afford the ditriflate product as a brown solid (529 mg, 57%) and the deprotonated product as a white solid (352 mg, 50%). **^1H NMR (protonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.58 – 8.48 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). **^1H NMR (deprotonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.79 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.34 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.4, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

Pyridin-3-yl(2,4,6-triisopropylphenyl)iodonium triflate (62):



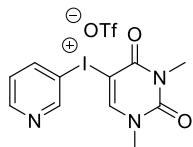
Following the procedure 10, the aryl(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 4-iodopyridine (308 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485 mg, 2.25 mmol) and 1,3,5-triisopropylbenzene (0.40 mL, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) to afford the ditriflate product as a white solid (514 mg, 48%) and the deprotonated product as a white solid (251 mg, 30%). **^1H NMR (protonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). **^1H NMR (deprotonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.30 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.4, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.44 (hept, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.02 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Phenyl(pyridin-3-yl)iodonium triflate (58):



Following the procedure 10, the phenyl(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 4-iodopyridine (308 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485 mg, 2.25 mmol) and benzene (0.14 mL, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) to afford the ditriflate product as a pale orange solid (553 mg, 63%) and the deprotonated product as a white solid (286 mg, 44%). **^1H NMR (protonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.97 – 8.86 (m, 2H), 8.29 (appd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (appt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (appt, $J = 7.6$ Hz, 2H). **^1H NMR (deprotonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.23 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.62 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H).

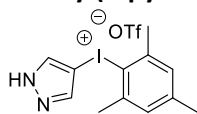
5-(1,3-Dimethyluracilyl)(3-pyridyl)iodonium triflate (61) :



Following the procedure 10, the di(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 4-iodopyridine (308 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485 mg, 2.25 mmol) and 1,3-dimethyluracil (231 mg, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) to afford the ditriflate product as a white solid (696 mg, 72%) and the deprotonated product as a white solid (275 mg, 37%). **^1H NMR (protonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.99 – 8.93 (m, 3H), 7.89 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). **^1H NMR (deprotonated)** (300 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),

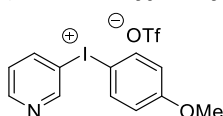
8.94 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.59 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

Mesityl(3-pyrazolyl)iodonium triflate (54):



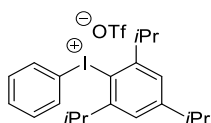
Following the procedure 10, the mesityl(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 4-iodo-1H-pyrazole (291 mg, 1.5 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol), *m*-chloroperbenzoic acid (485 mg, 2.25 mmol) and mesitylene (0.23 mL, 1.65 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) to afford the ditriflate product as a white solid (740 mg, quantitative) and the deprotonated product as a white solid (328 mg, 64%). $^1\text{H NMR}$ (deprotonated) (300 MHz, CD_3OD) δ (s, 2H), 7.19 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).

(4-Methoxyphenyl)(pyridin-3-yl)iodonium triflate (60):⁵⁸

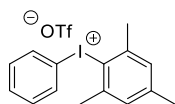


To a solution of iodopyridine (308 mg, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL, 0.24 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.53 mL, 6 mmol, 4 equiv) was added. The solution was stirred at rt for 10 min under argon atmosphere, then *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 566 mg, 2.63 mmol, 1.75 equiv) was added and stirred for an additional 1.5 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C, then H_2O (54 μL , 3 mmol, 2 equiv) and anisole (0.20 mL, 1.8 mmol, 1.2 equiv) were introduced. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After removal of the solvent, the residue was diluted with Et_2O and was stirred at 0 °C for another 30 min. The precipitate was filtered and washed with cold Et_2O to afford the protonated product ditriflate as a white solid (838 mg, 91%) and the deprotonated product as a white solid (606 mg, 88%). $^1\text{H NMR}$ (protonated) (300 MHz, CD_3OD) δ 9.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 8.89 (ddd, $J = 8.4, 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (appd, $J = 9.2$, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.11 (appd, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ (deprotonated) (300 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.57 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.15 (appd, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.06 (appd, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

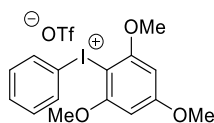
Phenyl(2,4,6-triisopropylphenyl)iodonium triflate (53):¹¹¹



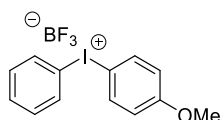
To a solution of iodobenzene (0.17 mL, 1.5 mmol) and *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.23 M), 1,3,5-triisopropylbenzene (0.40 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) was added and the solution was cooled to 0 °C. Then trifluoromethanesulfonic acid (0.23 mL, 2.55 mmol, 1.7 equiv) was added over 5 min and the solution was warmed up to rt for 2 h. After removal of the solvent, the product was crystallized in Et_2O in the freezer. The precipitate was filtered and washed with cold Et_2O to afford the desired product as a white solid (334 mg, 40%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (appd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55 (appt, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (appt, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 3.25 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.98 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H).

Mesityl(phenyl)iodonium triflate (65):^{137a}

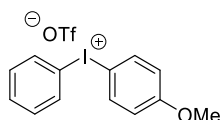
To a solution of (diacetoxy)iodobenzene (483 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) and mesitylene (0.23 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL, 0.5 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.15 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv) was added at 0 °C and was stirred for 2 h. After the solution was warmed up to rt, the solvent was removed under vacuum. The residue was diluted with Et_2O . The precipitate was filtered and washed with cold Et_2O to afford desired the product as a white solid (673 mg, 95%). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (appd, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (appt, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (appt, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

Phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium triflate (66):^{63b}

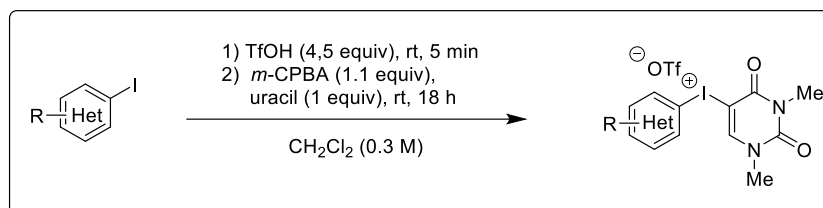
To a stirred solution of (diacetoxy)iodobenzene (483 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) and 1,3,5-trimethoxybenzene (278 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL, 0.3 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.20 mL, 2.25 mmol, 1.5 equiv) diluted in 3 mL of water was slowly added at 0 °C. The solution was then warmed up to rt and stirred for an additional 3 hours. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 times), the organic layers were dried over MgSO_4 and then concentrated under *vacuum*. Thereafter, the residue was diluted with Et_2O . The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (679 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (dd, J = 1.1, 8.4 Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.87 (s, 3H).

(4-Methoxyphenyl)(phenyl)iodonium tetrafluoroborate (68):^{63a}

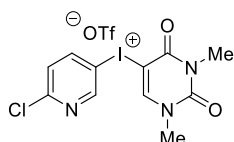
To a solution of anisole (0.16 mL, 1.5 mmol) in TFE (7.5 mL, 0.2 M), hydroxy(tosyloxy)iodobenzene (588.8 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 24 h. After removal of the solvent, Et_2O was added. The precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (505.8 mg, 70%). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.14 – 8.04 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

(4-Methoxyphenyl)(phenyl)iodonium triflate (69):

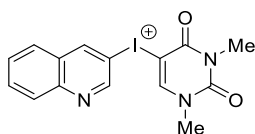
To a solution of (4-methoxyphenyl)(phenyl)iodonium tetrafluoroborate (505.8 mg, 1.05 mmol) in CH_2Cl_2 (6.5 mL, 0.2 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.15 μL , 1.1 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 20 min, then concentrated under *vacuum* and precipitated with Et_2O . The residue was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as a white solid (386.3 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.06 – 7.99 (m, 4H), 7.69 (ddd, J = 7.0, 4.0, 1.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

General procedure 11 uracyl(heteroaryl)iodonium triflate.^{136c}

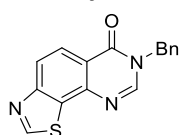
To a solution of iodoheteroarene (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.3 M), trifluoromethanesulfonic acid (0.4 mL, 4.5 mmol, 3 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 5 min. Then *m*-chloroperbenzoic acid (80% active oxidant, 356 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv) and 1,3-dimethyluracil (210.1 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) were introduced. The resulting mixture was stirred at rt for 18 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with Et₂O and the solution was stirred at rt for 10 min. The precipitate was filtered and washed with Et₂O to afford the desired product.

(6-Chloropyridin-3-yl)(1,3-dimethyl-uracil)iodonium triflate (57):

Following the procedure 11, the di(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 2-chloro-4-iodopyridine (360 mg) to afford the product as a white solid (118 mg, 15%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

(1,3-Dimethyl-uracyl)(quinolin-3-yl)iodonium triflate (55):

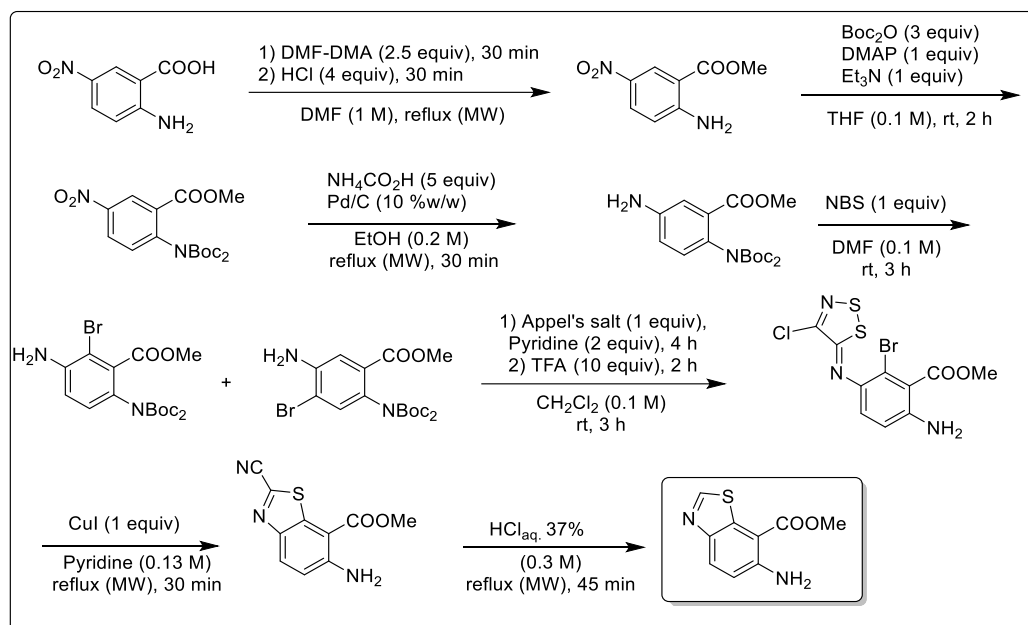
Following the procedure 11, the di(heteroaryl)iodonium triflate was prepared from 3-iodoquinoline (383 mg) as a white solid (377 mg, 46%). **m.p.**: 211.6 – 212.7 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3070, 1704, 1650, 1615, 1584, 1486, 1446, 1397, 1344, 1293, 1237, 1222, 1162, 1026, 934, 886.0, 761, 637, 621, 575, 517, 491, 479, 464, 414 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 9.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 – 8.30 (m, 3H), 8.12 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 160.2 (C), 157.0 (CH), 155.9 (CH), 151.8 (C), 148.9 (CH), 139.6 (CH), 139.1 (C), 133.1 (CH), 131.1 (CH), 130.7 (C), 122.0 (CH), 105.5 (C), 88.2 (C), 38.8 (CH₃), 30.0 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₁₅H₁₄IN₃O₂[M + H]⁺: 394.0053. Found: 394.0053.

Procedure for the synthesis of heterocycles**7-Benzylthiazolo[4,5-*h*]quinazolin-6(7*H*)-one (77):**

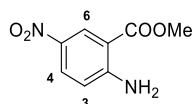
Following the procedure 11 (chapter 1), the thiazoloquinazolinone was prepared from 7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydrothiazolo[4,5-*h*]quinazoline-2-carbonitrile (300 mg, 0.94 mmol, 1 equiv) and aqueous

bromhydric acid 48% (3.1 mL, 0.3 M) as a pale-brown solid (138 mg, 50%). **m.p.**: 173 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3064, 1682, 1601, 1453, 1364, 1076, 1023, 852, 791, 722, 703, 418 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.26 (d, J = 9.9 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 160.8 (CH), 158.1 (C), 147.7 (CH), 144.5 (C), 135.5 (C), 129.2 (2 CH), 129.1 (C), 128.6 (CH), 128.2 (2 CH), 128.1 (C), 124.8 (CH), 122.7 (CH), 118.8 (C), 50.1 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 294.0701. Found: 294.0709.

Procedure for the synthesis of methyl 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate (**87**).¹⁴⁴

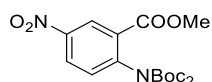


Methyl 2-amino-5-nitrobenzoate (**89**):



To a solution of 2-amino-5-nitrobenzoic acid (10 g, 54.9 mmol) in DMF (55 mL, 1 M), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (18.4 mL, 137 mmol, 2.5 equiv) was added. The solution was heated at reflux under open microwave irradiation at reflux for 30 min followed by the slowly addition an aqueous solution of HCl (2 M, 110 mL, 220 mmol, 4 equiv). The resulting solution was heated at reflux under open microwave irradiation for an additional 30 min. Then, the mixture was quenched with water. The precipitate was filtered, washed with water and then dried under *vacuum* to afford the desired product as a yellow solid (9.60 g, 96%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_6), 8.13 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H_4), 6.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_3), 6.53 (s, 2H, NH_2), 3.93 (s, 3H, CH_3).

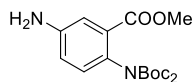
Methyl 2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-nitrobenzoate (**90**):



To a solution of methyl 2-amino-5-nitrobenzoate (10.3 g, 52.7 mmol) in THF (527 mL, 0.1 M), di-*tert*-butyl dicarbonate (34.5 g, 158 mmol, 3 equiv), 4-dimethylaminopyridine (6.43 g, 52.7 mmol, 1 equiv) and triethylamine (7.20 mL, 52.7 mmol, 1 equiv) were added. The solution was stirred at rt until completion of the reaction (monitoring by TLC, 2-3 h). After removal of the solvent, the residue was diluted with CH_2Cl_2 and DMAP was neutralized with HCl_{aq} 2 M (1.5 equiv). The organic layer was washed

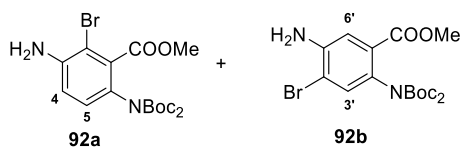
twice with water (200 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a yellow solid (21.0 g, quantitative). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_6), 8.37 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H_4), 7.40 (dd, $J = 8.7, 0.4$ Hz, 1H, H_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 1.37 (s, 18H, 6 CH_3).

Methyl 5-amino-2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (91):



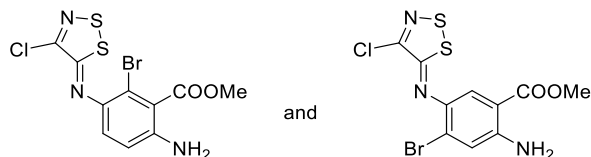
To a solution of methyl 2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-nitrobenzoate (20.9 g, 52.7 mmol) in MeOH (264 mL, 0.2 M), ammonium formate (16.6 g, 264 mmol, 3 equiv) and palladium on carbon (2.1 g, 10 %w/w) were added. The reaction was heated at reflux under open microwave irradiation for 30 min. After completion, the reaction mixture was filtered through Celite® with MeOH. After removal of the solvent under *vacuum*, the residue was diluted with CH_2Cl_2 and neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (to pH = 8-9). The resulting mixture was extracted twice with CH_2Cl_2 , the organic layers were dried over MgSO_4 and then concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a pale brown solid (15.0 g, 72%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_6), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_3), 6.78 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H, H_4), 3.83 (s, 5H, OCH_3), 1.37 (s, 18H, 6 CH_3).

Methyl 3-amino-2-bromo-6-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (92a, 92b):



To a solution of methyl 5-amino-2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (15.0 g, 41.0 mmol) in DMF (410 mL, 0.1 M) at rt, *N*-bromosuccinimide (7.30 g, 41.0 mmol, 1 equiv) was added portionwise. The solution was stirred until reaction completion (monitoring by TLC, 3-4 h). After removal of the solvent, the residue was diluted in CH_2Cl_2 , the organic layer was washed twice with water (200 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of products **92a** and **92b** as a brown solid (18.3 g, quantitative yield, 9:1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.24 (s, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_5), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_4), 4.33 (s, 2H, NH_2 compound **92a**), 4.28 (s, 2H, NH_2 compounds **92b**), 3.86 (s, 3H, OCH_3 , compound **92a**), 3.83 (s, 3H, OCH_3 , compound **92b**), 1.38 (s, 18H, 3 CH_3 compound **92a** and **92b**).

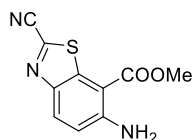
Methyl-6-amino-2-bromo-3-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (93a) and Methyl 2-amino-4-bromo-5-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (93b):



To a solution of methyl 3-amino-2-bromo-6-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (20.2 g, 45.3 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL, 0.3 M), Appel's salt (9.1 g, 49.2 mmol, 1 equiv) and pyridine (7.3 mL, 90.6 mmol, 2 equiv) were added. The reaction was stirred at rt until reaction completion (monitoring by TLC, 2-4 h) followed by the addition of trifluoroacetic acid (34.7 mL, 453 mmol, 10 equiv). The resulting solution was stirred at rt for an additional 2 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with CH_2Cl_2 , then neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (150 mL) and solid Na_2CO_3 (to pH 8-9). The organic layer was washed twice with water (150 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced

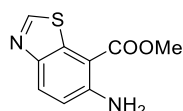
pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (PE/CH₂Cl₂, 20:80 to CH₂Cl₂/EtOAc, 50:50 v/v) to afford the desired product **93a** as a pale brown solid (10.5 g, 67 %) and the product **93b** (1.05 g, 7%) as a pale brown solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **93a** δ 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₄), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₅), 4.61 (s, 2H, NH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **93b** δ 7.89 (s, 1H, H₆), 7.09 (s, 1H, H₃), 5.83 (s, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

Methyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-7-carboxylate (**10**):



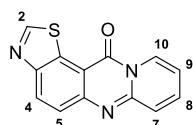
To a solution of methyl-6-amino-2-bromo-3-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (9.40 g, 24.4 mmol) in pyridine (100 ml, 0.3 M), copper iodide (I) (4.65 g, 24.4 mmol, 1 equiv) was added. The resulting solution was stirred for 30 minutes at reflux under microwave irradiation. After removal of the solvent, the residue was diluted in EtOAc and filtered through Celite®. The solution was washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 50:50, v/v) to afford the desired product as a pale brown solid (2.92 g, 51 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₄), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₅), 6.33 (s, 2H, NH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃).

Methyl 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate (**87**):



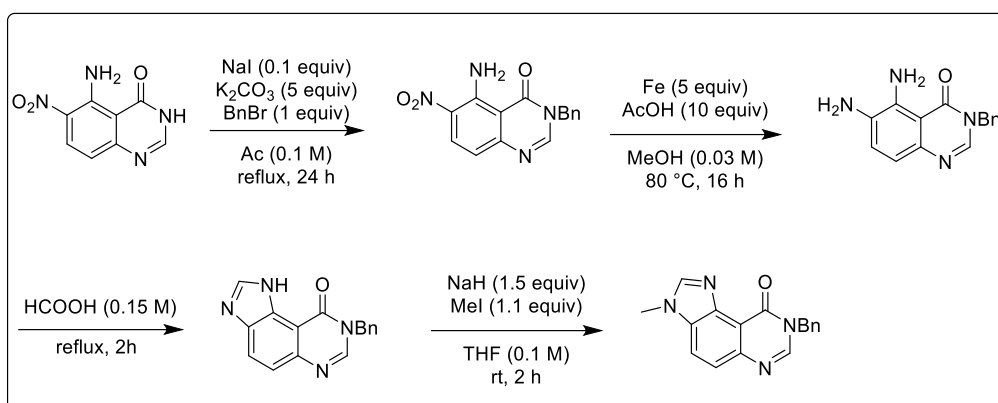
A solution of methyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-7-carboxylate (1.42 g, 6.08 mmol) in aqueous bromhydric acid 48% (20.3 mL, 0.3 M) was stirred at 90 °C under closed microwave irradiation for 45 min. The solvent was partially evaporated, then the residue was diluted in CH₂Cl₂, neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and solid Na₂CO₃ (until pH 8-9). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a white solid (938.7 mg, 74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 6.06 (s, 2H, NH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃).

12H-pyrido[2,1-b]thiazolo[5,4-f]quinazolin-12-one (**88**):^{129b}

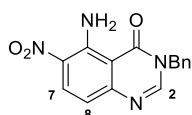


To a solution of methyl 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate (300 mg, 1.44 mmol) in eucalyptol (9 mL, 0.3 M), cesium carbonate (1 mg, 3.60 mmol, 2.5 equiv), Xantphos (33 mg, 4 mol%), palladium (II) acetate (10 mg, 3 mol%) and 2-bromopyridine (0.27 mL, 2.88 mmol, 2 equiv) were added under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 24 h. After removal of the solvent, the crude product was purified on silica gel by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 50:50, v/v) to afford the desired product as a pale brown solid (211 mg, 58%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H, H₂), 9.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₀), 8.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₄), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₅), 7.71 – 7.64 (m, 2H, H₇, H₈), 7.07 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H, H₉).

Procedure for the synthesis of 8-Benzyl-3-methyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one:¹⁵¹

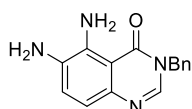


5-Amino-3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one (80):

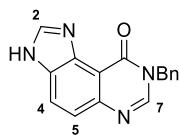


To a solution of 5-amino-6-nitroquinazolin-4(3H)-one (100 mg, 0.49 mmol) in AcOH (5 mL, 0.1 M), sodium iodide (7 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv), potassium carbonate (335 mg, 2.42 mmol, 5 equiv) and benzylbromide (57 μ L, 0.49 mmol, 1 equiv) were added. The resulting solution was heated at reflux for 24 h. Then, the residue was diluted in EtOAc, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (PE/ CH_2Cl_2 , 10:90 to 0:100, v/v) to afford the desired product as a yellow solid (84.5 mg, 58%). **m.p.**: 211 - 212 $^\circ\text{C}$. IR (neat) ν_{max} : 3141, 1653, 1567, 1253, 1227, 1146, 1049, 823, 733, 702, 695, 586, 512 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.7 (s, 1H, H, NH_2), 8.68 (s, 1H, NH_2), 8.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_8), 8.17 (s, 1H, H_2), 7.42 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_7), 5.16 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (C), 155.7 (C), 149.4 (CH), 148.8 (C), 134.9 (C), 132.8 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (C), 127.2 (CH), 114.1 (CH), 108.7 (C), 49.9 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 297.0988. Found: 297.0995.

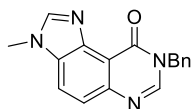
5,6-Diamino-3-benzylquinazolin-4(3H)-one (81):



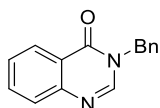
In a sealed round bottom flask, iron (238 mg, 4.22 mmol, 5 equiv) and acetic acid (0.48 mL, 8.43 mmol, 10 equiv) were added to a solution of 5-amino-3-benzyl-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **80** (250 mg, 0.84 mmol) in MeOH (12 mL, 0.07 M). The resulting mixture was heated overnight at 80 $^\circ\text{C}$, neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (to pH= 8) and filtered through Celite $^\circ$. After removal of the solvent, the residue was extracted with EtOAc (50 mL, 3 times), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by flash column chromatography (CH_2Cl_2 /EtOAc, 90:10 to 0:100, v/v) to afford the desired product as a yellow-orange solid which was used immediately in the next step (159 mg, 71%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H, H_2), 7.38 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_8), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_7), 5.11 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 163.6 (C), 143.5 (C), 142.8 (C), 138.3 (CH), 136.2 (C), 131.5 (C), 129.1 (2 CH), 128.2 (CH), 127.7 (2 CH), 123.1 (CH), 115.5 (CH), 107.9 (C), 49.1 (CH_2).

8-Benzyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one (82):

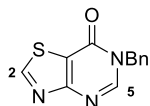
A solution of 5,6-diamino-3-benzylquinazolin-4(3H)-one **81** (159 mg, 0.60 mmol) in HCOOH (4.0 mL, 0.15 M) was stirred at reflux for 2 h. After removal of the solvent, the residue was diluted in EtOAc, neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ (to pH = 8), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (EtOAc/MeOH, 100:0 to 98:2, v/v) to afford the desired product as a white solid (149 mg, 90%). **m.p.**: 252 - 253 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1656, 1598, 1373, 1256, 826, 736, 697, 665, 569, 483, 408 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H, NH), 8.22 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, H, H₄, H₂), 8.19 (s, 1H, H₇), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.40 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.30 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (C), 145.8 (C), 145.2 (CH), 141.6 (C), 141.4 (CH), 135.6 (C), 129.9 (C), 129.3 (C CH), 128.6 (CH), 127.9 (2 CH), 127.4 (CH), 121.9 (CH), 108.2 (C), 49.6 (CH₂). **HRMS** (EI⁺) m/z , calculated for C₁₆H₁₃N₄O [M + H]⁺: 277.1089; Found: 277.1098.

8-Benzyl-3-methyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one (83):

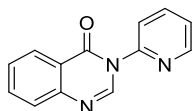
To a solution of 8-benzyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one **82** (149 mg, 0.54 mmol) in anhydrous THF (5 mL, 0.1 M), sodium hydride (60% in mineral oil, 33 mg, 0.83 mmol, 1.5 equiv) was added portionwise for 1 h at 0 °C under argon atmosphere. Then, iodomethane (37 μ L, 0.59 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The resulting solution was quenched with an aqueous solution of HCl (0.1 M), extracted with CH₂Cl₂. The aqueous solution was then neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ (to pH=8), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (CH₂Cl/MeOH, 100:0 to 90:10 as eluent) to afford the desired product as a white solid (156 mg, 99%). **m.p.**: 120 - 121 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3347, 3112, 2929, 1672, 1607, 1496, 1377, 1357, 1255, 1029, 841, 784, 732, 694, 674, 603, 534 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H, H₇), 8.11 (s, 1H, H₂), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 – 7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 5.30 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C), 146.0 (C), 145.4 (CH), 145.3 (CH), 140.6 (C), 136.2 (C), 133.2 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.3 (CH), 123.0 (CH), 116.2 (CH), 114.0 (C), 49.5 (CH₂), 31.5 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) m/z , calculated for C₁₇H₁₅N₄O [M + H]⁺: 291.1246; Found: 291.1241.

3-Benzylquinazolin-4(3H)-one (84):

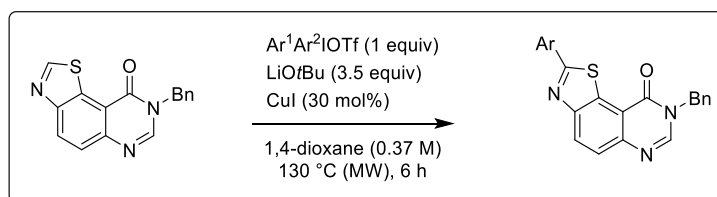
Following the procedure 1 (chapter 1), **84** was prepared from 5-nitroanthranilic acid (2.00 g, 14.5 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (4.84 mL, 36.5 mmol) and benzylamine (2.39 mL, 21.7 mmol) as a white solid (2.10 g, 61%). **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H, H₂), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.86 – 7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 – 7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.21 (s, 2H, CH₂).

6-Benzylthiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one (85):

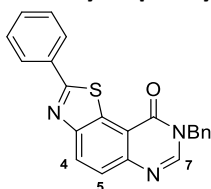
Following the procedure 1 (chapter 1), the thiazolopyrimidinone was prepared from methyl 4-amino-4,5-dihydrothiazole-5-carboxylate (1.50 g, 9.36 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (3.12 mL, 23.4 mmol) and benzylamine (1.53 mL, 14.0 mmol) to afford the desired product as a white solid (1.43 g, 63%). **m.p.**: 146 – 147 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3043, 1669, 1573, 1468, 1395, 1362, 1173, 1062, 772, 736, 694, 511 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H, H_2), 8.29 (s, 1H, H_5), 7.40 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.26 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C), 160.4 (C), 157.6 (C), 149.4 (CH), 135.2 (C), 129.3 (2 CH), 128.8 (CH), 128.4 (2 CH), 49.9 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 244.0545. Found: 244.0556.

3-(Pyridin-2-yl)quinazolin-4(3*H*)-one (86):¹⁴³

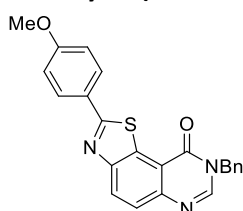
Into a sealed vial under argon atmosphere, quinazolin-4(3*H*)-one (292.3 g, 2.0 mmol), copper iodide (38.1 g, 0.02 mmol, 10 mol%) and cesium carbonate (276.4 g, 2.0 mmol, 1 equiv) were added in dry DMSO (4 mL, 0.5 M). Then 2-bromopyridine (0.39 mL, 4.0 mmol, 2 equiv) was introduced and the resulting mixture was stirred at 150 °C for 12 h. The solution was quenched with H_2O , extracted with EtOAc (4 times), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 90:10 as eluent) to afford the desired product as a white solid (369.6 g, 83%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 5.1$ Hz, H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 8.2, 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H).

General procedure 12 for the arylation of heterocycles

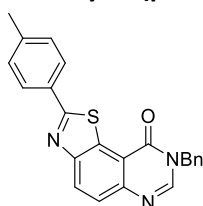
Under argon atmosphere into a sealed tube, a suspension of copper (I) iodide (20 mg, 0.10 mmol, 30 mol%), lithium *tert*-butoxyde (95 mg, 1.19 mmol, 3.5 equiv), diaryliodonium triflate (0.34 mmol, 1 equiv) and the corresponding *N*⁸-substitutedthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one or the heterocycle (0.34 mmol, 1 equiv.) in 1,4-dioxane (0.91 mL, 0.37 M) was heated under microwave irradiation at 130 °C for 6 h. Once the reaction was cooled at rt, the solvent was removed under *vacuum*. The residue was diluted with EtOAc, washed with an aqueous solution of NH_3 (5%) and twice with brine. The organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 30:70 as eluent) to afford the desired product.

8-Benzyl-2-phenylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (39):^{31a}

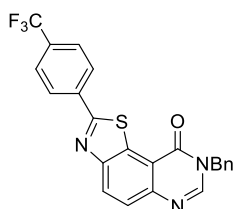
Following the procedure 12, **94** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and diphenyliodonium triflate (147 mg) as a yellow solid (73 mg, 58%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.27 (s, 1H, H₇), 8.24 – 8.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.58 – 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49 – 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.35 (s, 2H, CH₂).

8-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (97):^{31a}

Following the procedure 12, **97** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and di(4-methoxyphenyl)iodonium triflate (167 mg) as a yellow solid (67 mg, 58%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 8.25 (s, 1H, H₇), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.47 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.32 (s, 2H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃).

8-Benzyl-2-(*p*-tolyl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (95):^{31a}

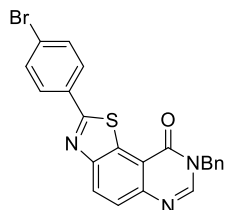
Following the procedure 12, the compound was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and bis-*p*-tolylidonium triflate (156 mg) as a yellow solid (58 mg, 44%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 8.22 (s, 1H, H₇), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.46 – 7.31 (m, 7H, H_{Ar}), 5.32 (s, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃).

8-Benzyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (96):

Following the procedure 12, **96** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium triflate (193 mg) as a yellow solid (75 mg, 50%). **m.p.** 243 – 244 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1662, 1601, 1584, 1454, 1323, 1162, 1152, 1131, 1104, 1068, 840, 828, 764, 727, 698, 602, 500 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, H₇), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 160.0 (C), 153.5 (C), 147.1 (C), 146.2 (CH), 136.8 (C), 135.4 (CH), 132.9 (C), 132.5 (C), 132.1 (C), 129.5 (CH), 129.3 (2 CH), 128.8 (CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (CH),

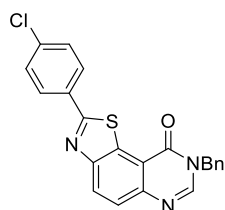
126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (C), 122.1 (C), 50.2 (CH₂). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₂₃H₁₅N₃OSF₃ [M + H]⁺: 438.0888. Found: 438.0897.

8-Benzyl-2-(4-bromophenyl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (98):



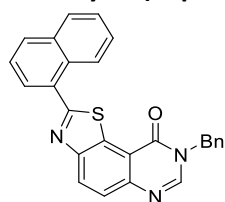
Following the procedure 12, **98** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and bis(4-bromophenyl)iodonium triflate (200 mg) as a yellow solid (41 mg, 27%). **m.p.** > 261°C. **IR** (neat) ν_{max} : 2981, 1661, 1586, 1453, 1338, 1153, 1067, 951, 825, 733, 697, 531 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.22 (s, 1H, H₇), 8.03 (appd, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.31 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) no result available, problem of solubility. **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₂₂H₁₅BrN₃OS [M + H]⁺: 448.0114. Found: 448.0116.

8-Benzyl-2-(4-chlorophenyl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (99):^{31a}

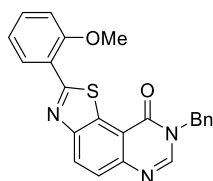


Following the procedure 12, **99** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and bis(4-chlorophenyl)iodonium triflate (170 mg) as a yellow solid (50 mg, 36%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.25 (s, 1H, H₇), 8.12 (appt d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.50 (appt d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.32 (s, 2H, CH₂).

8-Benzyl-2-(naphthalen-1-yl)thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (101):

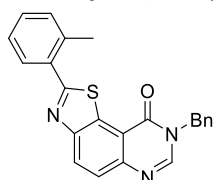


Following the procedure 12, **101** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg) and bis(naphthalen-1-yl)iodonium triflate (180 mg) as a pale-yellow solid (78 mg, 55%). **m.p.** 212 – 213 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3044, 1652, 1600, 1583, 1448, 1339, 1152, 1095, 1077, 832, 798, 767, 758, 727, 697, 641, 605, 500 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.27 (s, 1H, H₇), 8.07 – 8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.97 – 7.93 (m, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.68 – 7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.46 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.35 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C), 160.1 (C), 153.5 (C), 146.7 (C), 146.0 (CH), 135.5 (C), 134.2 (C), 132.2 (C), 131.4 (CH), 130.7 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2 CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 116.7 (C), 50.0 (CH₂). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₂₆H₁₈N₃OS [M + H]⁺: 420.1165. Found: 420.1175.

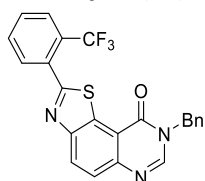
8-Benzyl-2-(2-methoxyphenyl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (103):

Following the procedure 12, **103** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and bis(2-methoxyphenyl)iodonium triflate (167 mg) as a pale-yellow solid (69.6 mg, 51%).

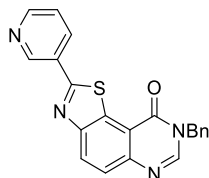
m.p. 212 – 213 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1669, 1581, 1494, 1446, 1342, 1254, 1159, 1115, 1017, 957, 8221, 749, 725, 696, 605, 521 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_4), 8.22 (s, 1H, H_7), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_5), 7.53 – 7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.19 – 7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 5.35 (s, 2H, CH_2), 4.13 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C), 160.2 (C), 157.6 (C), 151.7 (C), 146.3 (C), 145.8 (CH), 135.6 (C), 133.4 (C), 132.2 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (2 CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (2 CH), 125.6 (CH), 122.3 (C), 121.2 (CH), 116.7 (C), 111.7 (CH), 55.9 (C), 49.9 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}[\text{M} + \text{H}]^+$: 400.1114. Found: 400.1108.

8-Benzyl-2-(o-tolyl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (102):

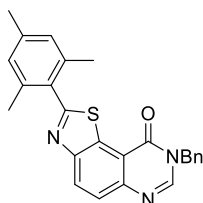
Following the procedure 12, **102** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and bis-*o*-tolylidonium triflate (156 mg) as a yellow solid (75 mg, 58%). **m.p.**: 163 – 164 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 2980, 2939, 1651, 1585, 1446, 1340, 1155, 948, 836, 757, 731, 697, 600, 515, 475 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_4), 8.23 (s, 1H, H_7), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_5), 7.43 – 7.28 (m, 8H, H_{Ar}), 5.30 (s, 2H, CH_2), 2.71 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9 (C), 160.0 (C), 153.1 (C), 146.6 (C), 145.9 (CH), 137.4 (C), 135.5 (C), 132.9 (C), 132.3 (C), 131.8 (CH), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (2 CH), 129.2 (CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 116.6 (C), 50.0 (CH_2), 21.8 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$: 384.1165. Found: 384.1174.

8-Benzyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (104):

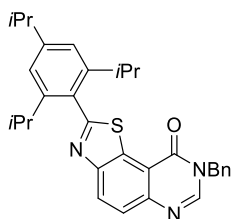
Following the procedure 12, **104** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium triflate (193 mg) as a yellow solid (63 mg, 42%). **m.p.**: 138 – 140 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3064, 3035, 1663, 1602, 1586, 1442, 1367, 1341, 1306, 1258, 1152, 1139, 1120, 1063, 1035, 950, 835, 773, 729, 701, 667, 639, 598, 561, 533 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_4), 8.26 (s, 1H, H_7), 7.79 – 7.64 (m, 2H, H_5 , H_{Ar}), 7.78 – 7.66 (m, 3H, H_{Ar}), 7.44 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.34 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (C), 160.0 (C), 152.7 (C), 147.0 (C), 146.2 (CH), 135.4 (C), 133.0 (C), 132.7 (C), 132.5 (CH), 131.9 (CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (2 CH), 129.3 (C), 128.7 (CH), 128.3 (2 CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 121.9 (C), 116.6 (C), 50.0 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$: 438.0882. Found: 438.0884.

8-Benzyl-2-(pyridin-3-yl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (109):²³

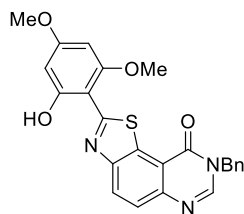
Following the procedure 12, **109** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and (mesityl)-3-pyridyliodonium triflate (161 mg) as a yellow solid (10 mg, 8%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H, H_{Ar}), 8.75 (s, 1H, H_{Ar}), 8.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₄, H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, H₇), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.52 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂).

8-Benzyl-2-mesityl-thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (107):

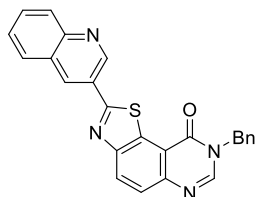
Following the procedure 12, **107** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and mesityl(3-pyrazolyl)iodonium triflate **54** (116.9 mg) as a yellow solid (87.1 mg, 69%). **m.p.**: 113 – 114 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 2916, 1659, 1585, 1450, 1339, 1150, 919, 834, 720, 696, 560, 509, 460, 414 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 8.31 (s, 1H, H₇), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.43 – 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 6.97 (s, 2H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (C), 160.0 (C), 152.9 (C), 146.3 (C), 146.0 (CH), 139.6 (C), 137.3 (2 C), 135.4 (C), 133.2 (C), 130.4 (C), 129.4 (CH), 129.2 (2 CH), 128.6 (CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (2 CH), 125.7 (CH), 116.7 (C), 50.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.3 (2 CH₃). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₂₅H₂₂N₃OS [M + H]⁺: 411.1400. Found: 411.1475.

8-Benzyl-2-(2,4,6-triisopropylphenyl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (110):

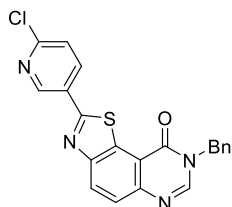
Following the procedure 12, **110** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and pyridin-3-yl(2,4,6-triisopropylphenyl)iodonium triflate (190.0 mg) a yellow solid (84 mg, 50%). **m.p.**: 188 – 189 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 2961, 2927, 2681, 1664, 1603, 1448, 1337, 1153, 1066, 993, 954, 875, 838, 812, 759, 723, 700, 640, 599, 561, 532, 498, 414 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 8.28 (s, 1H, H₇), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.44 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.12 (s, 2H), 5.33 (s, 2H, CH₂), 2.97 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.66 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (C), 160.0 (C), 152.7 (C), 151.0 (C), 148.1 (C), 146.5 (C), 146.0 (CH), 135.4 (C), 133.3 (C), 126.5 (CH), 129.2 (2 CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2 CH), 125.8 (CH), 121.1 (CH), 116.6 (C), 49.9 (CH₂), 34.6 (CH), 31.0 (2 CH), 24.4 (4 CH₃), 24.1 (2 CH₃). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calculated for C₃₁H₃₄N₃OS [M + H]⁺: 496.2408. Found: 496.2423.

8-Benzyl-2-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (113):

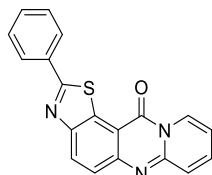
Following the procedure 12, **113** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium triflate (177 mg) as a yellow solid (53.0 mg, 35 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.28 (s, 1H, OH), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.17 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.47 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, H_{Ar}), 6.10 (s, 1H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃). HRMS (EI⁺) m/z , calculated for C₂₄H₂₀N₃O₄S[M + H]⁺: 446.1169. Found: 446.1165.

8-Benzyl-2-(quinolin-3-yl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (114):

Following the procedure 12, **114** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and (1,3-dimethyl-uracil)(quinolin-3-yl)iodonium triflate (184 mg) as a yellow solid (9 mg, 6 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H, H_{Ar}), 8.87 (s, 1H, H₇), 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.25 (s, 1H, H_{Ar}), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.79 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.32 (s, 2H, CH₂).

8-Benzyl-2-(6-chloropyridin-3-yl)thiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (106):^{31a}

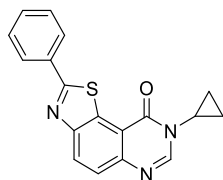
Following the procedure 12, **106** was prepared from 8-benzylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-one (100 mg) and (6-chloropyridin-3-yl)(1,3-dimethyl-uracil)iodonium triflate (179 mg) to afford the desired product as a yellow solid (6 mg, 3 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 – 8.38 (m, 2H, H_{Ar}), 8.27 (s, 1H, H₇), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.46 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, CH₂).

2-Phenyl-12H-pyrido[2,1-b]thiazolo[5,4-f]quinazolin-12-one (120):

Following the procedure 12, **120** was prepared from 12H-pyrido[2,1-b]thiazolo[5,4-f]quinazolin-12-one (100 mg), LiOtBu (111 mg), CuI (23 mg) and diphenyliodonium triflate (170 mg) as a yellow solid (22.8 mg, 22 %). m.p.: 246 – 247 °C. IR (neat) ν_{max} : 1686, 1639, 1557, 1521, 1474, 1441, 1359, 835, 764, 701, 687, 500 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m,

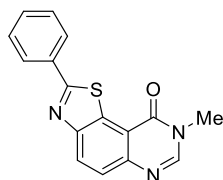
2H), 7.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 6.98 (ddd, $J = 7.6, 5.9, 1.9$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C), 157.6 (C), 151.8 (C), 147.6 (C), 147.22 (C), 134.41 (CH), 133.8 (C), 132.2 (C), 131.0 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (2 CH), 127.5 (2 CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (CH), 113.7 (CH), 110.6 (C). HRMS (EI⁺) m/z , calculated for C₁₉H₁₂N₃OS[M + H]⁺: 330.0701. Found: 330.0696.

8-Cyclopropyl-2-phenylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (117):^{31a}



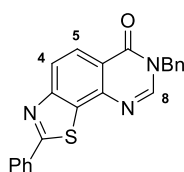
Following the procedure 12, **117** was prepared from 8-cyclopropylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (85 mg) and diphenylodonium triflate (146 mg) as a yellow solid (55.3 mg, 51%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₄), 8.24 (s, 1H, H₇), 8.19 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₅), 7.56 – 7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 3.43 – 3.33 (m, 1H, CH), 1.34 – 1.24 (m, 2H, CH₂), 1.09 – 0.99 (m, 2H, CH₂).

8-Methyl-2-phenylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (116):

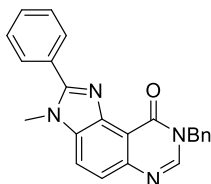


Following the procedure 12, **116** was prepared from 8-methylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one (100 mg), lithium *t*-butoxyde (129 mg), copper iodide (26 mg) and diphenylodonium triflate (198 mg) as a yellow solid (57 mg, 42%). m.p.: 195 – 196 °C. IR (neat) ν_{max} : 3051, 1661, 1587, 1443, 1346, 1164, 815, 840, 829, 763, 729, 688, 564, 532 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₄), 8.20 – 8.16 (m, 3H, H_{Ar}, H₇), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₅), 7.56 – 7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 3.73 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 160.4 (C), 153.5 (C), 146.9 (C), 146.3 (CH), 133.6 (C), 131.6 (C), 131.2 (CH), 129.3 (2 CH), 129.0 (CH), 127.7 (2 CH), 126.2 (CH), 116.4 (C), 34.3 (CH₃). HRMS (EI⁺) m/z , calculated for C₁₆H₁₂N₃OS [M + H]⁺: 294.0701. Found: 294.0701.

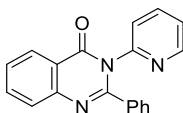
7-Benzyl-2-phenylthiazolo[4,5-*h*]quinazolin-6(7*H*)-one (118):



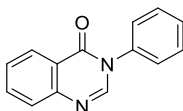
Following the procedure 12, **118** was prepared from 7-benzylthiazolo[4,5-*h*]quinazolin-6(7*H*)-one (100 mg), lithium *t*-butoxyde (95.3 mg), copper iodide (19.5 mg) and diphenylodonium triflate (146.3 mg) as a yellow solid (12.8 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H, H₈), 8.15 (ddd, $J = 12.6, 7.6, 5.5$ Hz, 3H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 5.26 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C), 160.9 (C), 158.4 (C), 147.6 (CH), 144.3 (C), 135.7 (C), 133.4 (C), 132.3 (C), 131.8 (CH), 129.4 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.6 (CH), 128.3 (2 CH), 127.9 (2 CH), 125.0 (CH), 122.5 (CH), 118.5 (C), 50.1 (CH₂).

8-Benzyl-3-methyl-2-phenyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one (119) :

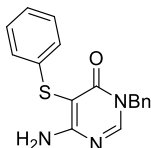
Following the procedure 12, **119** was prepared from 8-benzyl-3-methyl-3,8-dihydro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-one (100 mg), lithium *t*-butoxyde (97 mg), copper iodide (20 mg) and diphenylodonium triflate (148 mg) as a yellow solid (70 mg, 56%). **m.p.**: 251 – 252 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 2962, 1656, 1604, 1468, 1360, 1260, 1019, 797, 750, 703, 509 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H, H₇), 7.90 – 7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₅), 7.55 – 7.43 (m, 5H, H_{Ar}), 7.35 – 7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 5.29 (s, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, CH₃). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C), 155.9 (C), 146.2 (C), 145.3 (CH), 140.3 (C), 136.3 (C), 135.3 (C), 130.0 (2 CH), 129.9 (C), 129.0 (3 CH), 128.6 (3 CH), 128.2 (2 CH), 122.6 (CH), 116.3 (CH), 113.7 (C), 46.5 (CH₂), 32.1 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) m/z , calculated for C₂₃H₁₉N₄O [M + H]⁺: 367.1559. Found: 367.1563.

2-Phenyl-3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one (122):

Following the procedure 12, **123** was prepared from 3-(pyridin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one (100 mg), lithium *t*-butoxyde (125.5 mg), copper iodide (25.6 mg) and diphenylodonium triflate (192.7 mg) as a yellow solid (27 mg, %). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48–8.42 (m, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.71–7.75 (m, 1H), 7.52–7.56 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19–7.27 (m, 4H).

3-Phenylquinazolin-4(3H)-one (123):¹⁴³

Following the procedure 12, **123** was prepared from quinazolin-4(3H)-one (100 mg), lithium *t*-butoxyde (191.7 mg), copper iodide (39 mg), diphenylodonium triflate (883 mg, 3 equiv) as a yellow solid (109.6 mg, 73%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 – 8.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.42 (m, 6H).

6-amino-3-benzyl-5-(phenylthio)pyrimidin-4(3H)-one (124):

Following the procedure 12, the compound was prepared from 6-benzylthiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6H)-one (100 mg), LiOtBu (115 mg), CuI (24 mg) and diphenyliodonium triflate (177 mg) as a pale yellow solid (53.6 mg, 41%). **m.p.**: 151 – 152 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 3420, 3145, 1614, 1516, 1454, 1141, 780, 734, 684, 604, 591, 473, 405 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, H₂), 7.37 – 7.29 (m, 6H, H_{Ar}), 7.25 – 7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.14 – 7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 5.48 (s, 2H, NH₂), 5.07 (s, 2H, CH₂). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 164.6 (C), 161.2 (C), 151.3 (CH), 135.8 (C), 135.5 (C), 129.1 (3 CH), 128.4 (3 CH), 126.4 (3 CH), 125.8 (CH), 89.2 (C), 50.0 (CH₂). **HRMS** (EI⁺) m/z , calculated for C₁₇H₁₆N₃OS [M + H]⁺: 310.1014. Found: 310.1011.

References

- ¹³⁴ Caroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 127.
- ^{63c} Merrit, E. A.; Carneiro, V. M. T., Jr; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.
- ^{65b} Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synt. Catal.* **2007**, *349*, 2610.
- ^{133a} Gu, Y.; Chang, D.; Leng, X.; Gu, Y.; Shen, Q. *Organometallics* **2015**, *34*, 3065.
- ^{133b} Liu, F.; Yang, H.; Hu, X.; Jiang, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6408.
- ^{133c} Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1591.
- ¹³⁵ Lin, D. W.; Masuda, T.; Biskup, M. B.; Nelson, J. D.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1013.
- ^{65a} Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602.
- ^{136a} Laudadio, G.; Gemoets, H. P. L.; Hessel, V.; Noël, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11735.
- ⁶⁷ Roh, K. R.; Kim, J. Y.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.* **1998**, 1095.
- ^{136b} Rajkiewicz, A. A.; Kalek, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1906.
- ⁶⁶ Bielawski, M.; Malgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *Open Chem.* **2014**, *3*, 19.
- ⁵⁸ Pauton, M.; Aubert, C.; Bluet, G.; Florence Gruss-Leleu, F.; Roy, S.; Perrio, C. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 900.
- ¹¹¹ Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- ^{137a} Koseki, D.; Aoto, E.; Shoji, T.; Watanabe, K.; In, Y.; Kita, Y.; Dohi, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1281.
- ^{63b} Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775.
- ^{136a} Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; and Matthew J. Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3772.
- ¹⁴⁴ Hédou, D.; Harari, M.; Godeau, J.; Dubouilh-Benard, C.; Fruit, C.; Besson T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4088.
- ^{129b} Campos, J. F.; Pacheco-Benichou, A.; Fruit, C.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Synthesis* **2020**, *52*, A.
- ¹⁵¹ Pacheco-Benichou, A.; Ivendengani, E.; Kostakis, I. K.; Besson, T.; Fruit, C. *Catalysts* **2021**, *11*, 28.
- ¹⁴³ Sarkar, W.; Mishra, A.; Bhowmik, A.; Deb, I. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 819.
- ^{31a} Harari, M.; Couly, F.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282

Chapitre 3 : Etude de la synthèse de 8-(arylamino)thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitriles et de 7-alkylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one

I. Introduction

Depuis une vingtaine d'année, le laboratoire étudie la synthèse de composés biologiquement actifs qui possèdent la capacité d'inhiber des protéines kinases impliquées dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la trisomie 21 (Syndrome de Down) ou bien des cancers comme la leucémie myéloïde chronique. Ces composés sont principalement des molécules hétérocycliques à trois cycles, dont les structures sont représentées sur la figure 17.

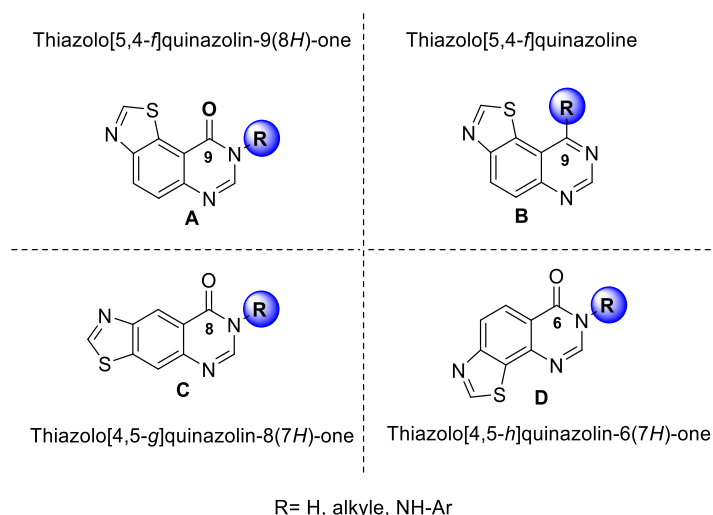


Figure 17

Deux familles de composés sont à différencier : les thiazoloquinazolinones **A**, **C** et **D** possédant une fonction carbonyle et généralement un groupement alkyle sur l'atome d'azote adjacent, et les thiazoloquinazolines **B** portant un groupement *N*-aryle en position C9. Ces molécules se distinguent également par la forme de leur structure. La géométrie des noyaux **A**, **B** et **D** est dite « angulaire » ou « en V », tandis que celle du noyau **C** est appelée « linéaire ».

Les nombreuses études de fonctionnalisation réalisées par le laboratoire ont principalement ciblé les noyaux **A** et **B** de forme angulaire. Elles ont conduit à la synthèse des deux molécules hit du laboratoire, possédant une excellente affinité pour la kinase DYRK1A. L'EHT1610, une thiazolo[5,4-*f*]quinazoline et le FC162, une thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one possèdent un pouvoir inhibiteur de la kinase DYRK1A de l'ordre du nanomolaire (Figure 18).

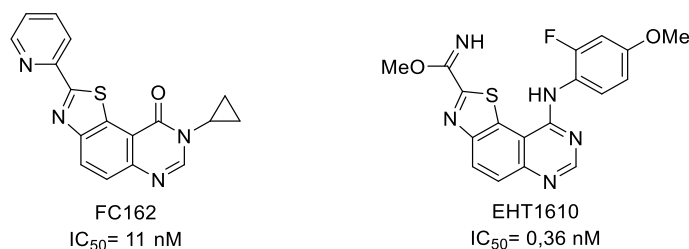


Figure 18

La thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **C** linéaire a fait également l'objet de plusieurs études qui ont mené à la synthèse d'un analogue de l'Albaconazole, représenté sur la figure 19. Le nouveau composé **126** dérivé de **C** s'est révélé actif sur des modèles murins porteur de *candidoses*, mais également sur des champignons et des moisissures.¹⁵²

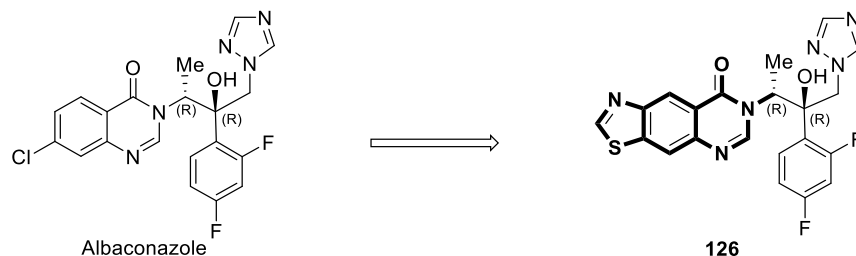


Figure 19

Afin d'enrichir les travaux sur la structure thiazoloquinazoline, il a été entrepris d'étudier des voies de synthèse efficaces et, si possible, régiosélectives des isomères thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **C** fonctionnalisé en position *N*7 et thiazolo[4,5-*g*]quinazoline **D**. La synthèse des isomères **C'** et **D'**, qui se distinguent par la position des atomes de soufre et d'azote du cycle thiazole, sont également à mettre en œuvre. Ces 4 structures proposées n'ont jusqu'à présent jamais été décrite dans la bibliographie (Figure 20).

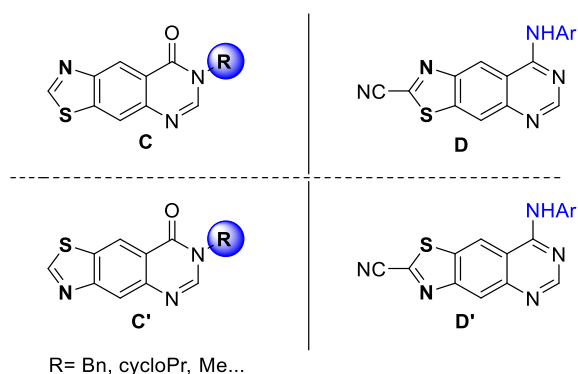


Figure 20

La synthèse de composés de structures **C** et **D** pourraient nous permettre d'accéder aux isomères linéaires inédits des deux composés de références EHT1610 et FC162 (Figure 21).

¹⁵² Guillon, R.; Pagniez, F.; Picot, C.; Hédou, D.; Tonnerre, A.; Chosson, E.; Duflos, M.; Besson, Logé, C.; Le Pape, P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 288.

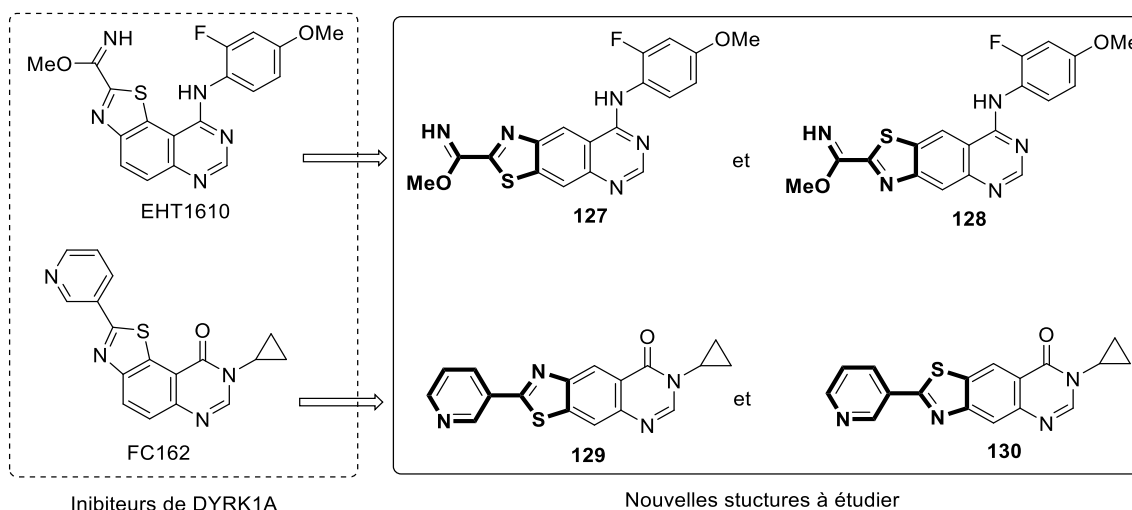


Figure 21

Ces nouveaux composés permettront une étude de la relation Structure/Activité et plus précisément de l'impact de la géométrie des noyaux ainsi que la position des atomes de soufre et d'azote, sur l'activité biologique de tels hétérocycles.

En 2016, les travaux réalisés en collaboration avec le Pr Knapp ont conduit à la formation d'un co-cristal EHT1610/DYRK2. Son analyse RX a révélé plusieurs points d'ancrage de l'inhibiteur dans la poche catalytique de la kinase. Le co-cristal EHT1610/DYRK1A n'ayant pu être formé, un docking prédictif réalisé par le Pr Bonnet a permis de suggérer de fortes liaisons hydrogènes de la fonction imidate dans la région charnière de la kinase. La forme en V de la structure de l'EHT1610 explique en partie son affinité pour DYRK1A. (Figure 22).^{153, 32a}

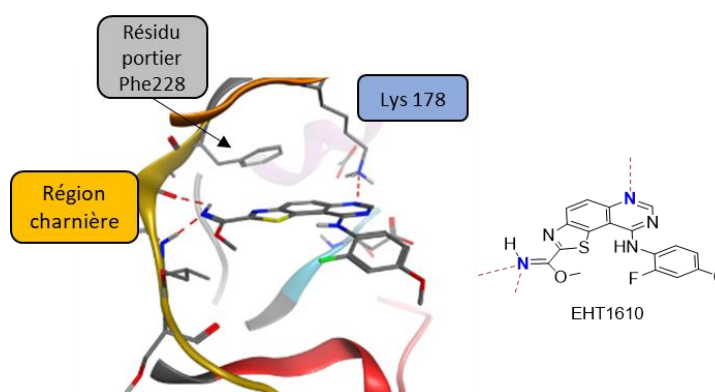


Figure 22

¹⁵³ Chaikuad, A.; Diharce, J.; Schröder, M.; Foucourt, A.; Leblond, B.; Casagrande, A.-S.; Desire L.; Bonnet, L.; Knapp, S.; Besson, T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10315.

Concernant le composé FC162, un docking prédictif a également été réalisé par le Pr Bonnet. Bien que l'inhibiteur de la kinase ne se positionne pas comme l'EHT1610, cette étude illustre l'intérêt d'une structure en forme de V (Figure 23).^{32a}

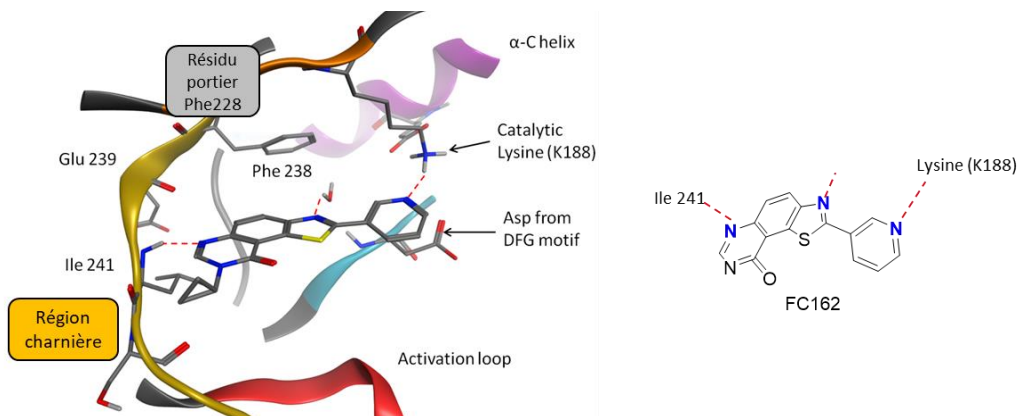


Figure 23

Il a donc été envisagé de confirmer l'intérêt de la forme des inhibiteurs et de visualiser leur points d'ancrage sur les composés de la famille des EHT ainsi que celle des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones en entreprenant la synthèse des régioisomères **127**, **128**, **129** et **130** représentés sur la figure 21 ci-dessus.

II. Etude bibliographique

Deux stratégies ont été envisagées pour accéder aux thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones linéaires **C** (Schéma 115). Elles ont été inspirées des travaux concernant la synthèse des thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones **A**.

La voie 1 repose sur la formation de la structure quinazolinone **132**, avant celle du motif thiazole, en exploitant la chimie du sel d'Appel. La synthèse de la thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **C** sans groupement sur la position *N*7 a déjà été reportée par notre groupe. Ces travaux seront présentés lors de l'étude bibliographique qui suit.

La stratégie de la voie 2 consiste à synthétiser en premier un benzothiazole plurifonctionnel **133** ou **134**, permettant ensuite la synthèse d'une pyrimidinone fusionnée par condensation. Les précurseurs **133** et **134** ont également fait l'objet d'études par le laboratoire. Cependant, la synthèse des thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones **131** fonctionnalisées en position *N*7 *via* le méthyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate cyané (**134**) ou non (**133**) en position C2 n'a jamais été décrite.

^{32a} Couly, F.; Harari, M.; Dubouilh-Benard, C.; Bailly, L.; Petit, E.; Diharce, J.; Bonnet, P.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2018**, 23, 2181.

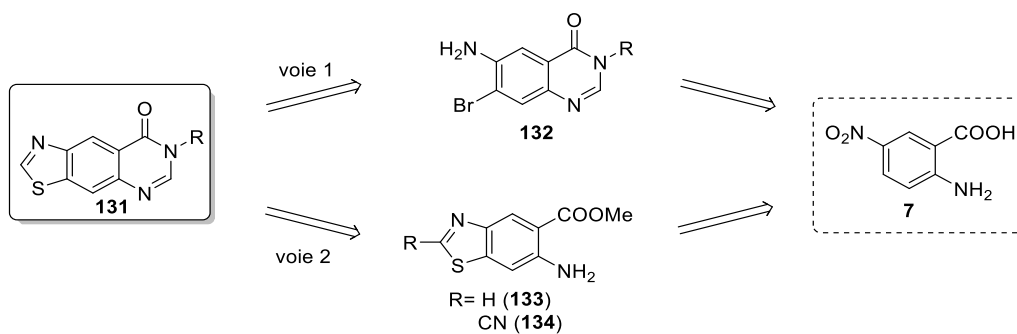


Schéma 115

A. Travaux antérieurs du laboratoire

1. Synthèse de la thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one et de la thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one

La synthèse de benzo[*d*]thiazoles a été développée par Besson et Rees en 1998, par cyclisation d'*N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. La régiosélectivité de cette cyclisation est contrôlée par un brome positionné en *ortho* de l'imino-1,2,3-dithiazole et médiée par du cuivre, en présence de pyridine (schéma 116).¹⁸

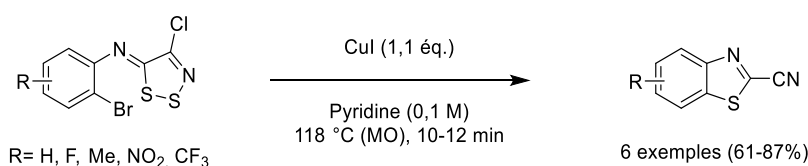


Schéma 116

Il a été suggéré que le mécanisme d'électrocyclisation et de fragmentation était favorisé par la présence de la liaison C-Br et la coordination du cuivre à l'atome de brome (Schéma 117).¹⁷

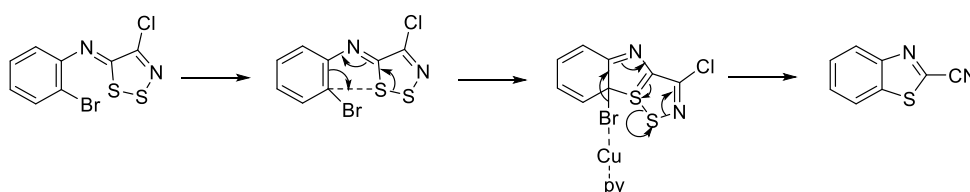


Schéma 117

Cette procédure est depuis appliquée à la synthèse de dérivés de benzothiazoles, de thiazolopyridines ou de thiazoloquinazolinones étudiés par notre laboratoire, notamment pour les composés **135** et **137** développés en 2013 où la présence d'un atome de brome en *ortho* de l'amine a favorisé l'accès à ces régioisomères (Schéma 118).¹⁵⁴

¹⁸ Besson, T.; Dozias, M.-J.; Guillard, J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3925.

¹⁷ (a) Besson, T.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1659. (b) Bénétteau, V.; Besson, T.; Rees, C. W. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2275.

¹⁵⁴ Hédou, D.; Guillon, R.; Lecoite, C.; Logé, C.; Chosson, E.; Besson, T. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3182.

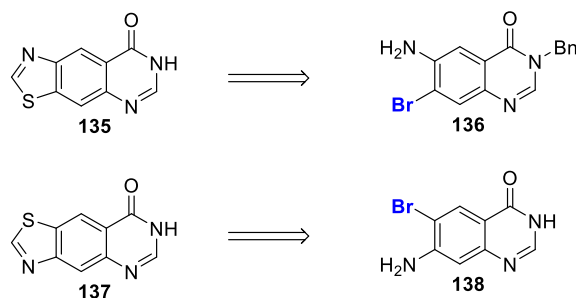


Schéma 118

Cependant, à partir de la 6-aminoquinazolin-4(3H)-one **16a**, la bromation avec le *N*-bromosuccinimide est régiosélective en position C5. La 6-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-one **136** ne peut pas être obtenue à partir de la quinazolinone **16a** en présence d'une source de brome (Schéma 119).

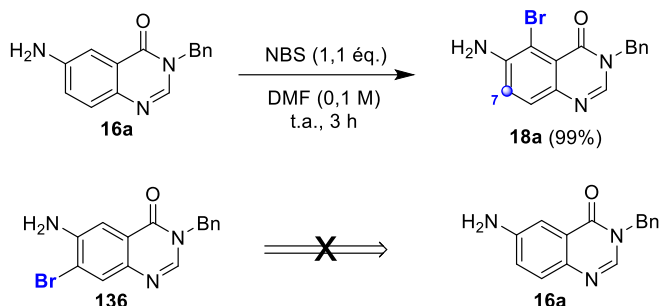


Schéma 119

Afin d'obtenir un atome de brome en position C7, le laboratoire a développé la synthèse de la thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7H)-one **135** à partir de l'acide 4-bromoanthranilique **140** (Schéma 120). La 7-bromoquinazolin-4(3H)-one **142** a été obtenue par traitement du réactif **140** avec du DMF-DMA, suivi de l'attaque du formaldéhyde sur l'amidine et de la cyclisation sous irradiation micro-ondes. La nitration de l'intermédiaire **142** avec de l'acide nitrique a conduit à la 7-bromo-6-nitroquinazolin-4(3H)-one **143**. Afin de favoriser la condensation de l'amine avec le sel d'Appel, l'azote en position N3 de la quinazolinone **143** a été protégé par un groupement benzyle.²⁴ Le groupe nitro a ensuite été réduit par du fer en milieu acide dans l'éthanol. La condensation de l'amine avec le sel d'Appel puis le clivage du groupe benzyle par du trichlorure d'aluminium a permis d'obtenir l'intermédiaire **145**. Le cycle thiazole a été formé par cyclisation du *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole, médiée par le cuivre dans la pyridine. L'hydrolyse et la décarboxylation de la fonction carbonitrile du composé **147** ont été réalisées dans l'acide bromhydrique chauffé à 115 °C pendant 30 minutes.

²⁴ Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4455.

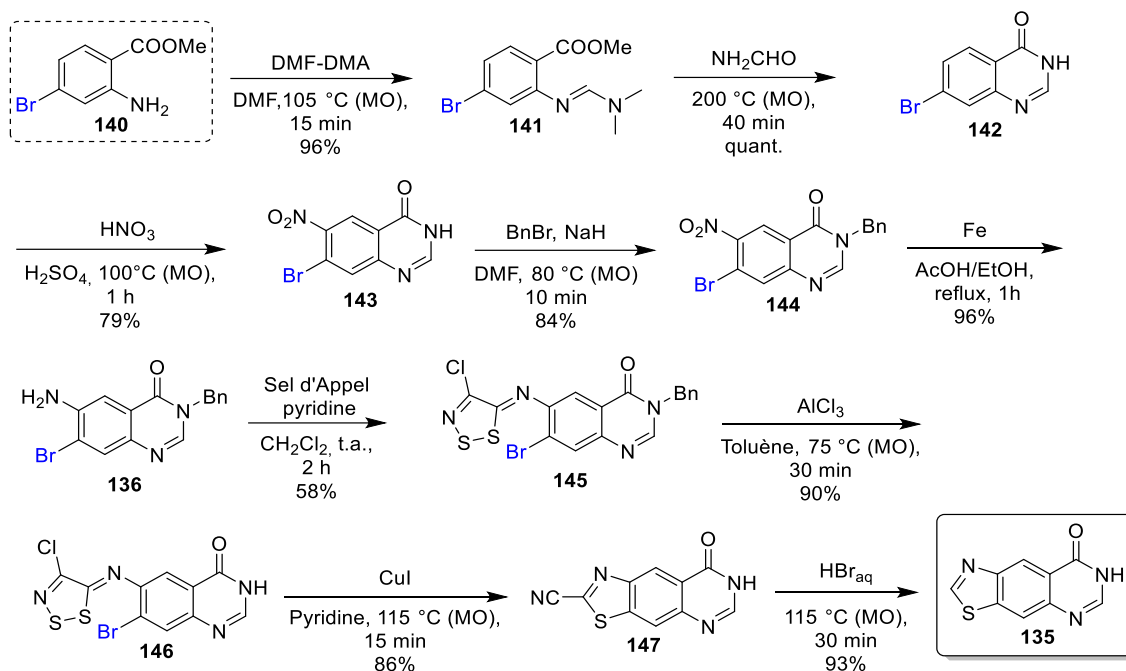


Schéma 120

Après 10 étapes, cette séquence réactionnelle a permis d'isoler la thiazolo[4,5-g]quinazolin-8(7H)-one **135** avec un bon rendement global de 26%.

Le régioisomère **137** a été synthétisé à partir de l'acide 4-nitroanthranilique **70**. Une séquence monotope en présence de DMF-DMA a permis d'obtenir un intermédiaire amidino-ester. L'hydrolyse de l'amidine par de l'acide chlorhydrique a conduit à l'ester 4-nitroanthranilique **149** (Schéma 121).

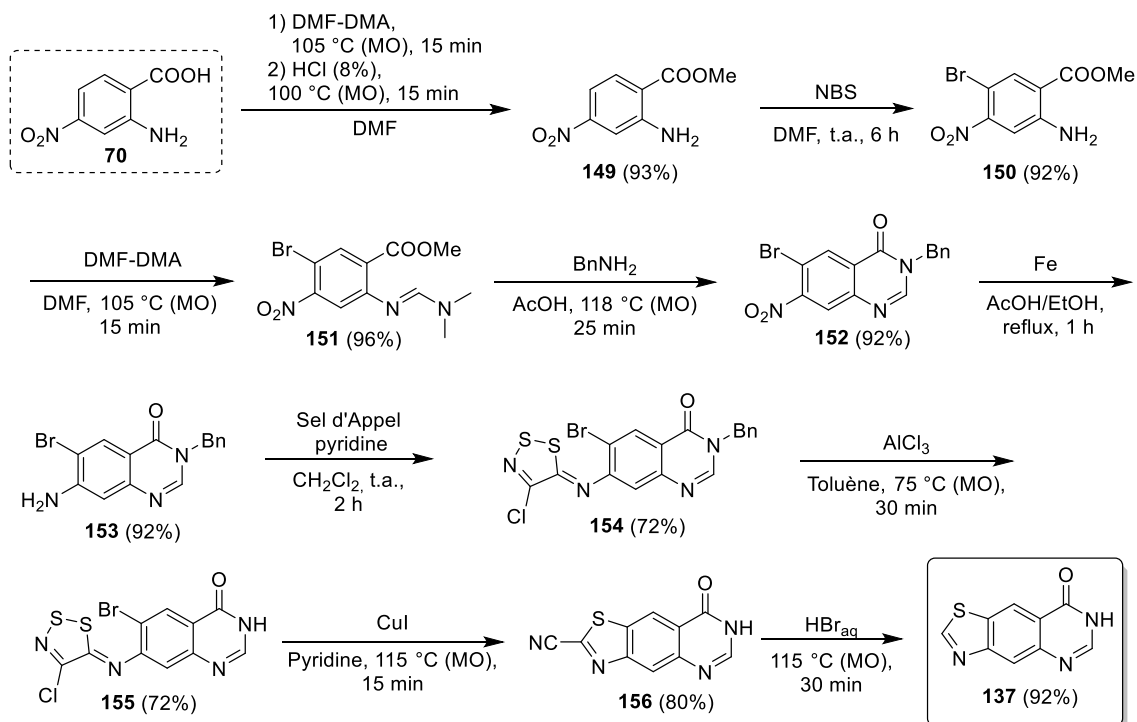


Schéma 121

L'introduction d'un atome de brome en employant le *N*-bromosuccinimide a permis de former uniquement le méthyl 2-amino-5-bromo-4-nitrobenzoate **150**. La 3-benzyl-6-bromo-7-nitroquinazolin-4(3*H*)-one **152** a été synthétisée par attaque de la benzylamine sur l'intermédiaire amidino-ester **151**, suivie d'une cyclisation. Puis la fonction nitro a été réduite en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon. Le produit **154** a été isolé après la condensation de la fonction amine avec le sel d'Appel, suivi du clivage du groupe benzyle par du trichlorure d'aluminium. La cyclisation du *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole **154** médié par du cuivre a mené à la formation du produit **155**. La thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **156** a été isolé après l'hydrolyse suivie de la décarboxylation de la fonction nitrile dans de l'acide bromhydrique chauffé à 115 °C. Le rendement global de cette procédure en 8 étapes est de 27%.

2. Synthèse du méthyl-5-aminobenzo[*d*]thiazole-6-carboxylate et du méthyl-6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate

Le benzothiazole polyfonctionnel **134** est le précurseur des composés étudiés. Il a déjà été synthétisé *via* le méthyl 3-amino-4-bromo-6-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate **92b**. Cet intermédiaire est issu de la bromation du précurseur **91** non régiosélective (cf chapitre 2, Schéma 101). Un mélange de produits **92a** et **92b** est obtenu avec un ratio de 90:10 où le produit **92a** est majoritaire. La condensation sur le sel d'Appel et la déprotection de la fonction amine avec de l'acide trifluoroacétique ont été réalisées à partir du mélange des produits **92a** et **92b**. Les régioisomères **93** ont été séparés par colonne sur gel de silice. La cyclisation de l'arylimino-1,2,3-dithiazole **93b** en présence de cuivre a conduit au produit **134**. A partir de l'acide 5-nitroanthranilique, le méthyl-5-aminobenzo[*d*]thiazole-6-carboxylate **134** a été obtenu avec un rendement global de 5% en 6 étapes (Schéma 122).

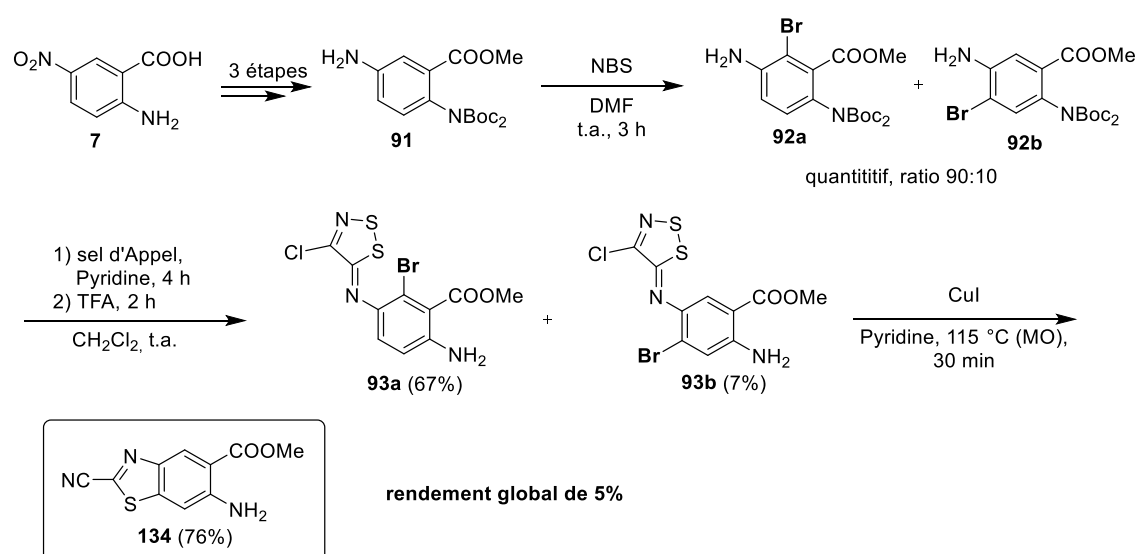


Schéma 122

En 2014, une méthode a été développée par le laboratoire à partir du dérivé bromé **140** afin de contourner le problème de régiosélectivité lors de l'étape de la bromation. La fonction amine a tout d'abord été protégée par un groupe trifluoroacétyle **157**. La nitration par du nitrate de potassium dans de l'acide sulfurique a conduit à un mélange d'isomères où le produit **158b** est majoritaire. La réduction en présence de fer dans un mélange d'acide acétique et de méthanol a été suivie de la condensation de l'amine libre avec le sel d'Appel. Après la cyclisation de l'intermédiaire **160** et la déprotection avec de l'acide *p*-toluènesulfonique, le produit **133** a été isolé avec un rendement global de 31% en six étapes. (Schéma 123).¹⁵⁵

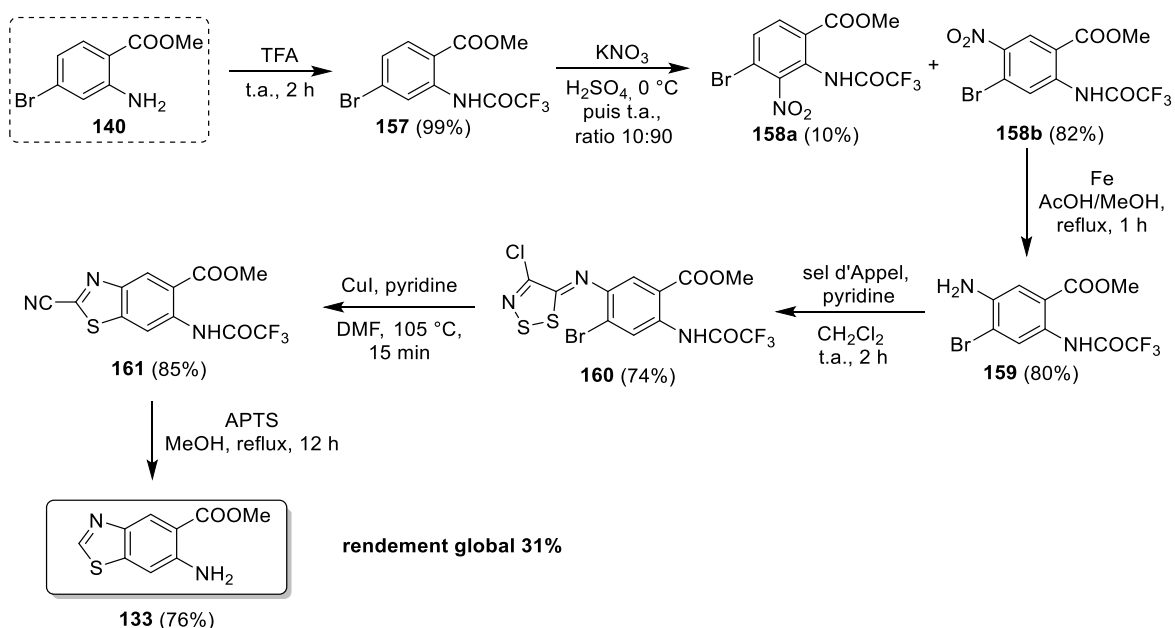


Schéma 123

En 2015, la synthèse de l'isomère méthyl-6-aminobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **167** a été décrite par notre groupe. A partir de l'acide 4-nitroanthranilique **70**, l'ester a été formé par une réaction monotope en employant du DMF-DMA, suivie de l'hydrolyse de l'amidine avec de l'acide chlorhydrique sous irradiation micro-ondes. La fonction amine a ensuite été protégée sous forme de carbamate. Après la réduction du groupe nitro de l'intermédiaire **162** par du formiate d'ammonium et catalysée au palladium sur charbon, la réaction avec le *N*-bromosuccinimide a permis d'obtenir le produit **164**. La condensation de l'amine libre avec le sel d'Appel, suivie de la déprotection par de l'acide trifluoroacétique a mené au produit **166**. La dernière étape de cyclisation médiée par de l'iodure de cuivre a conduit au produit **167** avec un bon rendement de 98% (Schéma 124).¹⁴⁴

¹⁵⁵ Hédou, D.; Deau, E.; Harari, M.; Sanselme, M.; Fruit, C.; Besson, T. *Tetrahedron* **2014**, 70, 5549.

¹⁴⁴ Hédou, D.; Harari, M.; Godeau, J.; Dubouilh-Benard, C.; Fruit, C.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4088.

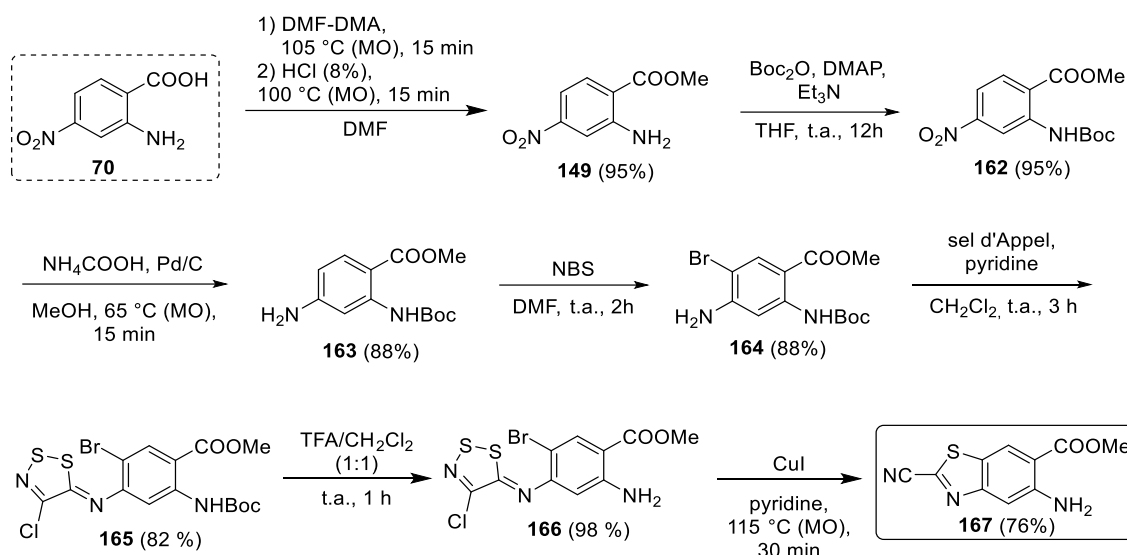


Schéma 124

Le méthyl 5-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-6-carboxylate **167** a été synthétisé en sept étapes avec un très bon rendement global de 44%.

Afin de réduire le nombre d'étapes et d'augmenter le rendement global, il a été envisagé d'explorer une nouvelle voie de synthèse pour la formation des thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones substituées en position C2 par un groupe carbonitrile. Les différentes procédures décrites précédemment ont un nombre d'étapes important, et parfois de rendements globaux faibles. De plus, certaines étapes ne sont pas régiosélectives, ce qui entraîne des purifications plus complexes et une baisse du rendement. Afin de pallier ces difficultés, une nouvelle stratégie a été étudiée, sans les étapes de nitration et de bromation. Ainsi, la synthèse du 2-cyanobenzothiazole peut être envisagée par cyclisation d'un arylcyanothioformamide. Ces nouveaux intermédiaires sont accessibles à partir de *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. Les rétrosynthèses imaginées pour l'obtention des noyaux **C** et **D** nécessitent de former les précurseurs **168** et **170** (Schéma 125).

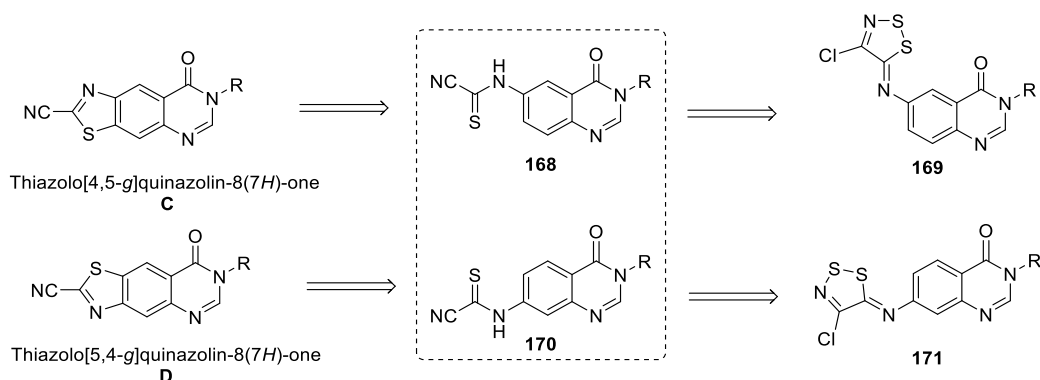


Schéma 125

B. Synthèse des *N*-arylcyanothioformamides

Les premiers dérivés de cyanothioformanilides ont été décrits par les groupes de Reissert et de Dieckermann et Kammerer au début du 20^e siècle.¹⁵⁶ A partir d'une fonction isothiocyanate, ils peuvent être obtenus par traitement au cyanure de potassium ou d'acide cyanhydrique. Les mêmes méthodes ont été décrites en 2016 par Abbas et son groupe pour une étude des propriétés antitumorales de dérivés d'imidazolidiniminothione.¹⁵⁷ Les produits ont été obtenus *via* des *N*-arylcyanothioformamides, à partir d'arylisothiocyanates eux-mêmes traités par une solution de cyanure de potassium (Schéma 126).

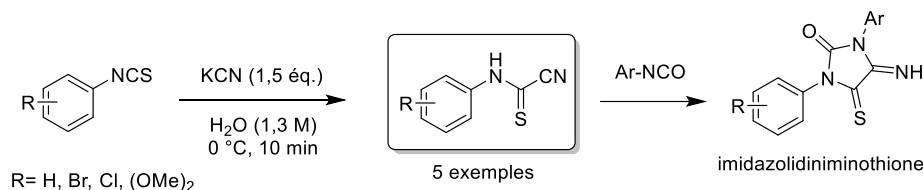


Schéma 126

Plusieurs groupes se sont intéressés à leurs voies de synthèse et leurs applications.¹⁵⁸ En 1985, Rolf Appel a exploré les possibilités de transformation de dérivés de *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles en *N*-arylcyanothioformamides. En employant de l'hydroxyde de sodium aqueux, plusieurs exemples ont été reportés sans préciser les rendements (Schéma 127).¹³

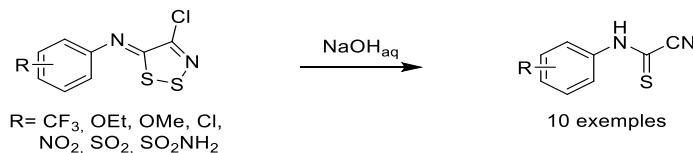


Schéma 127

Par la suite, plusieurs méthodes ont été reportées à partir de *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles, obtenus par condensation d'une amine aromatique avec le sel d'Appel.

En 1992, le groupe de Lee a développé une méthode monotope en deux étapes. Dans la première étape, le *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole est converti en sel par bullage d'acide chlorhydrique gazeux. Le sel a ensuite été réduit par du cyanoborohydrure de sodium (Schéma 128).¹⁵⁹

¹⁵⁶ (a) Reissert, A.; Brüggemann, K. *Chem. Ber.* **1904**, 57, 981. (b) Dieckermann, W.; Kammerer, H. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 2977.

¹⁵⁷ Moussa, Z.; El-Sharief, M. A. M. S.; Abbas, S. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 122, 419.

¹⁵⁸ (a) Papadopoulos, E. P. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3858. (b) Moussa, Z.; Judeh, Z. M. A.; El-Sharief, M. A. M. S.; El-Sharief, A. M. S. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 764.

¹³ Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1632.

¹⁵⁹ Lee, H.; Kim, K. *Bull Korean Chem. Soc.* **1992**, 13, 107.

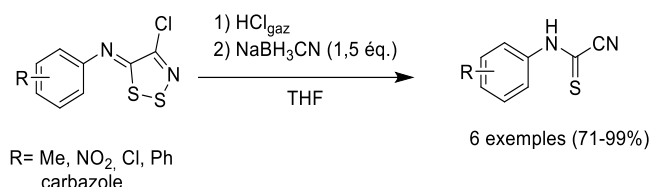


Schéma 128

En étudiant la réactivité des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles, le groupe de Rees a décrit la synthèse d'arylcyanothioformamides par traitement d'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) en léger excès, dans le dichlorométhane (Schéma 129).^{17a}

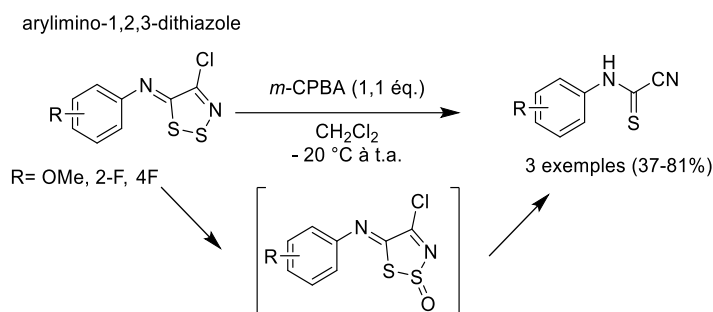


Schéma 129

Plus tard, une méthode a été mise au point par Besson et Rees avec 2 équivalents de triphénylphosphine, dans du dichlorométhane non-anhydre. Plusieurs exemples ont été décrits, avec de bons rendements.¹⁶⁰ En 2000, dans le cadre d'une étude de relations structure-activité, le groupe de Besson a appliqué cette procédure à la Dapsone (un anti-léprotique) après la condensation des deux fonctions amines avec le sel d'Appel (Schéma 130).¹⁶¹

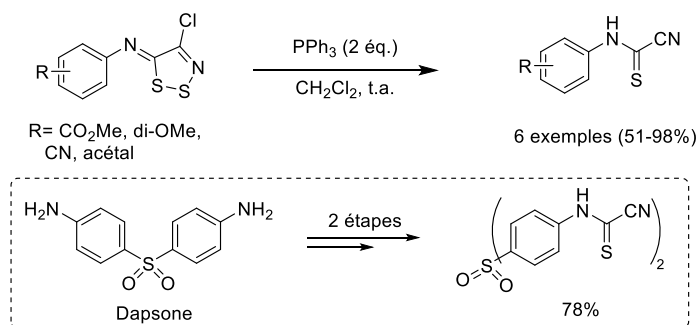


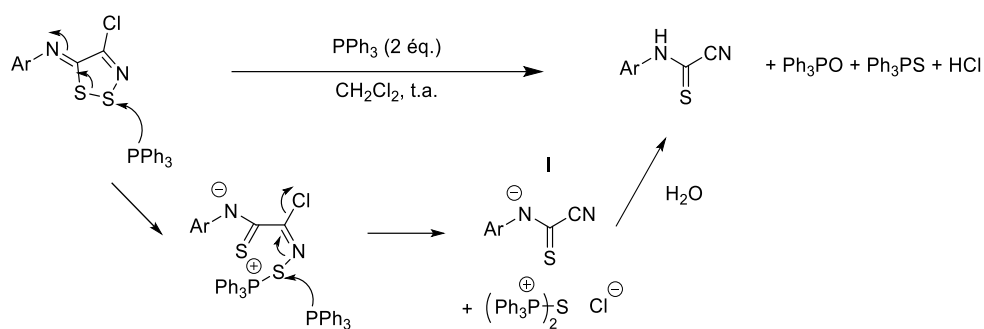
Schéma 130

Le mécanisme proposé est décrit sur le schéma 131. Un premier équivalent de triphénylphosphine (PPh_3) attaque le soufre en position 2 et ouvre le cycle. Une seconde attaque de PPh_3 sur ce même atome de soufre mène à un intermédiaire anionique I. Un traitement aqueux permet d'obtenir le produit en relarguant de l'oxyde et du sulfure de triphénylphosphine.¹⁶²

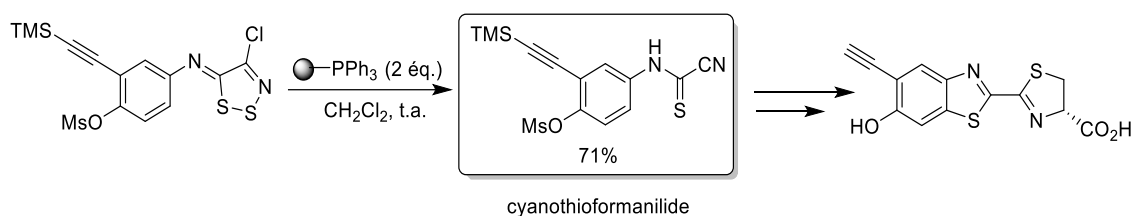
¹⁶⁰ Cottenceau, G.; Besson, T.; Gautier, V. C.; Rees, C. W.; Pons, A.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 529.

¹⁶¹ Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 563.

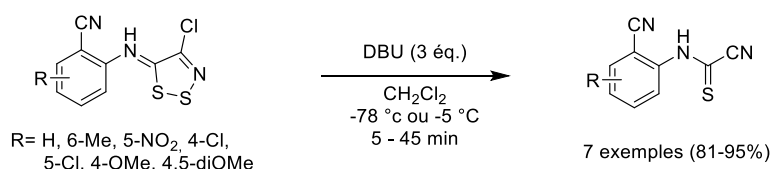
¹⁶² Besson, T.; Emayan, K.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2097.



En 2016, le groupe de Prescher a développé la synthèse d'un analogue de la Luciférine *via* un dérivé de cyanothioformanilide. Elle a appliqué la méthode précédemment décrite par Besson et Rees avec succès en employant de la triphénylphosphine supportée sur une résine, afin de faciliter la purification du produit (Schéma 132).¹⁶³



Le groupe de Koutentis a décrit en 2009 une procédure qui emploie le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) et conduit à des *N*-arylcyanothioformamides, avec des substituants aux propriétés électroniques variées (Schéma 133).¹⁶⁴



Le mécanisme proposé suggère une attaque sur l'atome de soufre 2 par un premier équivalent de DBU qui mène à l'ouverture du cycle 1,2,3-dithiazole. Un deuxième équivalent de DBU capture une molécule d'acide chlorhydrique pour mener à l'intermédiaire **172**. Une deuxième attaque de S2 par le troisième équivalent de base permet le clivage de la liaison S-S et fournit un proton pour conduire au produit **173** (Schéma 134).

¹⁶³ Steinhardt, R. C.; O'Neill, J. M.; Rathbun, C. M.; McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Prescher, J. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3671.

¹⁶⁴ Michaelidou, S. S.; Koutentis, P. A. *Synthesis* **2009**, 4167.

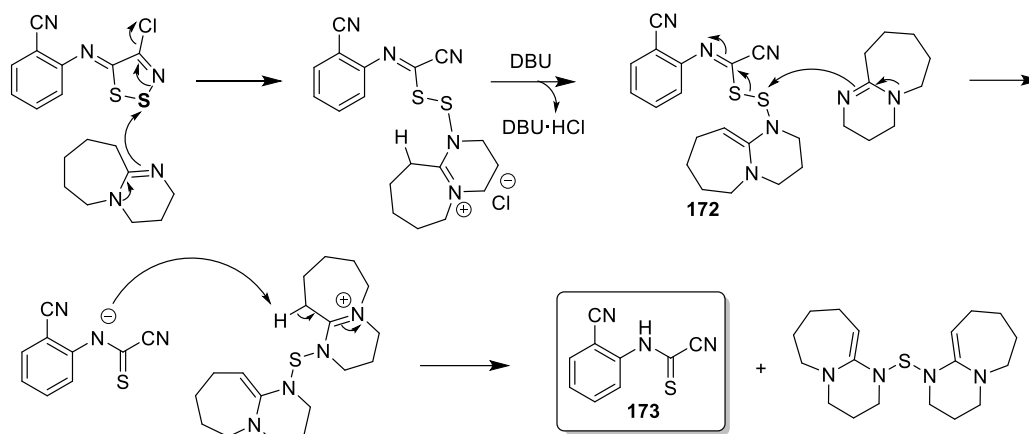


Schéma 134

Ce protocole a par la suite été repris par le groupe de Prescher pour la synthèse de la Luciférine avec un très bon rendement de 97% (schéma 135).³⁵

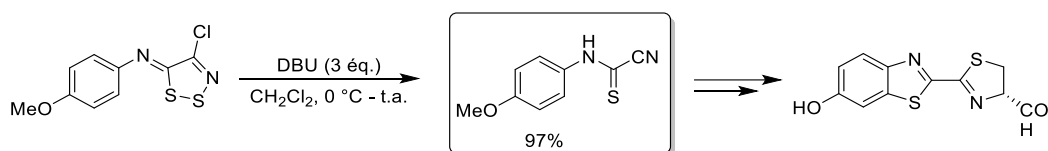


Schéma 135

Lors de la montée en échelle, ces auteurs ont rencontré des difficultés de purification de l'intermédiaire *N*-arylcyanothioformamide. Plusieurs colonnes sur gel de silice ont été nécessaires pour éliminer le DBU. Afin de pallier le problème, une méthode monotopie a été développée à partir de la 4-méthoxyaniline pour accéder au dérivé cyanothioformanilide. Dans une première étape, l'arylimino-1,2,3-dithiazole obtenu avec du sel d'Appel, a été traité par le thiosulfate de sodium dilué dans de l'eau pour conduire à l'arylcyanothioformamide avec un rendement de 86% (Schéma 136).¹⁶⁵

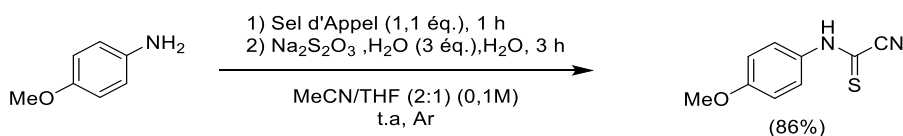


Schéma 136

C. Synthèse intramoléculaire pallado-catalysée de benzothiazoles substitués par C-H activation

Il existe peu d'exemples dans la bibliographie décrivant la synthèse de benzo[*d*]thiazoles *via* une cyclisation intramoléculaire d'une fonction thioamide.¹⁶⁶ Ces méthodes sont toujours catalysées par du palladium et en présence d'un oxydant.

³⁵ McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Steinhardt, R. C.; Prescher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7604.

¹⁶⁵ McCutcheon D. C.; Portfield W. B.; Prescher, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2117.

¹⁶⁶ Borpatra, P. J.; Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3445.

En 2008, Doi et Inamoto ont proposé la cyclisation de dérivés de thiobenzanilides avec différentes sources de palladium en fonction des substrats. La méthode a permis de former des benzothiazoles avec des substituants aux propriétés électroniques variées sur la partie benzénique. Les auteurs ont suggéré que le cuivre (I) associé au bromure de tétrabutylammonium (TBAB) favoriseraient l'oxydation du palladium (0) en palladium (II), sans proposer de cycle catalytique (Schéma 137).¹⁶⁷

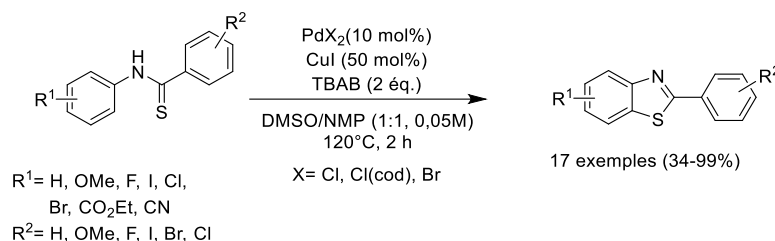


Schéma 137

Par la suite, ce même groupe a étudié de nouveau la cyclisation des thiobenzanilides en modifiant le système catalytique précédemment développé. L'iodure de cuivre employé comme oxydant a été remplacé par du dioxygène en présence de fluorure de césium. Dans ces conditions, la réaction a été efficace dans la NMP avec du chlorure de palladium (II). Des benzothiazoles substitués mais également des thiazolopyridines ont été synthétisés avec de bons rendements (Schéma 138).¹⁶⁸

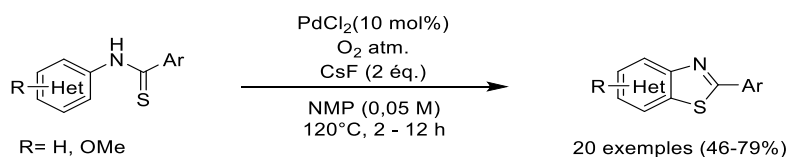


Schéma 138

Ces travaux l'ont conduit à proposer le mécanisme qui suit : la coordination du palladium (II) sur l'atome de soufre conduit au complexe **I**, la formation du pallada-cycle à six chaînons **II** suivi de l'élimination réductrice mène au produit cyclisé **III** (Schéma 139).

¹⁶⁷ Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5147.

¹⁶⁸ Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Kawasaki, J.; Hiroya, K.; Doi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2643.

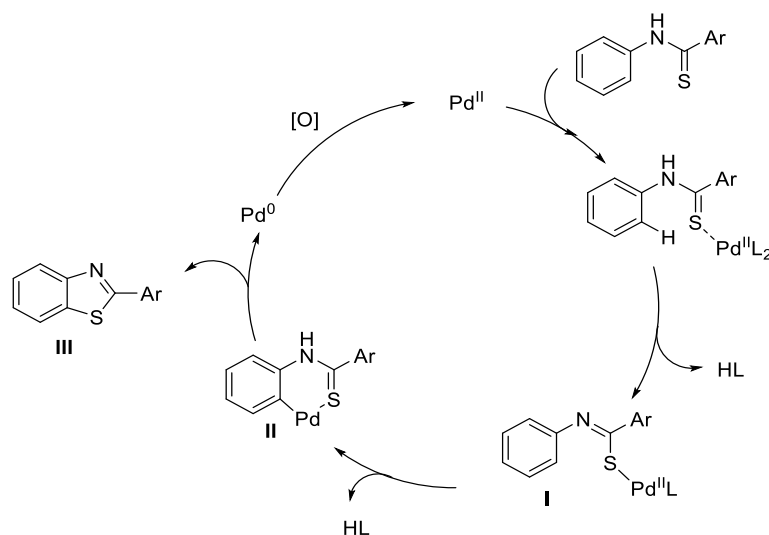


Schéma 139

Deux hypothèses sont émises sur la formation du pallada-cycle II. Il pourrait être formé *via* une métallation-déprotonation concertée (CMD), assistée par la base (CsF), ou bien par métathèse d'une liaison sigma, un processus également concerté (Figure 24).

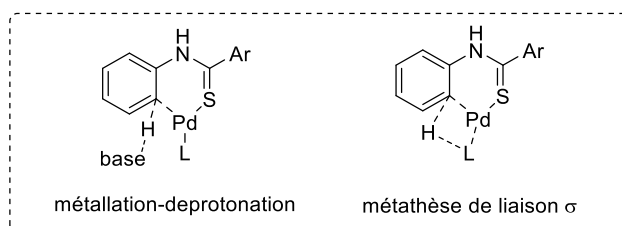


Figure 24

En 2012, Kondo et Inamoto ont adapté ces méthodes dans l'eau. La cyclisation a été réalisée avec du Pd₂(dba)₃, une phosphine comme ligand et le carbonate de rubidium. La présence du dioxygène a favorisé cette réaction, ainsi que l'emploi d'un tensio-actif comme le Triton X-100. De nombreux benzothiazoles substitués sur le cycle benzène ainsi que des thiazolopyridines ont été décrits, avec de bons rendements (Schéma 140).¹⁶⁹

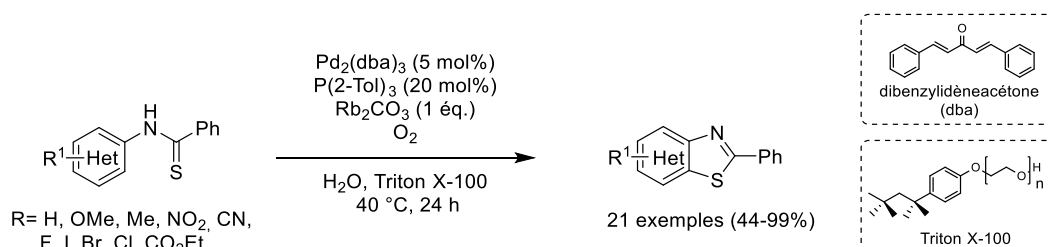


Schéma 140

Le groupe de Prescher en 2012 a adapté la méthode développée par Doi et Inamoto pour la synthèse d'un précurseur de la luciférine. La cyclisation a été réalisée avec du chlorure de palladium, de l'iodure

¹⁶⁹ Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kondo, Y. *Synlett* **2012**, 23, 1678.

de cuivre et du TBAB dans un mélange de solvant DMSO/DMF. Le 6-méthoxybenzo[d]thiazole-2-carbonitrile a été synthétisé avec un bon rendement de 87% (Schéma 141).

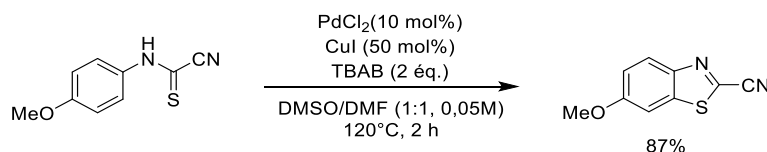


Schéma 141

III. Mise au point de la méthode

La synthèse d'un *N*-arylcyanothioformamide a été mise au point à partir de la 6-amino-3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one sur la base de la bibliographie présentée. Une étude de la cyclisation par catalyse au palladium pour former un benzothiazole substitué, ou fusionné à une pyrimidine, a été ensuite réalisée.

A. Synthèse du (3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide

La réaction monotope décrite par le groupe de Prescher a d'abord été testée à partir de la 6-amino-3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one **17a**. L'intermédiaire *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole a été obtenu par condensation de l'amine avec le sel d'Appel, dans un mélange MeCN/THF, à température ambiante et sous atmosphère inerte pendant 2 heures (argon). Une solution aqueuse de thiosulfate de sodium a ensuite été ajoutée. Après 5 heures de réaction, 45% de produit **174** a été isolée et 7% de réactif **17** a été récupéré (Schéma 142).

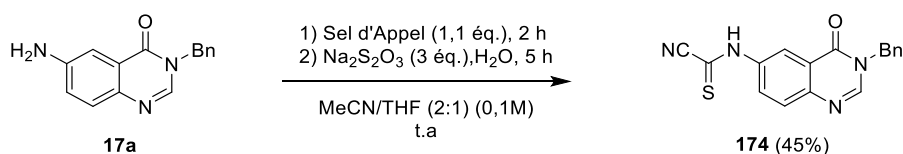


Schéma 142

A la suite de ce premier résultat, une synthèse en deux étapes a été explorée, à partir de la quinazolinone **17a**. Le *N*-arylimino-1,2,3-dithiazole **175** a été obtenu en 20 minutes avec un bon rendement de 86% (Schéma 143).²⁴

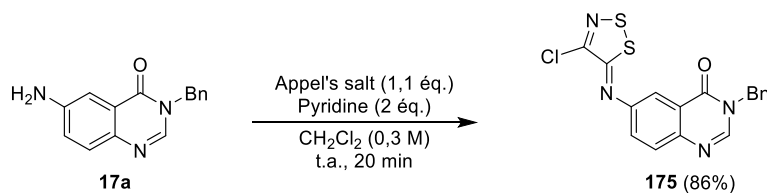


Schéma 143

Différentes conditions ont ensuite été étudiées pour former la fonction cyanothioformamide à partir du *N*-arylimino-1,2,3-dithazole **175**. Les résultats sont regroupés dans le tableau 18.

Entrée	Réactif (x éq.)	T	Temps (min)	Rdt (%)
1	DBU (3 éq.)	-5 °C	90	76% ^a
2	DBU (3 éq.)	t.a.	90	86% ^a
3	DBU (3 éq.)	t.a.	20	84% ^a
4	PPh ₃ (2 éq.)	t.a.	180	88% ^b
5	PPh ₃ supportée (2 éq.)	t.a.	120	29% ^a

^a rendement isolé, ^b + 4% de PPh₃O, déterminé par RMN ¹H.

Tableau 18

La méthode décrite par le groupe de Koutentis a d'abord été envisagée. Le dérivé 1,2,3-dithiazole a été traité avec le DBU, sous atmosphère inerte, à -5 °C durant 90 minutes (entrée 1). Après purification sur gel de silice, une seule fraction est isolée où deux produits sont observés sur le spectre RMN ¹H. Une analyse par spectrométrie de masse a confirmé la présence d'un seul produit, avec la masse du produit attendu. Les arylcyanothioformamides sont souvent décrits sous deux formes tautomères.¹⁷⁰ L'attaque nucléophile de la base a bien conduit à l'arylcyanthioformamide avec un rendement de 76%, où le produit est sous sa forme thioformamide **174** en majorité et sous sa forme tautomère **174'** en minorité, avec un ratio de 90:10 (Figure 25).

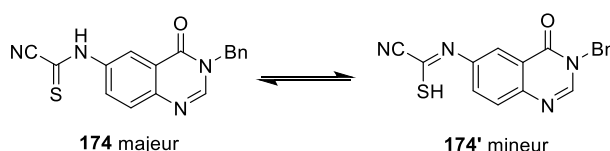


Figure 25

Par la suite, une optimisation du temps et de la température de la réaction a permis d'atteindre un rendement de 84% pour le produit **174**, en 20 minutes et à température ambiante (entrées 2 et 3). La méthode décrite par Rees et Besson avec la triphénylphosphine a été testée. Le produit a bien été obtenu, accompagné de 4% d'oxyde de triphénylphosphine qui n'a pu être séparé du produit formé, malgré plusieurs tentatives de purification (entrée 4). Un dernier essai avec de la triphénylphosphine supportée sur résine a permis d'isoler 29% de produit et seulement 14% de réactif a été retrouvé lors de cette réaction (entrée 5). Les conditions retenues sont donc celles de l'entrée 3, avec 3 équivalents

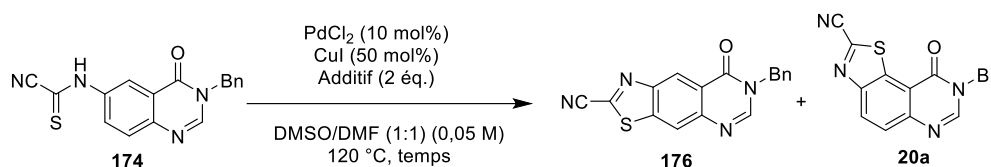
¹⁷⁰ El-Sharief, A. M. S.; Moussa, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4315.

de DBU et sous atmosphère inerte pendant 20 minutes. Les conditions de la cyclisation pallado-catalysée ont ensuite été étudiées.

B. Cyclisation intramoléculaire par catalyse au palladium et au cuivre

1. Optimisation des conditions de la synthèse du 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbonitrile

La cyclisation intramoléculaire a été entreprise en suivant la procédure décrite par le groupe de Prescher pour la synthèse de la Luciférine (Tableau 19). La conversion du réactif a été suivie par CCM. Après cinq heures de réaction à 120 °C, la conversion est totale. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, un mélange de régioisomères a été isolé avec un rendement de 46% et un ratio de 90:10 des produits **176** et **20a** (entrée 1). Des produits de dégradations ont également été observés. Les produits **176** et **20a** n'ont pas pu être séparés par colonne sur gel de silice malgré différentes conditions testées, en modulant la polarité ou le débit de l'éluant.



Entrée	Réactif	Temps	Rdt (%)	Ratio 176/20a ^a
1	TBAB	5 h	46%	90:10
2 ^c	TBAB	3 h	17% ^b	80:20
3	Cs ₂ CO ₃	5 h	0	/
4	LiBr	5 h	54%	100:0

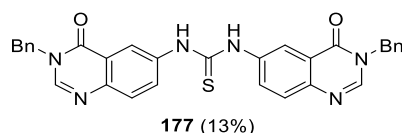
^a ratio déterminé par RMN ¹H, ^b chauffage aux micro-ondes

Tableau 19

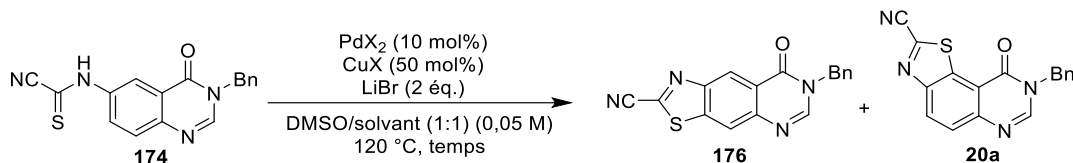
Un essai a ensuite été réalisé par chauffage assisté par micro-ondes à 120 °C, jusqu'à la conversion complète du réactif. Après trois heures de chauffage, 17% de produits **176** et **20a** sont obtenus (entrée 2). Ce mode de chauffage semble dégrader le milieu et probablement le réactif. Ce phénomène a déjà été décrit dans la littérature, les réactions de dégradation identifiées lors d'un chauffage thermique traditionnel sont considérablement accélérées par les micro-ondes.¹⁷¹

En se basant sur les travaux de Doi, d'autres réactifs ont été envisagés. La formation des produits **176** ou **20a** n'a pas du tout été observée avec l'emploi d'une base comme le carbonate de césium (entrée 3). Dans ces conditions, 44% de réactif a été retrouvé ainsi qu'un produit d'auto-condensation **177** avec un rendement de 13% (Figure 26).

¹⁷¹ Kostakis, I. K.; Elomri, A. E.; Seguin, E.; Iannelli, M.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6609.

**Figure 26**

En revanche, le bromure de lithium a conduit au seul régioisomère **170** avec un rendement de 54% (entrée 4). En considérant que ce réactif semblait le plus approprié pour une régiosélectivité totale de la cyclisation, une variation des sources de palladium et de cuivre a été entreprise afin d'optimiser la réaction (Tableau 20).



Entrée	PdX ₂	CuX	Solvant (1:1)	Rdt	Ratio 176/20a ^a
1	PdCl ₂	CuI	DMSO/DMF	54%	100:0
2	PdBr ₂	CuI	DMSO/DMF	37%	80:20
3	Pd(TFA) ₂	CuI	DMSO/DMF	14 %	80:20
4	PdCl ₂	CuBr	DMSO/DMF	54%	20:80
5	PdCl ₂	CuI	DMSO/NMP	45%	99:1

^a Ratio déterminé par RMN ¹H

Tableau 20

Les différentes sources de palladium (II) testées n'ont pas permis d'améliorer les résultats de la réaction. Un mélange de régioisomères a toujours été observé, accompagné de faibles rendements (entrées 2 et 3). Des mélanges de produits aromatiques qui n'ont pu être identifiés ont été également isolés. Avec le bromure de cuivre, un mélange de produits est obtenu avec une inversion des proportions entre les deux régioisomères. Dans ces conditions, le 8-benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile **20a** est obtenu en majorité (entrée 4).

Une rapide étude bibliographique a montré l'intérêt d'un co-solvant comme la *N*-méthylpyrrolidinone (NMP) pour des cyclisations de thiobenzanilides.¹⁶⁷ Un essai avec le mélange de solvant DMSO/NMP (1:1) a permis d'isoler 45% de produit **176**, avec de faibles traces de produit **20a** (entrée 5). L'association chlorure de palladium / iodure de cuivre reste le système catalytique le plus efficace dans un mélange de solvants DMSO/DMF pour la synthèse du 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile **176**.

L'influence de la quantité de palladium, de cuivre et de bromure de lithium a ensuite été évaluée. Les résultats sont regroupés dans le tableau 21.

Entrée	PdCl ₂	CuI	LiBr (éq.)	Rdt	Ratio 176/20a ^a
1	10 mol%	50 mol%	2	54%	100:0
2	20 mol%	50 mol%	2	77%	100:0
3	10 mol%	20 mol%	2	51 %	87:13
4	10 mol%	50 mol%	3	26 %	84:16

^a Ratio déterminé par RMN ¹H

Tableau 21

En augmentant la quantité de chlorure de palladium à 20 mol%, le régioisomère **176** a été isolé exclusivement avec le très bon rendement de 77% (entrée 2). Une diminution de la quantité de cuivre à 20 mol% a conduit à une chute du rendement mais surtout à la perte de la sélectivité (entrée 3). Un résultat similaire a été observé en augmentant la quantité de bromure de lithium à 3 équivalents (entrée 4). Le meilleur résultat a été obtenu avec 20 mol% de chlorure de palladium, 50 mol% d'iodure de cuivre et 2 équivalents de bromure de lithium.

Les optimisations ont révélé l'influence des sources de palladium et de cuivre sur la régiosélectivité de la cyclisation du réactif *N*-arylcyanothioformamide **174**. L'emploi de chlorure de palladium (II) et l'iodure de cuivre (I) ont mené à la synthèse exclusive du composé **176**. Nous avons donc recherché un système catalytique pouvant conduire à la formation exclusive de la thiazoloquinazolinone **20a** à partir de **174**. Différentes sources de palladium, avec ou sans emploi de cuivre ont été testés (Tableau 22).

Entrée	PdX ₂ (20 mol%)	CuBr	Rdt	Ratio 176/20a ^a
1	PdCl₂^c	50 mol%	54%	20:80
2	PdCl ₂	—	37%	10:90
3	PdBr ₂	—	58 %	10:90
4	Pd(PPh ₃) ₄	—	11%	0:100

^a Ratio déterminé par RMN ¹H, ^b avec 10 mol% de PdCl₂.

Tableau 22

L'absence d'oxydant comme le cuivre conduit à une meilleure sélectivité, mais ce résultat est accompagné d'une chute de rendement (entrée 2). L'usage du bromure de palladium, toujours sans cuivre, permet d'améliorer significativement le rendement, mais dans ce cas, la sélectivité n'est pas totale et une faible proportion du produit **176** est obtenue (entrée 3). Au vu de ces résultats, il semblerait que le degré d'oxydation du palladium soit la clé de la sélectivité et qu'un palladium (0) favoriserait la

formation du produit **20a**. Un essai avec le tétrakis(triphénylphosphine)palladium a conduit à une sélectivité totale, mais avec un faible rendement de 11% en produit **20a** (entrée 4). Malgré ce résultat prometteur, ces essais préliminaires d'optimisation n'ont pas été approfondis aux cours de ces travaux de thèse.

2. Proposition de mécanisme réactionnel

Une étude complémentaire a été mise en œuvre afin de vérifier l'impact du palladium, du cuivre et de l'additif LiBr pour proposer un mécanisme réactionnel. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 23.

Entrée	PdCl ₂	CuI	LiBr (éq.)	Rdt ^a	Ratio 176/20a ^b
1	20 mol%	50 mol%	2	77%	100:0
2	20 mol%	/	2	34%	10 :90
3	/	50 mol%	2	6%	0:100
4	20 mol%	50 mol%	/	34%	60:40
5	/	/	2	6%	0:100

^a Rendement isolé, ^b ratio déterminé par RMN ¹H

Tableau 23

L'absence de cuivre a conduit à un mélange de produits dans lequel le 8-benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitrile **20a** est obtenu majoritairement, avec un rendement faible (entrée 2). Sans palladium, seul le produit B est formé avec un rendement de 6% (entrées 3 et 5) montrant ainsi la nécessité du système bimétallique Pd/Cu. En absence de bromure de lithium, un mélange quasi équimolaire de produits **176** et **20a** est isolé (entrée 4).

Ces observations tendent à montrer que le cycle catalytique, menant à la formation de la 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbonitrile **176**, ferait intervenir un palladium de degré d'oxydation +2, puisqu'en absence du système oxydant (CuI ou LiBr), le rendement chute avec une perte de la sélectivité. Il semblerait également que le bromure de lithium intervienne bien dans ce système oxydant, car en absence de ce dernier, un mélange de produits est obtenu avec un faible rendement. Enfin, le palladium est indispensable au succès de cette synthèse.

Sur la base du mécanisme présenté par Doi, il est proposé une coordination du palladium (II) à l'atome de soufre pour former l'intermédiaire **I**, qui mène par C-H activation au pallada-cycle **II** à 6 chaînons. Puis l'élimination réductrice conduit au produit **III** et au palladium (0). Ce dernier est oxydé en palladium (II), par le système oxydant CuI/LiBr pour débiter un nouveau cycle catalytique (Schéma 144).

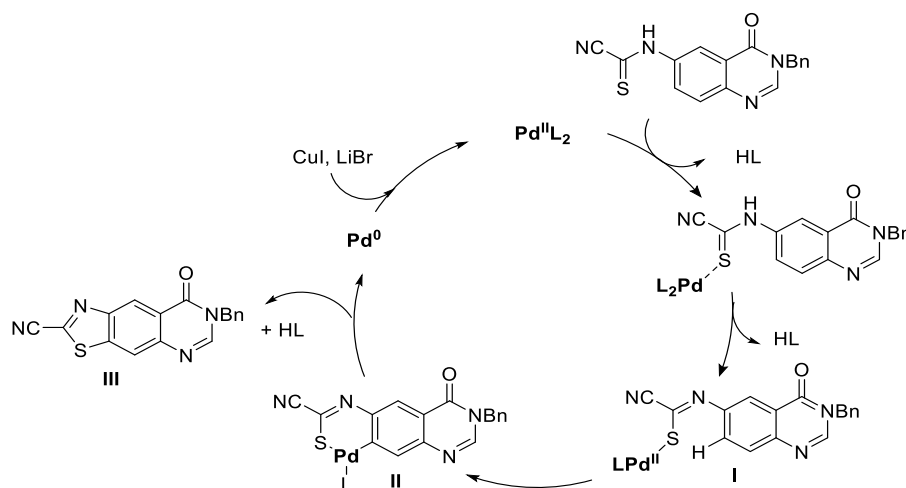


Schéma 144

IV. Etendue de la réaction de cyclisation à partir de dérivés de *N*-arylcyanothioformamide

Une fois la méthode optimisée, l'étendue de la réaction a été étudiée pour la synthèse de thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones substituées en position *N*7. La voie de synthèse envisagée est similaire à celle mise au point pour le composé benzylé **176** (Schéma 145).

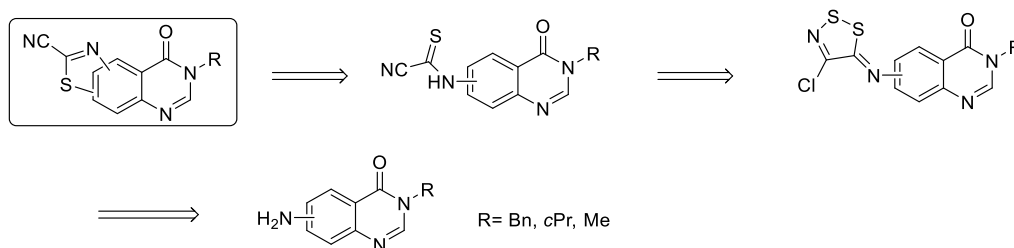


Schéma 145

A. Synthèse des réactifs *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles à partir d'aminoquinazolin-4(3*H*)-ones *N*3 substituées

Tout d'abord, les 6-aminoquinazolin-4(3*H*)-ones *N*3 substituées **17b** et **17c** ont été synthétisées selon les procédures décrites dans le chapitre 1 (Figure 27).

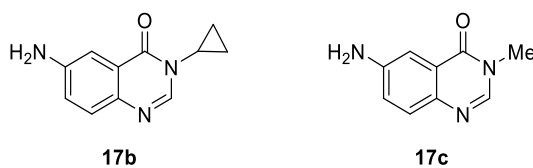


Figure 27

Les 7-aminoquinazolin-4(3*H*)-ones **73**, **183** et **184** ont été obtenues selon un second protocole développé par notre laboratoire.¹⁵⁴ A partir de l'acide 4-nitroanthranilique et en présence de 2,5 équivalents de DMF-DMA, l'intermédiaire amidino-ester **180** a été synthétisé avec un très bon rendement de 99%. L'addition nucléophile de l'amine appropriée, suivie de la cyclisation, a mené aux 7-nitroquinazolin-4(3*H*)-ones substituées en position *N*3. La fonction nitro a ensuite été réduite en présence de formiate d'ammonium et d'une quantité catalytique de palladium sur charbon. Le produit **73** a été synthétisé avec un bon rendement global de 50% (rendement théorique de 62%). Les nouveaux composés **183** et **184** ont également été obtenus avec les bons rendements de 56% et 42% (Schéma 146).

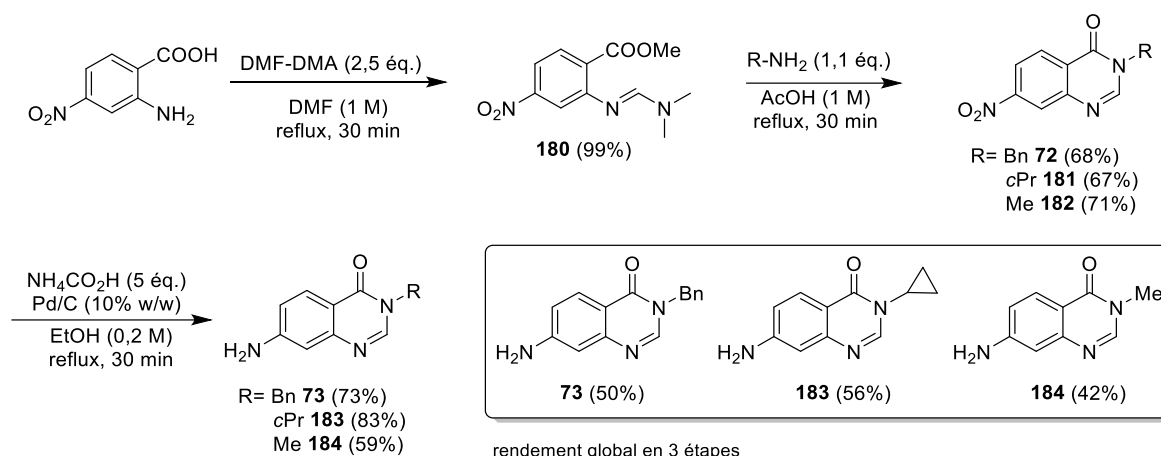


Schéma 146

L'attaque nucléophile des aminoquinazolines sur le sel d'Appel a permis d'obtenir les dérivés d'arylimino-1,2,3-dithiazole correspondants avec de bons rendements (61-88%) après 20 minutes d'agitation à température ambiante dans le dichlorométhane, en présence de pyridine (Schéma 147).

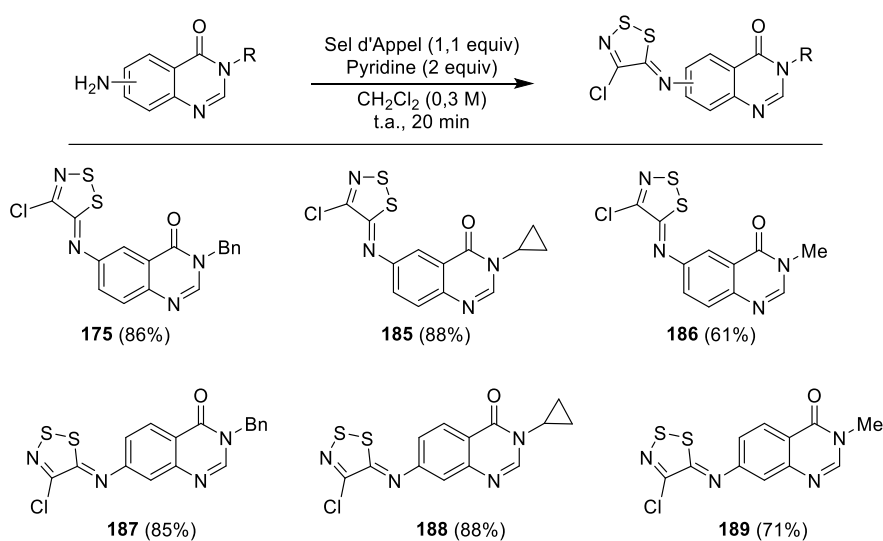


Schéma 147

B. Synthèse des *N*-arylcyanothioformamides à partir de *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles

La synthèse des cyanothioformamides a été réalisée avec le DBU et a conduit aux produits attendus avec de bons rendements, quelle que soit la nature du substituant sur l'azote ou la position de l'imino-1,2,3-dithiazole (Schéma 148).

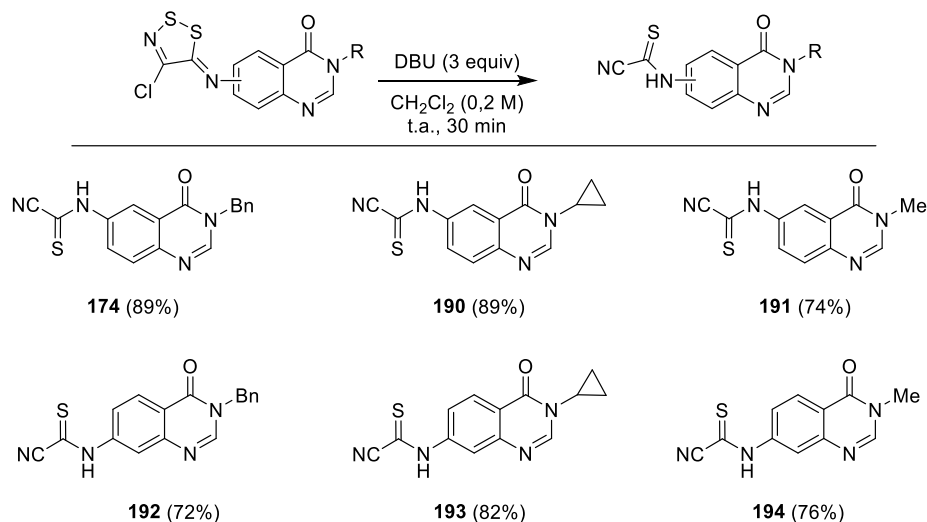
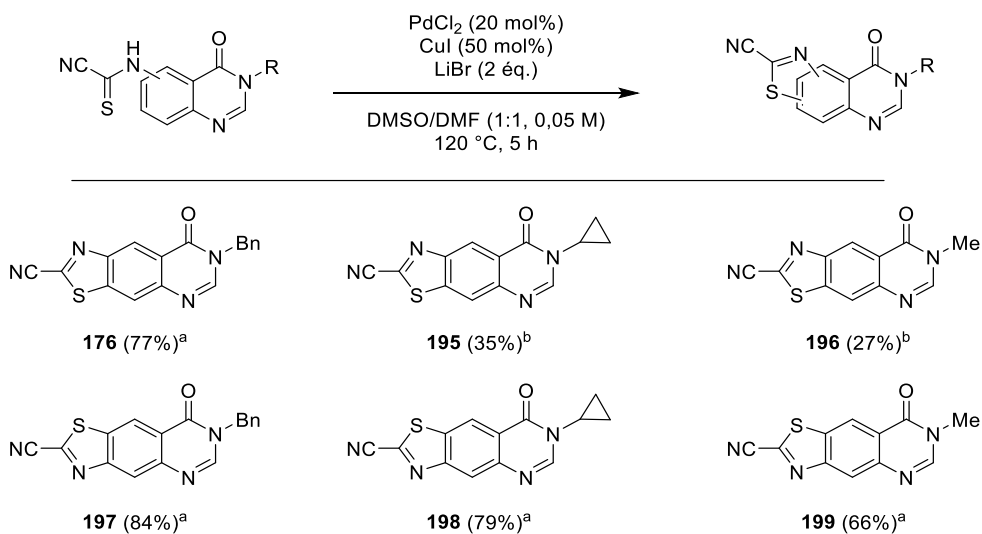


Schéma 148

C. Cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée des *N*-arylcyanothioformamides

La cyclisation a ensuite été appliquée aux quinazolin-4(3*H*)-ones *N*3 substituées, avec une fonction cyanothioformamide en position C6 ou C7. La réaction a été effectuée dans les conditions optimisées, en employant 20 mol% de chlorure de palladium (II), 50 mol% d'iodure de cuivre (I) et 2 équivalents de bromure de lithium, à 120 °C durant 5 heures (Schéma 149).



^a rdt isolé, ^b rdt RMN

Schéma 149

Les produits **176**, **197**, **198** et **199** ont été synthétisés avec de bons rendements allant de 66 à 84%. Cependant la méthode n'a pas été régiosélective avec tous les réactifs puisque les isomères angulaires ont été obtenus en plus des produits **195** et **196**. (Schéma 150).

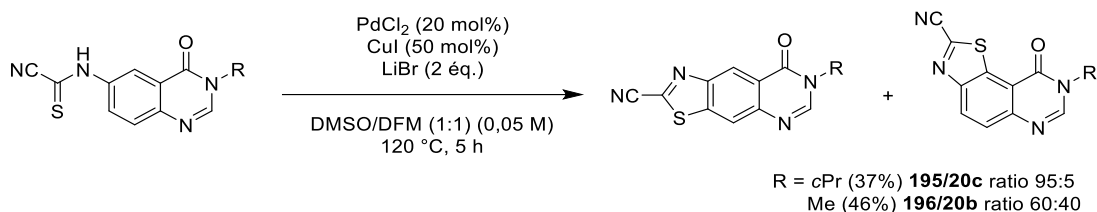


Schéma 150

La cyclisation à partir du (3-cyclopropyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide **190** a conduit à un mélange de régioisomères avec un ratio de 95:5 des produits **195** et **20b**, et un rendement modeste de 37%. A partir du (3-méthyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide **191**, un mélange de produits a également été isolé avec un rendement moyen de 46% et un ratio de 60:40 des produits **196** et **20c**.

Dans l'hypothèse où le groupement benzyle sur l'atome d'azote *N*3 se positionnerait comme représenté sur la figure 28 ci-dessous, un effet stérique pourrait être suggéré (**200a**). Un phénomène de π -stacking avec le cycle benzénique de la quinazolinone peut être également évoqué. Ces conformations favoriseraient la cyclisation en position C7 de la quinazolinone **200b**. L'effet stérique pourrait être observé plus modestement en présence du groupement cyclopropyle, peu encombrant. En revanche, il n'existerait aucune gêne stérique en présence d'un groupement méthyle, ce qui pourrait expliquer la formation quasi équimolaire des régioisomères **196** et **20c**.

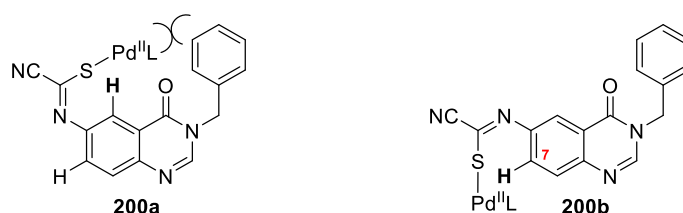


Figure 28

Afin de valider ces hypothèses, des calculs de DFT pourraient nous indiquer les différentes conformations de l'intermédiaire **174** afin de comprendre les facteurs influençant la régiosélectivité de la cyclisation. Des exemples de cyclisation avec des substituants encombrants en position *N*3 pourraient également nous éclairer sur l'impact de l'effet stérique.

Cette étude a permis de constater que la position de la fonction cyanothioformamide sur le noyau quinazolinone ainsi que la nature du groupement porté par l'atome d'azote *N*3 semble avoir un impact sur la réactivité des précurseurs de thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one *N*7 substituées. La méthode n'étant pas applicable aux exemples **195** et **196**, une autre voie de synthèse a été envisagée

via un dérivé benzothiazole **134**, à partir duquel le cycle pyrimidinone sera formé dans une dernière étape de synthèse (Schéma 151).

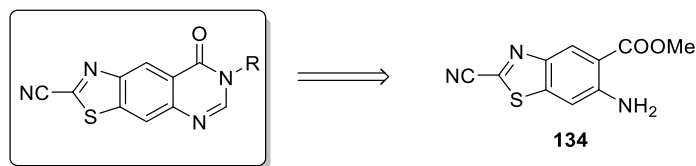


Schéma 151

La synthèse du précurseur **134** a été réalisée en appliquant les nouvelles méthodes exposées dans ce chapitre.

D. Synthèse du méthyl-6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate

En appliquant les procédures précédemment décrites par le laboratoire, le composé **91** a été isolé en quatre étapes à partir de l'acide 5-nitroanthranilique avec un rendement global de 70% (Schéma 152).

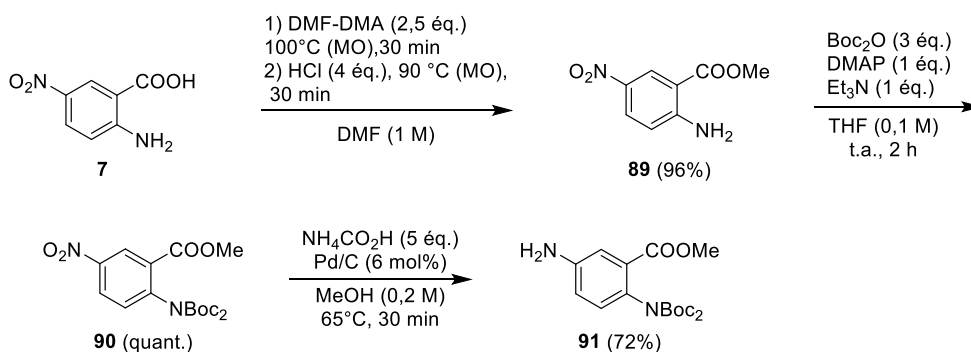
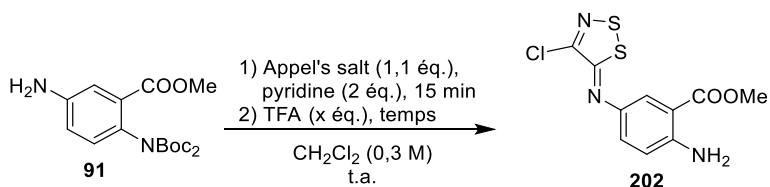


Schéma 152

Dans une réaction monotope, l'amine s'est condensée en 15 minutes avec le sel d'Appel (conversion du réactif suivie par CCM). L'étape de déprotection de la fonction amine avec l'acide trifluoroacétique a nécessité une courte optimisation (Tableau 24).



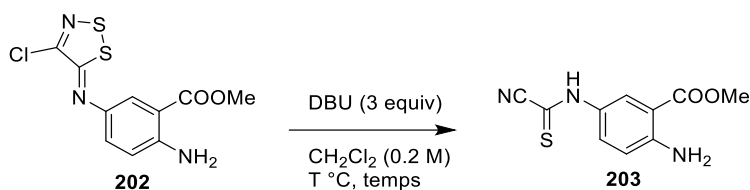
Entrée	TFA (éq.)	Temps (h)	Rendement ^a
1	10	24	97%
2	15	7	89%
3	15	16	95%

^a Rendement isolé

Tableau 24

Avec dix équivalents d'acide trifluoroacétique, la conversion du réactif suivie par CCM est complète après 24 heures de réaction (entrée 1). Une augmentation de la quantité d'acide trifluoroacétique à 15 équivalents a permis de réduire le temps de déprotection à 16 heures (entrées 2 et 3).

La synthèse de la fonction cyanothioformamide a été testée dans les conditions reportées par le groupe de Koutentis. Ce premier essai réalisé à -5 °C en 90 minutes a permis d'obtenir 58% de produit **203**. A température ambiante, la même réaction est terminée en 5 minutes (suivi CCM) et le méthyl 2-amino-5-[(cyanocarbonothioyl)amino]benzoate **203** a été isolé avec un rendement de 77% (Tableau 25).

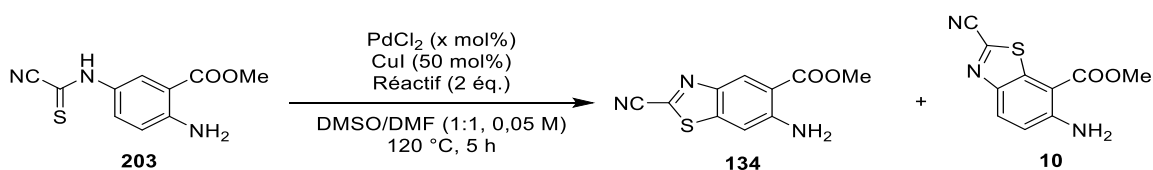


Entrée	T	Temps	Rendements ^a
1	- 5°C	90 min	58%
2	t.a.	5 min	77%

^a Rendement isolé

Tableau 25

La cyclisation catalysée au palladium et au cuivre a ensuite été testée selon deux protocoles précédemment expérimentés pour la synthèse de la thiazoloquinazolinone **176** (Tableau 26).



Entrée	PdCl ₂ (x mol%)	Réactif	Rdt 134 ^a	Rdt 10 ^a
1	10	TBAB	44%	5%
2	20	LiBr	55%	—

^a Rendement isolé

Tableau 26

L'essai réalisé dans les conditions décrites par le groupe de Prescher, en employant du TBAB et avec 10 mol% de chlorure de palladium (II), a permis la synthèse de 44% de produit **134** accompagné de 5% de son régioisomère **10** (entrée 1). La cyclisation a ensuite été testée en présence de bromure de lithium avec succès puisque 55% de méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **134** a été isolé, sans traces du régioisomère **10** (entrée 2).

Pour conclure, à partir de l'acide 5-nitroanthranilique, le méthyl-6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **134** a été synthétisé en cinq étapes avec un rendement global de 36%. Cette nouvelle voie de synthèse a permis de réduire le nombre d'étapes et d'augmenter le rendement global. La précédente méthode développée par le laboratoire en 2014 avait conduit au

produit **134** avec un rendement global de 31% en 6 étapes et comprenant une étape de bromation non régiosélective.¹⁵⁵

E. Synthèse de la 7-cyclopropylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one et 7-methylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one

1. Synthèse à partir du méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate

La formation du cycle pyrimidinone a d'abord été étudiée au départ du précurseur **134** avec un groupe carbonitrile en position C2. L'intermédiaire a été obtenu par attaque nucléophile de l'amine sur le réactif de Vilsmeier-Haack, en 2 heures et à température ambiante. Il n'a pas été envisagé d'employer le DMF-DMA car il a déjà été démontré au laboratoire que le méthanol libéré pendant la réaction avec ce réactif peut réagir avec la fonction carbonitrile et former une fonction méthylimidate.¹² Dans l'étape suivante, l'intermédiaire **204** a été chauffé en présence de benzylamine ou de méthylamine dans l'acide acétique. Après purification, le 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile **176** et le 7-méthyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile méthylamine **196** ont été isolés avec les rendements respectifs de 20% et 11% (Schéma 153).

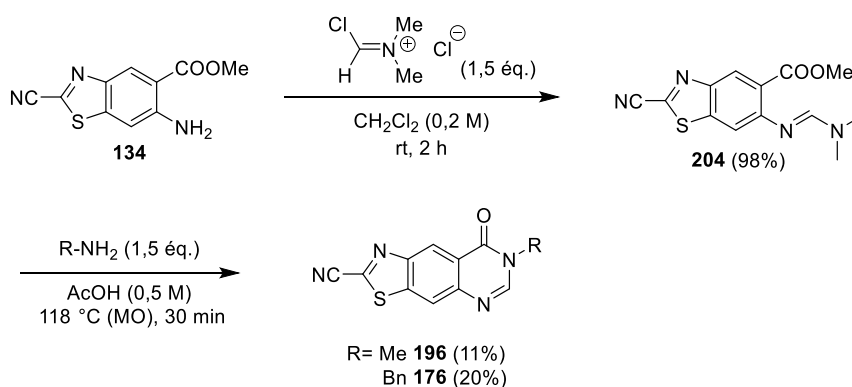


Schéma 153

À la suite des faibles rendements obtenus en appliquant cette stratégie de synthèse, nous nous sommes tournés vers la cyclisation d'un précurseur sans le groupe carbonitrile en position C2.

¹² (a) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15546. (b) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 14511.

2. Synthèse à partir du méthyl-6-aminobenzo[d]thiazole-5-carboxylate

La décyanation, *via* l'hydrolyse du groupe carbonitrile suivie d'une décarboxylation, à partir du méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-7-carboxylate **10** a été mise au point par le Dr F. Couly lors de ses travaux de thèse. Le réactif a été chauffé sous irradiations micro-ondes dans de l'acide chlorhydrique à 100 °C pendant 45 minutes ce qui a conduit au produit **87** avec un bon rendement de 78% (Schéma 154).^{29b}

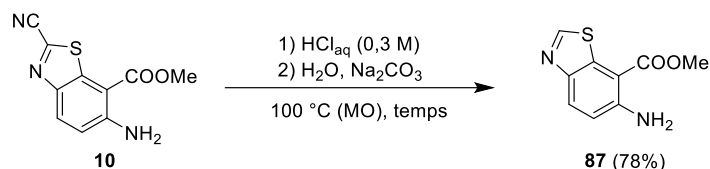
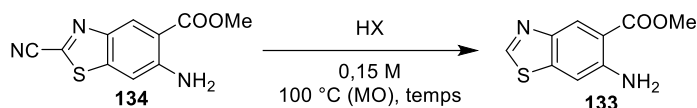


Schéma 154

La décyanation du méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **134** a été étudiée par chauffage sous irradiations micro-ondes à 100°C (Tableau 27).



Entrée	Acide	Temps (min)	Rendement
1	HCl	45	22%
2	HBr	45	33%
3	HBr	75	23%
4	HBr	60	45%
5	HBr	20	57%
6	HBr	10	70%
7	HBr	5	84% (2 produits)

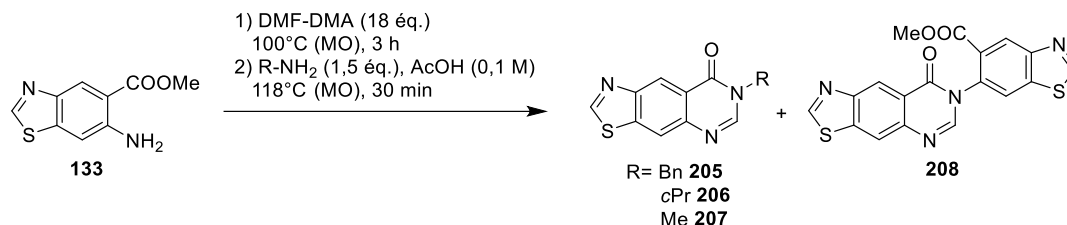
Tableau 27

Un premier essai a été réalisé avec de l'acide chlorhydrique durant 45 minutes, selon les conditions décrites pour la décyanation de l'isomère **10** (entrée 1). Le produit a été obtenu avec un faible rendement de 22%. Dans les mêmes conditions, l'utilisation de l'acide bromhydrique a permis de former le méthyl-6-aminobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **133** avec un rendement de 33% (entrée 2). A la suite de ce résultat, une optimisation du temps de chauffage a conduit au produit **133** en 10 minutes avec un rendement de 70% (entrée 6). En réduisant le temps à 5 minutes, un mélange de produits a été observé

^{29b} F.Couly, *Modifications fonctionnelles en position C2 des 8-alkylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones et stratégie d'extension de fragment pour la synthèse d'inhibiteurs de kinases de la famille DYRK*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 12/10/2018.

(ratio 80:20). Les analyses ont montré qu'il s'agissait du produit attendu, ainsi que de l'acide carboxylique correspondant au produit de l'hydrolyse (entrée 7).

La synthèse du cycle pyrimidinone a ensuite été réalisée *via* une réaction monotope avec du DMF-DMA et les amines primaires substituées par les groupements benzyle, cyclopropyle et méthyle (tableau 28).



Entrée	Produit	Rdt	Rdt 208	Réactif 133 ^c
1	205	71% ^a	0%	27%
2	206	44% ^b	9% ^b	32%
3	207	50% ^b	5% ^b	35%

^a rdt isolé, ^b rdt estimé par RMN ¹H, ^c pourcentage de réactif **133** retrouvé

Tableau 28

Dans la première étape, le DMF-DMA a un double rôle de réactif et de solvant. Le temps de 3 heures de cette étape a été déterminé en suivant la conversion du réactif **133** par CCM. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel a été dilué dans l'acide acétique avant l'introduction de l'amine, puis irradié 30 minutes à 118°C. La 7-benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **205** a été isolée avec un rendement de 71% et 27% de réactif **133** a été récupéré (entrée 1). Ce résultat suggère que l'amidino-ester intermédiaire, formé lors de la première phase du processus, s'hydrolyse en partie dans les conditions de la seconde étape, pour conduire au réactif initial **133**.

En employant la cyclopropylamine, 32 % de réactif **133** est retrouvé et un mélange de deux produits (entrée 2). L'analyse du spectre RMN ¹H permet d'identifier le composé majoritaire comme étant le produit cyclisé attendu **205**. Un résultat similaire est obtenu lors de la condensation de la méthylamine (entrée 3). Malgré plusieurs essais de purification, les produits 7-cyclopropylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **206** et 7-méthylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **207** n'ont pas pu être séparés du produit **208** qui n'a pu être identifié à l'issue de cette réaction. Afin de déterminer les éventuels sous-produits pouvant se former lors de cette réaction monotope et de déterminer la structure du produit **208**, les conditions ont été reprises à partir du réactif **133**, mais sans ajout d'amine dans l'étape 2. Les produits **208** et **209** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 33% et 25%. Il est à noter que des traces de réactif ont également été identifiées. La structure des produits **208** et **209** a été déterminée grâce à une analyse par spectrométrie de masse et par RMN du proton.

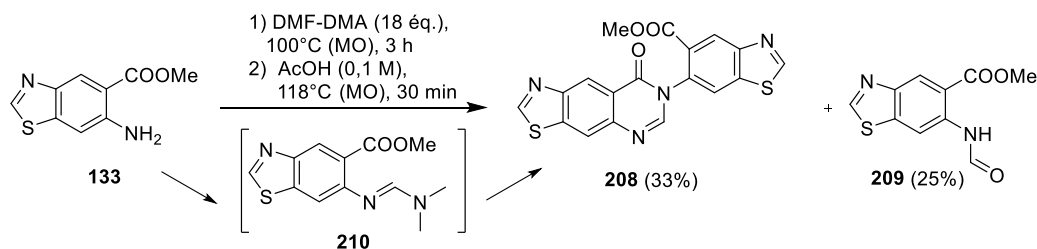


Schéma 155

Le méthyl 6-formamidobenzo[d]thiazole-5-carboxylate **209** provient de l'hydrolyse partielle de la fonction amidine de l'intermédiaire benzothiazole **210**. Une certaine quantité de cet intermédiaire doit également s'hydrolyser entièrement pour régénérer le réactif **133**. Le produit **208** résulterait alors de la condensation de **133** avec l'amidino-ester **210** suivie d'une cyclisation.

En présence de benzylamine, seule cette amine se condense sur l'amidino-ester **210** et le réactif **133** ne réagit pas. En présence de méthylamine ou de cyclopropyle, il y a compétition entre les nucléophiles présents dans le milieu réactionnel, de l'attaque sur l'intermédiaire **210**. La condensation du réactif **133** sur l'amidino-ester **210** est plutôt surprenante. La nucléophilie des amines impliquées ne peut expliquer ces résultats. Une étude complémentaire est nécessaire, des amines encombrées et avec des nucléophilies différentes pourraient être testées.

Afin de comparer la réactivité des régioisomères **133** et **87** les mêmes essais ont été effectués à partir du méthyl 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate **87**. Basée sur les travaux du Dr F. Couly, la première étape de la réaction monotope a été réalisée en employant 18 équivalents de DMF-DMA jouant le double rôle de solvant et de réactif. L'intermédiaire amidino-ester **211** a été obtenu après 45 minutes de chauffage à 100 °C sous irradiation micro-ondes. La conversion complète du réactif **87** a été contrôlée par CCM. Après l'évaporation du DMF-DMA puis l'ajout de l'acide acétique au brut réactionnel, le mélange a été irradié aux micro-ondes à 118 °C pendant 30 minutes (Schéma 156).

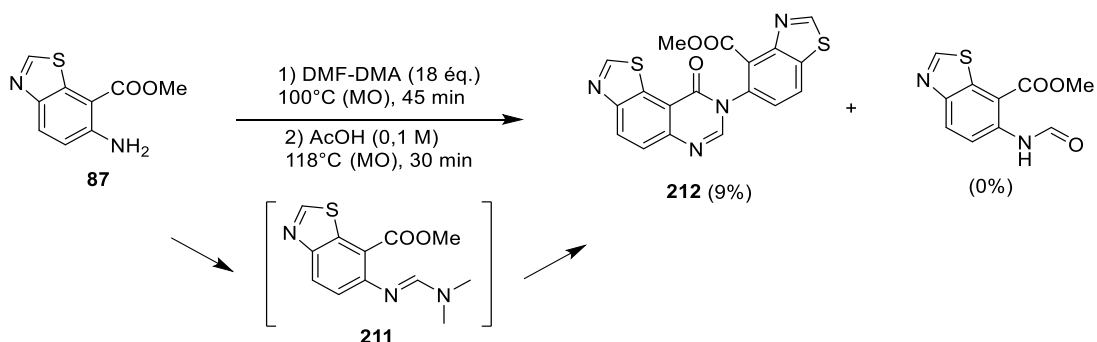
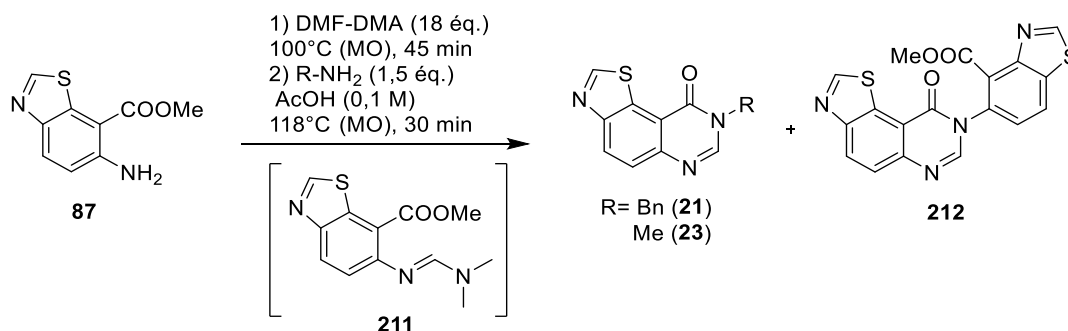


Schéma 156

Le méthyl 6-aminobenzo[d]thiazole-7-carboxylate **87** et le produit **212** ont été isolés avec un rendement de 49 % et de 9 % respectivement. Là aussi, l'intermédiaire amidino-ester **211** s'est hydrolysé pour conduire au réactif initial **87**. Cette amine primaire a également attaqué l'intermédiaire

211 pour mener au produit **212**. Aucune trace du produit formylé issu de l'hydrolyse partielle de l'intermédiaire amidine n'a été détectée.

L'étude comparative a été poursuivie par la synthèse des 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21** et 8-méthylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **22** à partir du méthyl[d]thiazole-7-carboxylate **87** (Tableau 29).



Entrée	Produit	Rdt ^a	Rdt 212	Réactif 87 ^c
1	21	43% ^a	0%	51%
2	23	32% ^b	5% ^b	50%

^a Rdt isolé. ^b Rdt estimé par RMN ¹H. ^c Pourcentage de réactif **87** retrouvé

Tableau 29

La 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21** a été isolé avec un rendement de 43%. Lors de cette synthèse, 51% de réactif **87** a également été récupéré et le produit **212** n'a pas été détecté (entrée 1). En employant la méthylamine, un mélange des produits **23** et **212** a été obtenu, accompagné de 50% de réactif **87** (entrée 2). Là-aussi il y a compétition de l'addition du nucléophile sur l'amidino-ester **211** entre le réactif **87** et la méthylamine ajoutée dans l'étape 2.

Il semblerait que l'amidino-ester **211** soit plus réactif à l'hydrolyse que l'intermédiaire **210** puisque 51% de réactif **87** dans un cas et 27% de réactif **133** dans l'autre ont été retrouvés. Ceci peut expliquer le rendement modéré obtenu lors la synthèse de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **21** (Schéma 157).

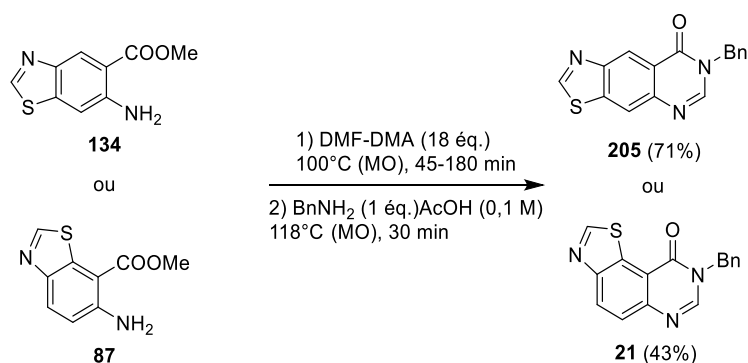


Schéma 157

Les composés 7-cyclopropylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **206** et 7-méthylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **207** ont été obtenus avec des rendements de 44% et de 50 % estimés à partir des spectres RMN du proton, sans pouvoir les séparer du sous-produit **208**. Une chromatographie préparative par HPLC a permis d'isoler une faible quantité des produits qui ont ainsi pu être caractérisés.

F. Application de la méthode de cyclisation à la synthèse du méthyl 5-aminobenzo[*d*]thiazole-6-carboxylate

L'exemplification de la réaction de cyclisation pallado-catalysée a été poursuivie. Cette nouvelle méthode a été appliquée à la synthèse du méthyl 5-aminobenzo[*d*]thiazole-6-carboxylate **167** à partir de l'arylimino-1,2,3-dithiazole **215**. Dans un premier temps, l'ester 4-nitroanthranilique **149** a été synthétiser dans une réaction monotope précédemment développée par notre équipe (Schéma 158).¹⁵⁴

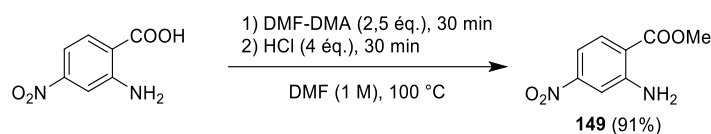


Schéma 158

Puis la fonction amine a été protégée sous forme de carbamate, selon le protocole reporté par notre groupe. Cependant, le traitement de l'ester 4-nitroanthranilique **149** avec 2 équivalents de dicarbonate de di-*tert*-butyle, 10 mol% de DMAP et 1 équivalent de triéthylamine n'a pas conduit au résultat attendu (95% de rendement théorique).¹⁴⁴ Le méthyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate **162** et le méthyl 2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate **213** ont été isolés avec des rendement respectifs de 6% et 51%. La réduction du groupe nitro a été réalisée sur les réactifs **162** et **213** en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon. Les produits méthyl 4-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate **163** et méthyl 4-amino-2-(di(*tert*-butoxycarbonyl)amino)benzoate **214** ont été obtenus avec de très bons rendement (Schéma 159). A partir de 3,3 g de l'ester 4-nitroanthranilique **149**, 216 mg et 2,2 g des produits **163** et **214** ont été isolés. C'est pourquoi la suite de l'étude a été effectuée à partir du méthyl 4-amino-2-(di(*tert*-butoxycarbonyl)amino)benzoate **214**, obtenu en plus grande quantité.

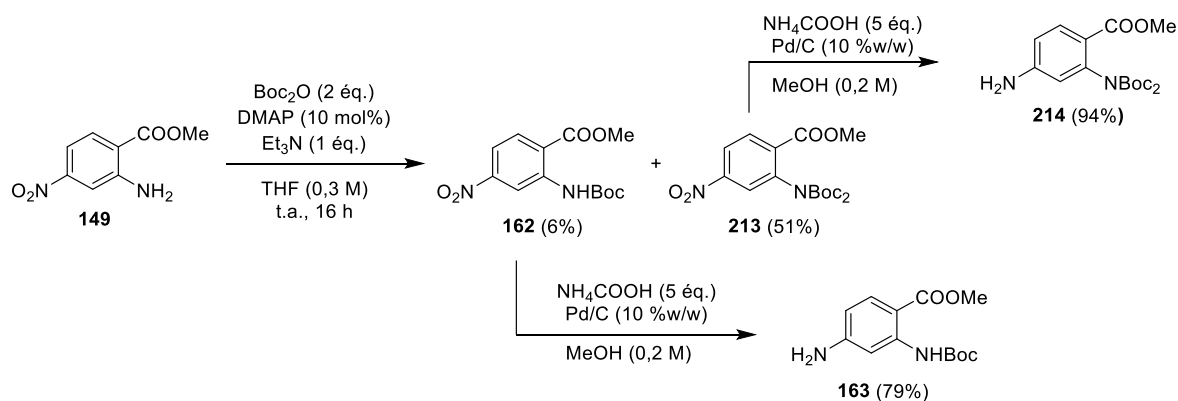


Schéma 159

La condensation de l'amine avec le sel d'Appel, suivie de la déprotection par de l'acide trifluoroacétique, a mené au produit **215** avec le très bon rendement de 97%. Le traitement de cet intermédiaire par du DBU a permis d'isoler le méthyl 2-amino-4-[(cyanocarbonothioyl)amino]benzoate **216** avec un rendement de 71%. La cyclisation menée dans les conditions précédemment développées a conduit à la formation du méthyl 5-aminobenzo[d]thiazole-6-carboxylate **167** avec un rendement de 62% (Schéma 160).

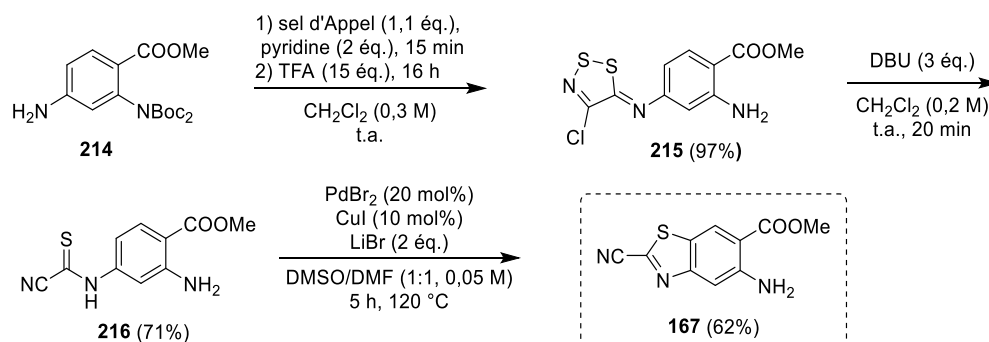


Schéma 160

La nouvelle procédure pour la synthèse d'hétérocycles contenant un motif benzothiazole a été appliquée avec succès pour la formation du méthyl 5-aminobenzo[d]thiazole-6-carboxylate **167**. A partir de l'acide 4-nitroanthranilique, le produit **167** a été isolé avec un rendement global de 19% en 6 étapes. En 2015, la synthèse de ce produit a été décrite par notre groupe en 7 étapes avec un rendement global de 44%. Une optimisation de l'étape de protection de la fonction amine sous forme de di-carbamates permettrait d'améliorer le rendement global en espérant égaler le résultat obtenu précédemment au laboratoire. Cette étude d'optimisation n'a pas pu être réalisée dans le cadre de ces travaux et fait partie des perspectives.

V. Synthèse des thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones substituées en position *N*7

La décyanation des 8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile *N*7 substituées **205**, **217**, **218**, et **219** a été réalisée selon la méthode appliquée aux thiazoloquinazolinones de géométrie angulaire. L'hydrolyse puis la décarboxylation des réactifs dans l'acide bromhydrique porté à reflux, a permis d'isoler les produits avec de bons rendements (61-87%) (Schéma 161).

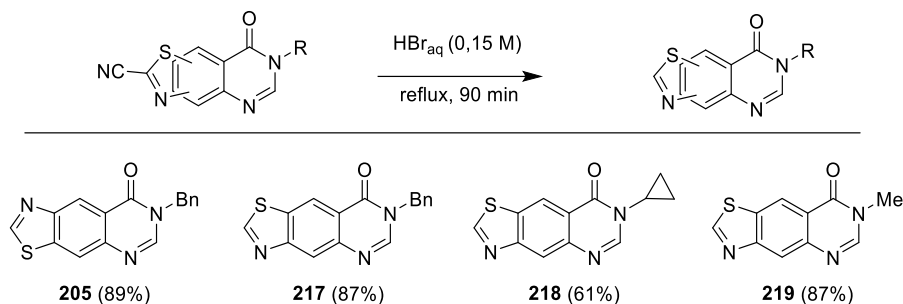


Schéma 161

L'arylation de la position C2 de la 7-benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one a ensuite été envisagée par la méthode développée dans le chapitre 2. Le 7-benzyl-2-phenylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **220** a été isolé avec un faible rendement (10%) et plusieurs produits aromatiques non identifiés ont été observés (Schéma 162).

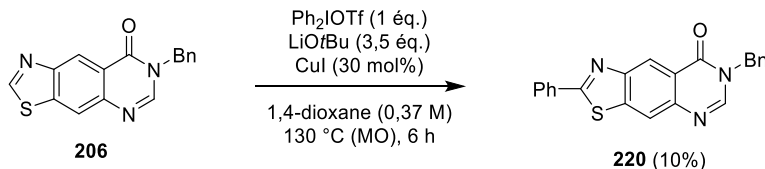


Schéma 162

La comparaison avec les résultats précédents où l'arylation de l'isomère **21** avait conduit à 58% de produit arylé **39**, suggère que la position du cycle thiazole a un impact significatif sur la réactivité du précurseur (Schéma 163).

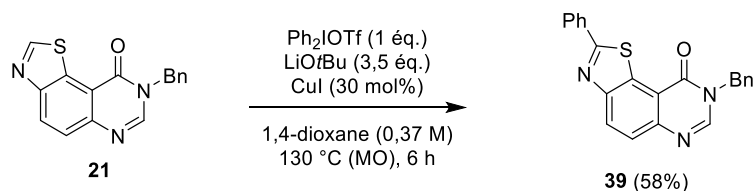


Schéma 163

VI. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbimide

Comme explicité dans l'introduction, l'EHT1610 fait partie des meilleurs inhibiteurs de la kinase DYRK1A décrit dans la bibliographie.¹⁷² Les précédents travaux de co-cristallisation ont suggéré un lien entre la forme en « V » de la structure et son affinité pour les kinases de la famille de DYRK.¹⁵³ La possibilité de préparer des systèmes tricycliques linéaires nous a incité à entreprendre la synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbimide **127**, régioisomère de l'EHT1610 (Figure 29).

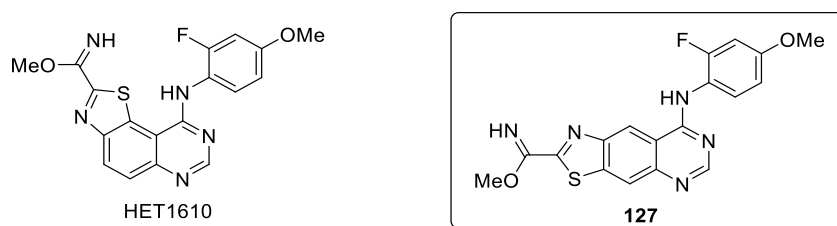


Figure 29

En partant du 2-amino-5-nitrobenzonitrile **1**, deux stratégies ont été imaginées pour synthétiser la molécule cible **127**. La première voie consiste à synthétiser la quinazoline **222** et d'y greffer le cycle thiazole à partir de l'intermédiaire *N*-arylcyanothioformamide **221**. La deuxième stratégie est basée sur la synthèse préliminaire du benzothiazole **224** suivie par celle de la quinazoline (Schéma 164).

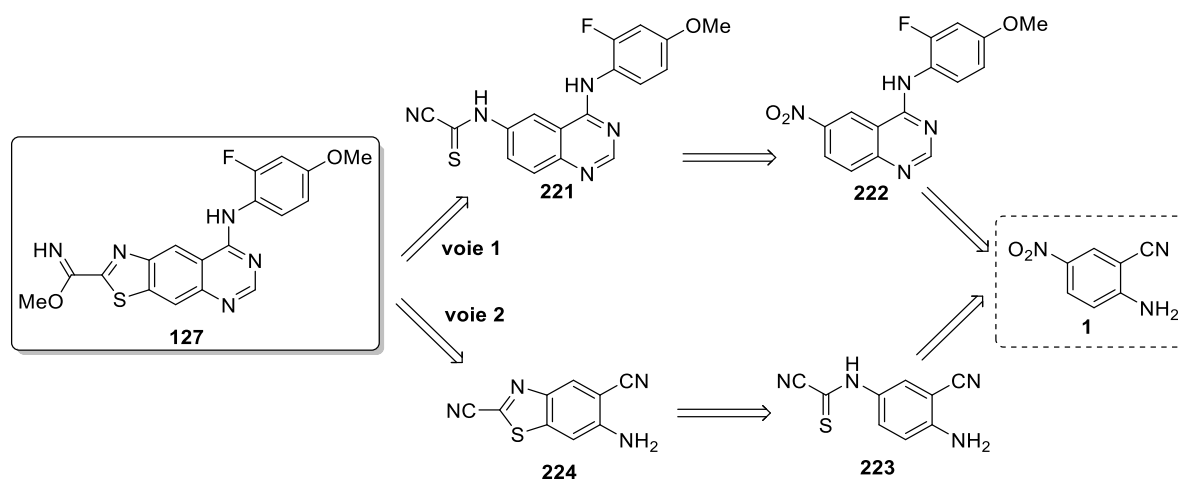


Schéma 164

Ces 2 approches ont été mises en œuvre en se basant sur la nouvelle voie de synthèse de benzo[*d*]thiazole-2-carbonitriles fonctionnalisés développées au cours de ce chapitre.

¹⁷² Jarhad, D. B.; Mashelkar, K. K.; Kim, H.-R.; Noh, M.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9791.

A. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbimide *via* un intermédiaire quinazoline

La synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbimide **127** a tout d'abord été étudiée selon la voie 1 proposée sur le schéma 164.

La *N*-(2-fluoro-4-méthoxyphényl)-6-nitroquinazolin-4-amine **222** a été obtenue en deux étapes selon les méthodes reportées par notre groupe.^{12a} A partir du 2-amino-5-nitrobenzonitrile, l'intermédiaire amidine **225** a été obtenu en présence de DMF-DMA, avec un bon rendement de 86%. La condensation de la 2-fluoro-4-méthoxyaniline, suivie d'une cyclisation en milieu acide a permis d'isoler l'intermédiaire **222** avec un rendement de 91%. Le groupe nitro a ensuite été réduit en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon (**226**). La condensation de l'amine avec le sel d'Appel a été réalisée en présence de pyridine dans le dichlorométhane et à température ambiante. Au bout de 20 minutes, la conversion est totale. Après le traitement et une purification par colonne sur gel de silice, seulement 18% de produit **227** a pu être isolé. Un deuxième essai de cette réaction n'a pas permis d'augmenter le rendement. Le brut réactionnel s'est révélé difficile à manipuler dans différents solvants testés, comme le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle ou encore l'acétone. Un problème de solubilité du produit **227** pourrait être à l'origine des difficultés de purification et du faible rendement obtenu (Schéma 165).

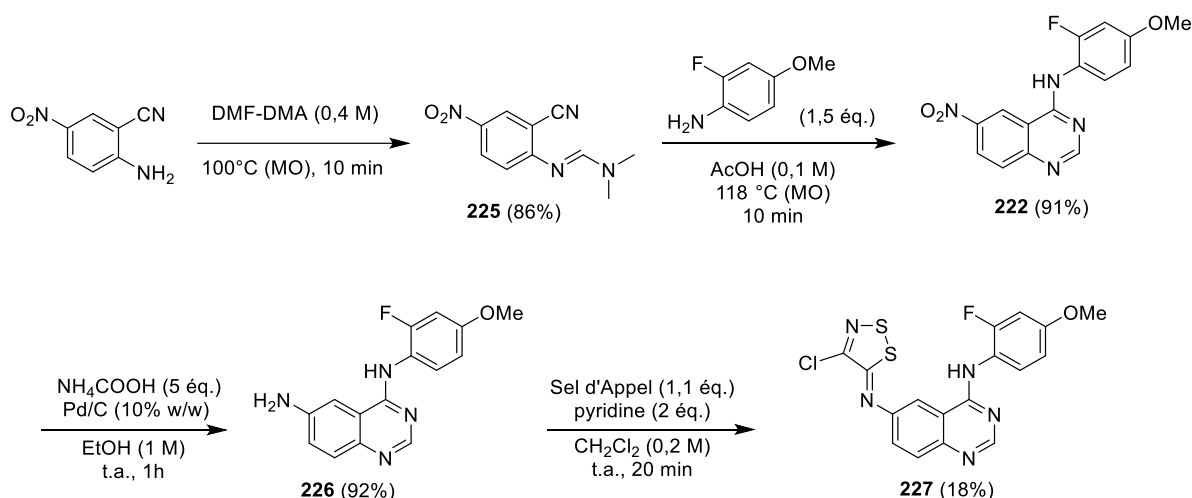


Schéma 165

A la suite de ce résultat, nous avons donc entrepris d'explorer la deuxième stratégie proposée sur le schéma 164, suggérant en premier lieu la synthèse du benzothiazole.

^{12a} Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15546.

B. Synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbimide *via* un intermédiaire benzothiazole

Cette approche est celle qui a été employée pour la synthèse de l'EHT1610. La fonction amine du 2-amino-5-nitrobenzonitrile **1** a été tout d'abord protégée sous forme de di-carbamates. Le groupe nitro a ensuite été réduit en présence de formiate d'ammonium et d'une quantité catalytique de palladium sur charbon. L'amine a été condensée avec le sel d'Appel à température ambiante durant 20 minutes. La purification de ce produit par colonne sur gel de silice a conduit à une déprotection partielle et un mélange de produits **230a** et **230b** a été obtenu. Les rendements de ces 3 premières étapes de synthèse sont tous quantitatifs. La déprotection de la fonction amine a ensuite été réalisée à reflux de l'acide acétique et le *N*-arylamino-1,3,3-dithiazole **231** a été isolé avec un rendement de 52%. Le traitement de cet intermédiaire avec le DBU, dans du dichlorométhane à température ambiante durant 20 minutes a conduit à 55% de (4-amino-3-cyanophenyl)carbamoithiocyane **223**. La cyclisation du *N*-arylcyanothioformamide **223**, dans les conditions développées dans ce chapitre, a permis la synthèse de la 6-aminobenzo[*d*]thiazole-2,5-dicarbonitrile **224** avec un rendement de 38% (Schéma 166).

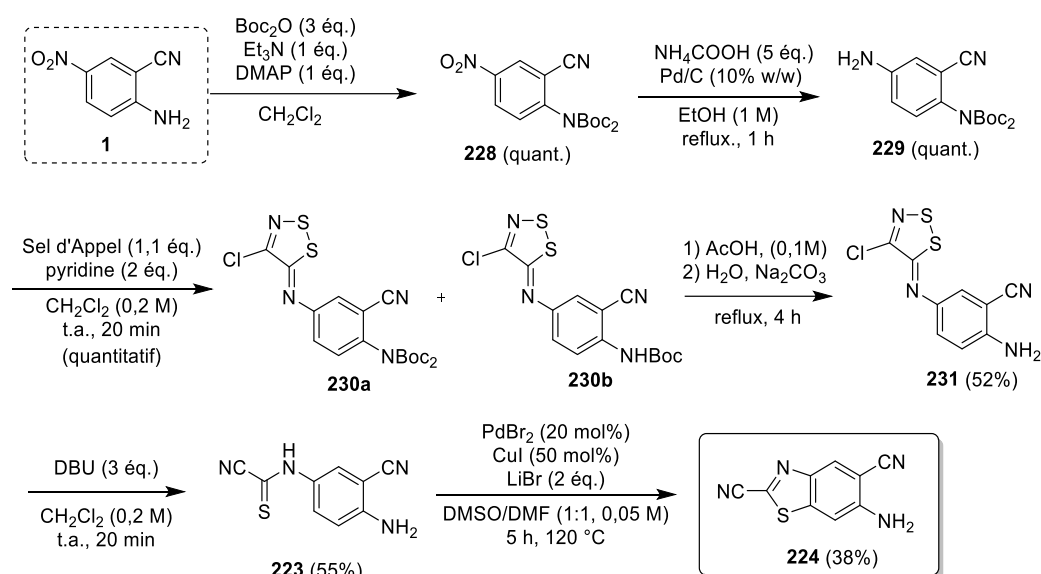


Schéma 166

La première synthèse du 6-aminobenzo[*d*]thiazole-2,5-dicarbonitrile a été développée en 6 étapes, avec un rendement global de 11%. Ce résultat très encourageant devrait cependant faire l'objet d'une optimisation. Au regard des rendements obtenus pour les produits **134** et **167**, un meilleur rendement de l'étape de cyclisation peut être espéré (Schéma 167).

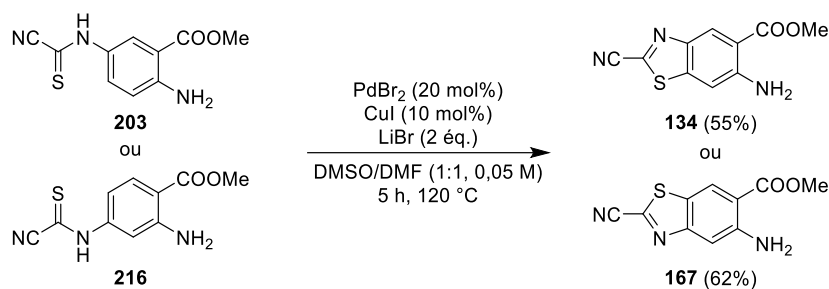


Schéma 167

L'obtention du nouveau produit **224** doit nous permettre d'accéder à la synthèse du méthyl-8-[(2-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbimide **127**. Faute de temps, cette partie n'a pas pu être réalisée.

VII. Conclusion et perspectives

A. Conclusion

Une toute nouvelle voie de synthèse des thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones et des thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones de géométrie linéaire a été mise au point avec succès. Les premières étapes reposent sur le savoir-faire du laboratoire concernant la synthèse de quinazolin-4(3*H*)-ones substituées en position *N*3. La chimie du sel d'Appel a permis d'obtenir les précurseurs arylamino-1,2,3-dithiazoles des composés *N*-arylcyanothioformamides avec de très bons rendements. Inspirée des travaux des groupes de Prescher et Doi, une méthode de cyclisation de dérivés de cyanothioformanilides a été développée. Cette nouvelle procédure a conduit aux molécules **176**, **197**, **198** et **199** en seulement 6 étapes de synthèse (Schéma 168).

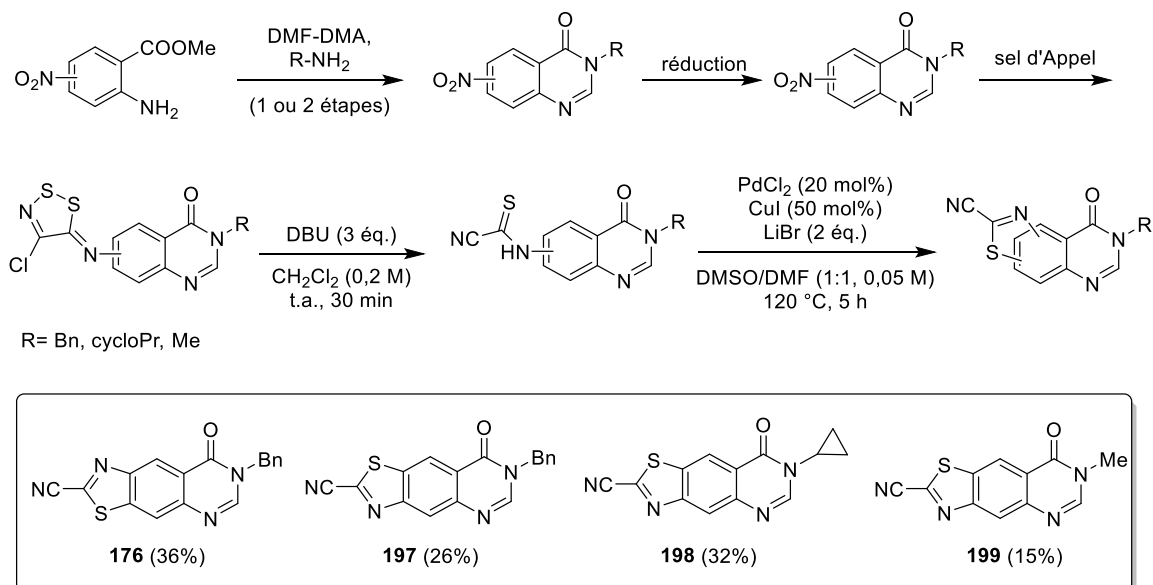


Schéma 168

Il faut signaler que le produit **198** a été obtenu par le Dr Damien Hédou au cours de ses travaux de thèse en 10 étapes de synthèse *via* l'intermédiaire benzothiazole **167**, avec un rendement global de 16%.

Concernant les produits 7-cyclopropyl et 7-méthylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones (**195** et **196**), la nouvelle procédure demande à être améliorée, en particulier la purification. A ce stade des travaux, l'isomère dit linéaire du composé FC162 n'a pas été obtenu.

L'hydrolyse de la fonction carbonitrile suivie de la décarboxylation a permis d'isoler les 4 nouveaux composés représentés sur la figure 30 avec de très bons rendements. Ces nouvelles molécules offrent des perspectives d'études de fonctionnalisation des positions C2 et C7, en s'appuyant sur les méthodes développées par notre laboratoire.

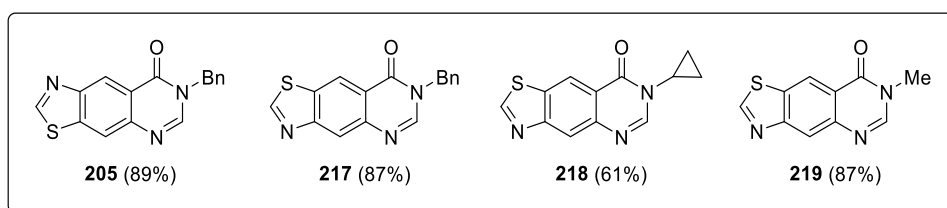
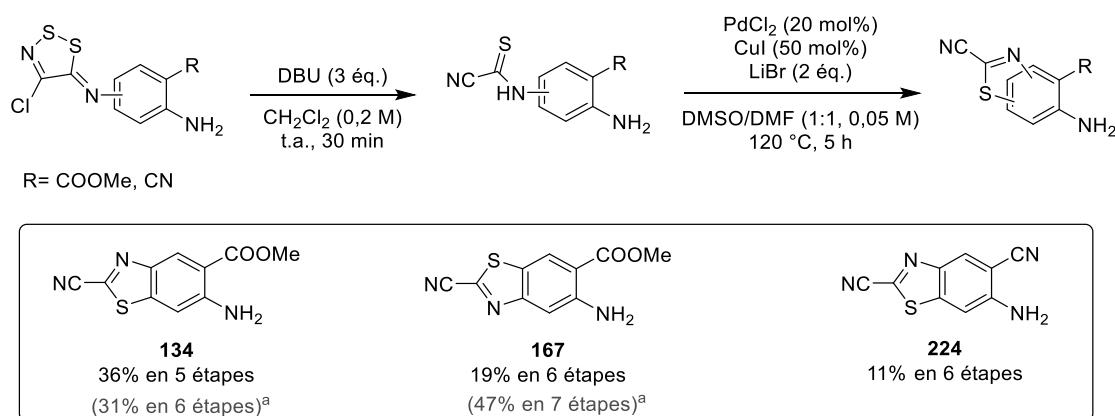


Figure 30

La formation de benzothiazoles à partir de dérivés cyanothioformanilides a pu être appliquée avec succès à des dérivés d'ester anthranilique et du 2-amino-5-nitrobenzonitrile (Schéma 169).



^a méthodes précédemment développées au laboratoire

Schéma 169

La synthèse du méthyl 6-amino-2-cyanobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate **134** a été optimisée. Le nouveau protocole développé lors de ces travaux a permis d'augmenter le rendement global, de réduire le nombre d'étape et également de s'affranchir de la réaction de bromation non régiosélective. La nouvelle méthode a permis de réduire le nombre d'étape de synthèse du composé **167**, mais avec un rendement global inférieur aux travaux précédents. Enfin, le 6-aminobenzo[*d*]thiazole-2,5-dicarbonitrile **224**, un précurseur de thiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile, a été synthétisé pour la toute première fois, avec un rendement modéré de 11% en 6 étapes.

B. Perspectives

A la suite de ces travaux, plusieurs perspectives de développement de méthodes de synthèse originales ou de fonctionnalisations des produits formés ont été imaginées.

Le contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation des *N*-arylcyanothioformamides fait partie des projets à explorer. En effet, une telle méthode convergente permettrait d'accéder aux isomères thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **20a** de géométrie angulaire et thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **176** de forme linéaire à partir d'un même précurseur, en modulant les conditions réactionnelles. Au cours de ces travaux, la thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one **20a** de géométrie angulaire a été isolée, sans la formation du régioisomère linéaire **176**. L'utilisation du tétrakis(triphénylphosphine)palladium comme catalyseur, a conduit à une sélectivité totale, accompagnée d'un rendement modeste de 11%. D'autres sources de palladium de degré d'oxydation 0 pourraient être testées, comme le Pd₂(dba)₃, avec ou sans oxydant, qui a été exploité par le groupe de Kondo et Inamoto pour la synthèse de benzothiazoles ou de thiazolopyridines (Schéma 170).¹⁶⁹

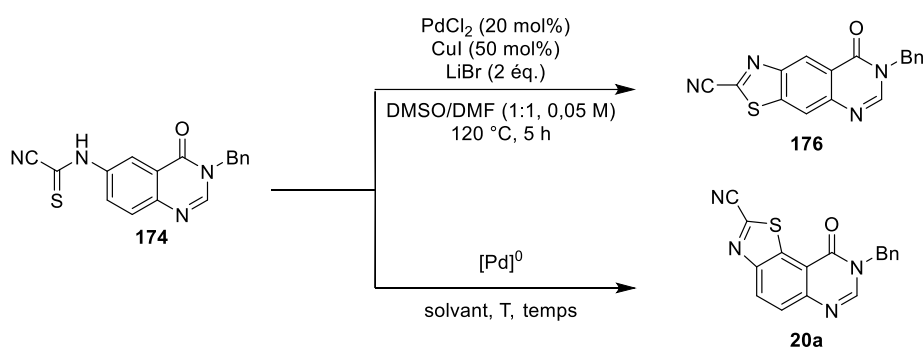


Schéma 170

En s'inspirant des travaux de Guo et Li, une méthode sans métaux pourrait également être mise en œuvre en présence d'un iode hypervalent comme le HTIB (Schéma 171).¹⁷³

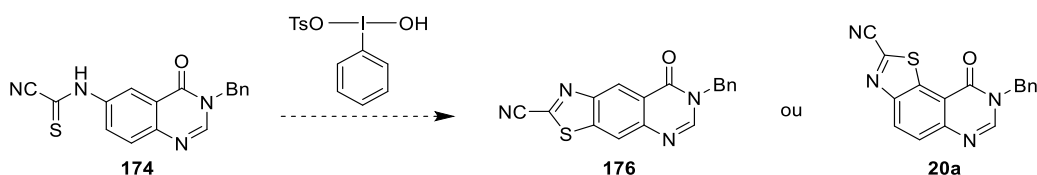


Schéma 171

La 7-cyclopropyl et la 7-méthylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones n'ont pas pu être obtenues avec de bons rendements isolés *via* le précurseur benzothiazole **133**. Deux points bloquants ont été détectés : l'hydrolyse de l'intermédiaire amidine **210** en réactif **133** et la compétition de l'attaque

¹⁷³ Wen, L.-R.; Zhou, C.-C.; Zhu, M.-Z.; Xie, S.-G.; Guo, W.-S.; Li, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3356.

nucléophile des amines présentes dans le milieu réactionnel sur l'amidino-ester **210**, entraînant la formation d'un sous-produit **208** (Schéma 172).

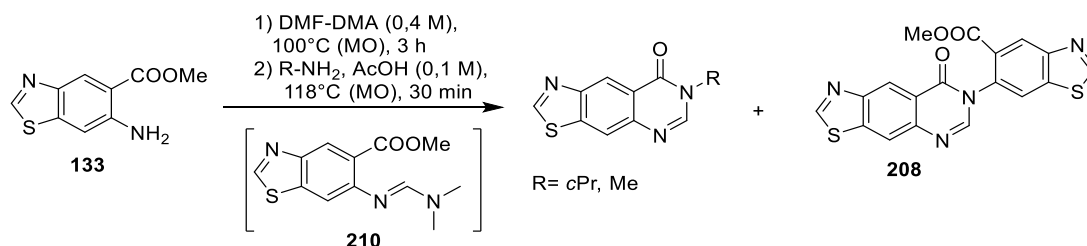


Schéma 172

Plusieurs optimisations peuvent être imaginées à la suite de cette première étude, comme celle du temps et du mode de chauffage, la nature du substituant de l'amine primaire ou encore la source d'acide. L'influence de la position des atomes de soufre et d'azote reste également à expérimenter (Schéma 173).

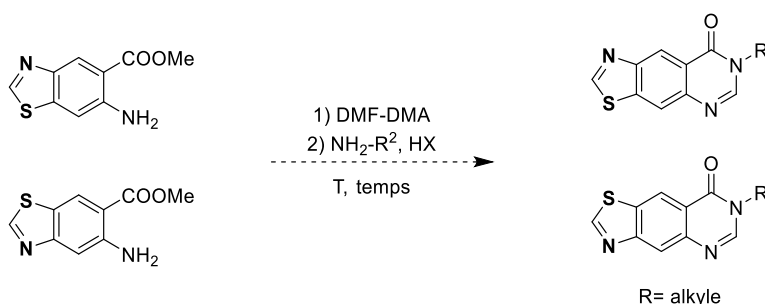


Schéma 173

La fonctionnalisation de la 7-benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one avec le triflate de diphenyliodonium a permis d'obtenir 10% de produit arylé **220**. L'arylation directe de la position C2 des thiazoloquinazolinones *via* une catalyse coopérative palladium-cuivre développée par notre groupe pourrait être étudiée à partir de la thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one linéaire. La modulation du groupement carbonitrile en fonction imidate pourrait également être mise en œuvre (Schéma 174).

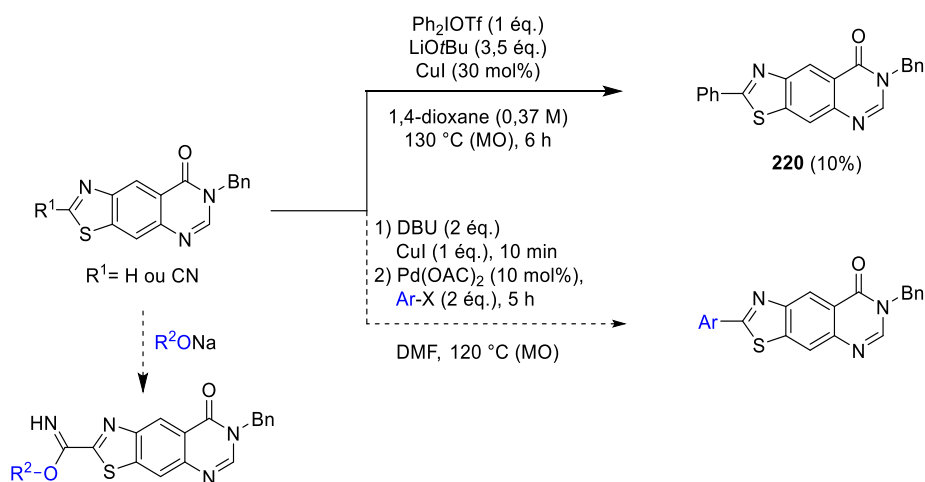


Schéma 174

Une nouvelle bibliothèque de molécules ainsi obtenue pourrait faire l'objet d'études biologiques, afin de compléter les études de Relation Structure/Activité entreprises par le laboratoire depuis plus de 20 ans.

Enfin, le précurseur linéaire **224** de thiazoloquinazoline a été obtenu avec un rendement global de 11% en 6 étapes (Schéma 175).

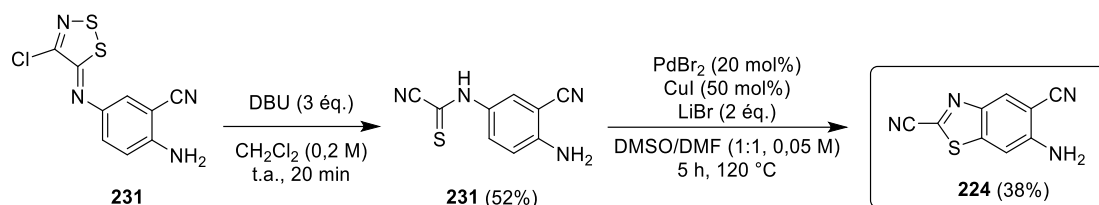


Schéma 175

Une optimisation de ces deux dernières réactions pourrait être mise en œuvre afin d'augmenter les rendements, en étudiant la stœchiométrie des réactifs, le temps mais également la température des réactions. Ce résultat devrait permettre de finaliser la synthèse de l'isomère de l'EHT1610 de géométrie linéaire **127** (Schéma 176).

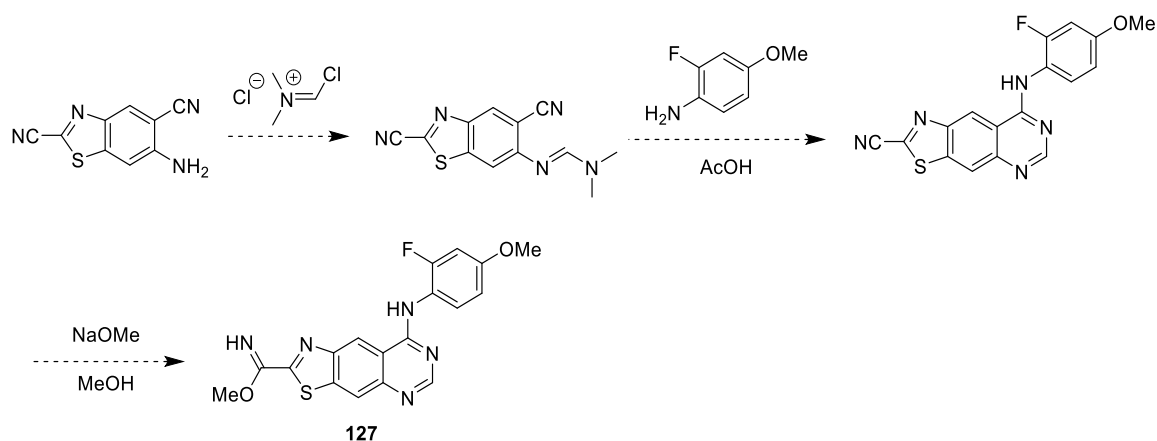
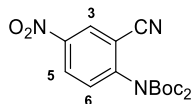


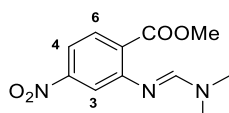
Schéma 176

VIII. Partie Expérimentale

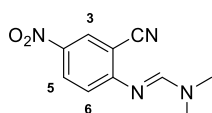
For all known compounds, ^1H NMR description is in accordance with the literature.

Di-*tert*-butyl (2-cyano-4-nitrophenyl)carbamate (228):^{12a}

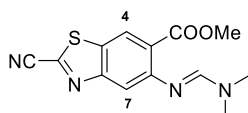
Following the procedure described for compound **90** (chapter 2), **228** was prepared from 2-amino-5-nitrobenzonitrile (10 g, 61.3 mmol, 1 equiv), di-*tert*-butyl dicarbonate (40.1 g, 183.9 mmol, 3 equiv), 4-dimethylaminopyridine (7.49 g, 61.3 mmol, 1 equiv) and triethylamine (8.42 mL, 61.3 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (122.6 mL, 0.5 M) to afford the desired product as a pale-brown solid (22.3 g, quantitative yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_3), 8.46 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H_5), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_6), 1.46 (s, 18H, 3 CH_3).

Methyl 2-([(dimethylamino)methylene]amino)-4-nitrobenzoate (180):¹⁵⁴

To a solution of 2-amino-4-nitrobenzoic acid (2.0 g, 10.9 mmol) in DMF (11 mL, 1 M), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (1.80 mL, 16.4 mmol, 2.5 equiv) was added. The resulting solution was stirred at reflux for 30 min, then diluted in EtOAc, washed with water (2 times), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a yellow solid (2.75 g, 99%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.74 (s, 1H, NCH), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_6), 7.50 (s, 1H, H_3), 3.88 (s, 1H, OCH_3), 3.07 (s, 1H, NCH_3), 3.04 (s, 1H, NCH_3).

***N'*-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (225):**^{12a}

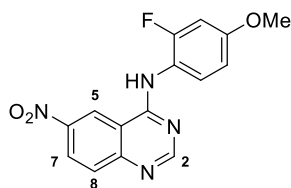
To a solution of 2-amino-4-nitrobenzonitrile (300 mg, 1.84 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (4.6 mL, 0.4 M) was added. The resulting solution was stirred under irradiations micro-waves in closed vessel at 100 °C for 10 min. After cooling the mixture, the precipitate was filtered and washed with Et_2O to afford the desired product as an orange solid (343.3 mg, 86%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_3), 8.24 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H_5), 7.76 (s, 1H, NCH), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_6), 3.17 (s, 6H, 2 CH_3).

Methyl 2-cyano-6-[(2-methylpropylidene)amino]benzo[d]thiazole-5-carboxylate (204):

To a solution of methyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate (220 mg, 0.94 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL, 0.2 M), Vilsmeier-Haack reagent (200 mg, 1.41 mmol, 1.5 equiv) was added. The resulting solution was stirred at rt for 2,5 h, then diluted in EtOAc (30 ml), neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (to pH = 8-9). The organic layer was washed twice with water (150 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford desired product as as an pale brown solid

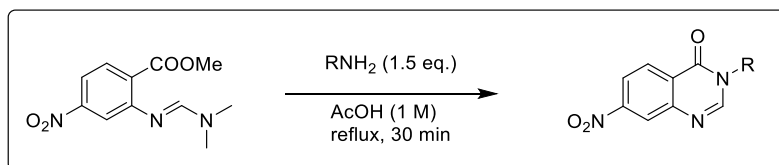
(265 mg, 98%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H, H_4), 7.48 (s, 1H, H_7), 7.31 (s, 1H, NCH), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.06 (s, 6H, 2 CH_3).

***N*-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-6-nitroquinazolin-4-amine (222):**



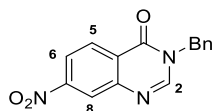
To a solution of *N'*-(2-cyano-4-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (320 mg, 1.47 mmol), in AcOH (14.7 mL, 0.1 M) 2-fluoro-4-methoxyaniline (311 mg, 2.20 mmol, 1.5 equiv) was added. The resulting mixture was heated under irradiations micro-waves in closed vessel at 118 °C for 10 min. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and Na_2CO_3 (to pH = 8-9). The organic layer was washed twice with water (150 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel by column chromatography (DCM 100:0 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 50:50, v/v) to afford the desired product as an orange solid (425 mg, 92%). **m.p.:** 186 – 187 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3413, 3401, 3099, 1620, 1586, 1527, 1512, 1362, 1342, 1285, 1114, 1024, 829, 746, 523, 448 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_8), 8.83 (s, 1H, H_2), 8.56 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H, H_7), 8.16 (s, 1H, NH), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H_5), 7.92 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.82 – 6.73 (m, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C), 158.8 (d, J = 10.5 Hz, C), 158.2 (CH), 156.3 (d, J = 246.8 Hz, C-F), 153.3 (C), 145.0 (C), 130.5 (CH), 126.9 (d, J = 2.9 Hz, CH), 126.8 (CH), 118.6 (CH), 117.8 (d, J = 11.9 Hz, C), 114.3 (C), 110.1 (d, J = 3.1 Hz, CH), 102.3 (d, J = 23.2 Hz, CH), 55.9 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 315.0893. Found: 315.0883.

General procedure 13 for the preparation of 3-substituted-7-nitroquinazolin-4(3H)-one :

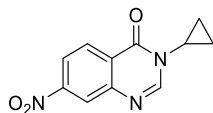


To a solution of methyl 2-[[[dimethylamino]methylene]amino]-4-nitrobenzoate **180** in AcOH (1 M), amine (1.5 equiv) was added. The resulting mixture was heated at reflux for 30 min, then diluted in CH_2Cl_2 and neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and solid Na_2CO_3 (until pH = 8-9). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated in EtOAc and filtered to provide the products.

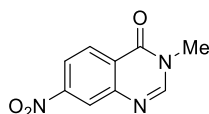
3-Benzyl-7-nitroquinazolin-4(3H)-one (72):^{70a}



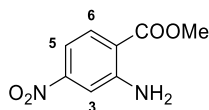
Following the procedure 13, **72** was prepared from methyl 2-[[[dimethylamino]methylene]amino]-4-nitrobenzoate (2.75 g, 10.9 mmol), AcOH (11 mL) and benzylamine (1.77 mL, 16.4 mmol), as a yellow solid (2.10 g, 68%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H_6), 8.21 (s, 1H, H_2), 7.77 – 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 5.22 (s, 2H, CH_2).

3-Cyclopropyl-7-nitroquinazolin-4(3H)-one (181):

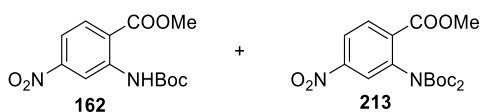
Following the procedure 13, **181** was prepared from methyl 2-[(dimethylamino)methylene]amino)-4-nitrobenzoate (2.76 g, 11 mmol), AcOH (11 mL) and cyclopropylamine (1.14 mL, 16.4 mmol), as a yellow solid (1.71 g, 67%). **m.p.**: 183 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3040, 1687, 1596, 1523, 1305, 1039, 740, 690, 433 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H_6), 8.21 (s, 1H, H_2), 3.32 – 3.22 (m, 1H, CH), 1.31 – 1.21 (m, 2H, CH_2), 1.01 – 0.93 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.2 (C), 151.5 (C), 148.9 (CH), 148.3 (C), 128.7 (CH), 126.0 (C), 123.2 (CH), 121.1 (CH), 29.8 (CH), 6.7 (2 CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 232.0722; Found: 232.0722.

3-Methyl-7-nitroquinazolin-4(3H)-one (182):

Following the procedure 13, **182** was prepared from methyl 2-[(dimethylamino)methylene]amino)-4-nitrobenzoate (2.76 g, 11 mmol), AcOH (11 mL) and methylamine (33% in EtOH, 2.05 mL, 16.5 mmol,) as a yellow solid (1.60 g, 71%). **m.p.**: 213 – 214 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3029, 1673, 1602, 1519, 1333, 1086, 1057, 760, 740, 465 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_8), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_5), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H_6), 8.16 (s, 1H, H_2), 3.64 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5 (C), 151.5 (C), 148.9 (C), 148.8 (CH), 128.7 (CH), 126.2 (C), 123.3 (CH), 121.1 (CH), 118.4 (C), 34.5 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 206.0567; Found: 206.0566.

Methyl 2-amino-4-nitrobenzoate (149) :¹⁵⁴

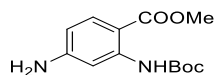
To a solution of 2-amino-4-nitrobenzoic acid (4 g, 22 mmol), in DMF (22 mL, 1 M), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (7.3 mL, 55 mmol, 2.5 equiv) was added. The solution was heated at 100 °C for 30 min followed by the slowly addition of an aqueous solution of HCl (2 M, 44 mL, 88 mmol, 4 equiv). The resulting solution was heated at reflux for an additional 30 min. Then, the mixture was quenched with water. The precipitate was filtered, washed with water and dried under reduced pressure to afford the desired product as a yellow solid (3.94 g, 91%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_6), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_3), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H_5), 6.05 (s, 2H, NH_2), 3.92 (s, 3H, CH_3).

Methyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate (162) and methyl 2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate (213):¹⁵⁴

To a solution of methyl 2-amino-4-nitrobenzoate (3.26 g, 16.5 mmol) in THF (165 mL), di-*tert*-butyl dicarbonate (7.22 g, 33.1 mmol, 2 equiv), 4-dimethylaminopyridine (202 mg, 1.65 mmol, 10 mol%) and triethylamine (2.31 mL, 16.5 mmol, 1 equiv) were added. The resulting solution was stirred at rt

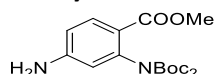
overnight. After removal of the solvent, the crude product was purified on silica gel (PE/CH₂Cl₂, 50:50 to 0:100) to afford the mono-protected product **162** (306 mg, 6%) and the bis-protected product **173** (3.99 g, 51%) as pale brown solids. *Mono-protected product* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H, NH), 9.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₆), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H₅), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 1.55 (s, 9H, 3 CH₃). *Bis-protected product* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H₆), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₅), 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 1.40 (s, 18H, 6 CH₃).

Methyl 4-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (**163**):¹⁵⁴



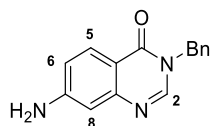
Following the procedure 3 (chapter 1), **163** was obtained from methyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate (240 mg, 0.81 mmol), ammonium formate (255 mg, 4.05 mmol), palladium on carbon (24 mg, 10 mol%) and MeOH (4.1 mL, 0.2 M), as a pale brown solid (216 mg, quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H, NH), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₆), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 6.13 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H₅), 4.01 (s, 2H, NH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 1.42 (s, 9H, 3 CH₃).

Methyl 4-amino-2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (**214**):¹⁵⁴



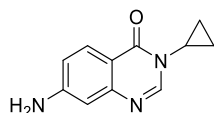
Following the procedure 3 (chapter 1), **214** was obtained from methyl 2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-nitrobenzoate (2.7 g, 6.81 mmol), ammonium formate (2.15 g, 34.1 mmol), palladium on carbon (270 mg) and MeOH (34 mL), as a pale brown solid (2.34 g, 94%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 6.59 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H₅), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 4.08 (s, 2H, NH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 1.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 18H, 6 CH₃).

7-Amino-3-benzylquinazolin-4(3*H*)-one (**73**):²⁴

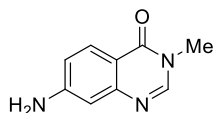


Following the procedure 3 (chapter 1), **73** was prepared from 3-benzyl-7-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (2.50 g, 8.89 mmol), EtOH (44 mL), ammonium formate (2.80 g, 44.4 mmol) and palladium on carbon (250 mg), as a white solid (1.62 g, 73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₅), 8.00 (s, 1H, H₂), 7.36 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.85 – 6.77 (m, 2H, H₈, H₆), 5.15 (s, 2H, CH₂), 4.23 (s, 2H, NH₂).

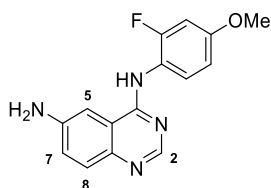
7-Amino-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (**183**):



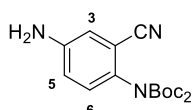
Following the procedure 3 (chapter 1), **183** was prepared from 3-cyclopropyl-7-nitroquinazolin-4(3*H*)-one (600 mg, 2.60 mmol), EtOH (13 mL), ammonium formate (818 mg, 13.0 mmol) and palladium on carbon (60 mg), as a white solid (432 mg, 83%). **m.p.**: 188 – 189 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3456, 3353, 1660, 1628, 1605, 1490, 1465, 1338, 1308, 1270, 865, 785, 705, 440 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₅), 7.99 (s, 1H, H₂), 6.81 – 6.74 (m, 2H, H₈, H₆), 4.27 (s, 2H, NH₂), 3.20 – 3.14 (m, 1H, CH), 1.19 – 1.12 (m, 2H, CH₂), 0.91 – 0.86 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.0 (C), 152.3 (C), 149.7 (C), 147.4 (CH), 128.4 (CH), 115.9 (CH), 113.0 (CH), 109.1 (CH), 29.1 (CH), 6.5 (2 CH₂). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calcd for C₁₁H₁₂N₃O [M + H]⁺: 202.0973; Found: 202.0980.

7-Amino-3-methylquinazolin-4(3H)-one (184):

Following the procedure 3 (chapter 1), **184** was prepared from 3-methyl-7-nitroquinazolin-4(3H)-one (755 mg, 3.68 mmol), EtOH (18.4 mL), ammonium formate (1.16 g, 18.4 mmol) and palladium on carbon (76 mg), as a white solid (378 mg, 59%). **m.p.**: 225 – 226 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3333, 3227, 2920, 2851, 1650, 1617, 1596, 1465, 1347, 1192, 1056, 845, 780, 428 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 7.94 (s, 1H, H_2), 6.81 – 6.76 (m, 2H, H_8, H_6), 4.23 (s, 2H, NH_2), 3.53 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.3 (C), 152.1 (C), 150.5 (C), 147.5 (CH), 139.9 (C), 128.4 (CH), 116.0 (CH), 113.4 (C), 109.2 (CH), 34.0 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 176.0827; Found: 176.0824.

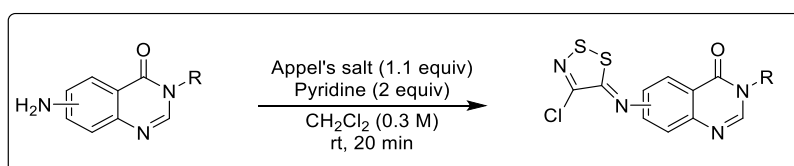
***N*⁴-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)quinazoline-4,6-diamine (226):**

Following the procedure 3 (chapter 1), **226** was prepared from *N*-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-6-nitroquinazolin-4-amine (300 mg, 0.95 mmol), formate ammonium (310 mg, 4.77 mmol), palladium on carbon (30 mg) in EtOH (5 mL) to afford the desired product as a yellow solid (249 mg, 92%). **m.p.**: 166 – 168 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3352, 1625, 1576, 1513, 1422, 1216, 1152, 1026, 846, 833, 466, 391 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H, H_2), 8.32 – 8.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_8), 7.22 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H_7), 7.13 (s, 1H, NH), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_5), 6.80 – 6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 4.06 (s, 2H, NH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (C), 156.6 (d, J = 59.4 Hz, C), 154.9 (d, J = 243.9 Hz, C-F), 151.9 (CH), 145.3 (C), 144.2 (C), 130.4 (CH), 125.0 (d, J = 2.3 Hz, CH), 123.9 (CH), 120.0 (d, J = 10.6 Hz, C), 116.4 (C), 109.7 (d, J = 3.2 Hz, CH), 102.1 (d, J = 23.3 Hz, CH), 101.0 (CH), 55.9 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 285.1152. Found: 285.1145.

Di-*tert*-butyl (4-amino-2-cyanophenyl)carbamate (229):^{12a}

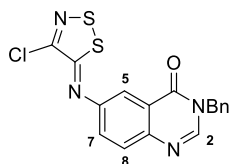
Following the procedure 3 (chapter)14, **229** was prepared from di-*tert*-butyl (2-cyano-4-nitrophenyl)carbamate (22.3 g, 61.3 mmol), formate ammonium (19.3 g, 306.5 mmol), palladium on carbon (2.23 g) in EtOH (61.3 mL), as a yellow solid (20.4 g, quantitative yield). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_6), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_3), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H_5), 3.98 (s, 2H, NH_2), 1.43 (s, 18H, 3 CH_3).

General procedure 14 for the preparation of *N*-substituted-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one :



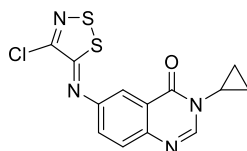
To a solution of aminoquinazolinone in CH_2Cl_2 (0.3 M), Appel's salt (1.1 equiv) and pyridine were added under argon atmosphere. The resulting solution was stirred at rt until reaction completion (monitoring by TLC, 20 min), then washed with water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (CH_2Cl_2 100:0 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 20:80, v/v) to afford the desired product.

3-Benzyl-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one (**175**) :²⁴



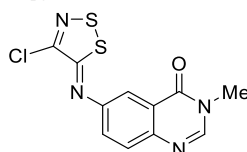
Following the procedure 14, **175** was prepared from 6-amino-3-benzylquinazolin-4(3H)-one (200 mg, 0.80 mmol), Appel's salt (183 mg, 0.88 mmol), pyridine (0.13 mL, 1.59 mmol) and CH_2Cl_2 (2.6 mL), as a yellow solid (264 mg, 86%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 8.11 (s, 1H, H_2), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_8), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_7), 7.41 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.21 (s, 2H, NH_2).

6-[(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (**185**) :

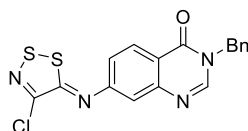


Following the procedure 14, **185** was prepared from 6-amino-3-cycloquinazolin-4(3H)-one (724 mg, 3.6 mmol), Appelsalt (825 mg, 3.96 mmol), pyridine (0.58 mL, 7.20 mmol) and CH_2Cl_2 (12 mL), as a yellow solid (1.07 g, 88%). **m.p.**: 186 – 187 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1683, 1596, 1531, 1491, 1476, 1305, 1281, 1138, 1114, 1043, 857, 842, 768, 703, 582, 453, 405 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 8.11 (s, 1H, H_2), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_8), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H_7), 3.32 – 3.21 (m, 1H, CH), 1.27 – 1.19 (m, 2H, CH_2), 1.02 – 0.94 (m, 2H, CH_2). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.0 (C), 159.7 (C), 149.8 (CH), 148.3 (C), 146.8 (C), 146.1 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 123.0 (C), 115.2 (CH), 29.6 (CH), 6.7 (2 CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{OS}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 336.9985; Found: 336.9984.

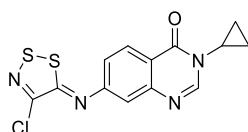
6-[(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3H)-one (**186**) :



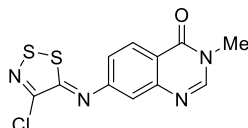
Following the procedure 14, **186** was prepared from 6-amino-3-methylquinazolin-4(3H)-one (690 mg, 3.93 mmol), Appel's salt (903 mg, 4.33 mmol), pyridine (0.63 mL, 7.86 mmol) and CH_2Cl_2 (13.1 mL), as a yellow solid (741 mg, 61%). **m.p.**: 186 – 187 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1672, 1593, 1556, 1480, 1339, 1271, 1154, 1138, 863, 840, 778, 728, 649, 582, 459 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_5), 8.06 (s, 1H, H_2), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_8), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H_7), 3.62 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.2 (C), 159.8 (C), 149.9 (C), 148.3 (C), 146.9 (CH), 146.6 (C), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 123.1 (C), 115.2 (CH), 34.4 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_4\text{OS}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 310.9828; Found: 310.9831.

3-Benzyl-7-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one (187) :

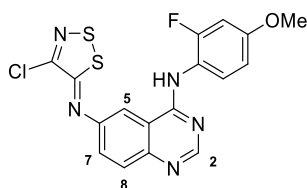
Following the procedure 14, **187** was prepared from 7-amino-3-benzylquinazolin-4(3H)-one (1.40 g, 5.57 mmol), Appel's salt (1.28 g, 6.12 mmol), pyridine (0.90 mL, 11.1 mmol) and CH₂Cl₂ (19 mL), as a yellow solid (1.80 g, 88%). **m.p.**: 186 – 187 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 1670, 1596, 1465, 1430, 1363, 1168, 1153, 882, 861, 842, 744, 703, 691, 542 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₅), 8.13 (s, 1H, H₂), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₈), 7.38 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₆), 5.20 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (C), 160.6 (C), 156.8 (C), 150.0 (C), 147.9 (C), 147.3 (CH), 135.7 (C), 129.5 (CH), 129.2 (2 CH), 128.6 (CH), 128.2 (2 CH), 120.3 (CH), 120.1 (C), 116.0 (CH), 49.8 (CH₂). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₇H₁₁ClN₄OS [M + H]⁺: 387.0141; Found: 387.0135.

7-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (188):

Following the procedure 14, **188** was prepared from 7-amino-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (575 mg, 1.85 mmol), Appel's salt (424 mg, 2.04 mmol), pyridine (0.30 mL, 3.70 mmol) and CH₂Cl₂ (6.2 mL), as a yellow solid (547 mg, 88%). **m.p.**: 173 – 174 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 1649, 1544, 1496, 1424, 1255, 1134, 832, 859, 844, 779, 757, 683, 638, 527, 414 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H, H₂), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₅), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₈), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.24 (ddd, J = 11.2, 7.2, 4.2 Hz, 1H, CH), 1.08 – 1.00 (m, 2H, CH₂), 0.99 – 0.92 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162.0 (C), 160.8 (C), 156.6 (C), 149.2 (C), 148.8 (CH), 146.5 (C), 128.4 (CH), 119.5 (CH), 118.8 (C), 115.2 (CH). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₃H₁₀ClN₄OS₂ [M + H]⁺: 336.9985; Found: 336.9984.

7-[(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3H)-one (189) :

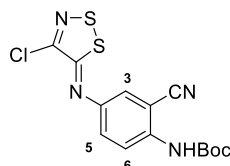
Following the procedure 14, **189** was prepared from 7-amino-3-methylquinazolin-4(3H)-one (373 mg, 2.13 mmol), Appel's salt (488 mg, 2.34 mmol), pyridine (0.34 mL, 4.26 mmol) and CH₂Cl₂ (7.1 mL), as a yellow solid (547 mg, 88%). **m.p.**: 183 – 184 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 1662, 1611, 1580, 1469, 1340, 1329, 1164, 1054, 888, 865, 843, 781, 745, 695, 563, 428 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₅), 8.07 (s, 1H, H₂), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₈), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.61 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (C), 161.0 (C), 156.7 (C), 150.2 (C), 148.0 (C), 147.8 (CH), 129.1 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (C), 115.9 (CH), 34.2 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₁H₈ClN₄OS₂ [M + H]⁺: 310.9828; Found: 310.9818.

N6-(4-Chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)-N4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)quinazoline-4,6-diamine (227):

Following the procedure 14, **227** was prepared from N⁴-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)quinazoline-4,6-diamine (150 mg, 0.52 mmol), Appel's salt (121 mg, 0.58 mmol, 1.1 equiv), pyridine (0.09 mL, 1.06 mmol,

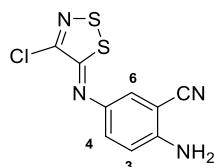
2 equiv) in CH_2Cl_2 (2.7 mL, 0.2 M), as a yellow solid (39 mg, 18%). **m.p.**: 178 – 178 °C. **IR (neat)** ν_{max} : 3675, 3464, 2971, 2901, 2206, 1566, 1531, 1409, 1277, 1202, 1064, 1034, 871, 750, 651, 501, 454 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H, H_2), 8.22 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_5), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_8), 7.74 – 7.67 (m, 2H, H_7 , H_{Ar}), 7.38 (s, 1H, NH), 6.83 – 6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C), 160.4 (C), 157.6 (C), 157.6 (d, J = 59.4 Hz C), 157.4 (C), 155.3 (d, J = 244.0 Hz, C-F), 154.8 (CH), 149.2 (C), 131.2 (CH), 125.7 (CH), 125.5 (d, J = 1.9 Hz, CH), 119.1 (d, J = 10.8 Hz, CH), 116.0 (C), 110.6 (CH), 109.8 (d, J = 3.1 Hz, CH), 102.1 (d, J = 23.1 Hz, CH), 55.9 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFN}_5\text{OS}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 420.0156. Found: 420.0148.

***t*Butyl (4-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-2-cyanophenyl)carbamate (230b) :**



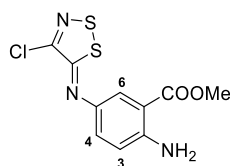
Following the procedure 14, **230b** was prepared from di-*tert*-butyl (4-amino-2-cyanophenyl)carbamate (1.50 g, 4.5 mmol), Appel's salt (1.03 g, 4.94 mmol, 1.1 equiv), pyridine (0.72 mL, 8.99 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL, 0.2 M), as a yellow solid (829 mg, 50%). **m.p.**: 132 – 133 °C, **IR (neat)** ν_{max} : 3676, 3322, 2987, 2901, 2214 (CN) 1693, 1491, 1393, 1243, 1153, 1055, 861, 420, 385 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_6), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H_3 , H_5), 7.12 (s, 1H, NH), 1.57 (s, 9H, 3 CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3 (C), 151.2 (C), 148.2 (C), 145.2 (C), 139.6 (C), 126.3 (CH), 123.6 (CH), 120.7 (CH), 116.0 (C), 101.6 (C), 101.6 (C), 82.4 (C), 28.3 (CH). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 369.0247. Found: 369.0236.

2-amino-5-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzonitrile (231) :



A solution of mixture of mono-protect and bis-protected amino products **230a** and **230b** (1.5 mmol, 1 equiv) in AcOH (15 mL, 1 M) was heated at reflux for 4 h. The resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 , then neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (100 mL) and solid Na_2CO_3 (to pH 8-9). The organic layer was washed twice with water (100 mL), brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a yellow solid (1.16 g, 52%). **m.p.**: 180 – 181 °C. **IR (neat)** ν_{max} : 3471, 3370, 3225, 2988, 2207 (CN), 1619, 1603, 1572, 1492, 1420, 1266, 1243, 1149, 1120, 859, 596, 459 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 – 7.30 (m, 2H, H_4 , H_6), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_3), 6.42 (s, 2H, NH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.2 (C), 150.5 (C), 147.4 (C), 137.8 (C), 128.3 (CH), 123.7 (CH), 117.5 (C), 116.5 (CH), 93.2 (C). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 268.9722. Found: 268.9733.

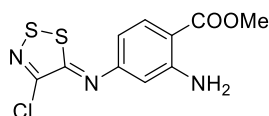
Methyl-2-amino-5-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (202) :



Following the procedure described for compound **93a** (chapter 2), **202** was prepared from methyl 5-amino-2-[di(*tert*-butoxycarbonyl)amino]benzoate (1.00 g, 2.73 mmol), Appel's salt (626 mg, 3.00 mmol),

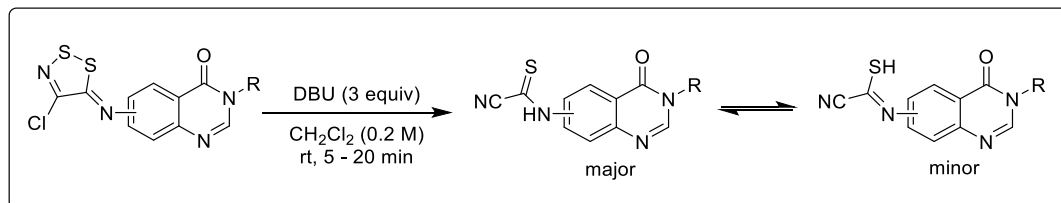
pyridine (0.44 mL, 5.46 mmol) and CH_2Cl_2 (9.1 mL) for 30 min, and then trifluoroacetic acid (3.1 mL, 40.9 mmol, 15 equiv) for 16 h, as a brown solid. **m.p.**: 100 – 101 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3477, 3365, 1685, 1615, 1569, 1430, 1295, 1260, 1207, 1132, 855, 804, 768, 467 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_6), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H_4), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_3), 5.95 (s, 2H, NH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (C), 153.4 (C), 149.5 (C), 148.9 (C), 138.2 (C), 129.1 (CH), 122.7 (CH), 117.7 (CH), 110.4 (C), 52.0 (C). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 301.9825; Found: 301.9829.

Methyl-2-amino-4-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (**215**):



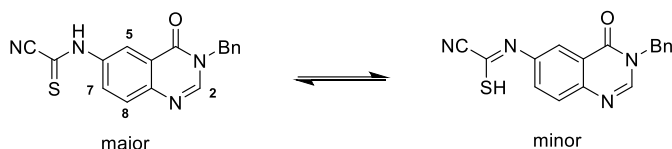
Following the procedure described for compound **93a** (chapter 2, **215** was obtained from methyl 4-amino-2-(di(tert-butoxycarbonyl)amino)benzoate (400 mg, 1.09 mmol), Appel's salt (250 mg, 1.20 mmol), pyridine (0.18 mL, 2.18 mmol) and CH_2Cl_2 (3.6 mL) for 30 min, and then trifluoroacetic acid (1.2 mL, 15.9 mmol, 15 equiv) for 16 h as an orange solid (318 mg, 97%). **m.p.**: 146 – 147 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3467, 3358, 1673, 1596, 1568, 1435, 1309, 1248, 1191, 1148, 1100, 869, 759, 523, 408 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_3), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (C), 160.1 (C), 156.7 (C), 151.8 (C), 147.8 (C), 133.9 (CH), 109.0 (C), 107.4 (CH), 106.2 (CH), 51.8 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 301.9825; Found: 301.9825

General procedure 15 for the preparation of *N*-arylcyanothioformamide:



To a solution of *N*-substituted [4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolinone in dry CH_2Cl_2 (0.2 M) under argon, DBU (3 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at rt until reaction completion (monitoring by TLC, 5 to 20 min). The crude mixture was washed with an aqueous solution of NaHSO_4 (1 M, 3x), water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (CH_2Cl_2 100:0 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 80:20, v/v) to afford the product.

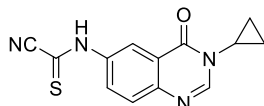
(3-Benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamoithioyl cyanide (**174**) :



Following the general procedure 15, **174** was prepared from 3-benzyl-6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3H)-one (100 mg, 0.26 mmol), DBU (0.11 mL, 0.78 mmol) and CH_2Cl_2 (1.3 mL) as a pale orange solid (74 mg, 89%, ratio major/minor 90:10). **m.p.**: 212 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3254, 2864, 2224, 1694, 1601, 1483, 1372, 1331, 1106, 947, 842, 732, 693, 608, 521 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.75 (s, 1H, NH), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_5 major), 8.64 (s, 1H, H_2 minor), 8.63 (s, 1H, H_2

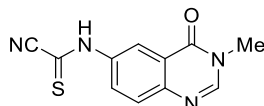
major), 8.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₅ minor), 8.16 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H₇ minor), 7.95 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H, H₇ major), 7.81 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H, H₈ minor and major), 7.40 – 7.25 (m, 10 H, H_{Ar} minor and major), 5.20 (s, 4H, CH₂ minor and major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.9 (C, minor), 161.5 (C major), 159.6 (C major and minor), 148.7 (CH major and minor), 147.1 (C minor), 146.7 (C major), 136.6 (C major and minor), 136.5 (C minor), 136.3 (C major and minor), 129.2 (CH minor), 128.9 (CH major), 128.7 (2 CH major and minor), 128.4 (CH major), 127.8 (CH major and minor), 127.7 (2 CH major and minor), 122.2 (C minor), 121.8 (C major), 119.7 (C minor), 119.0 (CH major), 114.6 (C minor), 113.8 (C major), 49.1 (CH₂ major and minor). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₇H₁₃N₄OS [M + H]⁺: 321.0810; Found: 321.0806.

(3-Cyclopropyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide (190) :



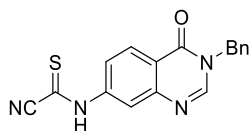
Following the general procedure 15, **190** was prepared from 6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3H)-one (205 mg, 0.61 mmol), DBU (0.27 mL, 1.83 mmol) and CH₂Cl₂ (3.1 mL) as a pale orange solid (146.5 mg, 89%, ratio major/minor 90:10). **m.p.**: 199 – 200 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 2936, 1644, 1604, 1551, 1488, 1397, 1291, 1110, 1040, 850, 836, 740, 586, 551 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.74 (s, 1H, NH), 8.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₅ major), 8.33 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, H₂ major and minor), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₅ minor), 8.15 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H₇ major), 7.92 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H₇ minor), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H₈ major and minor), 3.24 (ddd, $J = 11.3, 7.2, 4.2$ Hz, 2H, CH major and minor), 1.03 (dd, $J = 7.1, 5.5$ Hz, 4H, CH₂ minor and major), 0.96 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 4H, CH₂ minor and major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.8 (C minor), 161.3 (C major), 160.9 (C major and minor), 148.6 (CH major and minor), 146.7 (C minor), 146.3 (C major), 136.3 (C minor), 136.1 (C major), 129.0 (CH minor), 128.6 (CH major and minor), 128.1 (CH major), 121.9 (C minor), 121.5 (C major), 119.6 (CH minor), 118.9 (CH major), 113.8 (C major), 112.7 (C minor), 29.4 (CH major and minor), 6.0 (2 CH₂ major and minor). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₃H₁₁N₄OS [M + H]⁺: 271.0640; Found: 271.0648.

(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide (191) :

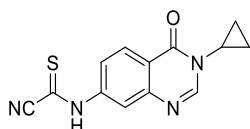


Following the general procedure 15, **191** was prepared from 6-[(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3H)-one (900 mg, 2.90 mmol), DBU (1.30 mL, 8.69 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL) as a pale orange solid (557.9 mg, 74%, ratio major/minor 90:10).

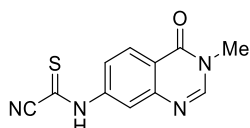
m.p.: 202 – 203 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3172, 3014, 1657, 1606, 1526, 1458, 1367, 1335, 1117, 846, 790, 748, 703, 574 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.72, (s, 1H, NH), 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H₅ major), 8.42 (s, 1H, H₂ minor), 8.40 (s, 1H, H₂ major), 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H₅ minor), 8.14 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H₇ minor), 7.91 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H₇ major), 7.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₈ major and minor), 3.49 (s, 6H, CH₃ minor and major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.9 (C minor), 161.4 (C major), 160.2 (C major and minor), 149.1 (CH major and minor), 147.3 (C minor), 146.9 (C major), 136.3 (C minor), 136.1 (C major), 129.0 (CH minor), 128.8 (CH minor), 128.6 (CH major), 128.2 (CH major), 122.0 (C minor), 121.5 (C major), 119.5 (CH minor), 118.8 (CH major), 113.8 (C major), 33.7 (CH₃ major and minor). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₁H₉N₄OS [M + H]⁺: 245.0491; Found: 245.0490.

(3-Benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (192) :

Following the general procedure 15, **192** was prepared from 3-benzyl-7-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]quinazolin-4(3*H*)-one (400 mg, 1.04 mmol), DBU (0.46 mL, 3.10 mmol) and CH₂Cl₂ (5.2 mL) as a pale orange solid (241.3 mg, 72%, ratio major/minor 85:15). **m.p.**: 207 – 208 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 2893, 1701, 1613, 1483, 1406, 1370, 1170, 1144, 848, 736, 699, 542 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.81 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, H₂ minor), 8.62 (s, 1H, H₂ major), 8.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₈ major), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₅ major, H₈ minor), 7.90 – 7.84 (m, 2H, H₆ major, H₅ minor), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H, H₆ minor), 7.40 – 7.26 (m, 10H, H_{Ar} minor and major), 5.20 (s, 4H, CH₂ minor and major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.3 (C minor), 162.5 (C major), 159.5 (C minor), 159.4 (C major), 149.4 (C minor), 149.2 (C major), 148.8 (CH minor), 148.6 (C major), 142.7 (CH minor), 142.5 (CH major), 136.7 (C major and minor), 128.7 (2 CH major and minor), 127.9 (CH minor), 127.7 (CH major), 127.7 (2 CH major and minor), 127.5 (CH major and minor), 121.4 (CH major and minor), 120.5 (CH minor), 120.2 (C major), 120.1 (CH minor), 119.4 (CH major), 113.7 (C major), 112.7 (C minor), 49.0 (CH₂ minor and major). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calcd for C₁₇H₁₃N₄OS [M + H]⁺: 321.0797; Found: 321.0800.

(3-Cyclopropyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (193):

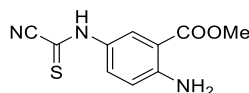
Following the general procedure 15, the compound was prepared from 7-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-cyclopropylquinazolin-4(3*H*)-one (200 mg, 0.59 mmol), DBU (0.27 mL, 1.79 mmol) and CH₂Cl₂ (3 mL) as a pale orange solid (131 mg, 82%, ratio major/minor 85:15). **m.p.**: 211 – 212 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 3260, 3074, 1650, 1604, 1583, 1542, 1480, 1373, 1341, 1301, 1260, 1100, 1036, 878, 847, 783, 756, 694, 655, 551, 522 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.76 (s, 1H, NH), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₈ major), 8.33 (s, 1H, H₂ minor), 8.31 (s, 1H, H₂ major), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅ major and minor), 7.86 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H₆ major), 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₈ minor), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H₆ minor), 3.24 (ddd, *J* = 11.3, 7.2, 4.2 Hz, 2H, CH major and minor), 1.08 – 1.00 (m, 4H, CH₂ minor and major), 0.99 – 0.91 (m, 4H, CH₂ minor and major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.3 (C minor), 162.4 (C major), 160.7 (C minor), 160.6 (C major), 149.3 (CH minor), 149.0 (CH major), 148.3 (C minor), 148.0 (C major), 142.4 (C minor and major), 127.7 (CH minor), 127.2 (CH major), 121.2 (CH minor and major), 120.3 (C minor), 120.1 (CH minor), 119.9 (C major), 119.3 (CH major), 113.7 (C minor and major), 29.3 (CH minor and major), 6.0 (2 CH₂ minor and major). **HRMS** (EI⁺) *m/z*, calcd for C₁₃H₁₁N₄OS [M + H]⁺: 271.0665; Found: 271.0662.

(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (194):

Following the general procedure 15, the compound was prepared from 7-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]-3-methylquinazolin-4(3*H*)-one (224 mg, 0.72 mmol), DBU (0.32 mL, 2.16 mmol) and CH₂Cl₂ (3.6 mL) as an orange solid (123.1 mg, 76%, ratio major/minor 85:15). **m.p.**: 209 – 210 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 2959, 1644, 1605, 1457, 1477, 1383, 1342, 1050, 879, 848, 785, 695, 659, 546 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.76 (s, 1H, NH), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₈ major, H₂ minor), 8.41 (s, 1H, H₂

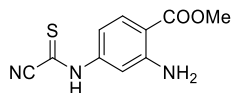
major), 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H₅ major and minor), 7.87 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H, H₆ major), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H₈ minor), 7.61 (dd, $J = 8.6$, 2.1 Hz, 1H, H₆ minor), 3.49 (s, 6H, CH₃ major and minor). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.3 (C minor), 162.4 (C major), 160.0 (C minor), 159.9 (C major), 149.8 (CH minor), 149.5 (CH major), 148.9 (C minor), 148.7 (C major), 142.4 (C minor), 142.3 (C major), 127.6 (C minor), 127.2 (C major), 121.3 (CH minor), 121.2 (CH major), 120.3 (CH minor), 120.0 (CH major and minor), 119.2 (CH major), 113.7 (C minor), 112.6 (C major), 33.6 (CH₃ minor and major). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₁H₉N₄OS [M + H]⁺: 245.0497; Found: 245.0501.

Methyl 2-amino-5-(cyanocarbonothioyl)amino)benzoate (**203**) :



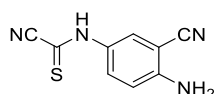
Following the general procedure 15, **203** was prepared from methyl-2-amino-5-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (400 mg, 1.32 mmol), DBU (0.59 mL, 3.98 mmol) and CH₂Cl₂ (6.6 mL) as a red brown solid (344.2 mg, 75 %, ratio major/minor 90:10). **m.p.**: 187 – 188 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3447, 3329, 3262, 3113, 3084, 2225 (CN), 1684, 1620, 1489, 1409, 1361, 1247, 1195, 1094, 821, 751, 599, 545 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H, NH), 8.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₆ major), 7.77 (dd, $J = 9.1$, 2.6 Hz, 2H, H₄ major, H₆ minor), 7.39 (dd, $J = 8.9$, 2.7 Hz, 1H, H₄ minor), 7.05 (s, 4H, NH₂ major and minor), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₃ minor and major), 3.80 (s, 6H, CH₃ major and minor). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.1 (C major), 163.7 (C minor), 157.6 (C major), 151.1 (C minor), 150.6 (C major), 129.7 (CH minor), 128.8 (CH major), 126.0 (C major), 125.8 (C minor), 125.7 (CH minor), 124.7 (CH major), 119.1 (C minor), 117.3 (CH minor), 116.7 (CH major), 114.6 (C minor), 114.0 (C major), 108.1 (C minor), 107.4 (C major), 51.8 (CH₃ major and minor). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₀H₁₀N₃O₂S [M + H]⁺: 236.0494; Found: 236, 0493.

Methyl 2-amino-4-[(cyanocarbonothioyl)amino]benzoate (**216**) :



Following the procedure 15, **216** was obtained from methyl-2-amino-4-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzoate (700 mg, 2.31 mmol), DBU (1.04 mL, 6.96 mmol) and dry CH₂Cl₂ (11.6 mL, 0.2M) as a red brown solid (448 mg, 83 %, ratio major/minor 90:10). **m.p.**: 188 – 189 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3478, 3365, 3281, 3111, 2945, 2234 (CN), 1683, 1585, 1429, 1399, 1353, 1300, 1242, 1187, 1106, 774, 537 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.42 (s, 1H, NH), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H₆ major and minor), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H₃ major), 6.93 (dd, $J = 8.7$, 2.1 Hz, 5H, H₅ major, NH₂ major and minor), 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H₃ minor), 6.62 (dd, $J = 8.6$, 2.2 Hz, 1H, H₅ minor), 3.79 (s, 3H, CH₃ minor), 3.78 (s, 3H, CH₃ major). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.1 (C minor), 167.0 (C major), 164.7 (C minor), 161.8 (C major), 151.9 (C minor), 151.8 (C major), 142.4 (C minor), 142.2 (C major), 132.4 (CH minor), 131.8 (CH major), 113.7 (C major), 112.6 (C minor), 109.3 (CH minor), 109.2 (CH minor), 109.1 (CH major), 108.8 (CH major), 108.1 (C minor), 107.6 (C major), 51.6 (CH₃ minor), 51.5 (CH₃ major). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₀H₁₀N₃O₂S [M + H]⁺: 236.0494; Found: 236.0493.

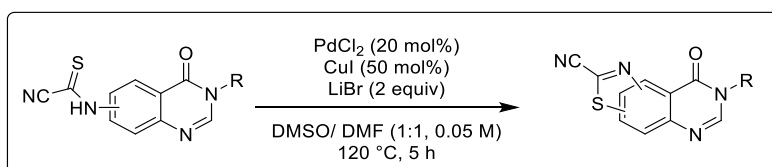
(4-amino-3-cyanophenyl)carbamothioyl cyanide (**223**):



Following the procedure 15, **223** was prepared from 2-amino-5-[(4-chloro-5*H*-1,2,3-dithiazol-5-ylidene)amino]benzonitrile (665 mg, 2.47 mmol, 1 equiv) and DBU (1.11 mL, 7.42 mmol, 3 equiv) in dry CH₂Cl₂ (12 mL, 0.2 M) as a yellow solid (278 mg, 57%). **m.p.**: 172 – 173 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3453, 3362, 3254, 3070, 3014, 2225 (CN), 1631, 1503, 1411, 1349, 1233, 1099, 826, 491 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz,

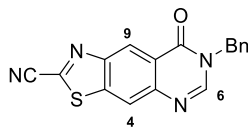
DMSO- d_6) δ 13.35 (s, 1H, NH), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₂ major), 7.69 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H, H₆ major), 7.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₂ minor), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H₆ minor), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₅ major and minor), 6.55 (s, 2H, NH₂ major), 6.50 (s, 2H, NH₂ minor). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4 (C minor), 158.8 (C major), 151.6 (C minor), 151.0 (C major), 130.1 (CH minor), 129.2 (CH major), 127.9 (CH minor), 126.6 (C minor), 126.4 (C major), 126.2 (CH minor), 117.3 (C major), 117.1 (C minor), 115.9 (C minor), 115.5 (C major), 113.9 (C major), 112.7 (C minor), 92.9 (C minor), 92.1 (C major). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₉H₇N₄S [M + H]⁺: 203.0391. Found: 203.0384.

General procedure 16 for the preparation of *N*-substituted-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-*g*]quinazoline-2-carbonitrile :



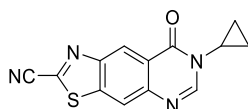
Into a round-bottom flask under argon, (*N*-substituted-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide, palladium chloride (20 mol%), copper iodide (I) (50 mol%) and lithium bromide (2 equiv) were added, then dry DMSO/DMF (1:1, 0.05 M). The resulting solution was stirred at 120 °C for 5 h, then diluted in EtOAc, washed with water (3 times), brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (CH₂Cl₂ 100:0 to CH₂Cl₂/EtOAc 50:50, v/v) to afford the desired product.

7-Benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (176) :

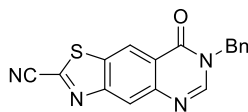


Following the general procedure 16, **176** was prepared from (3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide (100 mg, 0.31 mmol), palladium chloride (11 mg, 0.062 mmol), copper iodine (28 mg, 0.16 mmol), lithium bromine (54 mg, 0.62 mmol) and dry DMSO/DMF (6.2 mL) as a pale brown solid (76 mg, 77%). **m.p.**: 238 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3100, 2238 (CN), 1671, 1607, 1402, 1326, 1267, 1118, 881, 842, 756, 715, 702, 524, 420 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H, H₆), 8.31 (s, 1H, H₉), 8.18 (s, 1H, H₄), 7.42 – 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.25 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.9 (C), 150.9 (C), 147.5 (CH), 146.8 (C), 141.1 (C), 138.8 (C), 135.4 (C), 129.3 (2 CH), 128.8 (CH), 128.3 (2 CH), 124.7 (CH), 122.7 (C), 120.7 (CH), 112.6 (C), 50.0 (C). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₇H₁₁N₄OS [M + H]⁺: 319.0654; Found: 319.0663.

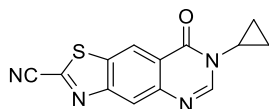
7-Cyclopropyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (195):



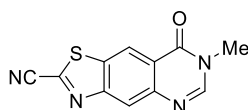
Following the general procedure 16, **195** was prepared from (3-cyclopropyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide (100 mg, 0.31 mmol), palladium chloride (11 mg, 0.062 mmol), copper iodine (28 mg, 0.16 mmol), lithium bromine (54 mg, 0.62 mmol) and dry DMSO/DMF (6.2 mL) as a pale brown solid (36.3 mg of mixture **195** and **20b**, ratio 95:5 mg, 35%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H, H₆), 8.29 (s, 1H, H₉), 8.18 (s, 1H, H₄), 3.35 – 3.25 (m, 1H, CH), 1.31 – 1.22 (m, 2H, CH₂), 1.03 – 0.93 (m, 2H, CH₂).

7-Benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-g]quinazoline-2-carbonitrile (197) :

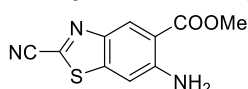
Following the general procedure 16, **197** was prepared from (3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (200 mg, 0.62 mmol), palladium chloride (22 mg, 0.12 mmol), copper iodine (59 mg, 0.31 mmol), lithium bromine (108 mg, 1.25 mmol) and dry DMSO/DMF (12.4 mL) as a pale brown solid (165 mg, 84%). **m.p.**: 217 – 218 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 3100, 2238 (CN), 1671, 1607, 1402, 1326, 1133, 1118, 1075, 842, 702, 524, 420 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H, H_6), 8.56 (s, 1H, H_9), 8.18 (s, 1H, H_4), 7.41 – 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.24 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5 (C), 155.8 (C), 146.9 (CH), 146.8 (C), 141.6 (C), 135.4 (C), 133.9 (C), 129.3 (2 CH), 128.7 (CH), 128.2 (2 CH), 123.8 (CH), 122.7 (C), 121.7 (CH), 112.5 (C), 50.0 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 319.0654; Found: 319.0663.

7-Cyclopropyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-g]quinazoline-2-carbonitrile (198) :

Following the general procedure 16, **198** was prepared from (3-cyclopropyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (100 mg, 0.37 mmol), palladium chloride (13 mg, 0.074 mmol), copper iodine (35 mg, 0.18 mmol), lithium bromine (64 mg, 0.74 mmol) and dry DMSO/DMF (7.4 mL) as a white solid (79 mg, 79%). **m.p.**: 258 – 259 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 3070, 2922, 2241 (CN), 1683, 1603, 1401, 1329, 1307, 1146, 1123, 872, 792, 679, 479, 412 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H, H_6), 8.35 (s, 1H, H_9), 7.98 (s, 1H, H_4), 3.14 – 3.03 (m, 1H, CH), 1.11 – 1.02 (m, 2H, CH_2), 0.83 – 0.74 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.7 (C), 155.8 (C), 147.5 (CH), 146.4 (C), 141.5 (C), 133.8 (C), 123.6 (CH), 122.5 (C), 121.4 (CH), 112.5 (C), 26.9 (CH), 6.8 (2 CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 269.0497; Found: 269.0797.

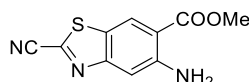
7-Methyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-g]quinazoline-2-carbonitrile (199) :

Following the general procedure 16, **199** was prepared from (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)carbamothioyl cyanide (100 mg, 0.44 mmol), palladium chloride (16 mg, 0.089 mmol), copper iodine (43 mg, 0.22 mmol), lithium bromine (78 mg, 0.89 mmol) and dry DMSO/DMF (8.9 mL) as a white solid (71 mg, 66%). **m.p.**: 308 – 309 °C. **IR** (neat) $\nu_{\max}$: 3362, 3072, 2224 (CN), 1674, 1608, 1390, 1329, 1142, 1053, 846, 787, 731, 680, 533, 491, 416 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H, H_6), 8.58 (s, 1H, H_9), 8.13 (s, 1H, H_4), 3.66 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0 (C), 155.8 (C), 147.4 (CH), 147.0 (C), 141.6 (C), 133.9 (C), 123.8 (CH), 122.6 (C), 121.4 (CH), 112.5 (C), 34.3 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 242.0262; Found: 242.0259.

Methyl 6-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-5-carboxylate (134):¹⁵⁵

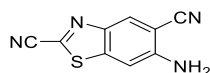
Following the general procedure 16, **134** was prepared from methyl 2-amino-5-[(cyanocarbonothioyl)amino]benzoate (100 mg, 0.43 mmol), palladium chloride (15 mg, 0.085 mmol), copper iodine (41 mg, 0.21 mmol), lithium bromine (74 mg, 0.85 mmol) and dry DMSO/DMF (8.6 mL) as a white solid (56 mg, 56%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H, H_4), 7.07 (s, 1H, H_7), 6.12 (s, 2H, NH_2), 3.96 (s, 3H, CH_3).

Methyl 5-amino-2-cyanobenzo[d]thiazole-6-carboxylate (167):



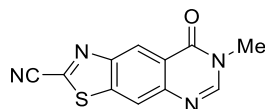
Following the general procedure 16, **167** was prepared from methyl 2-amino-4-[(cyanocarbonothioyl)amino]benzoate (100 mg, 0.43 mmol), palladium chloride (15 mg, 0.085 mmol), copper iodine (41 mg, 0.21 mmol), lithium bromine (74 mg, 0.85 mmol) and dry DMSO/DMF (8.6 mL) as a white solid (62 mg, 62%). **m.p.**: 171 – 172 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3469, 3355, 2232 (CN), 1692, 1615, 1434, 1283, 1249, 1190, 1147, 1113, 789, 666, 444 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H, H_7), 7.42 (s, 1H, H_4), 5.91 (s, 2H, NH_2), 3.95 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.4 (C), 156.5 (C), 149.9 (C), 140.9 (C), 125.7 (CH), 122.9 (C), 114.5 (C), 113.0 (C), 109.7 (CH), 52.5 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 234.0337; Found: 234.0337.

6-Aminobenzo[d]thiazole-2,5-dicarbonitrile (224):



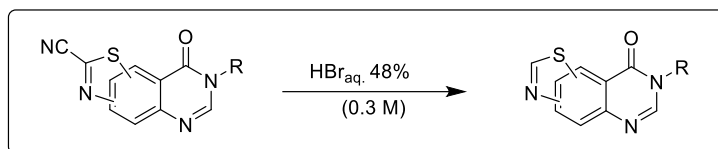
Following the general procedure 16, **224** was prepared from (4-amino-3-cyanophenyl)carbamothioyl cyanide (300 mg, 1.48 mmol), palladium chloride (53 mg, 0.30 mmol), copper iodine (141 mg, 0.74 mmol), lithium bromine (258 mg, 2.97 mmol) and dry DMSO/DMF (30 mL) as a white solid (113 mg, 38%). **m.p.**: >350 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3426, 3343, 3231, 2222 (CN), 1653, 1600, 1529, 1472, 1260, 1304, 1260, 1130, 852, 895, 835, 852, 895, 835, 513, 416 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H, H_4), 7.45 (s, 1H, H_7), 6.71 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.4 (C), 142.6 (C), 142.4 (C), 132.7 (C), 130.0 (CH), 116.8 (C), 113.5 (C), 105.3 (CH), 97.5 (C). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_4\text{S}$ [M] $^+$: 200.0157. Found: 200.0162.

7-Methyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-g]quinazoline-2-carbonitrile (196) :



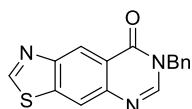
Into a solution of methyl 2-cyano-6-[(2-methylpropylidene)amino]benzo[d]thiazole-5-carboxylate (265 mg, 0.92 mmol) in AcOH (0.9 mL, 1M), methylamine 0.33% in EtOH (0.17 mL, 1.38 mmol, 1.5 equiv) was added, then stirred under irradiations micro-waves in closed vessel at 118 °C for 30 min.. The resulting mixture was diluted in CH_2Cl_2 , neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and solid Na_2CO_3 (until pH= 8-9). The organic layer was washed twice with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:0 to 50:50, v/v) to afford the desired product a white solid (24.5 mg, 11%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H, H_6), 8.29 (s, 1H, H_9), 8.09 (s, 1H, H_4), 3.64 (s, 3H, CH_3).

General procedure 17 for the preparation of N8-substituted-thiazolo[5,4-g]quinazolin-8(7H)-one:



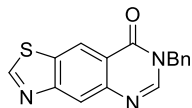
A solution of *N*8-substituted-9-oxo-8,9-dihydrothiazolo[5,4-*f*]quinazoline-2-carbonitrile (1 equiv) in aqueous bromhydric acid 48% (0.15 M) for 1.5 h under traditional thermal heating. After reaction completion (monitoring by TLC), solvent was partially evaporated. The resulting mixture was diluted in CH_2Cl_2 , then neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and solid Na_2CO_3 (until pH= 8-9). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:0 to 50:50, v/v) to afford the desired product.

7-Benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (**205**):



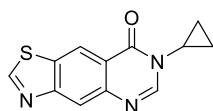
Following the procedure 17, **205** was prepared from 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[4,5-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (200 mg, 0.94 mmol) and aqueous bromide acid 48% (4.2 mL) as a white solid (179 mg, 96%). **m.p.**: 243 °C. **IR (neat)** ν_{max} : 3066, 1666, 1606, 1439, 1362, 1259, 1075, 937, 897, 845, 787, 697, 629, 517, 495, 417 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H, H_2), 9.10 (s, 1H, H_6), 8.31 (s, 1H, H_9), 8.14 (s, 1H, H_4), 7.40 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.25 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0 (C), 159.3 (CH), 157.4 (C), 146.1 (CH), 146.0 (C), 135.8 (C), 133.5 (C), 129.2 (2 CH), 128.5 (CH), 128.1 (2 CH), 121.8 (CH), 121.4 (CH), 120.4 (C), 49.8 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ [M] $^+$: 293.0623. Found: 293.0627.

7-benzylthiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (**217**):

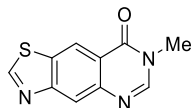


Following the procedure 17, **217** was prepared from 7-benzyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (200 mg, 0.63 mmol) and aqueous bromide acid 48% (4.2 mL) as a white solid (175 mg, 87%). **m.p.**: 199 – 200 °C. **IR (neat)** ν_{max} : 3070, 1667, 1607, 1422, 1394, 1352, 1331, 1289, 1268, 1213, 949, 882, 845, 697, 516 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H, H_2), 8.97 (s, 1H, H_6), 8.47 (s, 1H, H_9), 8.15 (s, 1H, H_4), 7.39 – 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.24 (s, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161 (C), 159.3 (CH), 157.4 (C), 146.1 (CH), 16.0 (C), 135.8 (c), 133.5 (C), 129.2 (2 CH), 128.5 (CH), 128.1 (2 CH), 121.8 (CH), 121.4 (CH), 120.4 (CH), 48.8 (CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 294.0701. Found: 294.0696.

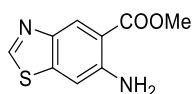
7-Cyclopropylthiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (**218**) :



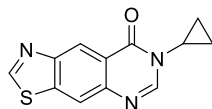
Following the procedure 17, **218** was prepared from 7-Cyclopropyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (179.1 mg, 0.67 mmol) and aqueous bromide acid 48% (4.5 mL) as a white solid (98.8 mg, 61%). **m.p.**: 236 °C. **IR (neat)** ν_{max} : 2923, 1679, 1606, 1422, 1397, 1311, 1265, 1106, 879, 846, 790, 681, 547, 498, 428, 408 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H, H_2), 8.94 (s, 1H, H_6), 8.44 (s, 1H, H_9), 8.14 (s, 1H, H_4), 3.32 – 3.23 (m, H, CH), 1.28 – 1.19 (m, 2H, CH_2), 1.02 – 0.93 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (C), 159.2 (CH), 157.3 (C), 146.6 (CH), 145.5 (C), 133.3 (C), 121.5 (CH), 121.0 (CH), 120.0 (C), 29.4 (CH), 6.7 (2 CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ [M] $^+$: 243.0466. Found: 243.0462.

7-Methylthiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (219) :

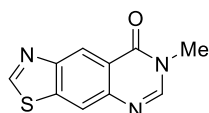
Following the procedure 17, **219** was prepared from 7-Methyl-8-oxo-7,8-dihydrothiazolo[5,4-*g*]quinazoline-2-carbonitrile (130 mg, 0.54 mmol) and aqueous bromide acid 48% (3.2 mL) as a pale-yellow solid (102 mg, 87%). **m.p.**: 238 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3042, 2921, 1653, 1605, 1418, 1390, 1327, 1275, 1058, 1022, 846, 792, 618, 544, 494, 425 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H, H_2), 8.97 (s, 1H, H_6), 8.48 (s, 1H, H_9), 8.09 (s, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.4 (C), 159.3 (CH), 157.3 (C), 146.7 (CH), 146.2 (C), 133.4 (C), 121.6 (CH), 121.0 (CH), 120.1 (C), 34.2 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ [M] $^+$: 217.0310. Found: 217.0310.

Methyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (133):

Following the procedure 17, **133** was prepared from methyl 6-amino-2-cyanobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (100 mg, 0.42 mmol) in aqueous bromic acid 48% (2.5 mL, 0.15 M) under closed microwave irradiation at 100 °C for 10 min, as a white solid (61 mg, 70%). **m.p.**: 130 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3445, 3298, 2923, 690, 1613, 1433, 1294, 1225, 1167, 1079, 837, 785, 534 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H, H_2), 8.64 (s, 1H, H_7), 7.14 (s, 1H, H_4), 5.82 (s, 2H, NH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C), 150.7 (CH), 148.0 (C), 145.4 (C), 141.0 (C), 126.5 (C), 111.6 (C), 106.9 (CH), 52.1 (CH_3). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M] $^+$: 209.0385. Found: 209.0385.

7-cyclopropylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (206) :

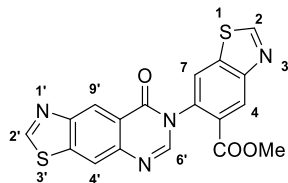
Following the procedure 1 (chapter 1), **206** was prepared from methyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (150 mg, 0.72 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (1.80 mL, 13.0 mmol, 18 equiv) and cyclopropylamine (75 μL , 1.08 mmol, 1.5 equiv) as a white solid (87 mg, 50%, estimated yield by NMR). **m.p.**: 275 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 1660, 1606, 1469, 1446, 1314, 1276, 908, 794, 841, 426 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H, H_2), 9.08 (s, 1H, H_6), 8.29 (s, 1H, H_9), 8.14 (s, 1H, H_4), 3.33 – 3.24 (m, 1H, CH), 1.27 – 1.23 (m, 2H, CH_2), 1.02 – 0.94 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 162.6 (C), 156.3 (CH), 152.3 (C), 146.9 (CH), 144.6 (C), 140.5 (C), 126.9 (C), 121.8 (CH), 120.5 (CH), 29.5 (CH), 6.7 (2 CH_2). **HRMS** (EI^+) m/z , calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 244.0545. Found: 244.0548.

7-methylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one (207):

Following the procedure 1 (chapter 1), **207** was prepared from methyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (150 mg, 0.72 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (1.80 mL, 13.0 mmol, 18 equiv) and methylamine 0.33% in EtOH (130 μL , 1.08 mmol, 1.5 equiv) to afford the desired product as a white solid (70 mg, 44%, estimated yield by NMR). **m.p.**: 230 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 2919, 2851, 1664, 1608, 1535, 1462, 1333, 1064, 1019, 904, 842, 818, 790, 625, 499, 429 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H, H_2), 9.08 (s, 1H, H_6), 8.30 (s, 1H, H_9), 8.09 (s, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (C), 156.4 (C), 152.3 (CH), 146.8 (C), 145.1 (C), 140.5 (CH), 121.7

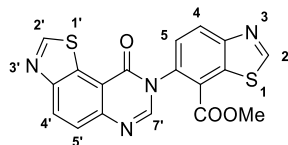
(CH), 121.0 (C), 120.6 (CH), 34.2 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₀H₇N₃OS [M]⁺: 217.0310. Found: 217.0312.

Methyl 6-(8-oxothiazolo[4,5-*g*]quinazolin-7(8*H*)-yl)benzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (208):



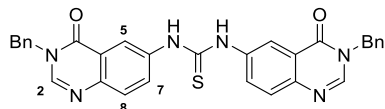
A solution of methyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-5-carboxylate (50 mg, 0.25 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (0.60 mL, 0.4 M) was heating under closed microwave irradiations at 100 °C for 3 h. After removal of the solvent, AcOH (0.60 mL, 0.4 M) was added. The resulting solution was heating under closed microwave irradiation at 118 °C for 30 min. Then, the crude mixture was diluted in CH₂Cl₂ and neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and solid Na₂CO₃ (until pH= 8-9). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 100:0 to 50:50, v/v) to afford the product as a white solid (15 mg, 25%). **m.p.**: 242 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3053, 2919, 2852, 1719, 1677, 1598, 1472, 1427, 1263, 1090, 904, 839, 789, 421 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H, H₂), 9.14 (s, 1H, H_{2'}), 9.10 (s, 1H, H_{6'}), 8.97 (s, 1H, H₄), 8.40 (s, 1H, H_{4'}), 8.09 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H₇, H_{9'}), 3.78 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 161.8 (C), 157.4 (CH), 156.5 (CH), 156.5 (C), 153.7 (C), 152.5 (C), 145.9 (CH), 144.9 (C), 134.5 (C), 127.5 (C), 126.5 (C), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 121.7 (C), 121.2 (C), 120.9 (CH). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₈H₁₁N₄O₃S₂ [M + H]⁺:395.0273. Found: 395.0285.

Methyl 6-(9-oxothiazolo[5,4-*f*]quinazolin-8(9*H*)-yl)benzo[*d*]thiazole-7-carboxylate (212):



Following the procedure for the synthesis of methyl 6-(8-oxothiazolo[4,5-*g*]quinazolin-7(8*H*)-yl)benzo[*d*]thiazole-5-carboxylate, methyl 6-aminobenzo[*d*]thiazole-7-carboxylate (100 mg, 0.50 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (0.60 mL, 0.4 M) was heating at 100 °C for 15 min. After removal of the solvent, AcOH (1.2 mL, 0.4 M) was added. The product was obtained as a white solid (16.7 mg, 9%). **m.p.**: 244 °C. **IR** (neat) ν_{max} : 3072, 2919, 2846, 1698, 1673, 1590, 1458, 1271, 1004, 855, 473, 397 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H, H₂), 9.24 (s, 1H, H_{2'}), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{4'}), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₄), 8.23 (s, 1H, H_{7'}), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{5'}), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₅), 3.73 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.2, 160.3 (C), 160.2 (C), 158.2 (CH), 154.7 (C), 153.1 (C), 147.1 (C), 145.6 (2 CH), 137.3 (C), 135.1 (C), 131.1 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 122.6 (C), 116.7 (C), 53.3 (CH₃). **HRMS** (EI⁺) m/z , calcd for C₁₈H₁₁N₄O₃S₂ [M+H]⁺:395.0273. Found: 395.0275.

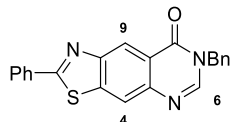
1,3-bis(3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)thiourea (177):



Into a round botttom flask under argon, (3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)carbamothioyl cyanide (100 mg, 0.31 mmol), palladium chloride (11 mg, 0.062 mmol, 20 mol%), copper iodide (I) (28 mg, 0.16 mmol, 50 mol%) and lithium bromide (54 mg, 0.62 mmol, 2 equiv) were added, then dry DMSO/DMF (1:1, 6.2 mL, 0.05M). The resulting solution was stirred at 120 °C for 5 h, then diluted in EtOAc, washed with water (3 times), brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude product was purified on silica gel (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂/EtOAc 50:50) to afford the product (22 mg, 13%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 2H, H₂), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₈), 7.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H₅), 7.32 – 7.22 (m, 10H, H_{Ar}), 7.03 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H₇), 5.11 (s, 4H, CH₂), 3.93 (s, 2H, NH). HRMS (EI⁺) *m/z*, calcd for C₃₁H₂₄N₆O₂S [M+H]⁺: 545.1760. Found: 545.1749.

7-benzyl-2-phenylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7H)-one (220):



Following the procedure 12 (chapter 2), **220** was prepared from **7-benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7H)-one** (100 mg), lithium *t*-butoxyde (19.5 mg), copper iodide (95.3 mg) and diphenylodonium triflate (147 mg) as a yellow-brown solid (16.2 mg, 13%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H, H₆), 8.23 (s, 1H, H₉), 8.17 – 8.09 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 – 7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 7.41 – 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 5.24 (s, 2H, CH₂).

Références

^{12a} Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15546

¹⁵⁴ Hédou, D.; Guillon, R.; Lecointe, C.; Logé, C.; Chosson, E.; Besson, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3182.

^{70a} Testard, A.; Picot, L.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Murillo, L.; Piot, J.-M.; Thiéry, V.; Besson, T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 557

²⁴ Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4455.

¹⁵⁵ Hédou, D.; Deau, E.; Harari, M.; Sanselme, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5549

Conclusion Générale

Au cours de ces travaux de thèse, la fonctionnalisation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones a été étudiée selon différentes approches. Afin de concevoir le premier radiotraceur de la kinase DYRK1A, l'introduction d'un groupe carbonitrile a été mise en œuvre à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one. Les différentes stratégies envisagées sont regroupées sur le schéma 177. La synthèse d'un sel de diaryliodonium n'a pas été possible à partir d'une liaison C-H du réactif en présence d'un iode hypervalent de type ArIL_2 ou à partir d'un dérivé iodé avec différents oxydants (voie 1). Des dérivées de l'étain et du bore n'ont pu être obtenus *via* des méthodes pallado-catalysées ou des organolithiens (voie 2). Il n'a donc pas été possible d'explorer la cyanation à partir d'un ester boronique par catalyse au cuivre ou au palladium. Face à ces difficultés, la cyanation a été testée à partir d'une liaison C-I par des réactions de couplage croisé catalysées au palladium ou au cuivre, avec une source d'ion cyanure non-toxique (voie 3). A la suite des faibles rendements obtenus ainsi que du changement de stratégie du laboratoire partenaire, les recherches sur la cyanation des structures thiazoloquinazolines ont été interrompues.

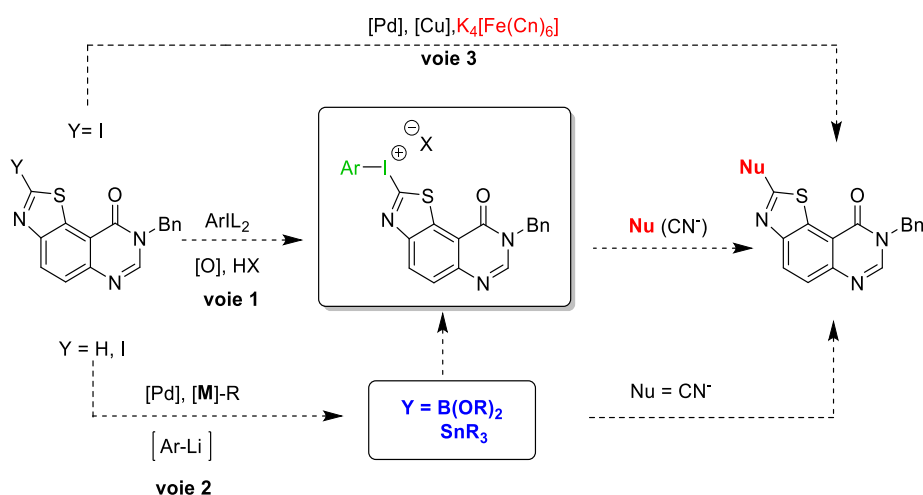


Schéma 177

Une partie des travaux de thèse a été consacrée à l'étude de l'arylation d'hétérocycles comprenant un motif pyrimidinone avec des sels de diaryliodonium comme agent arylant. Des méthodes d'arylation sans emploi de métaux de transition ont conduit aux produits accompagnés de faibles rendements. Une méthode catalysée au cuivre a ensuite été mise au point à partir de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one. Dix produits ont été synthétisés avec des sels de diaryliodonium symétriques substitués par des groupes électro-donneurs ou attracteurs (Schéma 178).

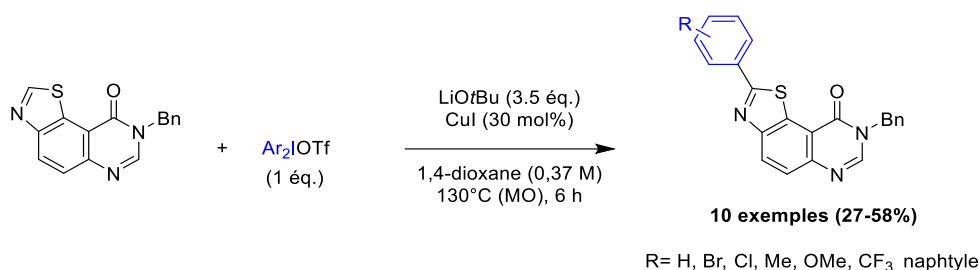


Schéma 178

L'arylation avec des sels d'hétéroaryliodonium dissymétriques n'a pas abouti aux résultats attendus. Les groupes auxiliaires se sont transférés en majorité, qu'ils soient encombrés ou électro-enrichis. Une sélectivité totale de l'arylation a été obtenue avec un dérivé d'uracile comme groupe auxiliaire, mais accompagné de faibles rendements (Schéma 179).

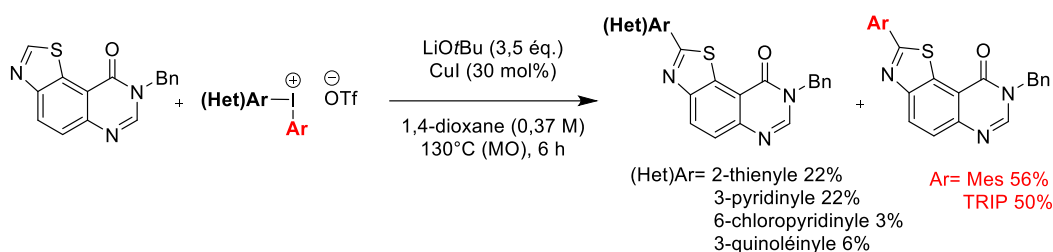


Schéma 179

La méthode a été appliquée avec succès à 9 hétérocycles comprenant un motif pyrimidinone (Schéma 180).

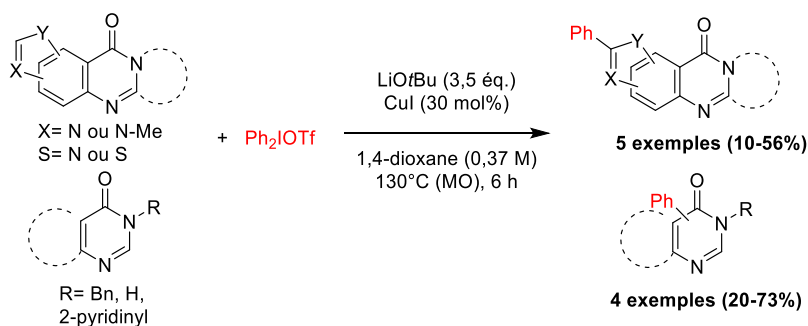


Schéma 180

Afin de réaliser cette exemplification, 3 nouveaux hétérocycles ont été synthétisés, grâce à la collaboration des groupes du Pr Berteina-Raboin et du Pr Kostakis (Figure 31).

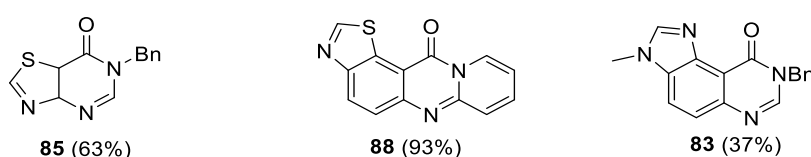


Figure 31

L'étude de l'arylation d'hétérocycles a permis la synthèse et la caractérisation de 22 nouveaux composés.

Enfin, une dernière étude a été consacrée à la synthèse de thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones et de thiazolo[5,4-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones fonctionnalisées en position C2 et N7. La méthode mise au point *via* la cyclisation de *N*-arylcyanothioformamides a été appliquée avec succès à la formation de 4 nouveaux produits (Schéma 181).

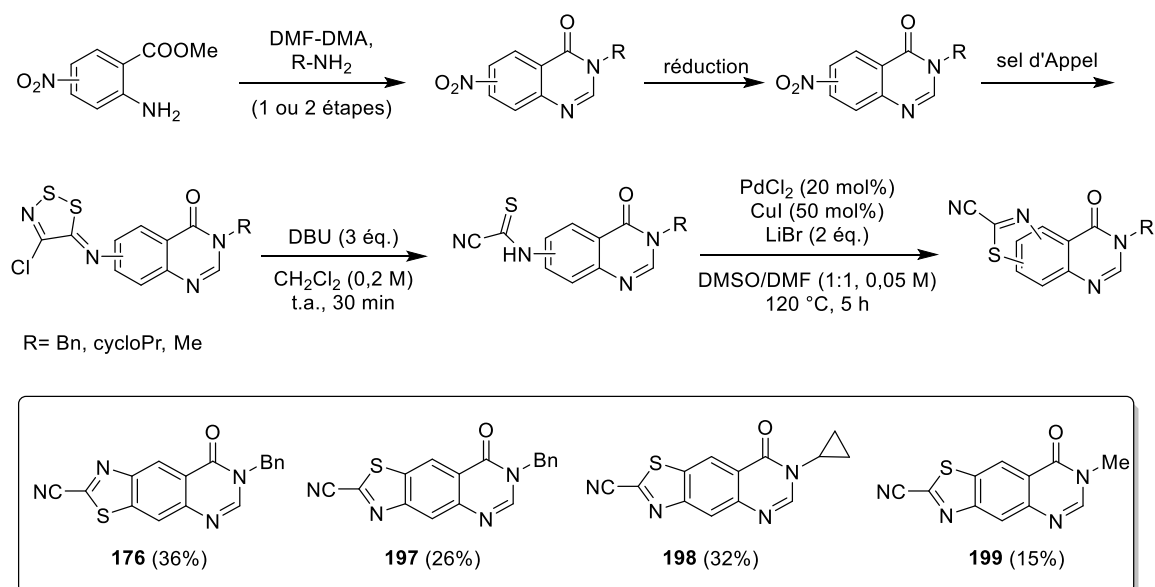


Schéma 181

L'hydrolyse de la fonction carbonitrile suivie de la décarboxylation a permis d'isoler 4 composés supplémentaires (Figure 32).

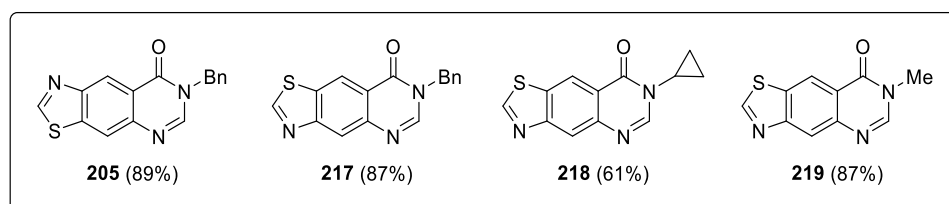


Figure 32

Un essai d'arylation a été réalisé en appliquant la méthode mise au point lors de ces travaux de thèse. A partir de la 7-benzylthiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-one **206**, en présence de triflate de diphenyliodonium, seul 10% de produit arylé **220** a été isolé (Schéma 182).

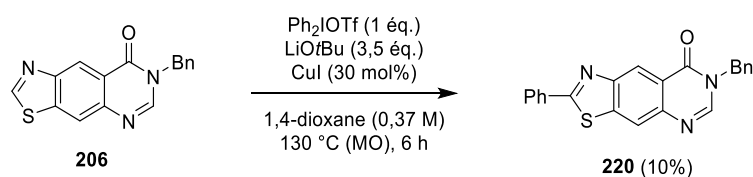


Schéma 182

La formation de benzothiazoles par cyclisation de dérivés cyanothioformanilides a pu être appliquée à des dérivés d'ester anthranilique et du 2-amino-5-nitrobenzonitrile, un précurseur de thiazolo[4,5-*g*]quinazoline, enrichissant de 3 nouveaux exemples l'étendue de la réaction (Schéma 183).

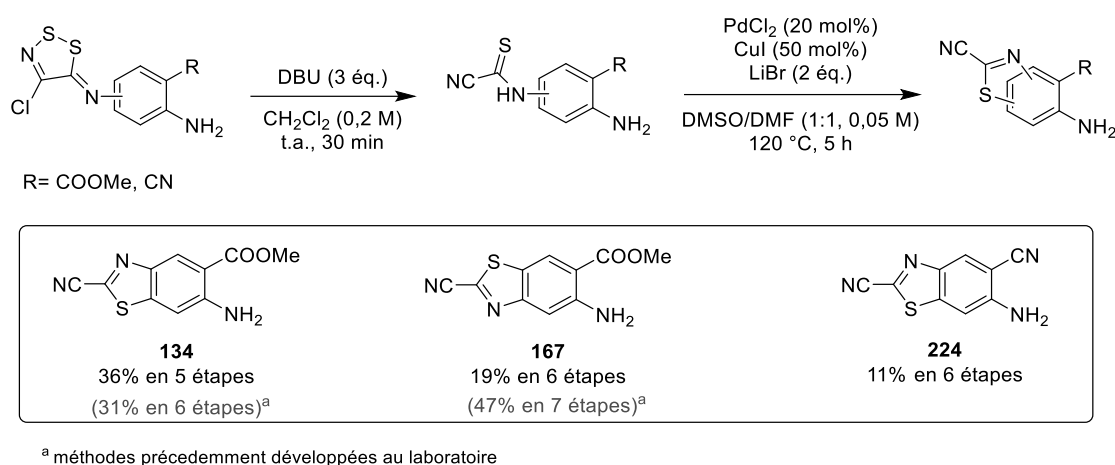


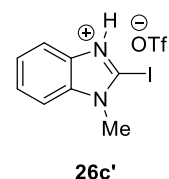
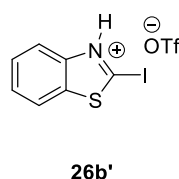
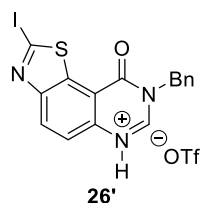
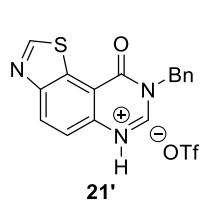
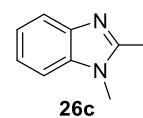
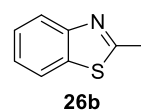
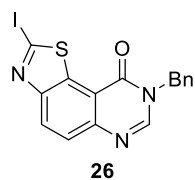
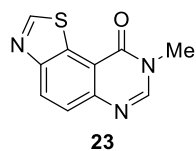
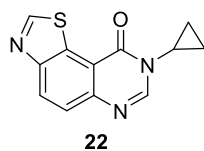
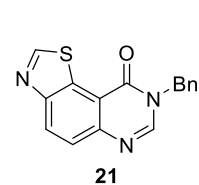
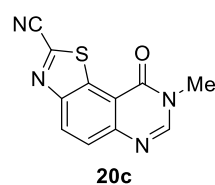
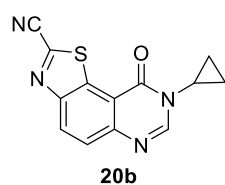
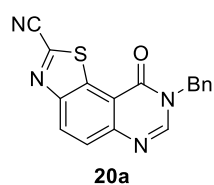
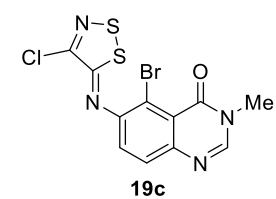
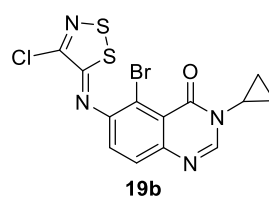
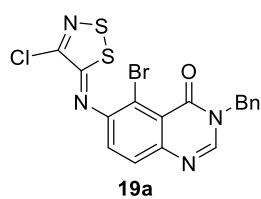
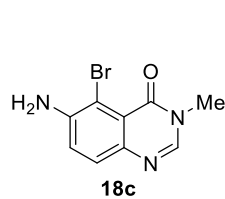
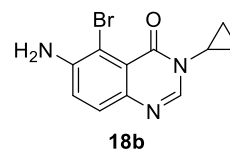
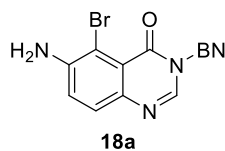
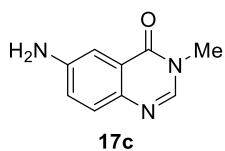
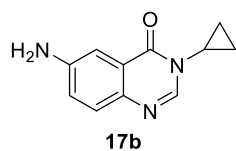
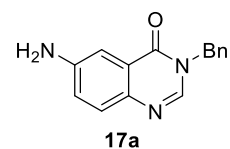
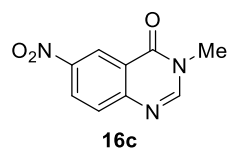
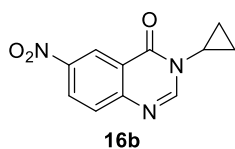
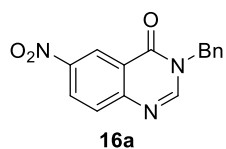
Schéma 183

La mise au point de cette méthode a conduit à la synthèse de 43 nouvelles molécules hétérocycliques.

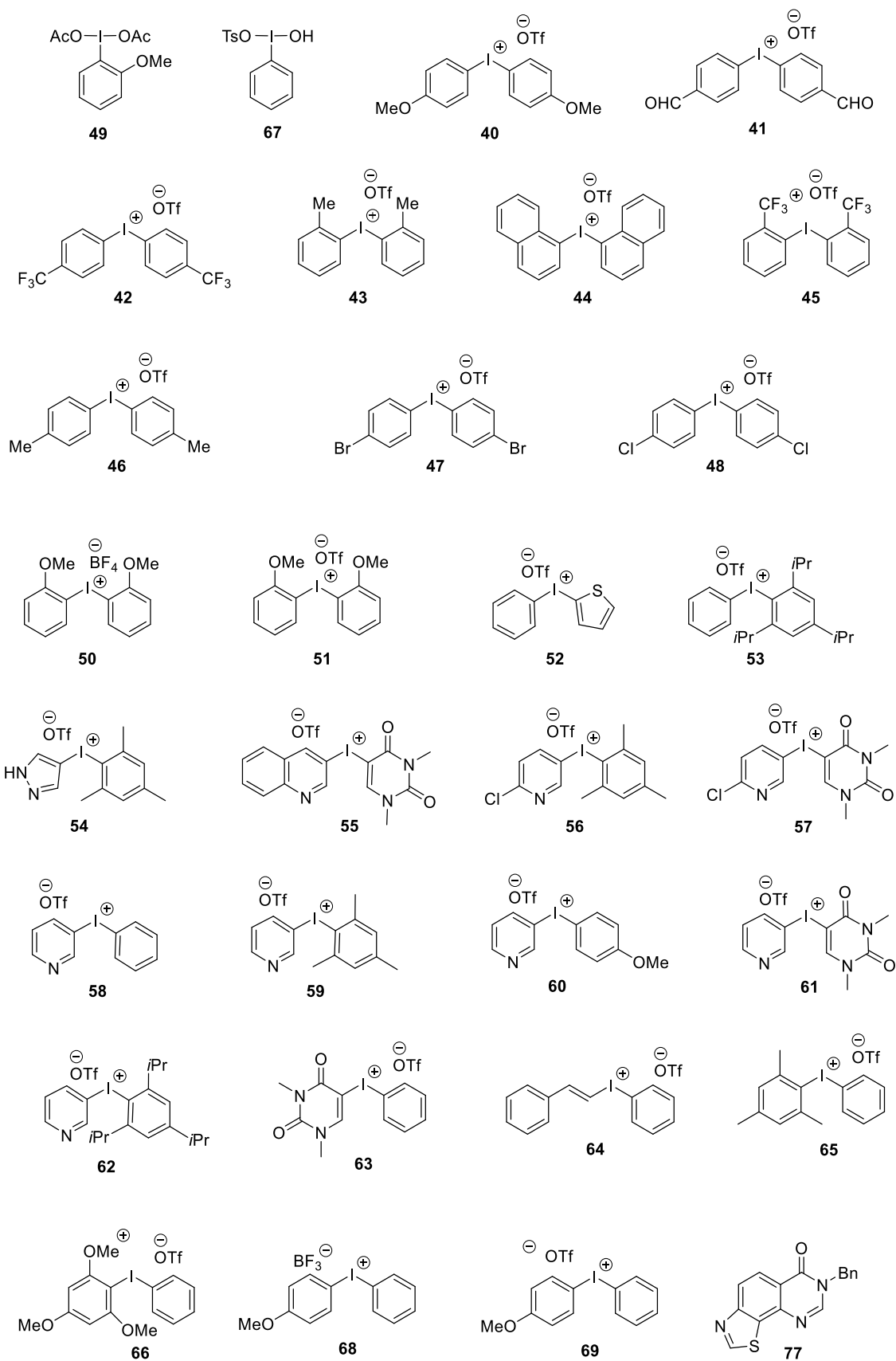
Ces travaux ont révélé la difficulté de fonctionnaliser les structures thiazoloquinazolines par un groupement carbonitrile. Il n'a pas été possible de synthétiser un sel de diaryliodonium de la 8-benzylthiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-one, ou bien un dérivé du bore ou de l'étain. Cependant, une procédure éco-compatible a permis d'aryler les thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones ciblées, en utilisant des sels de diaryliodonium comme agent arylant. Une chimiothèque de composés hétérocycliques originaux a ainsi été obtenus. Des dérivés de cyanothioformanilide ont été décrits pour la première fois. Ces nouveaux intermédiaires ont permis d'accéder à des thiazoloquinazolines de structure linéaire inédites, ainsi qu'à un précurseur de thiazoloquinazolines.

Liste des produits

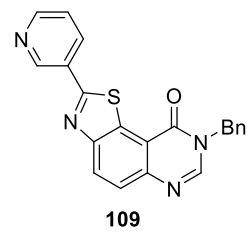
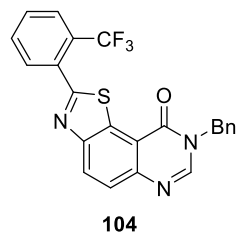
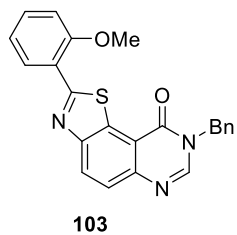
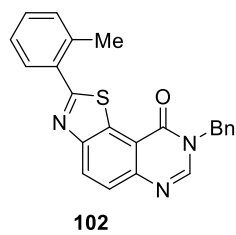
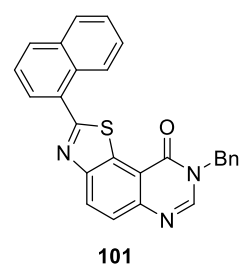
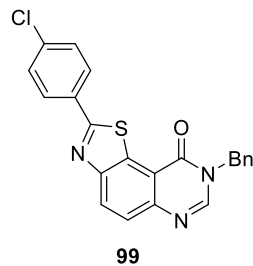
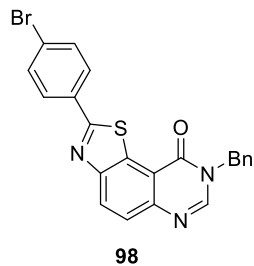
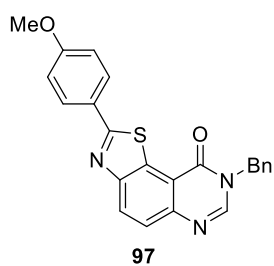
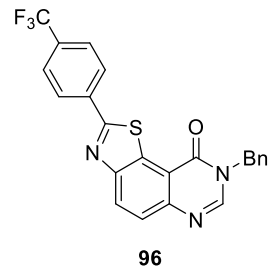
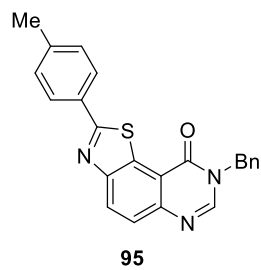
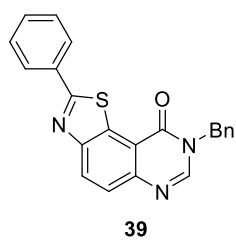
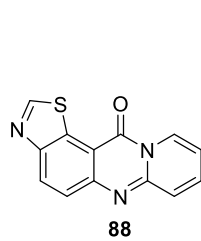
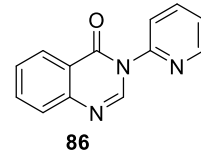
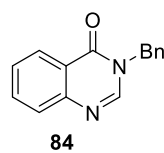
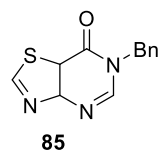
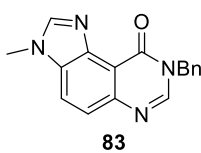
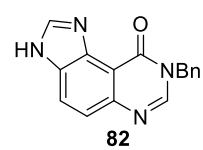
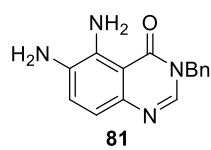
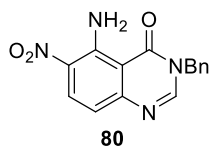
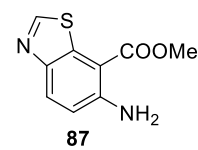
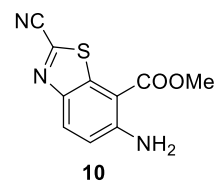
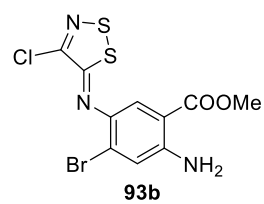
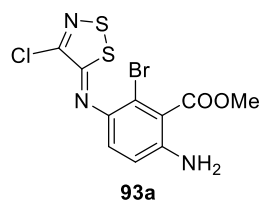
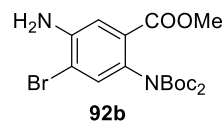
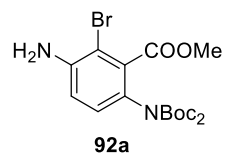
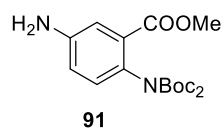
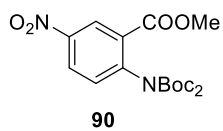
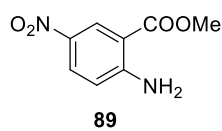
Liste produits chapitre 1



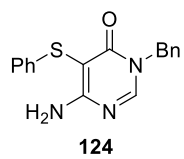
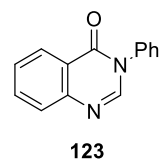
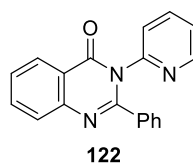
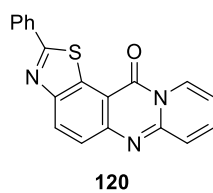
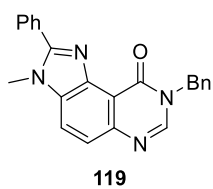
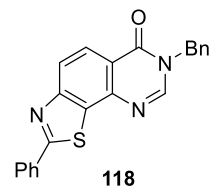
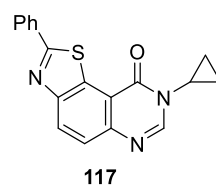
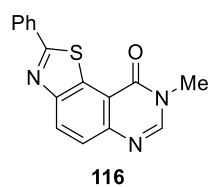
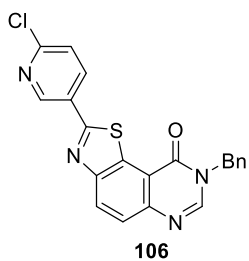
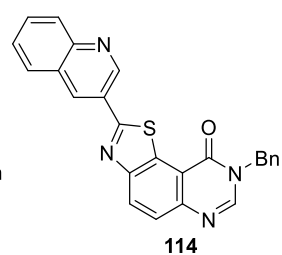
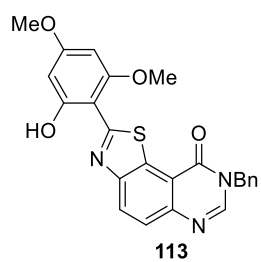
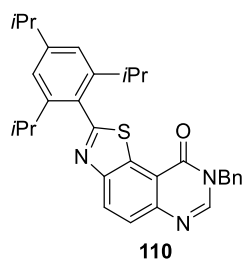
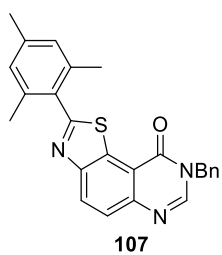
Liste produits chapitre 2



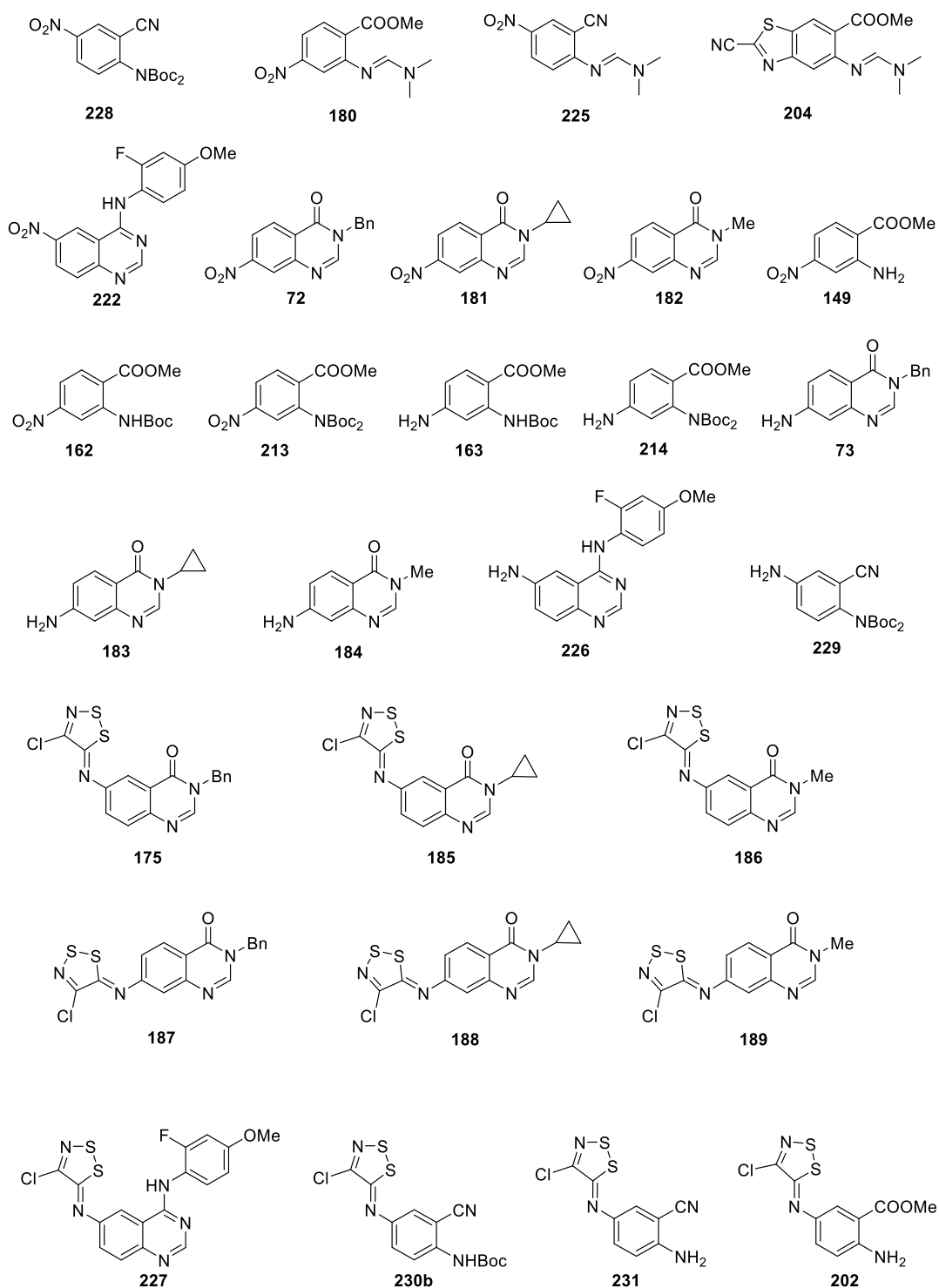
Liste des produits



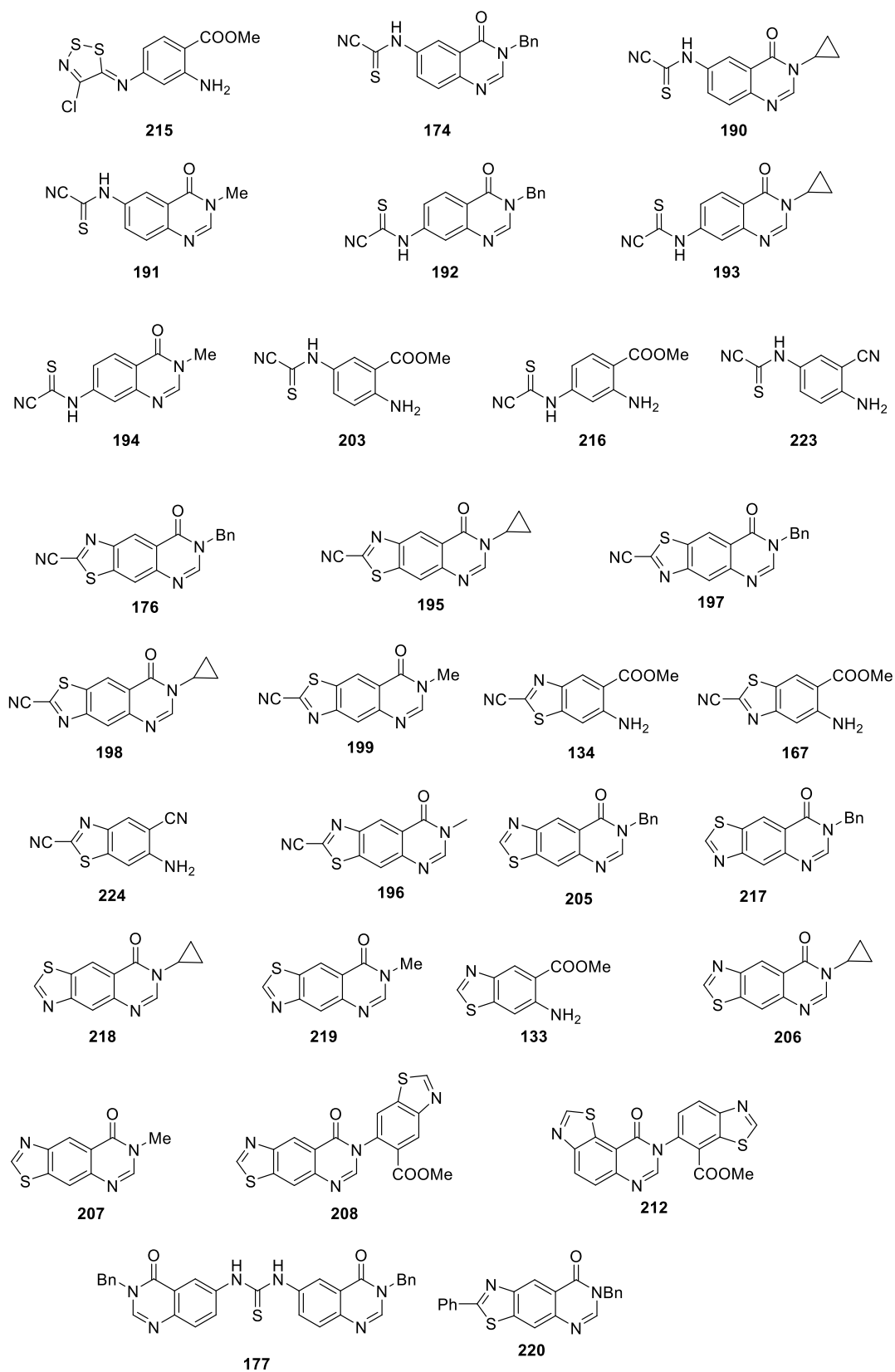
Liste des produits



Liste produits chapitre 3



Liste des produits



Références bibliographiques

- 1) (a) Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, 298, 1912. (b) Zhang, H.; Cao, X.; Tang, M.; Zhong, G.; Si, Y.; Li, H.; Zhu, F.; Liao, Q.; Li, L.; Zhao, J.; Li, S.; Wang, C.; Kaulich M.; Wang F.; Chen L.; Li, L.; Xia, Z.; Liang, T.; Lu, H.; Fenf, X.-H. Zhao, B. *eLife* **2021**, 10. (c) le groupe des kinases atypiques est non représenté sur la figure 2.
- 2) Arbones, M. L.; Thomazeau, A.; Nakano-Kobayashi, A.; Hagiwara, M.; Delabar, J. M. *Pharmacol. Ther.* **2019**, 194, 199.
- 3) Laham, A. J.; Saber-Ayad, M.; El-Awady, R. *Cell Mol. Life Sci.* **2021**, 78, 603.
- 4) (a) Fernández-Martínez, P.; Zahonero, C.; Sánchez-Gómez, P. *Mol. Cell Oncol.* **2015**, 2, e970048. (b) Thompson, B. J.; Bhansali, R.; Diebold, L.; Cook, D. E.; Stolzenburg, L.; Casagandre, A.-S.; Besson, T.; Leblond, B.; Désiré, L.; Malinge, S.; Crispino, J. D. *J. Exp. Med.* **2015**, 212, 953.
- 5) Lindberg, M. F.; Meijer, L. *Mol. Sci.* **2021**, 22,6047.
- 6) (a) Kijjoa, A.; Wattanadilok, R.; Herz, W.; Campos, N.; Nascimento, M. S. J.; Pinto, M. *Mar. Drugs* **2007**, 5, 6. (b) Gunawardana, G. P.; Kohmoto, S.; Gunasekera, S. P.; McConnell, O. J.; Koehn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4856. (c) Garbett, N. C.; Graves, D. E. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2004**, 4, 149.
- 7) (a) Chabane, H.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Guillaumet, G.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2483. (b) Lamazzi, C.; Chabane, C.; Thiéry, V.; Pierre, A.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guillaumet, G.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2002**, 17, 397. (c) Chabane, C.; Lamazzi, C.; Thiéry, V.; Pierre, A.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guillaumet, G.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2003**, 18, 167. (d) Testard, A.; Picot, L.; Fruiter-Anaudin, I.; Piot J.-M.; Chabane, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, 19, 467.
- 8) Neupane, R.; Malla, S.; Abou-Dahech, M. S.; Balaji, S.; Kumari, S.; Waiker, D. K.; Moorthy, N. S. H. N.; Trivedi, P.; Ashby, C. R., Jr.; Karthikeyan, C.; Tiwari, A. K. *Molecules* **2021**, 26, 4417.
- 9) Lam, T.; Hilgers, M. T.; Cunningham, M. L.; Kwan, B. P.; Nelson, K. J.; Brown-Driver, V.; Ong, V.; Trzoss, M.; Hough, G.; Shaw, K. J.; Finn, J. J. *Med. Chem.* **2014**, 57, 651.
- 10) Chand, M.; Gupta, A.; Jain, S. C. *Heterocycl. Lett.* **2017**, 7, 201.
- 11) (a) Jin, H.; Dan, H.-G.; Rao, G.-W. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 1. (b) Asquith, C. R. M.; Fleck, N.; Torrice, C. D.; Crona, D. J.; Grunder, C.; Zuercher, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 2695. (c) Ravez, S.; Castillo-Aguilera O.; Depreux, P.; Goosens, L. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2015**, 25, 789. (d) Asquith, C. R. M.; Laitinen, T.; Bennett, J. M.; Godoi, P. H. M.; East, P.; Tizzard, G. J.; Graves, L. M.; Johnson, G. L.; Dornsife, R. E.; Wells, C. I.; Elkins, J. M.; Willson, T. M.; Zuercher, W. J. *ChemMedChem* **2018**, 13, 48.
- 12) (a) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, 19, 15546. (b) Foucourt, A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, 19, 14511.
- 13) Appel, R.; Janssen, H.; Siray, M.; Knoch, F. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1632.
- 14) Rees, C. W. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 639.
- 15) Foucourt, A.; Chosson, E.; Besson, T. *e-EROS* **2009**, 1.
- 16) English, R. F.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Vlasova, O. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 201
- 17) (a) Besson, T.; Rees, C. W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1659. (b) Bénétteau, V.; Besson, T.; Rees, C. W. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2275.
- 18) Besson, T.; Dozias, M.-J.; Guillard, J.; Rees, C. W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3925.

- 19) A. Foucourt, *Synthèse de molécules hétérocycliques inhibiteurs potentiel de Sérine/Thréonine kinases impliquées dans des maladies neurodégénératives*, thèse de doctorat, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 04/11/2011.
- 20) Foucourt, A.; Dubouilh-Benard, C.; Chosson, E.; Corbière, C.; Buquet, C.; Iannelli, M.; Leblond, B.; Marsais, F.; Besson, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4495.
- 21) Bhansali, R. S.; Rammohan, M.; Lee, P.; Laurent, A. P.; Wen, G.; Suraneni, P.; Ham Yip, B.; Tsai, Y.-C.; Jenni, S.; Bornhauser, B.; Siret, A.; Fruit, C.; Pacheco-Benichou, A.; Harris, E.; Besson, T.; Thompson, B. J.; Ah Goo, Y.; Hijiya, N.; Vilenchik, M.; Izraeli, S.; Bourquin, J.-P.; Malinge, S.; Crispino, J. D. *J Clin Invest.* **2021**, *131*, 135937.
- 22) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1027.
- 23) Alexandre F.-R.; Berecibar, A.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3911.
- 24) Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4455.
- 25) Testard, A.; Logé, C.; Léger, B.; Robert, J.-M.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. *Bioorg. Mol. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3419.
- 26) Logé, C.; Testard, A.; Thiéry, V.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Robert, J.-M.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1469.
- 27) D. Hédou, *Synthèse et évaluation biologique de composés thiazoloquinazolinones, inhibiteurs potentiels de Sérine/Thréonine protéines kinases dans les maladies neurodégénératives*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 02/10/2014.
- 28) Hédou, D.; Godeau, J.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2016**, *21*, 578.
- 29) (a) M. Harari, *Mise au point de méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation de composés hétérocycliques potentiels inhibiteurs de kinases*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 14/10/2016. (b) F. Couly, *Modifications fonctionnelles en position C2 des 8-alkylthiazolo[5,4-f]quinazolin-9(8H)-ones et stratégie d'extension de fragment pour la synthèse d'inhibiteurs de kinases de la famille DYRK*, Université Rouen Normandie, Rouen, France, 12/10/2018.
- 30) Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700.
- 31) (a) Harari, M.; Couly, F.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3282. (b) Couly, F.; Dubouilh-Benard, C.; Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 4615.
- 32) (a) Couly, F.; Harari, M.; Dubouilh-Benard, C.; Bailly, L.; Petit, E.; Diharce, J.; Bonnet, P.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson, T. *Molecules* **2018**, *23*, 2181. (b) Fruit, C.; Couly, F.; Bhansali, R.; Rammohan, M.; Lingberg, M. F.; Crispino, J. D.; Meijer, L.; Besson, T. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 185.
- 33) (a) Wegiel, J.; Gong, C.-X.; Hwang, Y.-W. *FEBS J.* **2011**, *278*, 236. (b) Pathak, A.; Rohilla, A.; Gupta, T.; Akhtar, M. J.; Haider, M. R.; Sharma, K.; Haider, K.; Yar, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 559.
- 34) (a) Modha, S. G.; Greaney, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1416. (b) Modha, S. G.; Popescu, M. V.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11933. (c) Li, S.; Lv, H.; Yu, Y.; Ye, X.; Li, B.; Yang, S.; Mo, Y.; Kong, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11267.
- 35) McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Steinhardt, R. C.; Prescher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7604.
- 36) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.

- 37) (a) Zhang, Z.; Niwa, T.; Watanabe, Y.; Hosoya, T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7711. (b) Ma, L.; Placzek, S. M.; Hooker, J. M.; Vasdev, N.; Liang, S. H. *Chem Commun.* **2017**, 53, 6597. (c) Yang, L.; Brooks, A.; J. Makaravage, K.; Zhang, H.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H.; Shao, X. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1274.
- 38) Hien-Quang, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2517.
- 39) Dahl, K.; Halldin, C.; Schou, M. *Clin. Trans. Imaging* **2017**, *5*, 275.
- 40) Deng, X.; Rong, J.; Wang, L.; Vasdev, N.; Zhang, L.; Josephson, L.; Liang, H. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2580.
- 41) Balatoni, J. A.; Adam, M. J.; Hall, L. D. *J. Lab. Compd. Radiopharm.* **1989**, *34*, 1429.
- 42) Ponchant, M.; Hinnen, F.; Demphel, S.; Crouzel, C. *Appl. Radiat. Isot.* **1997**, *48*, 755.
- 43) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Placzek, M. S.; Buchwald, S. L.; M. Hooker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 648.
- 44) Makaravage, K. J.; Shao, X.; Brooks, A. F.; Yang, L.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1530.
- 45) Mathews W. B.; Monn, J. A.; Ravert, H. T.; Schoepp D. D.; Dannals, R. F. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 829.
- 46) Zheng, M.-Q.; Nabulsi, N.; Kim, S. J.; Tomasi, G.; Lin, S.-F.; Mitch, C.; Quimby, S.; Barth, V.; Rash, K.; Masters, J.; Navarro, A.; Seest, E.; Morris, E. D.; Carson, R. E.; Huang, Y. *J.Nucl.Med.* **2013**, *54*, 455
- 47) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.
- 48) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 2014.
- 49) Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154.
- 50) (a) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328. (b) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487. (c) Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 89. (d) Basdevant, B. ; Guilbault, A.-A.; Beaulieu, S.; Jobin-Des Lauriers, A.; Legault, C. Y. *Pure App. Chem.* **2017**, *89*, 781.
- 51) Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 426.
- 52) (a) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052. (b) Kumar, D.; Arun, V.; Pilania, M.; Mehra, M. K.; Khandagale, S. *Chem. Biol. Interface* **2016**, *6*, 270. (c) Wang, Y.; An, G.; Wang, L.; Han, J. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 2070.
- 53) (a) Yusubov, M. S.; Svitich D. Y.; Larkina, M. S.; Zhdankin, Z. Z. *Arkivok* **2013**, 364. (b) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719. (c) Pike, V. W. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2018**, *61*, 196.
- 54) Kim, J.; Moon, B. S.; Lee, B. C.; Lee, H.-Y.; Kim, H.-J.; Choo, H.; Pae, A. N.; Cho, Y. S.; Min, S.-J. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 996.
- 55) Pike, V. W.; Aigbirhio, F. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 21, 2215.
- 56) Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Toyonari, M. *Arkivoc* **2003**, *6*, 43.
- 57) Carroll, M. A.; Nairne, J.; Woodcraft, J. L. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 452.
- 58) Pauton, M.; Aubert, C.; Bluet, G.; Gruss-Leleu, F.; Roy, S.; Perrio, C. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 900.

- 59) Ross, T. L.; Ermert, J.; Hocke, C.; Coenen, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018.
- 60) Shah, A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2083.
- 61) Liu, L.; Xu, J.; Dun, J.-T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6954.
- 62) Pike, V.W.; Butt F.; Shah, A.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 245.
- 63) (a) Dohi, T.; Ito, M.; Morito, K.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4152. (b) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775. (c) Merrit, E. A.; Carneiro, V. M. T., Jr; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.
- 64) Kitamura, T.; Matsuyuki, J.; Tanigushi, H. *Synthesis* **1994**, 147.
- 65) (a) Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602. (b) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610.
- 66) Bielawski, M.; Malgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *Open Chem.* **2014**, *3*, 19.
- 67) Rok, K. R.; Kim J. Y.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.* **1998**, 1095.
- 68) Martin-Santamaria, S.; Carroll, M. A.; Carroll, M. C.; Carter, C. D.; Rzepa, H. S.; Widdowson, D. A.; Pike V. W. *Chem. Commun.* **2000**, 649.
- 69) Wu, Y.; Izquierdo S.; Vidossich, P.; Lledós, A.; Shafir, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7152.
- 70) (a) Testard, A.; Picot, L.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Murillo, L.; Piot, J.-M.; Thiéry, V.; Besson, T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 557. (b) Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Fruit, C.; Besson T. *Molecules* **2016**, *21*, 794.
- 71) Deau, E.; Hédou, D.; Chosson, E.; Levacher, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3518.
- 72) Shi, Q.; Zhang, S.; Zhang, J.; Oswald, V. F.; Amassian, A.; Marder, S. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3946.
- 73) Sokolovs, I.; Lubriks, D.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6920.
- 74) Seidl, T. L.; Moment, A.; Orella, C.; Vikery, T.; Stuart, D. R. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 137.
- 75) Qin, L.; Hu B.; Neumann, D. K.; Linstad, J. E.; McCauley, K.; Venes, J.; Kempinger, J. J.; DiMagno, G. S. *Eur J. Org. Chem.* **2015**, 5919.
- 76) Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49.
- 77) Grenon, N.; Baumgartner, T. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 1630
- 78) Aigbirhio, I. F.; Thompson, S.; Zou, X.; Sephton, M.S. *Synthesis* **2019**, *51*, 2845.
- 79) Zhao, Y.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11224.
- 80) Wang, J.; Sun, B.; Zhang, L.; Xu, T.; Xie Y.; Jin, C. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 113.
- 81) Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1749.
- 82) (a) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, T. *Chem. Rev. Soc.* **2011**, *11*, 5049. (b) Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1271. (c) Ping, Y.; Ding, Q.; Peng, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5989. (d) Pimpar, S.; Koodan, A.; Maiti, S.; Ahmed, N. S.; Mostafa, M. M. M.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2210.
- 83) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y. *Chem. Lett.* **1973**, 471.

- 84) (a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M.; Sans, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6707. (b) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Weiss, S.; Beller, M.; Sans, J. *Chem Eur. J.* **2003**, *9*, 1828.
- 85) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1388.
- 86) Zhu, Y.-Z.; Cai, C. *J. Chem. Res.* **2007**, *2007*, 484.
- 87) (a) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249. (b) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Synlett* **2007**, 555. (c) Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Müller, N.; Beller, T. *Synthesis* **2008**, *20*, 3351.
- 88) Résultats non publiés.
- 89) (a) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem* **2017**, *3*, 31. (b) Hall, D. G. *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 1–133. (c) António, J. P. M.; Russo, R.; Carvalho, C. P.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3513.
- 90) Magno, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *11*, 2177. (b) Hall, D.G. *Boronic Acids: Preparation and Application in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Wiley: New York, 2005. (c) Qiao, J. X.; Lam P. Y. S. *Synthesis* **2011**, *6*, 829. (c) Fang, G.; Wang, H.; Bian, Z.; Sun, J.; Liu, A.; Fang H.; Liu, B.; Yao, Q.; Wu, Z. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29400.
- 91) (a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422. (b) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137.
- 92) (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174. (b) Hasssa, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- 93) (a) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem* **2002**, *653*, 58. (b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412. (c) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Nazari, N. *Mol Divers* **2014**, *18*, 441. (d) Jagtap, S. *Catalysts* **2017**, *7*, 267. (e) Kanwal, I.; Mujahid, A.; Rasool, N.; Rizwan, K.; Malik, A.; Ahmad, G.; Shah, S. A. A.; Rashid, U.; Nasir, N. M. *Catalysts* **2020**, *10*, 443. (f) Juhász, K.; Magyar, A.; Hell, Z. *Synthesis* **2021**, *53*, 983.
- 94) Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nat Rev Chem* **2021**, *5*, 522.
- 95) (a) Sharma, A.; Vacchani, D.; Van der Eycken, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1158. (b) Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Bourzikat, O.; Bourg, S.; Aci-Sèche, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1. (c) Huang, C.-Y.; Kang, H.; Li, J.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12705.
- 96) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *Mol. Catal. A: Chem.* **2017**, *426*, 275.
- 97) (a) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192. (b) Almasalma A. A.; Mejía, E. *Synthesis* **2020**, *52*, 2613. (c) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.
- 98) Godeau, J.; Harari, M.; Laclef, S.; Deau, E.; Fruit, C.; Besson, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7705.
- 99) Besson, T.; Fruit, C. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 661.
- 100) (a) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668. (b) Morimoto, K.; Yamaoka, N.; Ogawa, C.; Nakae, T.; Fujioka, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3804.
- 101) Wen, J.; Zhang, R.-Y.; Chen, S.-Y.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 766.
- 102) Dohi, T.; Ueda, S.; Hirai, A.; Kojima, Y.; Morimoto, K.; Kita, Y. *Heterocycles* **2017**, *95*, 1272.
- 103) Ackermann, L.; Dell'Acqua, M.; Fenner, S.; Vicente, R.; Sandmann, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2358.
- 104) Zhou, X.; Wu, Q.; Yu, Y.; Yu, C.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 736.

- 105) Das, P.; Takada, M.; Matsuzaki, K.; Saito, N.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3850.
- 106) Kumar, R.; Ravi, C.; Rawat, D.; Adimurthy S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1665.
- 107) Yin, K.; Zhang, R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1530.
- 108) Li, D.; Liang, C.; Jiang, Z.; Zhang, J.; Zhuo, W.-T.; Zou, F.-Y.; Wang, W.-P.; Gao, G.-L.; Song, J. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2733.
- 109) (a) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330. (b) Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972.
- 110) Pacheco-Benichou, A.; Besson, T.; Fruit, C. *Catalyst* **2020**, 10, 483.
- 111) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8172.
- 112) Liu, C.; Zhang, W.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2113.
- 113) Kumar, D.; Pilania, M.; Arun, V.; Pooniya, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6340.
- 114) (a) Yang, Y.; Li, R.; Zhao, Y.; Zhao, D.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8734. (b) Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, T.; Shi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3966.
- 115) Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2016**, 48, 3879.
- 116) Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Soc.* **2012**, 134, 10815.
- 117) Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2015**, 17, 945.
- 118) Carroll, M. A.; Wood, R. A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11349.
- 119) Peterson, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3462.
- 120) Seidl, T. L.; Stuart, D. R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11765.
- 121) (a) Sherwood, J.; De Bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; James, H.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9650. (b) Stockton, K. P.; Greatrex, B. W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7520.
- 122) Camp, J. E *ChemSusChem* **2018**, 11, 3048.
- 123) (a) Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumestic, J. A. *Green Chem.* **2013**, 15, 584; (b) Zhang, Z. *ChemSusChem* **2016**, 9, 156.
- 124) Gandeepan, P.; Kaplaneris, N.; Santoro, S.; Vaccaro, L.; Ackermann, L. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 8023.
- 125) Laurence, C.; Nicolet, P.; Dalati, M. T. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 5807.
- 126) Jessop, P. G.; Jessop, D. A.; Fu, D.; Phan, L. *Green Chem.* **2012**, 14, 1245.
- 127) Aycock, D. F. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, 11, 156.
- 128) Al-Shaal, M. G.; Dzierbinski, A.; Palkovits, R. *Green Chem.* **2014**, 16, 1358.
- 129) (a) Campos, J. F.; Scgerrmann M.-C.; Berteina-Raboin, S. *Green Chem.* **2019**, 21, 1531. (b) Campos, J. F.; Pacheco-Benichou, A.; Fruit, C.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Synthesis* **2020**, 52, A.
- 130) PEG-400= 38€/kg, 1,4-dioxane= 115€/L, données Sigmaaldrich.com, consulté le 22/06/2021.

- 131) (a) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73. (b) Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Patrikeeva, L. S.; Khemchyan, L. L.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2893.
- 132) (a) Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature* **2012**, *484*, 177. (b) Casitasa, A.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301.
- 133) (a) Gu, Y.; Chang, D.; Leng, X.; Gu, Y.; Shen, Q. *Organometallics* **2015**, *34*, 3065. (b) Liu, F.; Yang, H.; Hu, X.; Jiang, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6408. (c) Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1591.
- 134) Carroll, M. A.; Nairne, J.; Smith, G.; Widdowson, D. A. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 127.
- 135) Lin, D. W.; Masuda, T.; Biskup, M. B.; Nelson, J. D.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1013.
- 136) (a) Laudadio, G.; Gemoets, H. P. L.; Hessel, V.; Noël, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11735. (b) Rajkiewicz, A. A.; Kalek, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1906. (c) Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3772.
- 137) (a) Koseki, D.; Aoto, E.; Shoji, T.; Watanabe, K.; In, Y.; Kita, Y.; Dohi, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1281. (b) Malmgren, J.; Santoro, S.; Jalalian, N.; Himo, F.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334.
- 138) Résultats non publiés.
- 139) Špulák, M.; Novák, Z.; Palát, K.; Kuneš, J.; Pourová, J.; Pour, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1705.
- 140) Guo, Z.; Shi, L.; Wang, B.; He, G.; Wang, Y.; Chen, G. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 592.
- 141) Saitoh, M.; Kunitomo, J.; Kimura, E.; Hayase, Y.; Kobayashi, H.; Uchiyama, N.; Kawamoto, T.; Tanaka, T.; D. Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Textor, G. S.; Snell, G. P.; Fumio Itoh, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2017.
- 142) Nakatake, D.; Yokote, Y.; Matsushima, Y.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Green Chem.* **2016**, *15*, 1524.
- 143) Sarkar, W.; Mishra, A.; Bhowmik, A.; Deb, I. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 819.
- 144) Hédou, D.; Harari, M.; Godeau, J.; Dubouilh-Benard, C.; Fruit, C.; Besson T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4088.
- 145) (a) Stuart D. R. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15852. (b) Watanabe, K.; Moriyama, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14827.
- 146) Teskey, C. J.; Sohel, S. M. A.; Bunting, D. L.; Modha, S. G.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5263.
- 147) (a) Joshi, A.; De, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1837. (b) Rej, S.; Das, A.; Chatani, N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *431*, 213683.
- 148) Ghosh, P.; Ganguly, B.; Das, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4497.
- 149) Feng, Y.-S.; Qi, H.-X.; Wang, W.-C.; Liang, Y.-F.; Xu, H.-J. *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 2914.
- 150) Li, Y.; Wang, M.; Jiang, X. *ACS Catal.* **2017**, *11*, 7587.
- 151) Pacheco-Benichou, A.; Ivendengani, E.; Kostakis, I. K.; Besson, T.; Fruit, C. *Catalysts* **2021**, *11*, 28.
- 152) Guillon, R.; Pagniez, F.; Picot, C.; Hédou, D.; Tonnerre, A.; Chosson, E.; Duflos, M.; Besson, Logé, C.; Le Pape, P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 288.
- 153) Chaikuad, A.; Diharce, J.; Schröder, M.; Foucourt, A.; Leblond, B.; Casagrande, A.-S.; Desire L.; Bonnet, L.; Knapp, S.; Besson, T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10315.
- 154) Hédou, D.; Guillon, R.; Lecoite, C.; Logé, C.; Chosson, E.; Besson, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3182.

- 155) Hédou, D.; Deau, E.; Harari, M.; Sanselme, M.; Fruit, C.; Besson, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5549.
- 156) (a) Reissert, A.; Brüggemann, K. *Chem. Ber.* **1904**, *57*, 981. (b) Dieckermann, W.; Kammerer, H. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 2977.
- 157) Moussa, Z.; El-Sharief, M. A. M. S.; Abbas, S. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 419.
- 158) (a) Papadopoulos, E. P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3858. (b) Moussa, Z.; Judeh, Z. M. A.; El-Sharief, M. A. M. S.; El-Sharief, A. M. S. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 764.
- 159) Lee, H.; Kim, K. *Bull Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 107.
- 160) Cottenceau, G.; Besson, T.; Gautier, V. C.; Rees, C. W.; Pons, A.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 529.
- 161) Besson, T.; Guillard, J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 563.
- 162) Besson, T.; Emayan, K.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2097.
- 163) Steinhardt, R. C.; O'Neill, J. M.; Rathbun, C. M.; McCutcheon, D. C.; Paley, M. A.; Prescher, J. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3671.
- 164) Michaelidou, S. S.; Koutentis, P. A. *Synthesis* **2009**, 4167.
- 165) McCutcheon D. C.; Portfield W. B.; Prescher, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2117.
- 166) Borpatra, P. J.; Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3445.
- 167) Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5147.
- 168) Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Kawasaki, J.; Hiroya, K.; Doi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2643.
- 169) Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kondo, Y. *Synlett* **2012**, *23*, 1678.
- 170) El-Sharief, A. M. S.; Moussa, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4315.
- 171) Kostakis, I. K.; Elomri, A. E.; Seguin, E.; Iannelli, M.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6609.
- 172) Jarhad, D. B.; Mashelkar, K. K.; Kim, H.-R.; Noh, M.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9791.
- 173) Wen, L.-R.; Zhou, C.-C.; Zhu, M.-Z.; Xie, S.-G.; Guo, W.-S.; Li, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3356.

Etude de la fonctionnalisation de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones *via* des sel de diaryliodonium et synthèse de nouvelles thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones, potentiels inhibiteurs de kinases

La synthèse de structures polyhétérocycliques aromatiques est étudiée par notre groupe depuis plus de vingt ans. La modulation fonctionnelle de ces noyaux a conduit à deux composés de référence, inhibiteurs de la kinase DYRK1A : EHT1610 et FC162. Afin de comprendre l'implication de cette kinase dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, nous avons envisagé de concevoir le premier radiotracer de DYRK1A en radiomarquant les composés développés précédemment. La première partie de cette thèse a été consacrée à l'étude de la cyanation en position C2 de thiazolo[5,4-*f*]quinazolin-9(8*H*)-ones à partir de dérivés de type diaryliodonium, d'ester boronique ou iodés. Ces travaux ont révélé la difficulté d'obtenir un sel d'hétéroaryliodonium ou un ester boronique à partir d'hétérocycles. La cyanation à partir d'une source d'ion cyanure non toxique par réaction de couplage croisé catalysée au palladium ou au cuivre s'est également révélée infructueuse. Dans une deuxième partie, une nouvelle méthode éco-compatible permettant l'arylation des hétérocycles développés par le laboratoire a été étudiée en utilisant des sels de diaryliodonium comme partenaires de couplage. La méthode développée a été appliquée avec succès à divers hétérocycles originaux comportant un motif pyrimidinone fusionné. Une troisième partie a été consacrée à de nouvelles voies de synthèse de thiazolo[4,5-*g*]quinazolin-8(7*H*)-ones fonctionnalisées en position C7, potentiels inhibiteurs de kinases. Le cycle thiazole fusionné à une quinazoline a été obtenu par cyclisation d'un dérivé inédit de *N*-arylcyanothioformamides. Durant ce travail, 60 nouveaux hétérocycles ont été synthétisés.

Key words: Heterocycles, Diaryliodonium salts, C-H arylation, Pyrimidinones, Quinazolin-4-ones, Benzo[*d*]thiazole, Thiazoloquinazolinones, Microwaves assisted chemistry

The synthesis of aromatic polyheterocyclic structures is studied by our group for more than twenty years. The functional modulation of the scaffolds led to two hits compounds, inhibitors of kinase DYRK1A belonging to the CMGC group. To understand the implication of this kinase in neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer Disease), we envisioned to design the first radiotracer of DYRK1A by radiolabeling the hit compounds developed previously.

The first part of this manuscript investigates the cyanation reaction of thiazolo [5,4-*f*] quinazolin-9 (8*H*) -ones from diaryliodonium, boronic ester or iodine derivatives. This work reveals the difficulty of synthesizing a heteroaryliodonium salt or a boronic ester from the studied heterocycles. Cyanation from a non-toxic cyanide ion source by palladium or copper catalyzed cross-coupling reaction was also unsuccessful. A second part is focus on a new eco-friendly method for the modulation of heterocycles developed by the laboratory with diaryliodonium salts as arylating agents of heteroaromatic rings. This new methodology was successfully applied to original heterocycles including a fused pyrimidinone. A third chapter described new access to linear thiazolo [4,5-*g*] quinazolin-8 (7*H*) -ones, functionalized at the C7 position. The thiazole ring fused to a quinazoline was successfully realized by cyclizing of a novel *N*-arylcyanothioformamides. During this work around 60 novel products were synthesized and characterized.