



UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE
Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal
Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé (RNES)

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie Analytique

Par

Asmaa OUMESSAOUD

Conception, Synthèse et Fonctionnalisation de Nouveaux Pyrazoles et Triazolopyrimidines

Soutenue publiquement le **17 Décembre 2021** devant la Commission d'Examen :

Mohammadine EL-HADDAD	Professeur, Faculté Polydisciplinaire, Université Cadi Ayyad, Safi, Maroc	Président / Rapporteur
Valérie THIERY	Professeur, Faculté des Sciences et Technologies, Université de la Rochelle, France	Rapporteuse
Latifa BOUISSANE	Professeur Habilité, Faculté Polydisciplinaire, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc	Rapporteuse
Abdellatif ESSOUMHI	Professeur Habilité, Faculté Polydisciplinaire, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc	Examineur
Rachid MAMOUNI	Professeur, Faculté des Sciences, Université Ibn Zohr, Agadir, Maroc	Examineur
Abderrafia HAFID	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc	Examineur
Maria Dolors PUJOL	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Barcelone, Espagne	Co-Directrice de thèse
Mostafa KHOULI	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc	Co-Directeur de thèse
Hajiba OUCHETTO	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc	Directrice de thèse

DÉDICACE

C'est avec un très grand amour, que je dédie ce travail aux plus chères personnes à ma vie:

À mes chers parents

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte. Que ce travail soit le fruit de tant de vos dévouements et de vos innombrables sacrifices.

À mes chères sœurs et grands-parents

Merci pour votre amour et appui sans limite

À tous ceux qui me sont chers

Avant-Propos

Le présent travail a fait l'objet de **cinq** publications et **sept** communications nationales et internationales.

Publications :

- 1) **Asmaa Oumessaoud**, Soufiane Akhramez, Jamila Bouali, Hasna Yassine, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Maria Dolors Pujol, Mostafa Khouili. Synthesis of Substituted Pyrazoles from Aryl-Sydnones. *Curr. Org. Synth.* **2022**, *19*,
- 2) Salha Hamri, El-Mahdi Ourhzif, **Asmaa Oumessaoud**, Jabrane Jouha, Hasna Yassine, Jamila Bouali, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili and Maria Dolors Pujol. Synthesis of substituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridine. *Trends Org. Chem.* **2021**, *22*, 39.
- 3) Soufiane Akhramez, **Asmaa Oumessaoud**, Achraf Hibot, Soumaya Talbi, Salha Hamri, El Mostafa Ketatni, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Houda Ayad, Nouredine El Abbadi, Chorouk Zanane, Hassan Latrache, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Synthesis of pyrazolo-enaminones, bipyrazoles and pyrazolopyrimidines and evaluation of antioxidant and antimicrobial properties. *Arab. J. Chem.* **2021**, *15*, 103527. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103527>
- 4) Salha Hamri, Jabrane Jouha, **Asmaa Oumessaoud**, M.D. Pujol, Mostafa Khouili, Gérald Guillaumet. Convenient approach for the synthesis of ONO-LB-457, a potent leukotriene B4 receptor antagonist. *Tetrahedron* **2021**, *77*, 131740. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131740>
- 5) Hasna Yassine, Jamila Bouali, **Asmaa Oumessaoud**, El Mahdi Ourhzif, Salha Hamri, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Synthesis of New Dialkyl 2,2'-[Carbonylbis(azanediyl)]dibenzoates *via* Curtius Rearrangement. *Synthesis* **2021**, *53*, 1971. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706643>

Communications nationales et internationales :

- 1) **Asmaa Oumessaoud**, Jamila Bouali, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Efficient Synthesis of New Pyrazoles Derivatives *via* Functionalized Aryl-Sydnones. *Communication Orale*, au 1st International Electronic Conference on Catalysis Sciences, du 10 Novembre **2020** au 30 Novembre **2020**. En ligne.
- 2) **Asmaa Oumessaoud**, Jamila Bouali, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Efficient Synthesis of Functionalized Pyrazoles Derivatives By 1,3- Dipolar Cycloaddition. *Communication Orale*, au 4ème Workshop International sous le thème: La Chimie au service de la santé et de l'environnement, 07

Novembre 2019, Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia.

- 3) **Asmaa Oumessaoud**, Jamila Bouali, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Synthesis of 1,3,4- trisubstituted pyrazoles derivatives. [Communication Orale](#), aux Journées Scientifiques Internationales sous le thème : Chimie Moléculaire, Matériaux & Perspectives, 31 Octobre et 1er Novembre 2019, Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal.
- 4) **Asmaa Oumessaoud**, Jamila Bouali, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Synthesis of 1,3,4- Trisubstituted Pyrazoles Derivatives *via* Sydnone cycloaddition strategy. [Communication Affichée](#), à la 3ème Workshop International sous le thème: Chimie Médicinale et Phytochimie, 19-20 Septembre 2018, Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia.
- 5) **A. Oumessaoud**, S. Hamri, J. Bouali, K. Rhazri, H. Ouchetto, A. Hafid, S. Eddahibi, M.D. Pujol and M. Khouili. Synthesis and Arterial Hypertention Pulmonary Activity of New Cinnamides Derivatives. [Communication Affichée](#), à la Rencontre Nationale sur le thème : Molécules Bioactives et Matériaux Organiques (MBAMO 2017), le 27 Mars 2017, Faculté des Sciences et Techniques de Fès.
- 6) Yassine, Hasna ; **Oumessaoud, Asmaa** ; Khouili, Mostafa ; Hafid, Abderrafia. Synthesis, characterization and evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. [Communication Orale](#), au 1st Conference on Social Impact of Science, 25-29 Juillet 2016, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.
- 7) **Asmaa Oumessaoud**, Jamila Bouali, Salha Hamri, Hajiba Ouchetto, Abderrafia Hafid, Mostafa Khouili, Maria Dolors Pujol. Synthesis and Evaluation of Pyrazoles Derivatives from Aryl-Sydnone. [Communication Affichée](#), au The second Edition of the International Congress on Cancer in Béni Mellal (ICCBM'2), 19-21 Mai 2016, Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal.

REMERCIEMENTS

*Je remercie Dieu de m'avoir donné le courage et la patience à réaliser ce travail. Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques, de l'Université Sultan Moulay Slimane, sous la direction des professeurs **Hajiba OUCHETTO** et **Mostafa KHOULI** et au sein du Laboratori de Química Farmacèutica, Département de Pharmacologie, Toxicologie et Chimie Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie, Université de Barcelone, Espagne, sous la direction du professeur **Maria Dolors PUJOL DILMÉ**. C'est donc en priorité à eux que j'adresse mes plus vifs remerciements pour m'avoir accueilli au sein de leurs équipes de recherche et pour l'attention qu'ils ont apportée à mon travail tout au long de ces années.*

*J'exprime ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, **Professeur Hajiba OUCHETTO** pour m'avoir donné l'opportunité de m'inscrire dans le cycle doctoral. Son esprit critique, sa honnêteté, son soutien, sa capacité à m'encadrer tout en me laissant une parfaite autonomie de travail sont autant de qualités que j'ai appréciées en elle et qui m'ont permis de progresser. Je la remercie encore une fois de plus pour son encadrement.*

*Mes remerciements les plus sincères et les plus chaleureux s'adressent à mon co-directeur de thèse, le **Professeur Mostafa KHOULI**, pour la confiance qu'il m'a accordée. Sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements ont été particulièrement précieux pour mener à bien ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.*

*Mes vifs remerciements et ma profonde reconnaissance s'adressent à ma co-directrice de thèse, **Professeur Maria Dolors PUJOL DILMÉ** pour m'avoir accueillie au sein de son groupe de recherche, pour sa confiance qu'elle m'a accordée et pour l'aide qu'elle m'a apportée dès le premier jour. Qui sans elle ce travail n'aurait pas abouti. Je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité, ses orientations scientifiques, qui ont constitué un apport considérable et la gentillesse qu'elle m'a apportée durant la période que j'ai passée au sein de son laboratoire.*

*Je tiens également à adresser mes vifs remerciements au **Professeur Abderrafia HAFID** pour son permanent suivi, sa patience et surtout ses encouragements, ses critiques et conseils qui ont contribué à faire aboutir ce travail.*

*Que Monsieur **Mohammadine EL HADDAD**, Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Safi soit assuré de ma gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider la commission d'examen de cette thèse et pour la caution scientifique qu'il m'apporte en acceptant d'être rapporteur.*

*J'adresse ma plus vive reconnaissance à Madame **Valérie THIERY**, Professeur à la Faculté des Sciences et Technologies de la Rochelle et à Madame **Latifa BOUISSANE**, Professeur Habilité à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.*

*Je remercie vivement, Monsieur **Abdellatif ESSOUMHI**, Professeur Habilité à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, Monsieur **Rachid MAMOUNI**, Professeur à la Faculté des Sciences d'Agadir et Monsieur **Abderrafia HAFID**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.*

Je tiens également à remercier les membres du Centre National de la Recherche Scientifique et Technique à Rabat, l'octroi d'une bourse d'excellence qui m'a permis de mener à terme mes objectifs de recherche dans de très bonnes conditions ainsi que la réalisation des analyses spectroscopiques RMN par ceux-ci et par Serveis Científico-Tècnics (CCIT) de l'Université de Barcelone (Espagne).

Merci aussi à tous mes collègues de Doctorat à Béni Mellal : Dr. Hanane Achibat, Dr. Jamila Bouali, Dr. Hasna Yassine, Pr. Salha Hamri, Dr. Soufiane Akhramez, Dr. Jamila Zaiter, El mahdi Ourhzif, Pr. Mustapha Dib, Dr. Hicham Fadili, Souad Zerbib, Achraf Hibot, Soumaya Talbi, Doaa, qui m'ont encouragée, aidée et m'ont permis de réaliser ce travail dans une ambiance fraternelle et sympathique. Veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.

J'associe à ces remerciements tous mes collègues de Doctorat à Barcelone : Dr. Enric Lizano, Dr. Marta Vilaplana, Miquel Viñas, Daniel Jahani. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien.

Je remercie de tout cœur ma chère famille, pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements et leurs sacrifices tout au long de ces années. Qu'ils trouvent ici ma reconnaissance éternelle.

RÉSUMÉ

Ce travail de thèse a pour but principal la conception et l'élaboration de nouveaux pyrazoles et triazolopyrimidines, diversement fonctionnalisés, qui constituent des cibles synthétiques intéressantes dans la recherche de molécules biologiquement actives.

La première partie de ce mémoire est consacrée à la synthèse des dérivés pyrazoliques substitués par des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques, par cycloaddition 1,3-dipolaire entre différents dérivés d'alcènes ou d'alcynes et une sydnone, et à la synthèse d'une famille de pyrazole triarylées notamment *via* la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

Dans la deuxième partie, une méthode rapide et efficace pour la synthèse des dérivés triazolopyrimidines a été décrite. Pour faire suite, nous avons envisagé de développer différentes stratégies régiosélectives et chimiosélectives de synthèse pour accéder à des triazolo[1,5-*a*]pyrimidines diversement substituées et ce *via* des réactions de couplage croisé. Enfin la préparation de la triazolo[1,5-*a*]pyrimidine 7-aminée et de la 7-(phénoxysubstitué)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine a été mise au point et divers composés de cette famille ont été élaborés.

Mots Clés

Pyrazoles, Cycloaddition 1,3-dipolaire, Triazolopyrimidines, Couplage Suzuki-Miyaura, *N*-arylation, *O*-arylation, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Palladium, Arylation directe, Amination, Irradiation micro-ondes.

ABSTRACT

The main goal of this thesis is the design and elaboration of new heterocyclic compounds bearing the pyrazole and triazolopyrimidine moieties, variously functionalized, which constitute interesting synthetic targets in the search for biologically active molecules.

The first part of this thesis is devoted to the synthesis of pyrazole derivatives substituted by aromatic or heteroaromatic groups, by 1,3-dipolar cycloaddition between different alkene or alkyne derivatives with « sydnone » dipole, and to the synthesis of a family of triarylpyrazoles *via* the Suzuki-Miyaura coupling reaction.

In the second part, a fast and efficient method for the synthesis of triazolopyrimidine derivatives has been described. As a follow up, we considered to develop different regioselective and chemoselective synthetic strategies to accede to variously substituted triazolo[1,5-*a*]pyrimidine *via* cross-coupling reactions. Finally, the preparation of 7-amino and 7-(substituted phenoxy)-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine has been fine-tuned and diverse derivative compounds have been synthesized.

Keywords

Pyrazoles, Cycloaddition 1,3-dipolaire, Triazolopyrimidines, Suzuki-Miyaura coupling, *N*-arylation, *O*-arylation, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Palladium, Direct arylation, Amination, Micro-waves irradiations.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Partie I :	5
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES	5
Chapitre I.	6
Rappel bibliographique sur les dérivés pyrazoliques	6
I. Introduction	7
II. Rappel bibliographique sur les pyrazoles	9
1. Synthèse des pyrazoles à partir des cétones α , β -insaturées	10
2. Synthèse des pyrazoles à partir des 1,3-dicétones	14
3. Synthèse des pyrazoles par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires	16
3.1. Principe des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	17
3.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des composés diazo.....	18
3.3. Synthèse des pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones.....	20
3.3.1. Caractérisation physiques des sydnones	21
3.3.2. Synthèse des sydnones	21
3.3.3. Cycloadditions 1,3-dipolaire sur les alcynes.....	22
3.4. Les nitrilimines	24
3.4.1. <i>N</i> -aryl <i>C</i> -éthoxy-carbonylnitrilimine.....	24
3.4.2. Synthèse des pyrazoles à partir des nitrilimines.....	25
4. Autres méthodes pour la synthèse des pyrazoles.....	26
5. Conclusion.....	27
Chapitre II.	29
Synthèse des composés pyrazoliques par des réactions de cycloaddition hétérocyclique	29
I. Introduction	30
II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec la sydnone	30
1. Synthèse de pyrazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de sydnone.....	31
1.1. Préparation des sydnones.....	31
1.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcène.....	32
1.3. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcyne	33
1.4. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un alcène symétrique ou dissymétrique	35
1.5. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec des dérivés azoïques.....	36
1.6. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un alcyne symétrique ou dissymétrique	37
1.7. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un dérivé maléimide et l'anhydride maléique	38
1.8. Essais de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec le DHPMS <i>N</i> -alkylé.....	40
2. Synthèse des dérivés pyrrolopyrazoles.....	41
2.1. Accès aux dérivés pyrrolopyrazoliques via une substitution nucléophile... ..	42
3. Conclusion.....	43
Chapitre III.	44

Synthèse de dérivés pyrazoliques 1,3,4- trisubstitués via des réactions de <i>cross-coupling</i>	44
I. Introduction	45
II. Rappel bibliographique	45
1. Synthèse des dérivés pyrazoliques via des réactions de <i>cross-coupling</i>	45
2. Étude des réactions de couplage palladio-catalysé.....	49
2.1. Arylation des pyrazoles en position C-3.....	49
2.2. Arylation des pyrazoles en position C-4.....	50
2.3. Arylation des pyrazoles en position C-5.....	51
III. Synthèse de nouvelles structures pyrazoliques via des réactions de <i>cross-coupling</i>	52
1. Synthèse d'halogéno-pyrazoles	53
2. Fonctionnalisation des pyrazoles par couplage de type Suzuki-Miyaura.....	53
2.1. Rappel bibliographique sur le couplage de Suzuki-Miyaura.....	53
2.2. Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura	55
3. Fonctionnalisation des pyrazoles par réaction de <i>N</i> -arylation.....	56
3.1. Rappel bibliographique sur la réaction de <i>N</i> -arylation	57
3.2. Synthèse d'amine-pyrazole par la réaction de <i>N</i> -arylation.....	58
4. Conclusion.....	59
Partie II :	60
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS TRIAZOLOPYRIMIDINIQUES	60
Chapitre I.	61
Rappel bibliographique sur les dérivés [1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidiniques	61
I. Introduction	62
II. Rappels Bibliographiques sur les [1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidines	63
1. Applications thérapeutiques et herbicides des [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidines.....	64
1.1. Activités biologiques des triazolopyrimidines en chimie médicinale.....	64
1.1.1 Activité sur le système cardiovasculaire	64
1.1.2 Activité sur le système nerveux central.....	65
1.1.3 Activité antibactérienne et antifongique	66
1.1.4 Activité anticancéreuse	66
1.2. Activités herbicides des triazolopyrimidines en agriculture.....	68
2. Principales voies d'accès au bicyclic [1,2,4]triazolo [1,5- <i>a</i>]pyrimidine	69
2.1. Synthèse des TPs à partir de 5-amino-1,2,4-triazoles et de 1,3-bisélectrophiles.....	69
2.1.1 Synthèse des TPs via des dihydrotriazolopyrimidines	71
2.1.2 Réactions multi-composants	72
2.2. Synthèse de cycles triazoles.....	73
2.2.1 Synthèse des TPs à partir de la 1,2-diaminopyrimidine.....	73
2.2.2 Synthèse des TPs à partir des <i>N</i> -(pyrimid-2-yl)amidines.....	73
2.2.3 Synthèse des TPs à partir des 2-hydrazinopyrimidines.....	74
2.3. Autres voies d'accès aux triazolopyrimidines.....	74
2.3.1 Transformation et clivage du cycle	74
3. Études des stratégies de fonctionnalisation	75
3.1. Alkylation sur les atomes d'azote du cycle triazole	75
3.2. Couplage carbone-carbone	75

3.2.1 Couplage de Suzuki -Miyaura.....	75
3.2.2 Couplage de Sonogashira	76
3.2.3 Couplage oxydatif	77
3.3. Substitution nucléophile sur le cycle triazolopyrimidinique	77
3.3.1. Substitution d'un halogène	77
3.3.2. Halogénéation des dérivés triazolopyrimidines	78
Chapitre II.....	79
Synthèse et fonctionnalisation des [1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidines	79
I. Introduction.....	80
II. Synthèse des dérivés 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidines substitués en C-780	
1. Préparation de la [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine.....	80
1.1. Préparation du 5-méthyl[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-ol	80
1.2. Préparation de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine.....	81
1.3. Amination de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine.....	81
1.4. Bromation de 4-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)morpholine	82
1.5. Essai d'amination de la bromo-triazolopyrimidine	82
III. Synthèse des dérivés triazolopyrimidines potentiellement activés à partir de la 5-méthyl [1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidin-7-yl)morpholine.....	83
1. Couplage de Suzuki-Miyaura en position 6	83
2. Élaboration d'une nouvelle voie d'accès aux triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidines aminées en C-6.....	84
2.1. Essai de synthèse de la 6-aminotriazolopyrimidine.....	84
IV. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidine.....	85
1. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura	85
2. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine vis-à-vis du <i>N</i> -arylation.....	86
3. Arylation du carbone 6 de la triazolopyrimidine.....	88
3.1. Optimisation des conditions d'halogénéation en position 6 de la triazolopyrimidine	88
3.1.1 Essai de bromation en position 6	88
3.1.2 Essai d'iodation en position 6	89
3.2. Essai d'arylation C-H directe.....	90
4. Essais de synthèse des éthers diaryliques à partir de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine.....	90
5. Fonctionnalisation de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine par lithiation.....	91
5.1 Métallation par échange halogène/lithium.....	91
5.2 Synthèse de benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl(7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-2-yl)méthanol	92
5.3 Synthèse de 7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine	92
V. Réactivité de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidin-7-ol (40)	93
1. <i>O</i> -arylation du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-ol par S _N Ar de type addition-élimination.....	93
2. <i>O</i> -arylation du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-ol avec des métaux de transition.....	94

3. Synthèse de la 7- phénoxy-triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine	95
3.1. Synthèse des intermédiaires du triflate	95
3.2. Synthèse via <i>cross-coupling</i>	95
3.2.1 Accès aux éthers diarylés à partir de 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl 4-méthylbenzènesulfonate.....	95
3.2.2 Accès aux éthers diarylés à partir de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine	97
4. Conclusion	97
CONCLUSION GÉNÉRALE	99
Références Bibliographiques	102
PARTIE EXPÉRIMENTALE	110
Liste des produits synthétisés	239

Abréviations

- AChE** : Acétylcholinestérase
ACN : Acétonitrile
AcOEt : Acétate d'éthyle
AcOH : Acide acétique
AHAS : Acétolactate synthase
AIBN : α, α' -Azobisisobutyronitrile
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Ar : Groupement aromatique
(±)BINAP : (±)-2,2'-Bis(Diphénylphosphino)-1,1'-bi-naphthyl)
BF₃.étherate : Diétherate de trifluorure de bore
Bn : Benzyle
BPPF.PdCl₂ : Dichlorure de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium (II)
Bu : Chaîne butyle
Bu₄NI : Iodure de tétrabutylammonium
CAN : Nitrate d'ammonium cérique
CCM : Chromatographie sur couche mince
CDCl₃ : Chloroforme deutéré
CDK-2 : Kinases dépendantes des cyclines 2
CHK1 : Checkpoint kinase 1
CI₅₀ : Concentration inhibitrice à 50% de la réponse maximale
COX-2 : Cyclooxygénase 2
δ : Déplacement chimique
DBH : 1,3-Dibromo-5,5-diméthylhydantoin
d : Doublet
dd : Doublet dédoublé
DCM : Dichlorométhane
DHPMS : Dihydropyrimidinones
DMA : *N,N*-Diméthylaniline
DMF : *N, N*-Diméthylformamide
DMPU : *N,N'*-Diméthylpropylène urée
DMSO-d₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré
éq : Équivalent
Et : Éthyle
Et₃N : Triéthylamine
g : Gramme
h : Heure
Hz : Hertz
Hét : Hétérocycle
J : Constante de couplage
KPa : Kilopascal
LSD1 : Lysine-specific déméthylase 1

m : Multiplet
Me : Méthyle
MeOH : Méthanol
mg : Milligramme
MHz : Mégahertz
mL : Millilitre
mmol : Millimole
MT : Microtubules
MW : Microwaves (micro-ondes)
NBS : *N*-Bromosuccinimide
***n*-BuLi** : *n*-Butyllithium
NIS : *N*-Iodosuccinimide
ORTEP : Oak ridge thermal ellipsoid plot
OTf : Trifluorométhyle sulfonate
PBr₃ : Tribromure de phosphore
PDE : Phosphodiesterase
pH : Potentiel hydrogène
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
POCl₃ : Trichlorure de phosphoryle
ppm : Partie par million
PTEN : Phosphatase and tensin homolog
Rdt : Rendement
R_f : Facteur de rétention
RMN : Résonance magnétique nucléaire
s : Singulet
S_NAr : Substitution nucléophile aromatique
t : Triplet
T. a : Température ambiante
TBHP : Hydroperoxyde de *tert*-butyle
***t*-Bu** : *tert*-Butyle
THF : Tétrahydrofurane
TPs : Triazolopyrimidines
UV : Ultraviolet
Yb(OTf)₃ : Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate
°C : Degrés Celsius
% : Pourcentage

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les composés hétérocycliques comportant des hétéroatomes comme l'azote, le soufre et l'oxygène sont également présents dans plusieurs structures douées d'une activité biologique et pharmacologique très intéressante, on les retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides, insecticides et même en agrochimie.

Par ailleurs, ces hétérocycles constituent probablement la plus grande famille de composés organiques. Tels que les pyrazoles et les triazolopyrimidines. Ces derniers ont fait l'objet des recherches exhaustives dans notre laboratoire.

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides.

En raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes, les pyrazoles ont attiré plus d'attention, en faisant appel à différentes approches de synthèse. Dans notre laboratoire, des travaux de recherche antérieurs, ont fait état des principales voies de synthèse et de fonctionnalisation de nouveaux dérivés pyrazoliques. Afin de contribuer aux travaux déjà menés, nous nous envisageons d'élaborer de nouvelles voies d'accès et de fonctionnalisation du fragment de pyrazole.

Les pyrazoles sont également d'excellents ligands des métaux de transition et ont été largement utilisés dans le domaine des matériaux.

Diverses pyrimidines fusionnées comme les triazolopyrimidines ont été étudiées au cours de la dernière décennie et se sont avérées possédant de propriétés pharmacologiques remarquables, en raison de leurs activités biologiques diverses.

Les triazolopyrimidines sont une nouvelle classe d'hétérocycles hybrides constitués d'un cycle pyrimidine fusionné avec un triazole et possédant une activité étendue. La condensation de la pyrimidine avec un cycle triazole donne des hétérocycles bicycliques connus sous le nom de 1,2,4-triazolopyrimidines, qui existent sous quatre formes tautomères. Parmi ces quatre tautomères, le [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines est le plus connu.

Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines sont thermodynamiquement plus stables et les plus étudiés.

Les systèmes hétéroaromatiques fusionnés présentent souvent un intérêt beaucoup plus marqué pour l'activité biologique que les composés monocycliques qui les composent.

Le manuscrit de cette thèse est divisé en deux parties :

La première partie est sectionnée en trois chapitres dont le premier chapitre fait l'objet d'une étude bibliographique portant sur les voies d'accès et de fonctionnalisation du noyau pyrazolique.

Le second chapitre est consacré à la synthèse des composés pyrazoliques par des réactions de cycloaddition, à partir de sydnone (Schéma 1).

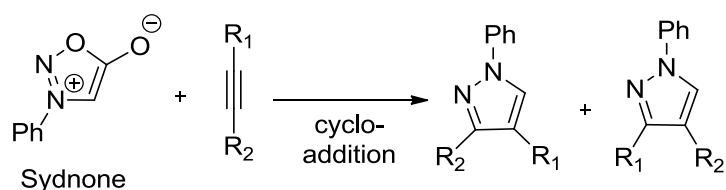


Schéma 1

Dans le troisième chapitre, nous présenterons une nouvelle stratégie, efficace et rapide, pour fonctionnaliser des pyrazoles en position 4 *via* des réactions palladio-catalysées de type Suzuki-Miyaura et de type *N*-arylation (Schéma 2).

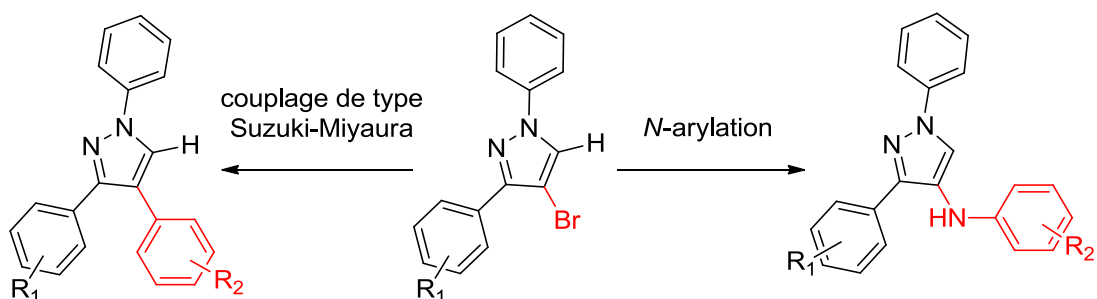


Schéma 2

La deuxième partie de ce manuscrit est structurée en deux chapitres.

Dans le premier chapitre, nous donnerons un aperçu bibliographique résumant l'importance pharmacologique du noyau triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, les différentes voies de synthèse de ces dérivés, ainsi que leur réactivité vis-à-vis des réactions de couplage catalysées au palladium.

Dans le second chapitre, nous présenterons une nouvelle voie d'accès aux triazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées en position 6 et 7 *via* une réaction d'arylation ou d'hétéroarylation catalysée par le palladium ou directe (Schéma 3).

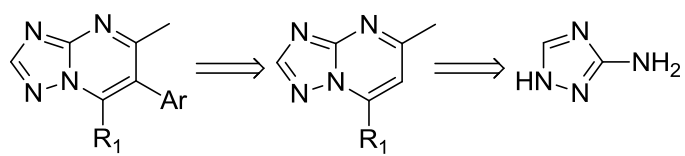


Schéma 3

Partie I :
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES

Chapitre I.
Rappel bibliographique sur les dérivés pyrazoliques

I. Introduction

Les pyrazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons qui constituent une classe de composés particulièrement utiles dans la synthèse organique. Ils représentent l'un des groupes de composés les plus étudiés de la famille des azoles.¹

La présence du noyau pyrazole dans différentes structures conduit à des applications diversifiées dans différents domaines tels que la technologie, la médecine et l'agriculture. Ils sont particulièrement décrits comme anti-inflammatoires,² anticoagulants,³ ligands des récepteurs cannabinoïdes⁴ et antimicrobiens⁵ (Figure 1).

D'après la littérature, les pyrazoles fluorés sont très utilisés dans la synthèse des principes actifs et des produits agrochimiques.⁶ Par exemple le *Célécoxib*, 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzène-sulfamide, ayant comme structure de base le noyau pyrazolique portant le groupement pharmacophore benzènesulfamide. Ce dernier appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et plus spécifiquement au groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) (Figure 1).⁷

¹ K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkot, F. A. Al-aizari, M. Ansar. *Molecules* **2018**, *23*, 134-220.

² T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.

³ J. R. Pruitt, D. J. P. Pinto, R. A. Jr. Galemno, R. S. Alexander, K. A. Rossi, B. L. Wells, S. Drummond, L. L. Bostrom, D. Burdick, R. Bruckner, H. Chen, A. Smallwood, P. C. Wong, M. R. Wright, S. Bai, J. M. Luetzgen, R. M. Knabb, P. Y. S. Lam, R. R. Wexler. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298-5315.

⁴ M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, M. Héaulme, D. Shire, B. Calandra, C. Congy, S. Martinez, J. Maruani, G. Néliat, D. Caput, P. Ferrara, P. Soubrié, J. C. Brelière, G. le Fur. *FEBS Lett.* **1994**, *350*, 240-244.

⁵ T. S. Haque, S. Tadesse, J. Marcinkeviciene, M. J. Rogers, C. Sizemore, L. M. Kopcho, K. Amsler, L. D. Ecret, D. L. Zhang, F. Hobbs, A. Slee, G. L. Trainor, A. M. Stern, R. A. Copeland, A. P. Combs. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4669-4678.

⁶ M. J. Genin, C. Biles, B. J. Keiser, S. M. Poppe, S. M. Swaney, W. G. Tarpley, Y. Yagi, D. L. Romero. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034-1040.

⁷ (a) T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. M. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365; (b) J. A. Joule, K. Mills. *Chem. Heterocycl. Compounds, Blackwell Sci., Oxford, Mir, Moscow*, **2004**.

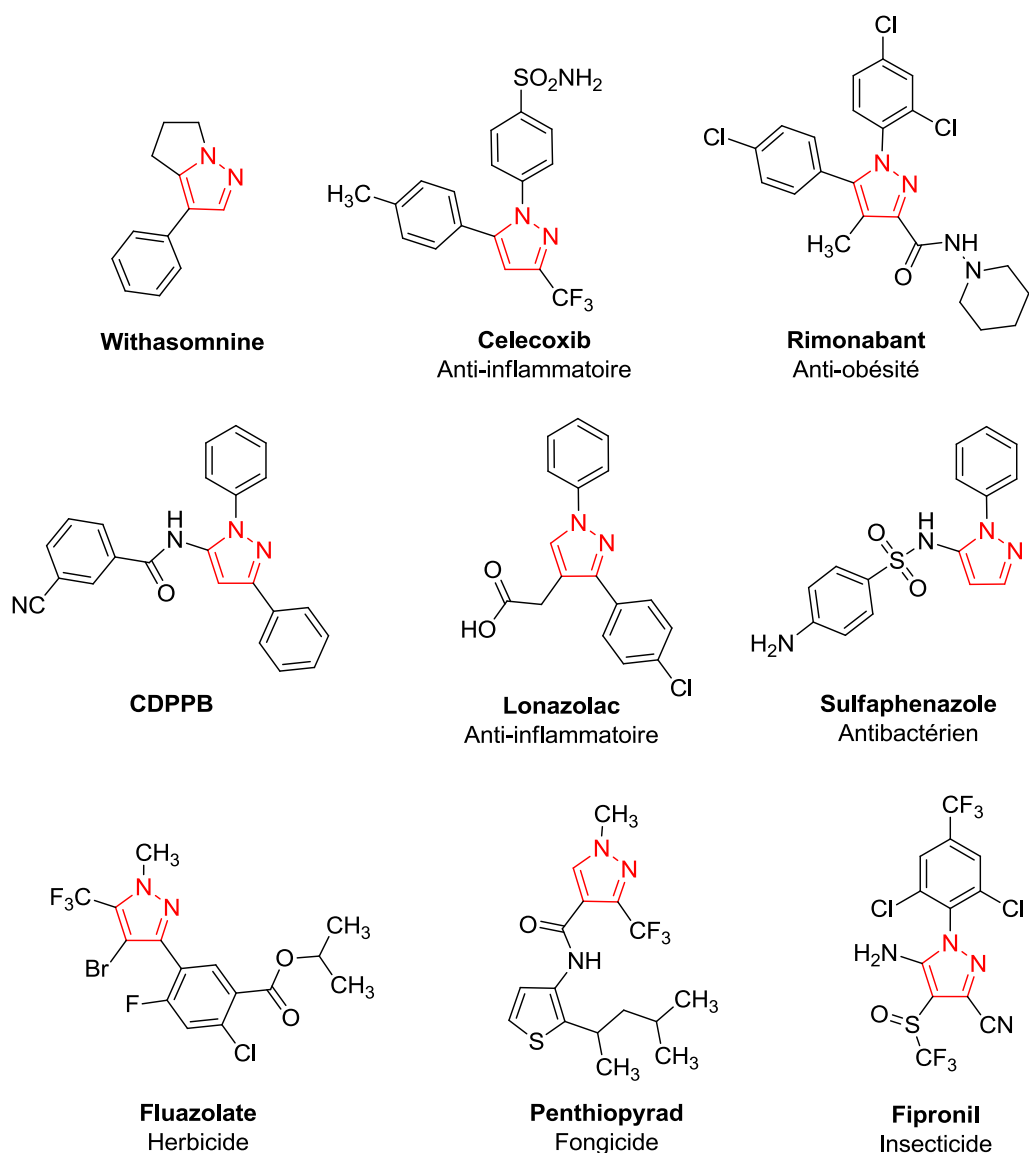


Figure 1 : Exemples de composés à structure pyrazolique

Plusieurs travaux ont été dédiés à la synthèse du noyau pyrazole en raison de sa large application dans différents domaines scientifiques. La méthode la plus utilisée pour cette synthèse est la cyclo-condensation entre une hydrazine appropriée et un dérivé 1,3-dicarbonylé ou une cétone α, β -insaturée (Schéma 4).⁸

⁸ M. T. Hsieh, H. C. Lin, S. C. Kuo. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5880-5885.

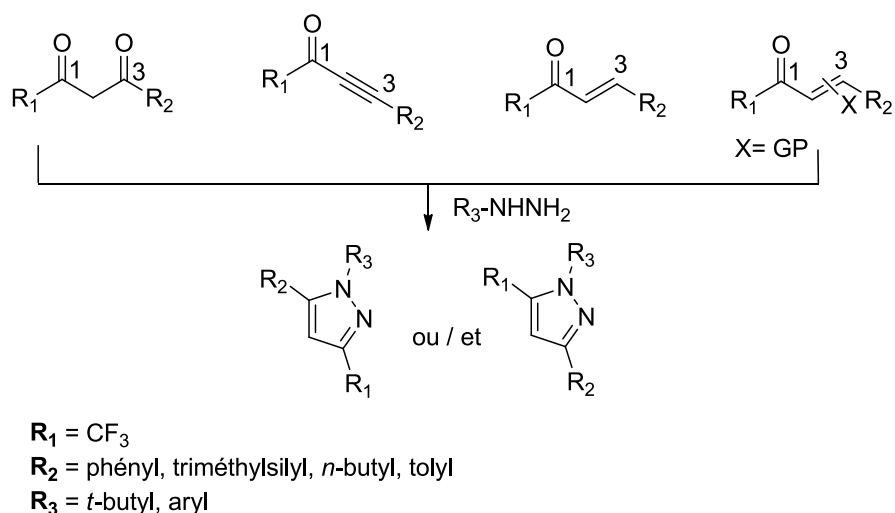


Schéma 4

D'autres approches⁹ permettant l'accès au noyau pyrazole font appel à des réactions de cycloaddition [3+2] entre un alcyne (ou une oléfine) et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, les sydnones ou encore les nitrilimines (Schéma 5).

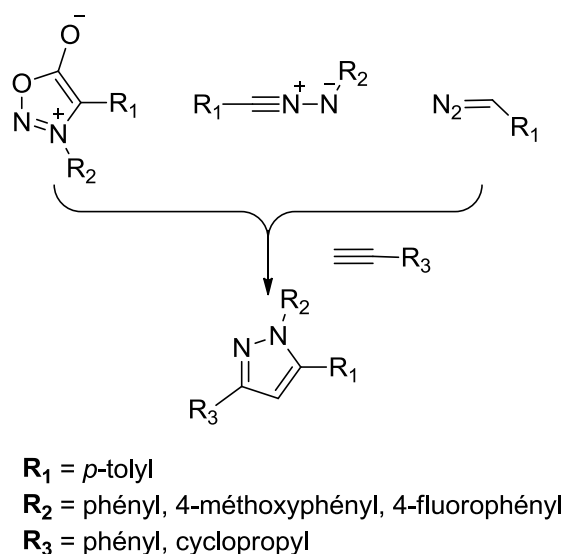


Schéma 5

II. Rappel bibliographique sur les pyrazoles

Le noyau pyrazole est un isomère structural de l'imidazole,¹⁰ le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote : « azole ». Il est classé comme un alcaloïde, même s'il est rare dans la nature.

⁹ A. W. Brown, J. P. A. Harrity. *Tetrahedron* **2017**, 73, 3160-3172.

1. Synthèse des pyrazoles à partir des cétones α , β -insaturées

La condensation des hydrazines avec des cétones α , β insaturées produit également des dérivés pyrazoliques. L'approche synthétique décrite par l'équipe de Zhao et *al.*¹¹ a consisté en une synthèse de dérivés de 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole contenant un noyau thiazole. Ces dérivés présentent une activité anticancéreuse.

La réaction du thiophène-2-carbaldéhyde avec différentes acétophénones substituées en milieu basique a conduit à des dérivés de chalcones **I** qui vont réagir dans une seconde étape avec le thio-semicarbazide pour former le composé 5-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole carbothioamide **II**. Par la suite l'addition de la 2-bromoacétophénone conduit au dérivé 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole thiazole **III** (Schéma 6).

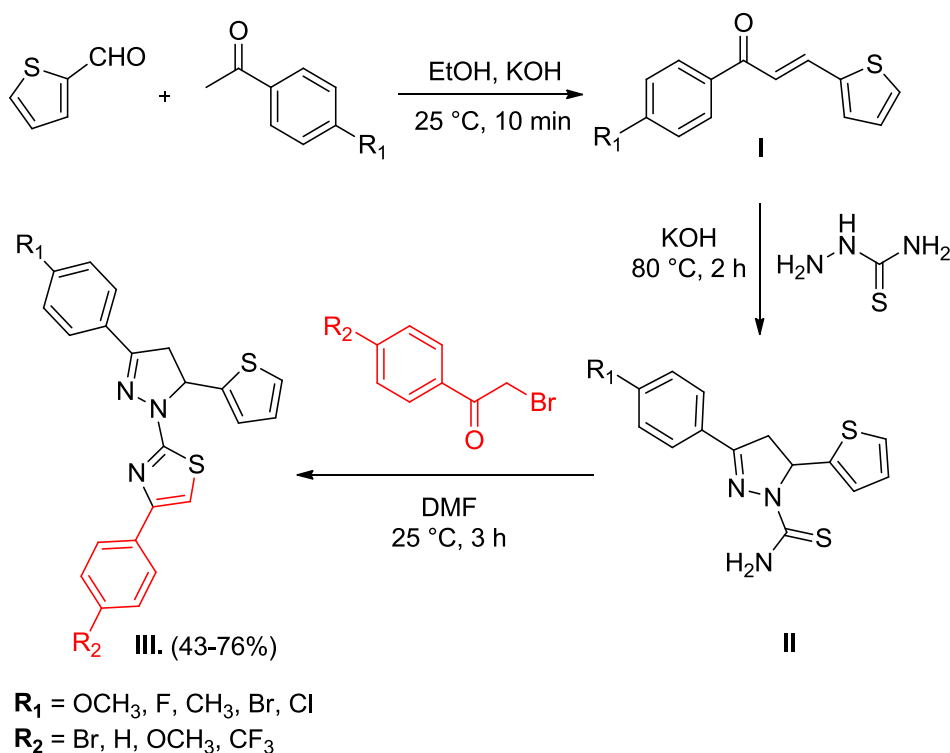


Schéma 6

D'autre part, la préparation des pyrazoles peut se faire à partir des composés α , β -insaturés tels que les chalcones qui subissent, préalablement, une réaction d'oxydation par le peroxyde d'hydrogène pour donner les époxydes **I**. L'addition de l'hydrazine hydratée produit

¹⁰ T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York. **1995**, 179.

¹¹ M. Y. Zhao, Y. Yin, X. W. Yu, C. B. Sangani, S. F. Wang, A. M. Lu, L. F. Yang, P. C. Lv, M. G. Jiang, H. L. Zhu. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 46-54.

la pyrazoline qui est un intermédiaire instable **II**. La déshydratation de ce dernier conduit à un pyrazole disubstitué en position 3 et 5 **III** (Schéma 7).¹²

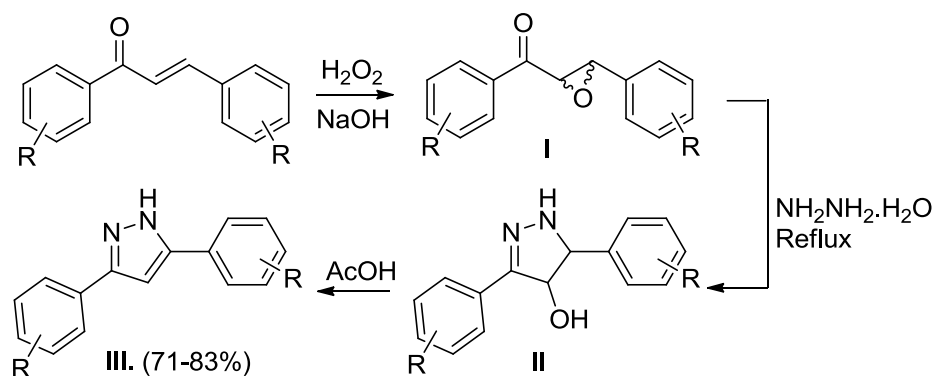


Schéma 7

Zhang *et al.*¹³ ont développé une nouvelle méthode efficace pour la synthèse régiosélective des 1*H*-pyrazoles par réaction d'un composé carbonylé α, β-insaturé et du sulfonyl hydrazide catalysé par 2 mol% de l'iode en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) et dans des conditions douces afin d'obtenir des dérivés potentiellement bioactifs (Schéma 8).

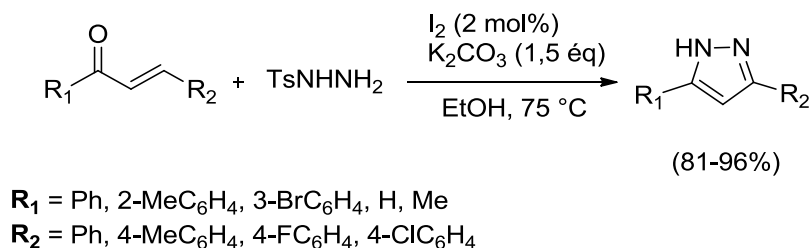


Schéma 8

Nair *et al.*¹⁴ ont également rapporté que les substrats α-diazo-β-cétoester peuvent réagir avec des chalcones pour former des pyrazoles. Malgré des rendements modérés, la haute régiosélectivité, les conditions douces et la diversité des groupes fonctionnels sont les caractéristiques marquantes de cette réaction (Schéma 9).

¹² B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135-1142.

¹³ H. Zhang, Q. Wei, G. Zhu, J. Qu, B. Wang. *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 2633-2637.

¹⁴ D. Nair, P. Pavashe, S. Katiyar, I. N. N. Namboothiri. *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3146-3149.

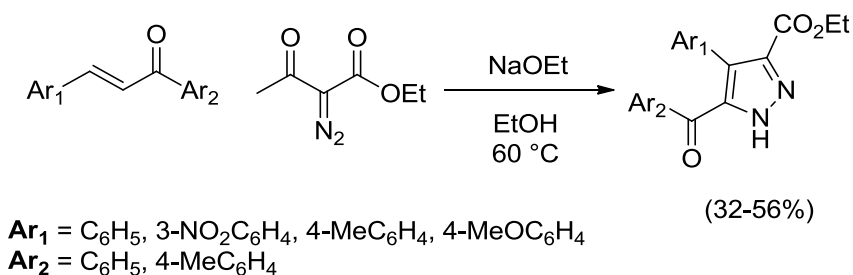


Schéma 9

Une synthèse régiosélective de 4-alkyl-1,3,5-triarylpyrazoles a été décrite par l'équipe de recherche Huang et *al.*¹⁵ et mise au point pour la préparation des systèmes substitués de manière asymétrique présentant un intérêt en tant que ligands pour le récepteur d'œstrogène. La cyclocondensation entre les chalcones et la phénylhydrazine a conduit aux dérivés pyrazolines **I**. L'alkylation, en position C-4 de ces derniers, suivie d'une oxydation a conduit à la formation des dérivés du pyrazole **III** (Schéma 10).

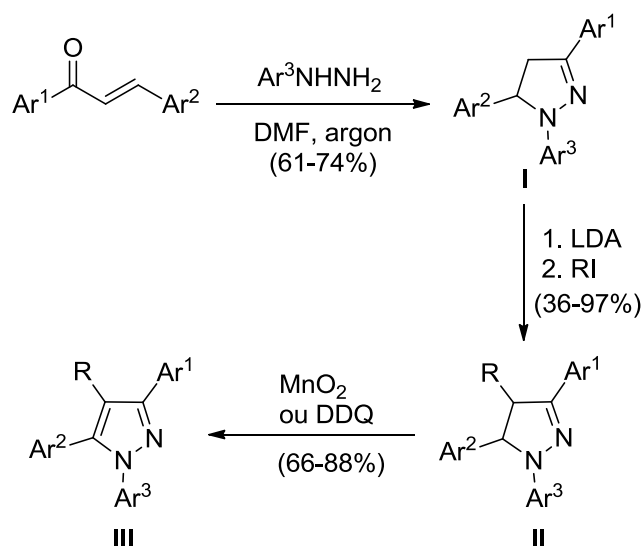


Schéma 10

D'autre part, une cyclocondensation régiosélective des chalcones avec la phénylhydrazine ou la 6-fluorobenzothiazol-2-ylhydrazine, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial dans de l'éthanol à reflux, a conduit aux pyrazolines correspondantes **I**, qui ont ensuite été oxydées avec de l'iode(III) en pyrazoles **II** avec de bons rendements (Schéma 11).¹⁶

¹⁵ Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2833-2836.

¹⁶ (a) O. Prakash, A. Kumar, M. Kinger, S. P. Singh. *Indian J. Chem.* **2006**, 45B, 456-460; (b) R. Aggarwal, V. Kumar, S. P. Singh. *Indian J. Chem.* **2007**, 46B, 1332-1336.

En partant de chalcones avec la phénylhydrazine dans de l'AcOH à reflux, en présence d'un équivalent d'iode élémentaire, les 1-phényl-3,5-triarylpyrazoles **II** ont également été obtenus avec de bons rendements selon une procédure en un seul pot.¹⁷

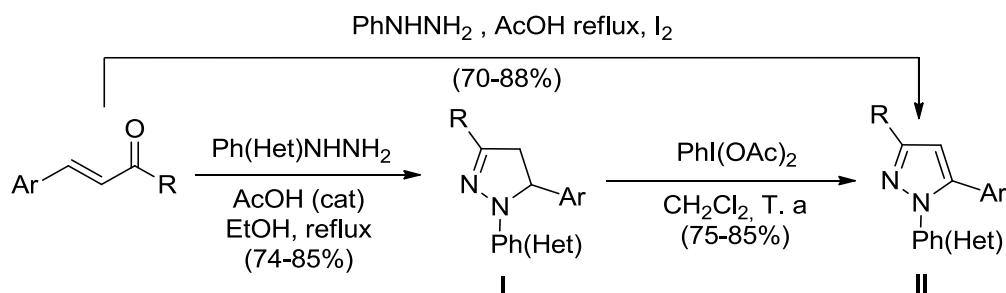


Schéma 11

Une autre étude menée par Bagley et *al.*¹⁸ sur la synthèse des 1,3- et 1,5-diarylpyrazoles en faisant réagir une alcynylcétones avec une arylhydrazine sous irradiation par micro-ondes. Ces dérivés pyrazoliques ont été obtenus avec des bons rendements (Schéma 12).

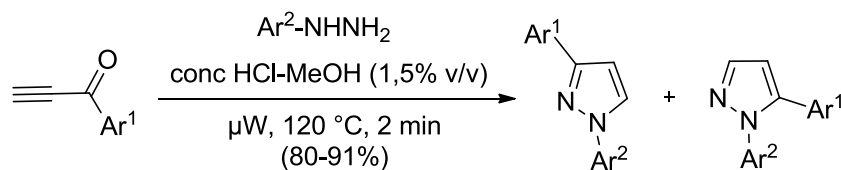


Schéma 12

Récemment, un groupe de chercheurs a synthétisé des 3-arylpnyrazoles en faisant réagir des chalcones et de diazosulfone en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol (Schéma 13).¹⁹

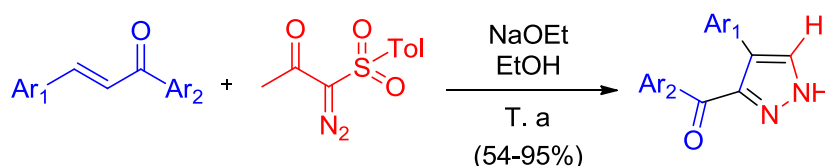


Schéma 13

¹⁷ S. Ponnala, D. P. Sahu. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2189-2194.

¹⁸ M. C. Bagley, M. C. Lubinu, C. Mason. *Synlett* **2007**, 5, 704-708.

¹⁹ D. Nair, P. Pavashe, I. N. N. Namboothiri. *Tetrahedron* **2018**, 74, 2716-2724.

À partir de chalcones et de chlorhydrate de phénylhydrazine, un groupe de chercheurs a synthétisé des composés pyrazoliques à activité anti-inflammatoire avec des bons rendements (Schéma 14).²⁰

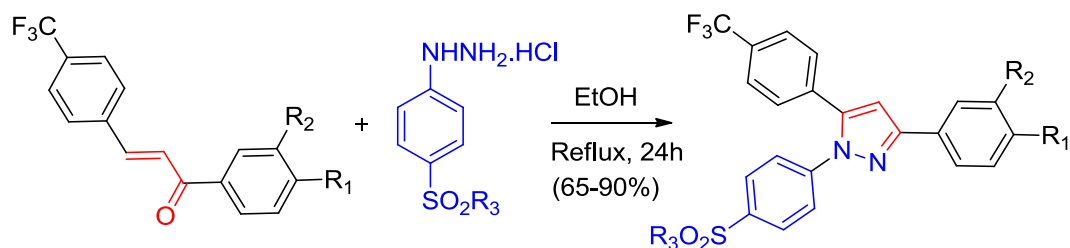


Schéma 14

L'équipe de recherche de Shao,²¹ ont développé avec succès une approche directe et efficace pour la synthèse de pyrazoles à partir des composés carbonyles α , β -insaturés et des réactifs diazoïques. Cette synthèse est catalysée par le Bu_4NI et elle implique une cycloaddition [3+2] séquentielle et une déshydrogénation oxydative utilisant le TBHP comme oxydant primaire (Schéma 15).

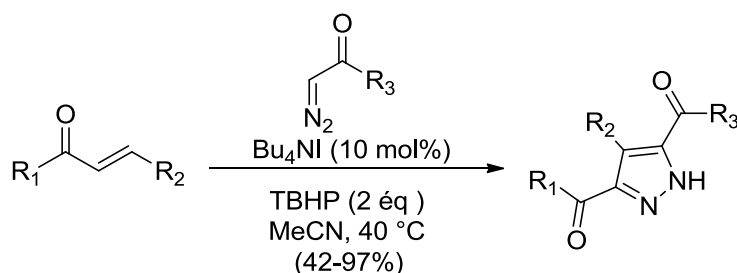


Schéma 15

2. Synthèse des pyrazoles à partir des 1,3-dicétones

De nombreuses voies de synthèse des dérivés du pyrazole à partir des composés 1,3-dicarbonylés ont été décrites dans la littérature. Des pyrazoles trisubstitués ont été obtenus à partir de *N*-trichloroacylhydrazones. Ces derniers réagissent sur des β -céto-esters en présence de carbonate de sodium pour donner des dérivés de pyrazoles trisubstitués avec des rendements modérés à bons (Schéma 16).²²

²⁰ K. R. A. Abdellatif, H. A. H. Elshemy, A. A. Azoz. *Bioorg. Chem.* **2015**, 63, 13-23.

²¹ Y. Shao, J. Tong, Y. Zhao, H. Zheng, L. Ma, M. Ma, X. Wan. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8486-8492.

²² L. El Kaim, S. Lacroix. *Synlett* **2000**, 3, 353-354.

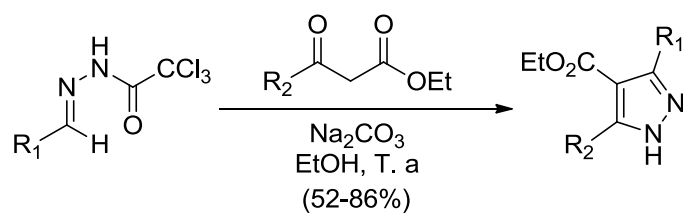
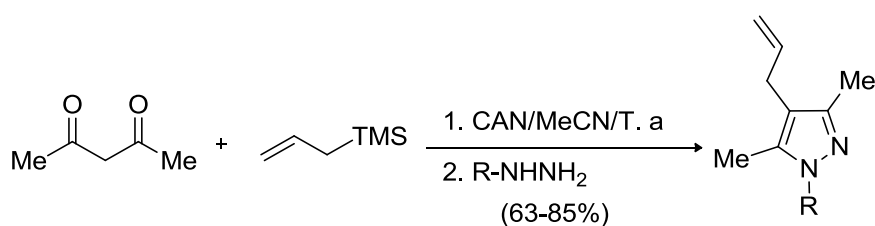


Schéma 16

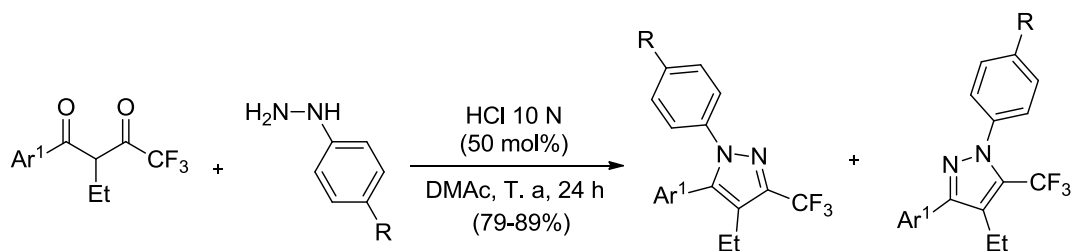
Une autre voie d'accès aux pyrazoles tétrasubstitués a été rapportée. Cette voie implique la réaction d'une 1,3-dicétone avec un allyltriméthylsilane en présence du nitrate d'ammonium de cérium (CAN) suivie d'une réaction d'addition catalytique d'hydrazine substituée (Schéma 17).²³



R = Me, Ph, 4-MeO/HO₂CC₆H₄, 2,4-(O₂N)₂C₆H₃, Ts

Schéma 17

Gosselin et al.²⁴ ont rapporté une synthèse hautement régiosélective, des pyrazoles 1-aryl-3,4,5-substitués, basée sur la condensation d'une 1,3-dicétone avec une arylhydrazine (Schéma 18).



Ar¹ = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄
R = SO₂NH₂, H, Br

Schéma 18

En 2000, une autre méthode de synthèse des dérivés pyrazoliques 1,3,5-trisubstitués a été développée par le groupe de Wang et al.²⁵ à partir des β-céto-esters (Schéma 19). Cette

²³ J. J. Devery III, P. K. Mohanta, B. M. Casey, R. A. Flowers II. *Synlett* **2009**, 9, 1490-1494.

²⁴ F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski. *Synlett* **2006**, 3267-3270.

²⁵ X. Wang, J. Tan, K. Grozinger. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4713-4716.

synthèse s'est effectuée en trois étapes. Lors de la première étape, les aryl-pyrazolones (**I**) ont été synthétisés, par la condensation des céto-esters avec des aryl-hydrazines, avec des rendements bons à excellents. Par la suite, les aryl-pyrazolones (**I**) ont été traités par PBr₃ en conduisant à la formation des 5-bromopyrazoles.

Ces derniers subissent à leur tour une réaction de couplage-croisé catalysée par le palladium en présence des acides aryl-boroniques pour conduire aux pyrazoles 1,3,5-trisubstitués (**II**).

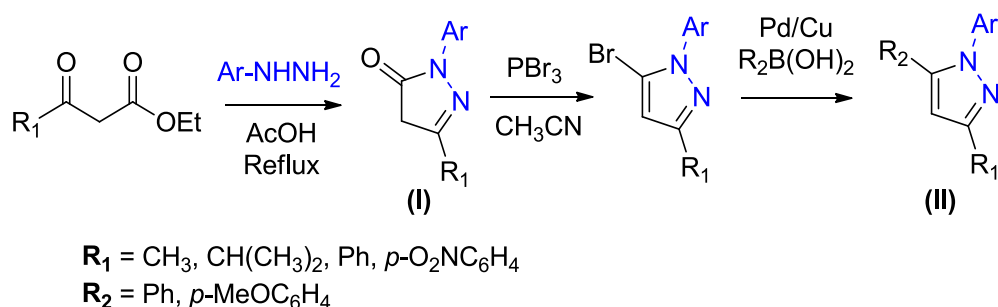


Schéma 19

3. Synthèse des pyrazoles par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est la voie la plus directe et la plus efficace pour obtenir des hétérocycles à cinq chaînons. Cette réaction peut se faire entre un dipolarophile et un 1,3-dipôle de façon intra ou intermoléculaire en conduisant au produit cyclique recherché contenant des centres stéréogènes.²⁶ Généralement, les dipolarophiles utilisés dans une cycloaddition 1,3-dipolaire sont des fragments renfermant des liaisons multiples différemment substituées, (alcène, alcyne, carbonyle, thiocarbonyle, nitrile, etc...), susceptibles de réagir avec des 1,3-dipôles (oxydes de nitrile, nitrilimines, azides, etc...), portant une charge positive et une charge négative réparties sur trois atomes.²⁷ C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de « réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires ».

Le premier dipôle, l'ester diazoacétique, a été découvert en 1883 par Curtius.²⁸ Cinq ans plus tard, Buchner²⁹ a étudié la réaction de ce dipôle avec des alcènes, des esters α , β -insaturés et il a décrit les premières cycloadditions 1,3-dipolaires. Par la suite, de nombreux

²⁶ N. Lashgari, G. Mohammadi Ziarani. *Rev. Account (i)*. **2012**, 277-320.

²⁷ G. Cravotto, G. B. Giovenzana, T. Pilati, M. Sisti, G. Palmisano. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8447-8453.

²⁸ T. Curtius. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2230-2231.

²⁹ E. Buchner. *Chem. Ber.* **1888**, 21, 2637-2647.

dipôles ont été identifiés et ont trouvé une application générale en synthèse notamment grâce aux travaux de Huisgen.³⁰

Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons.³¹ Elle a été également utilisée pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres,³² les β -lactames,³³ les aminoacides,³⁴ les alcaloïdes³⁵ et des produits d'intérêt pharmacologique tel que les pyrazolines qui présentent plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et herbicide).³⁶

3.1. Principe des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

L'utilisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 permet la formation d'hétérocycles à cinq chaînons hautement fonctionnalisés. De nombreuses études en ont été effectuées, notamment par Huisgen qui a étudié de façon exhaustive les réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles.³⁷ Ces réactions s'effectuent par recouvrement orbitalaire des deux espèces comportant, pour l'une d'elles, 4 électrons π réactifs (dipôle) et pour l'autre, 2 électrons π réactifs (dipolarophile). En concordance avec les règles de Woodward-Hoffman,³⁸ les réactions péricycliques faisant interagir des espèces ayant un couple $[4 \pi + 2 \pi]$ s'effectuent de manière concertée selon un mode de géométrie orbitalaire suprafaciale.³⁹

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés x-y-z, représentés par des structures zwitterioniques (Schéma 18), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition $[3+2]$) sur un partenaire possédant une insaturation appelée dipolarophile.⁴⁰ Lors de cette réaction, deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile comme il est indiqué dans le schéma suivant (Schéma 20).

³⁰ A. Padwa, W. H. Pearson. *The Chem. Hetero. Compounds*, Wiley. **2002**, 59, 1-942.

³¹ A. Padwa. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 123-136.

³² P. D. Shong, J. M. Leginus, S. W. Lander. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 574-576.

³³ T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1988**, 1593-1598

³⁴ R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4051-4056.

³⁵ S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5911-5920.

³⁶ A. R. Katritzky, C. W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press : Oxford, **1984**, 2.

³⁷ R. Huisgen. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565-598.

³⁸ R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl. *Chem. Ber.* **1968**, 101, 2568-2584.

³⁹ R. Woodward, H. Hoffmann, Weinhein, Verlag. *The Conservation of Orbital Symmetry*. **1970**, 114-140.

⁴⁰ A. Padwa, W. H. Pearson. *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*; Wiley, **2002**.

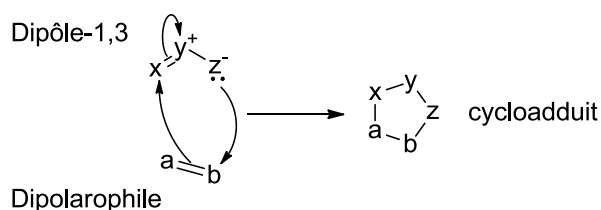


Schéma 20

3.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des composés diazo

3.2.1. Le diazométhane

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, entre un alcyne et un composé de type diazo, a été réalisée pour la première fois par Pechmann, inventeur du diazométhane, en 1898.⁴¹ Cette réaction conduit initialement à la formation de l'intermédiaire 3-*H*-pyrazole, qui subit par la suite une réaction de réarrangement sigmatropique [1,3] pour conduire au 1-*H*-pyrazole correspondant (Schéma 21).

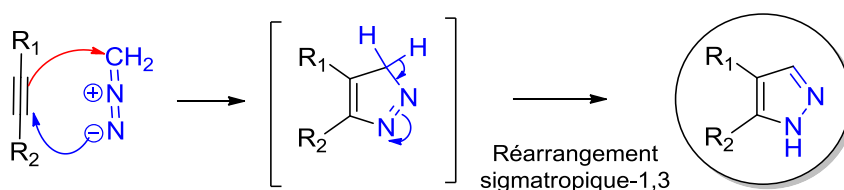


Schéma 21

3.2.2. Les composés diazocarbonylés

Les composés déficitaires en électrons de type diazocarbonylés sont moins réactifs que le diazométhane, mais ils ont l'avantage de présenter une grande stabilité, même à haute température.

Parmi ces composés, l' α -diazocétate d'éthyle, les α -diazocarboxylates de méthyle et les diazoacétates cycliques ont été utilisés pour la première fois en 2004 dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le chlorure d'indium (III) dans l'eau.⁴²

Dans les mêmes conditions, la réaction de divers α -diazocarboxylates d'aryle sur le propionate de méthyle a conduit à la formation de deux régioisomères. Après cyclisation, le composé minoritaire est obtenu par migration du groupement ester sur l'atome d'azote voisin (Schéma 22).

⁴¹ H. V. Pechmann. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2950-2951.

⁴² N. Jiang, C. J. Li. *Chem. Commun.* **2004**, 394-395.

Le composé majoritaire serait, quant à lui, obtenu par une migration du groupement aryle sur l'atome de carbone adjacent (intermédiaire), suivie d'un réarrangement prototropique (Schéma 22).

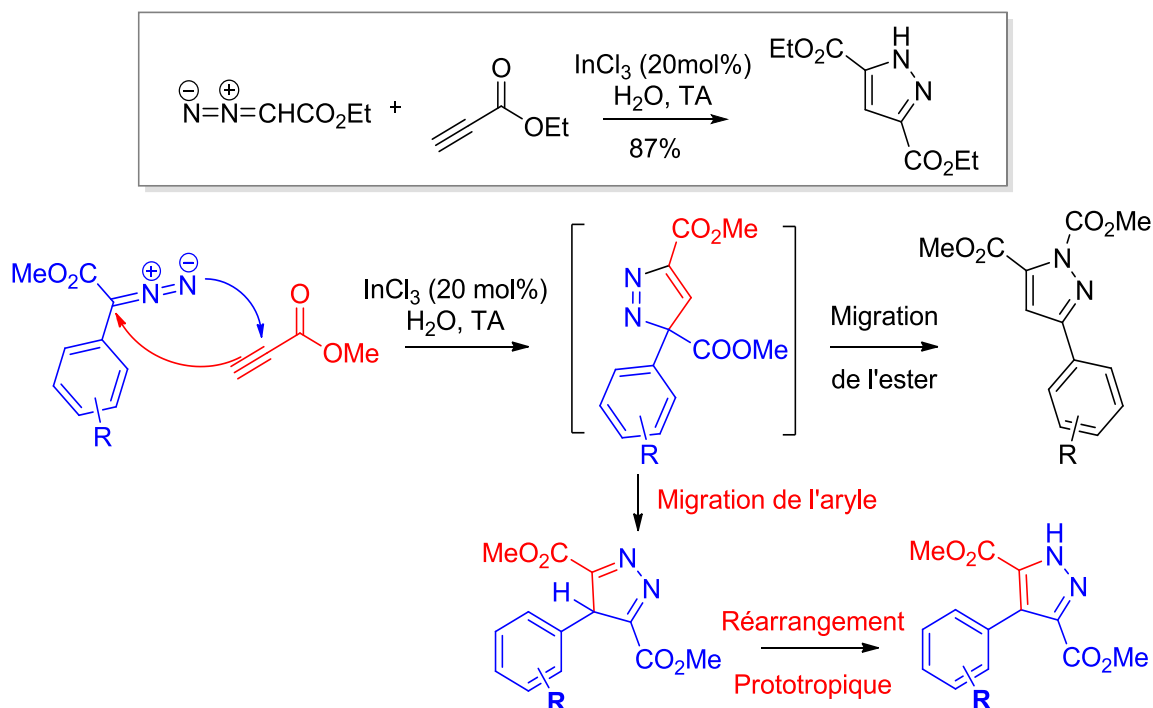


Schéma 22

Une autre approche a été développée par Qi et Ready⁴³ en 2007 et elle fait intervenir une réaction de cycloaddition de type Diels-Alder à demande inverse d'électrons. Une meilleure réactivité de groupes fonctionnels a été obtenue par une activation au cuivre (Schéma 23).

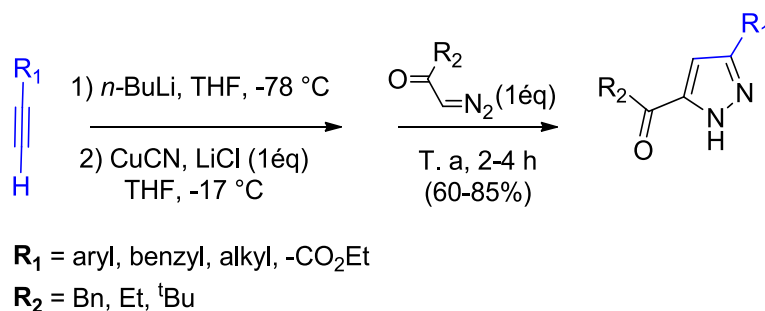


Schéma 23

⁴³ X. Qi, J. M. Ready. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3242-3244.

3.2.3. Les composés diazo-silylés

L'utilisation du triméthyl-silyldiazométhane dans les cycloadditions 1,3-dipolaires, a également été rapportée dans la littérature.

En 2007, le groupe de Gonzáles-Nogal⁴⁴ a présenté la synthèse des silyl-pyrazoles et des stannyl-pyrazoles *via* une réaction de cycloaddition entre le triméthylsilyl-diazométhane et des silyl-acétylènes ou stannyl-acétylènes (Schéma 24).

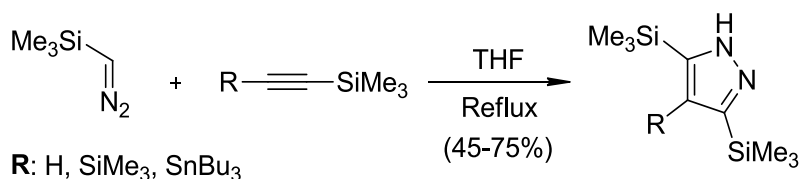


Schéma 24

Le triméthyl-silyldiazométhane peut également être préalablement fonctionnalisé. Ainsi, la réaction du bromure de diazo(triméthylsilyl)méthylmagnésium avec des aldéhydes ou des cétones, conduit aux 2-diazo-2-(triméthylsilyl)éthanol **I**, qui peuvent être engagés dans une cycloaddition [3+2] avec l'acétylène carboxylate d'éthyle ou l'acétylène dicarboxylate de méthyle, pour conduire à la formation des 1*H*-pyrazoles di- ou trisubstitués **II** (Schéma 25).⁴⁵

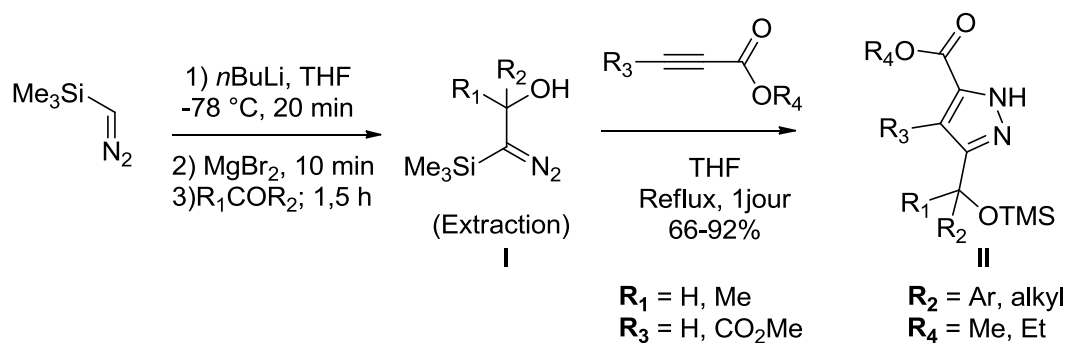


Schéma 25

3.3. Synthèse des pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones

Les sydnones ont acquis un intérêt significatif grâce à la découverte d'une série de propriétés biologiques utiles, comme agents antibactériens,⁴⁶ anti-néoplasiques⁴⁷ et anti-

⁴⁴ A. M. González-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224-231.

⁴⁵ Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama. *Synthesis* **2007**, 21, 3371-3375.

⁴⁶ M. A. Moustafa, M. M. Gineinah, M. N. Nasr, W. A. H. Bayoumi. *Arch. Pharmacol.* **2004**, 337, 427-433.

inflammatoires.⁴⁸ Elles sont également utilisées comme précurseurs du noyau pyrazoles, noyaux hétérocycliques très présents dans les composés bioactifs, *via* les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.⁴⁹

3.3.1. Caractérisation physiques des sydnones

Les sydnones ont été découvertes en 1935 par Earl et Mackney.⁵⁰ Elles sont définies comme des hétérocycles dipolaires à 5 chaînons. Le terme « mésoionique » a été choisi comme la contraction de « mésomère » et de « ionique ». Les composés mésoioniques sont des dipôles possédant plusieurs formes mésomères et ne pouvant être représentés autrement que chargés, c'est le cas des sydnones (Schéma 26).⁵¹ Ces dernières sont parmi les composés les plus utilisés en chimie hétérocyclique, ce qui n'est pas le cas de tous les composés mésoioniques, du fait de leur relative stabilité et de leur synthèse aisée.

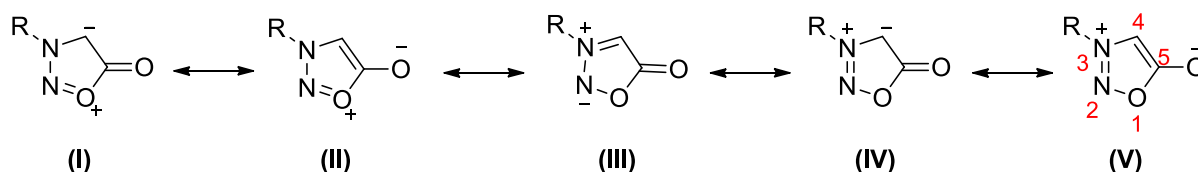


Schéma 26

Parmi les formes de résonance dipolaires possibles des sydnones, la représentation la plus utilisée dans la littérature est celle dans laquelle la charge négative est portée par l'atome d'oxygène exo-cyclique, conduisant à une structure de type énolate et la charge positive est située sur l'atome d'azote substitué (Schéma 26, V). Cependant, cette structure n'est pas représentative de la distribution réelle des charges dans le cycle mésoionique.⁵²

3.3.2. Synthèse des sydnones

Les sydnones sont généralement obtenues en trois étapes. Lors de la première étape, le dérivé *N*-phénylglycine est synthétisé à partir de l'aniline monosubstituée et du chloroacétate d'éthyle. Puis, il est engagé dans une réaction de nitrosation. Le composé obtenu, *N*-nitro-*N*-phénylglycine, subit par la suite une réaction de cyclisation en milieu

⁴⁷ (a) C. S. Dunkley, C. J. Thoman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2899-2901; (b) N. Grynberg, R. Gomes, T. Shinzato, A. Echevarria, J. Miller. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 1025-1028.

⁴⁸ (a) H. Wagner, J. B. Hill. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1337-1338; (b) J. B. Hill, R. E. Ray, H. Wagner, R. L. Aspinall. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 50-53.

⁴⁹ D. L. Browne, J. P. A. Harrity. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 553-568.

⁵⁰ J. C. Earl, A. W. Mackney. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899-900.

⁵¹ J. M. Lopchuk. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, 381-413.

⁵² E. Decuypère, L. Plougastel, D. Audisio, F. Taran. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11515-11527.

anhydride acétique et donne le composé sydnone attendu avec un excellent rendement (Schéma 27).⁵³

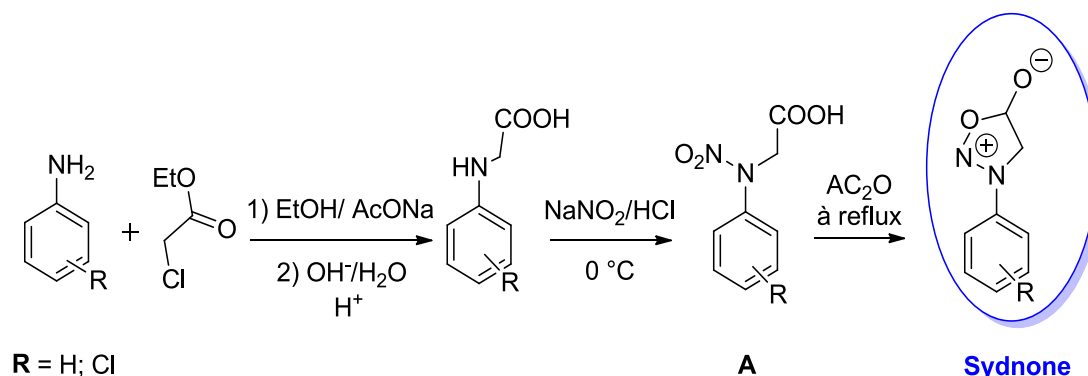


Schéma 27

En 2006, Azarifar et *al.*⁵⁴ ont rapporté une approche monotope pour la synthèse des sydnones (Schéma 28). L'utilisation de dibromodiméthyl-hydantoïne (DBH) permet d'éviter l'isolement de l'intermédiaire toxique (A).

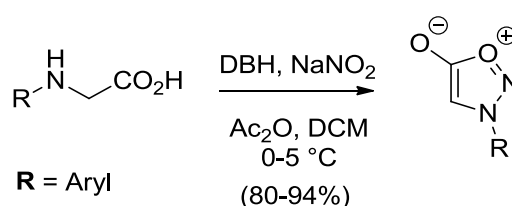


Schéma 28

3.3.3. Cycloadditions 1,3-dipolaire sur les alcynes

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des alcynes est l'une des principales applications des sydnones.

Les sydnones réagissent par voie thermique avec les alcynes dans une réaction de cycloaddition [3+2] conduisant à un intermédiaire bicyclique, qui évolue, par rétro-Diels-Alder vers la formation d'un pyrazole et de dioxyde de carbone.

La réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire avec les sydnones a été effectuée en 1962 pour la première fois par l'équipe de Huisgen.⁵⁵ Il a alors été montré que cette réaction a

⁵³ Y. M. Patel, K. C. Patel. *J. Saudi Chem. Society* **2015**, 19, 193-199.

⁵⁴ (a) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa. *Synthesis* **2006**, No 7, 1123-1126; (b) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa, M. Tajbaksh, S. Habibzadeh. *Heterocycles* **2007**, 71, 1815-1819; (c) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa, M. Tajbaksh, M. A. Zolfigol. *Heterocycles* **2006**, 68, 175-181.

⁵⁵ R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 48-49.

essentiellement mis en jeu des alcynes substitués symétriquement et asymétriquement et elle conduit généralement à un mélange de deux régioisomères (Schéma 29).

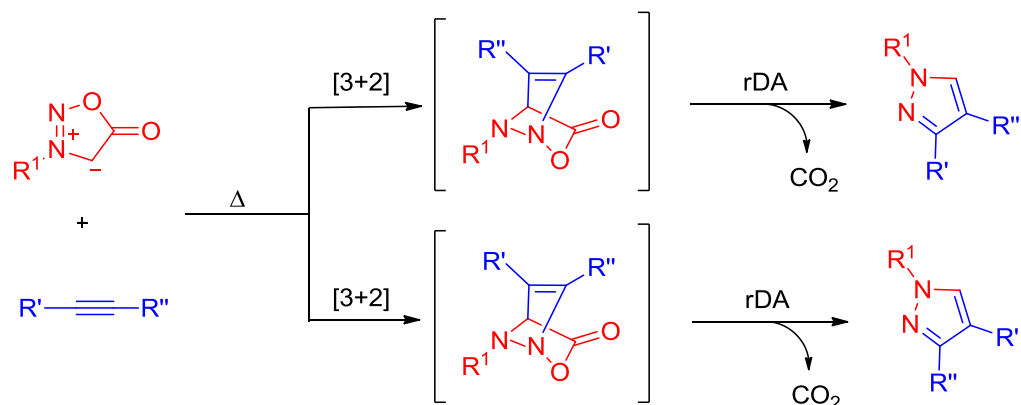


Schéma 29

La cycloaddition des sydnones avec les sulfones,⁵⁶ les trifluorométhyles,⁵⁷ les boronates⁵⁸ et les silyles⁵⁹ ont permis d'augmenter la régiosélectivité de la réaction, en aboutissant à une régiosélectivité totale pour la synthèse de pyrazoles (Schéma 30).

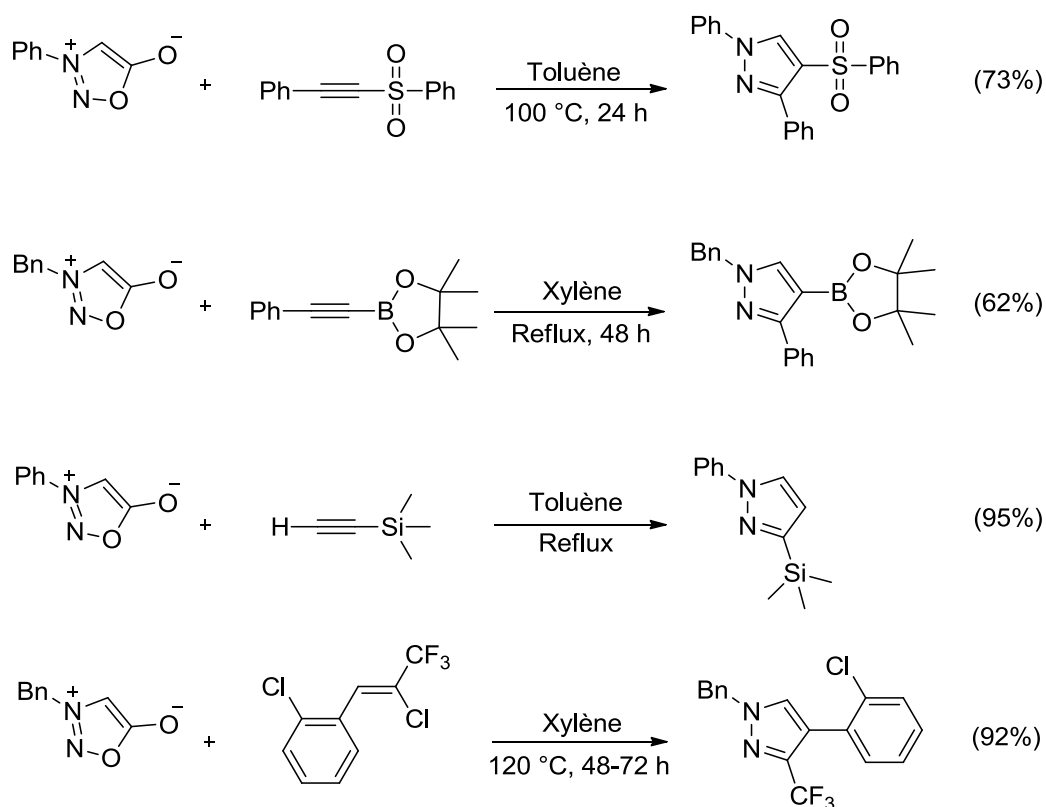


Schéma 30

⁵⁶ P. D. Croce, C. L. Rosa, G. Zecchi. *J. Chem. Soc.* **1985**, 2621-2624.

⁵⁷ G. Meazza, G. Zanardi, P. Piccardi. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 365-371.

⁵⁸ D. L. Browne, J. F. Vivat, A. Plant, E. Gomez-Bengoa, J. P. A. Harrity. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7762-7769.

⁵⁹ A. M. González-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224-231.

En 2013, l'équipe de Taran et *al.*⁶⁰ a rapporté la réaction de cycloaddition d'une sydnone avec un alcyne, catalysée par Cu (I) et en présence du ligand phénantroline. Cette réaction a permis d'obtenir régiosélectivement des pyrazoles 1,4-disubstitués avec des rendements compris entre 61 et 99% (Schéma 31). Elle est désormais appelée réaction CuSAC (Copper-catalyzed Sydnone-Alkyne Cycloaddition).

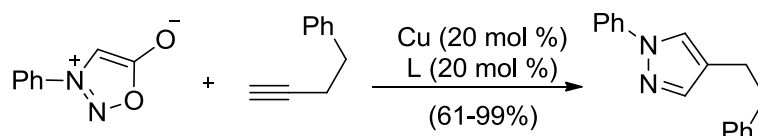


Schéma 31

3.4. Les nitrilimines

Les nitrilimines sont instables à température ambiante, elles peuvent néanmoins être générées *in situ* par oxydation d'aldéhydes hydrazones, par thermolyse des tétrazoles substitués en position 2 et en position 5, ou encore par dégradation photochimique des sydnones. Cependant, la méthode la plus courante est la déhydrohalogénéation d'halohydrzones effectuée *in situ* par addition d'une base telle que la triéthylamine. En présence de composés 1,3-dicarbonylés ou de certains composés insaturés, les nitrilimines peuvent conduire à la formation de pyrazoles.⁶¹

3.4.1. *N*-aryl *C*-éthoxy-carbonylnitrilimine

Les nitrilimines sont des réactifs vis-à-vis des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire,⁶² Les précurseurs de la *N*-aryl *C*-éthoxy-carbonyl-nitrilimine ont été préparés pour la première fois par Bowack et *al.*⁶³ en faisant réagir des chlorures de diazonium avec le chloroacétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium. Les rendements ont été faibles.

Huisgen et *al.*⁶⁴ ont obtenu des rendements moyens en condensant des sels de diazonium avec le diazoacétate d'éthyle. Par contre, la méthode d'Hamilton est la meilleure

⁶⁰ S. Kolodych, E. Rasolofonjatovo, M. Chaumontet, M. C. Nevers, C. Créminon, F. Taran. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12056-12060.

⁶¹ (a) B. F. Bonini, M. C. Franchini, D. Gentili, E. Locatelli, A. Ricci. *Syn. Lett.* **2009**, 2328-2332; (b) L. M. Oh. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943-7946; (c) S. Dadiboyena, E. J. Valente, A. T. Hamme. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341-1343.

⁶² R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2503-2509.

⁶³ D. A. Bowack, A. Lapworth. *J. Chem. Soc.* **1905**, *87*, 1854-1869.

⁶⁴ R. Huisgen, H. J. Koch. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *591*, 200-231.

méthode de synthèse des nitrilimines, en raison de sa simplicité et de son bon rendement.⁶⁵ Cette méthode consiste à condenser du chlorure du diazonium de l'aniline *para*-substituée avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium à température ambiante pour donner l'hydrazone (Schéma 32).

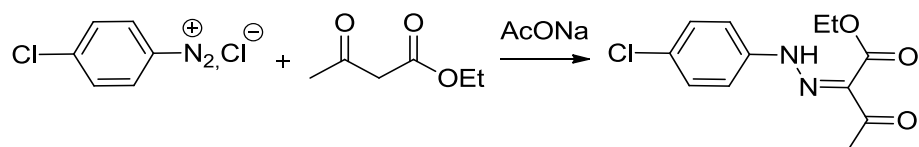


Schéma 32

Le traitement du composé résultant avec du brome ou du chlore en milieu acide acétique a conduit à l' α -halogénoglyoxylate d'éthyle hydrazone, précurseur de la *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonylnitrilimine (Schéma 33).

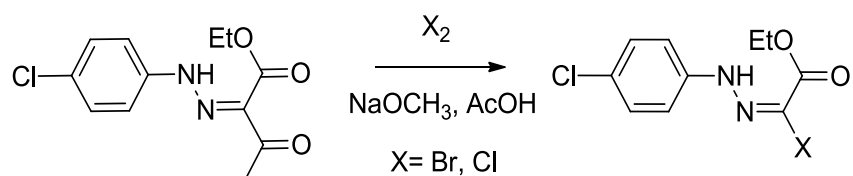


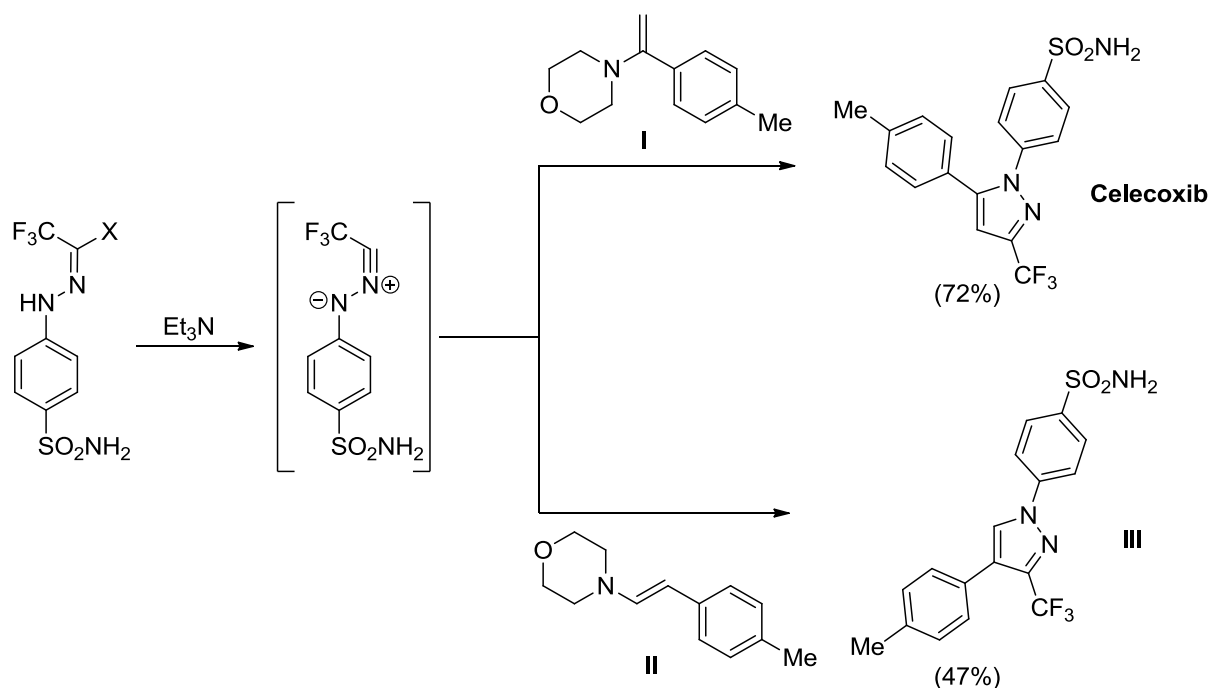
Schéma 33

3.4.2. Synthèse des pyrazoles à partir des nitrilimines

Par rapport à la voie de synthèse classique mettant en jeu la condensation de dérivés d'hydrazines sur les dicétones, l'utilisation de nitrilimines présente un intérêt sur le plan du contrôle de la régiosélectivité. En effet, lors de la synthèse du Celecoxib (inhibiteur de cyclooxygénases (COX-2)) via l'utilisation des dicétones et des hydrazines aryliques, un mélange de deux régioisomères est obtenu et requiert ainsi une étape supplémentaire de séparation. La réaction de nitrilimines générées *in situ* par élimination d'acide chlorhydrique ou phénylsulfoniques sur les énamines **I** ou **II** permet la synthèse régiosélective du Celecoxib ou de son isomère **III** en fonction du positionnement du groupement partant azoté porté par l'oléfine (Schéma 34).⁶⁶

⁶⁵ D. B. Sharp, C. S. Hamilton. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588-591.

⁶⁶ L. M. Oh. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943-7946.



4. Autres méthodes pour la synthèse des pyrazoles

La réaction de cycloaddition [3+2], décrite par Wang et *al.*⁶⁷, du *N*-isocynoiminotriphénylphosphorane avec des alcynes terminaux en présence de Ag_2CO_3 a permis d'aboutir à des dérivés pyrazoliques (Schéma 35). Le *N*-isocynoiminotriphénylphosphorane est un isocyanure stable, facile à manipuler et inodore. La réaction offre des conditions douces, un large éventail de substrats et une excellente tolérance aux groupes fonctionnels.

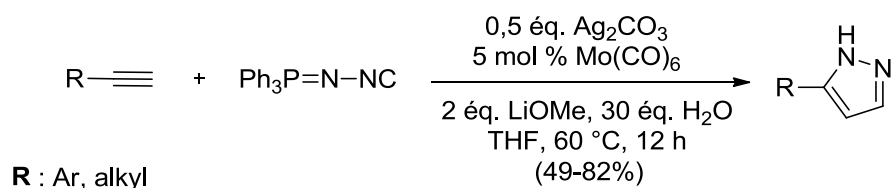


Schéma 35

Chen et *al.*⁶⁸ ont rapporté la synthèse des pyrazoles 3,5-disubstitués et 3,4,5-trisubstitués par condensation, en un seul pot, des cétones, des aldéhydes avec le monochlorure d'hydrazine qui forment facilement des intermédiaires pyrazolines dans des conditions douces. L'oxydation in situ à l'aide de brome a permis d'obtenir une grande variété

⁶⁷ F. Yi, W. Zhao, Z. Wang, X. Bi. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3158-3161.

⁶⁸ V. Lellek, C. Y. Chen, W. Yang, J. Liu, X. Ji, R. Faessler. *Synlett* **2018**, *29*, 1071-1075.

de pyrazoles avec de très bons rendements. Par ailleurs, un protocole d'oxydation plus efficace permet d'obtenir des pyrazoles 3,5-disubstitués ou 3,4,5-trisubstitués en chauffant simplement des pyrazolines dans du DMSO sous oxygène (Schéma 36).

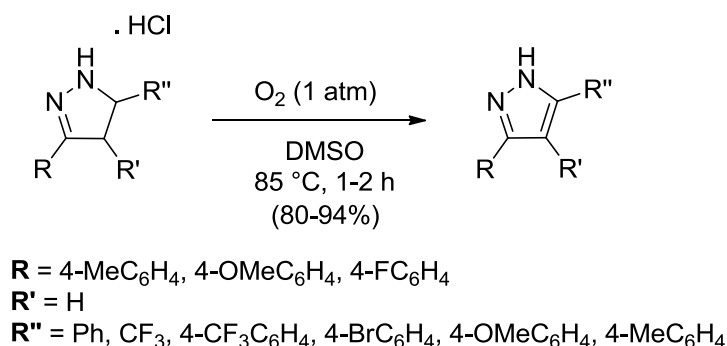


Schéma 36

Une méthode intéressante pour la synthèse des pyrazoles substitués en position 5 a été décrite par Liu et *al.*⁶⁹ (Schéma 37). La réaction de cycloaddition [3+2] d'azodicarboxylates d'alkyle avec des propargylamines substituées fournit des pyrazoles fonctionnalisés avec de bons rendements et une grande sélectivité à température ambiante.

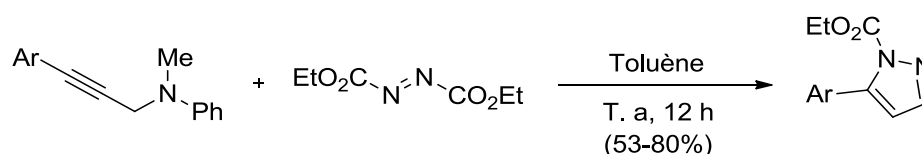


Schéma 37

5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les différentes voies de synthèse des pyrazoles substitués à savoir les réactions de condensation des hydrazines avec des cétons α , β -insaturés, les cyclisations 1,3-dipolaires entre un alcyne et le diazométhane, les réactions multi-composantes et aussi les réactions de cycloaddition de type [3+2] « sydnone, nitrilimine ».

Les cycloadditions représentent une méthode puissante pour la production d'hétérocycles. Généralement, elles permettent la mise en place d'une fonctionnalité importante en une seule étape. Ces réactions sont économiques en atomes et constituent depuis plusieurs années une alternative populaire aux voies classiques de condensation des

⁶⁹ Y. Zhang, J. Liu, X. Jia. *Synthesis* **2018**, 50, 3499-3505.

pyrazoles. C'est pourquoi, nous avons tenté de synthétiser des composés pyrazoliques par la cycloaddition entre des sydnones et de différents substrats (Schéma 38). Ceci sera l'objet du chapitre II. Quant aux réactions de couplage, elles seront traitées dans le chapitre III.

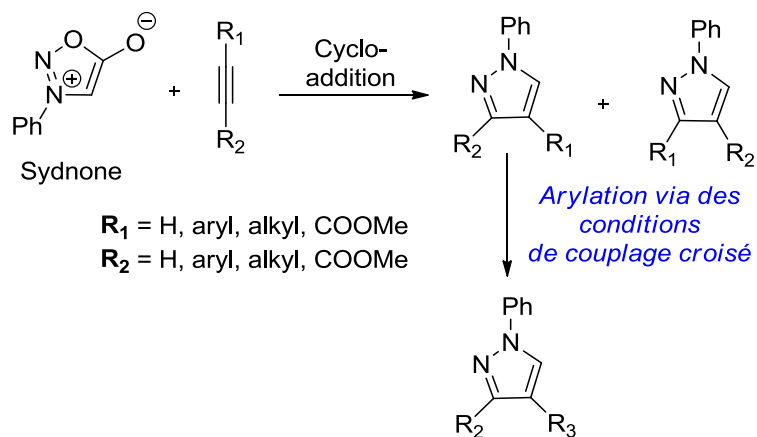


Schéma 38

Chapitre II.

Synthèse des composés pyrazoliques par des réactions de cycloaddition hétérocyclique

I. Introduction

Les hétérocycles mésoioniques sont largement utilisés en synthèse organique pour leur grande valeur en tant que synthons pour d'autres hétérocycles, produits naturels et médicaments.

Les sydnones peuvent subir une cycloaddition douce avec des dipolarophiles pour offrir une voie de synthèse pratique pour la préparation des dérivés pyrazoliques.⁷⁰ La réaction implique une cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones mésoioniques, qui se comportent comme des azométhine-imines cycliques. Les produits de cycloaddition initialement formés libèrent facilement du dioxyde de carbone pour produire un mélange de pyrazoles régioisomères.

II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec la sydnone

Pour synthétiser de nouvelles molécules hétérocycliques à partir de sydnone susceptible de présenter une ou plusieurs activités biologiques, nous avons opté pour réaliser des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires avec une sydnone qui permet de préparer une série de dérivés à squelette pyrazolique.

Pour synthétiser des dérivés pyrazoliques, nous avons utilisé comme sydnone, un composé pseudo-aromatique (Schéma 39) facilement accessible.

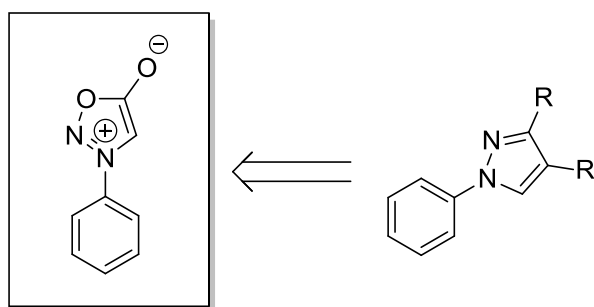


Schéma 39

⁷⁰ N. Satheesha Rai, B. Kalluraya, B. Lingappa, S. Shenoy, V. G. Puranic. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1715-1720.

1. Synthèse de pyrazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de sydnone

Nous nous sommes intéressés à la préparation des composés pyrazoliques par une cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones avec de différents alcènes, alcynes, des dérivés de maleimides et des alcynes riches en électrons comme les dihydropyrimidinone *N*-alkylé. La première approche consistera à accéder à des sydnones selon les procédés décrits dans la littérature.⁵³

1.1. Préparation des sydnones

La sydnone est synthétisée à partir de l'aniline et du 2-chloroacétate d'éthyle, suivi d'une réaction de saponification, de nitrosation puis de cyclisation. Le dérivé de la glycine **2** réagit avec du nitrite de sodium en milieu acide en donnant le composé **3**. Ce dernier est isolé par extraction, puis il est porté à reflux avec de l'anhydride acétique pour conduire au sydnone **4** (Schéma 40).

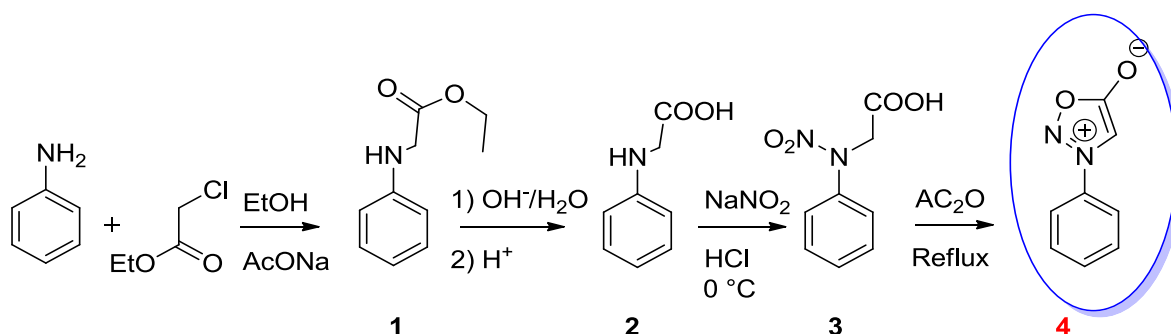


Schéma 40

La sydnone est obtenue par la suite par recristallisation dans le toluène avec un rendement variant entre 70 et 76%.

En 2014, notre laboratoire a décrit pour la première fois un monocrystal, du composé phénylglycinate d'éthyle. Ce dernier était étudié par diffraction des rayons X (RX) (voir ORTEP ; figure 2).⁷¹

⁷¹ J. Bouali, A. Hafid, M. Khouili, M. Saadib, E. M. Ketatni. *Acta Cryst.* **2014**, E70, o1017.

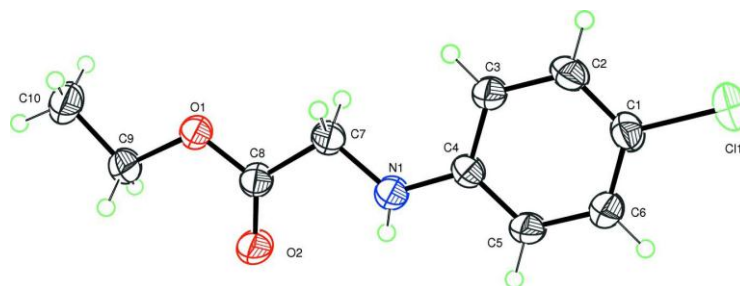


Figure 2 : ORTEP du composé phénylglycinate d'éthyle

1.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcène

En 1962, Huisgen ⁷² a décrit, pour la première fois, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des sydnones et des dérivés éthyléniques. Ces réactions conduisent à la formation de deux isomères pyrazoliniques A et B (Schéma 41).

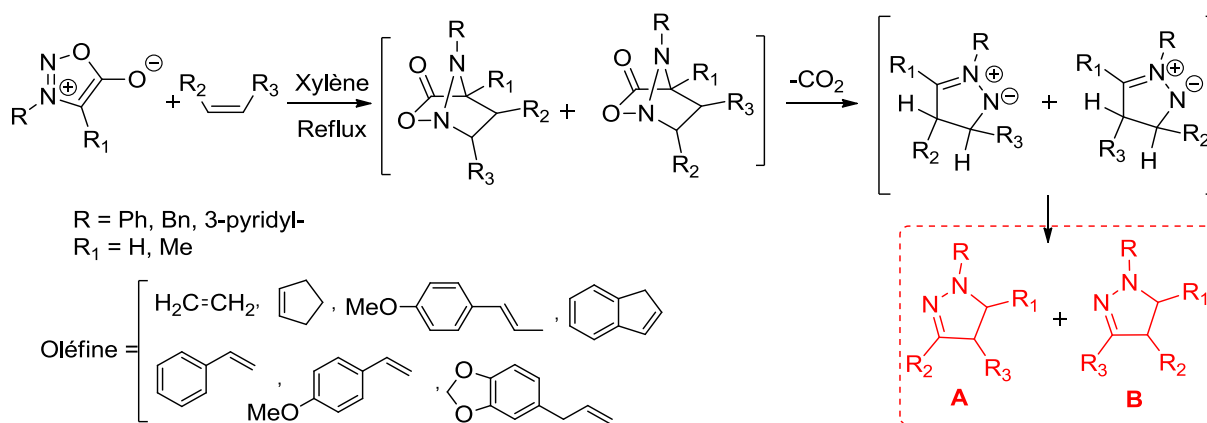


Schéma 41

L'utilisation d'un oxydant tel que le chloranile (2,3,5,6-tétrachloro-*p*-benzoquinone), permet d'accéder au noyau pyrazolique. Par exemple, la réaction entre le 3-phényl-4-méthylsydnone **I** et l'acrylonitrile conduit à la fois à la formation de la pyrazoline **II** et le pyrazole correspondant **III**. Le traitement par le chloranile permet d'obtenir exclusivement, ce dernier avec un rendement de 84% (Schéma 42).⁷³

⁷² R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashey. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 48-49.

⁷³ D. Ranganathan, S. Bamezai. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1067-1070.

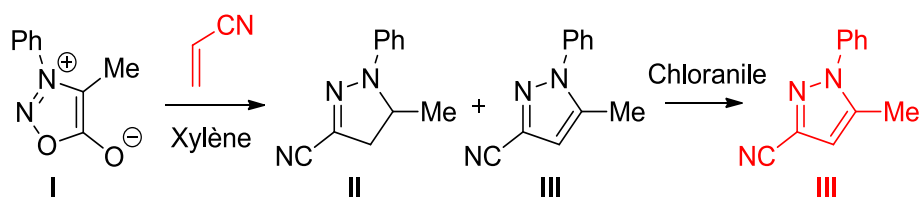


Schéma 42

La cycloaddition entre les sydnones et les vinylsilanes ou les vinylstannanes a été étudiée par González-Nogal et ses collaborateurs.⁵⁹ Cette étude a montré que les vinylsilanes sont relativement peu réactifs dans les réactions de cycloaddition et ils sont sensibles à l'encombrement stérique. Toutefois, un mélange de pyrazoles et de pyrazolines est obtenu, lorsque la réaction est effectuée à reflux dans le toluène (Schéma 43).

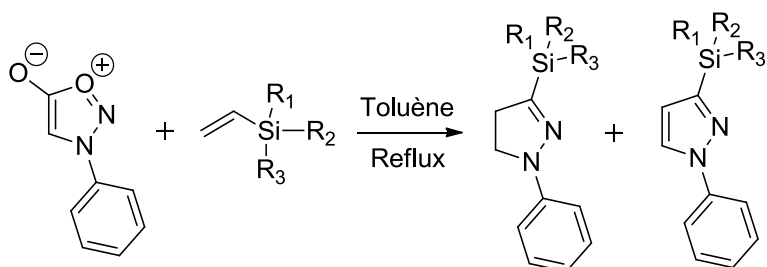


Schéma 43

En revanche, la cycloaddition avec du vinyl-stannane correspondant ne subit pas de rétro-cycloaddition, elle conduit à un ester de stannyle (Schéma 44).

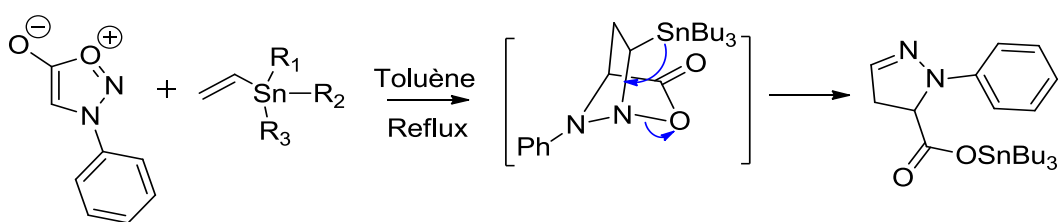
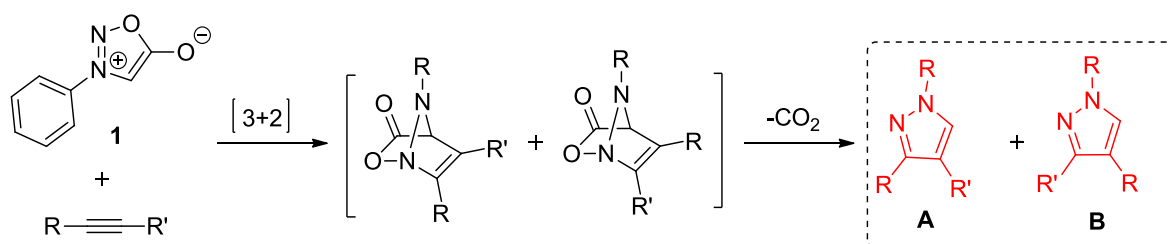


Schéma 44

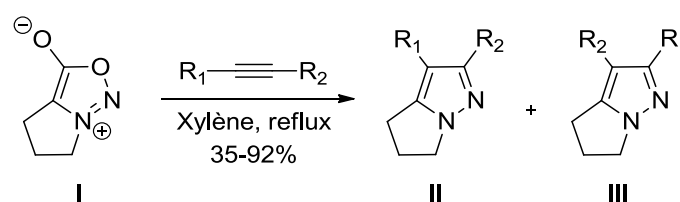
1.3. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcyne

Comme le montre le schéma 45, la réaction des sydnones avec des alcyne substitués symétriquement ou asymétriquement représente un protocole efficace et rapide pour produire des pyrazoles fonctionnalisés. Ces derniers sont obtenus par une cycloaddition/rétro-cycloaddition après une décarboxylation. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire,

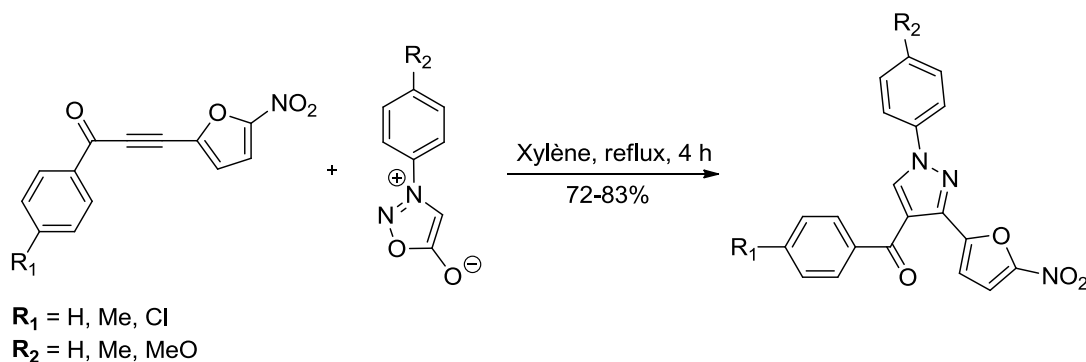
publiée pour la première fois en 1962 par Rolf Huisgen,⁵⁵ est plus efficace avec des dérivés acétyléniques déficitaires en électrons.



En 1983, Ranganathan et ses collaborateurs⁷³ ont rapporté la cycloaddition de 5,6-dihydro-4*H*pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxadiazolones **I** avec divers diénophiles acétyléniques. Un mélange de deux régioisomères pyrazoliques **II** et **III** est obtenu avec de bon rendement (Schéma 46).



Une classe intéressante et hautement fonctionnalisée de cétones α , β -acétyléniques est également été utilisée comme dipolarophile dans les cycloadditions des sydnone par Hegde et *al.*⁷⁴ et elle a permis de générer les pyrazoles correspondants sous forme de régioisomères uniques avec un excellent rendement. Ces composés ont ensuite été testés pour leurs activités antibactérienne et antifongique⁷⁵ (Schéma 47).



⁷⁴ J. C. Hegde, G. Rai, V. G. Puranik, B. Kalluraya. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1285-1290.

⁷⁵ N. S. Rai, B. Kalluraya, B. Lingappa, S. Shenoy, V. G. Puranic. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1715-1720.

De ce fait, les nouvelles voies d'accès aux dérivés pyrazoliques, via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des dipolarophiles et des sydnones, se sont avérées attractives pour obtenir des hétérocycles pyrazoliques avec les rendements souhaités. Nous avons donc essayé de condenser les sydnones que nous avons préparés avec divers substrats.

1.4. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un alcène symétrique ou dissymétrique

Nous avons fait réagir la sydnone que nous avons synthétisée avec de différents alcènes : le 4-allyl-2-méthoxyphénol (Eugénol, entrée 1), le 1-vinyl-2-pyrrolidinone (entrée 2), le maléate de diméthyle (entrée 3), le (éthoxyméthylène) malonate de diéthyle (entrée 4) (Schéma 48). La réaction est effectuée dans le xylène en tube scellé et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.

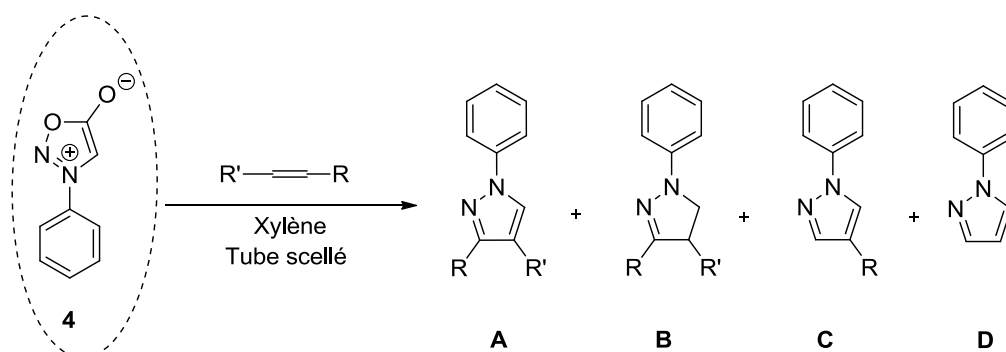


Schéma 48

Tableau 1 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de la 3-phénylsydnone 4 avec des alcènes symétriques ou dissymétriques.

Entrée	R	R'	Temps (h)	Rdt ^[a] (%)			
				A	B	C	D
1		H	24	-	5 (77)	-	-
2		H	24	6 (26)	-	-	7 (71)
3	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	22	8 (56)	-	9 (42)	-
4	OEt	CO ₂ Et	96	-	-	-	-

[a] Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

La cycloaddition de **1** avec le 4-allyl-2-méthoxyphénol a fourni régiosélectivement le pyrazole 2-méthoxy-4-((1-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl) méthyl) phénol **5** correspondant avec un bon rendement (Tableau 1, entrée 1). Lorsqu'on utilise la 1-vinyl-2-pyrrolidinone comme alcène, on obtient principalement le *N*-phénylpyrazole **7** (71%) accompagné de 26% du régioisomère **6** attendu (Tableau 1, entrée 2). La formation du composé **7** est due à un processus en 3 étapes, une cycloaddition 1,3-dipolaire, une rétro Diels-Alder qui provoque une décarboxylation et une dernière étape de *N*-élimination de la 2-pyrrolidinone. La cycloaddition de la 3-phénylsydnone **4** avec le maléate de diméthyle dans les conditions de cycloaddition donne les pyrazoles **8** et **9** correspondants. Le 1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate de méthyle **9** a été obtenu après hydrolyse et décarboxylation (Tableau 1, entrée 3). La formation des pyrazoles a été confirmée par RMN ¹H et ¹³C et par spectrométrie de masse. En outre, lorsque la réaction a été menée en présence de 3-phénylsydnone **4** et de 2-(éthoxyméthylène)malonate de diéthyle, aucun produit attendu n'a été formé, même à température élevée, et seuls des produits de dégradation ont été récupérés (Tableau 1, entrée 4).

1.5. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec des dérivés azoïques

Pour la synthèse du noyau tétrazole, nous avons fait réagir des dérivés azoïques avec la 3-phénylsydnone **4** (Schéma 49). Les composés tétrazoliques souhaités peuvent être obtenus *via* une cycloaddition 1,3-dipolaire dans un tube scellé et avec le xylène comme solvant.

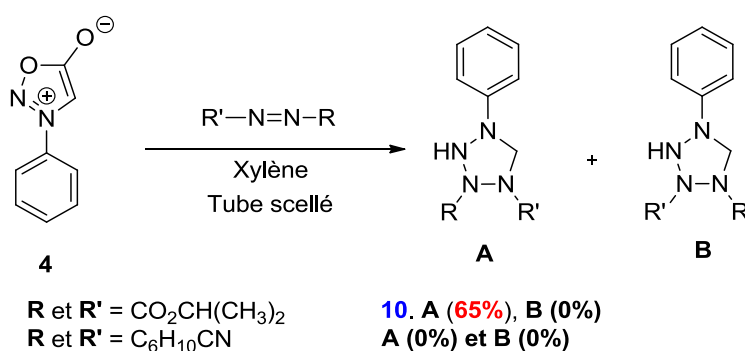


Schéma 49

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre 3-phénylsydnone **4** et l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) a conduit à la formation du tétrazole **A** avec un rendement de 65%. Par contre, celle effectuée avec le 1,1'-azobis (cyclohexane-carbonitrile) (ACHN) s'est soldée par un échec (Schéma 49).

1.6. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un alcyne symétrique ou dissymétrique

Comme pour les alcènes symétriques ou dissymétriques, nous avons effectué la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la 3-phénylsydnone **4** avec des alcynes symétriques ou dissymétriques dans de différentes conditions opératoires (Schéma 50, tableau 2, entrée 1-9).

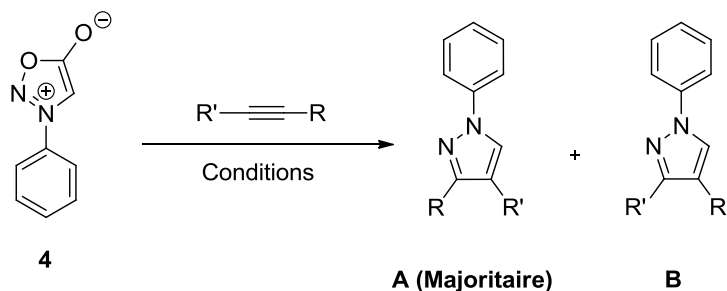


Schéma 50

Tableau 2 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de la 3-phénylsydnone **4** avec des alcynes symétriques ou dissymétriques.

Entrée	R	R'	Catalyseur	Solvent	Temps (h)	T [°C]	Rdt ^[c] (%)	
							A	B
1	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	-	MeOH ^a	2 h 30	-	-	-
2	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	-	MeOH ^b	5 h 30	60	-	-
3	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CuBr	MeOH	13	60	-	-
4	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CuBr	MeOH	6	100	-	-
5	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CuBr	MeOH	54	125	-	-
6	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	-	toluène	19	120	-	-
7	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	BF ₃ .étherate	toluène	6 h 30	120	-	-
8	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	BF ₃ .étherate	toluène	12	150	-	-
9	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	BF ₃ .étherate	toluène	9	170	-	-
10	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	-	xylène	42	170	11 (85)	
11	CO ₂ CH ₃	H	-	xylène	38	165	12 (54)	13 (41)
12	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	-	xylène	24	170	14 (88)	-
13	C ₆ H ₅	H	-	xylène	24	155	15 (93)	-
14	C ₆ H ₅	H	BF ₃ .étherate	xylène	24	170	-	-
15	<i>p</i> ClC ₆ H ₄	H	-	xylène	60	135	16 (90)	17 (8)
16	<i>p</i> FC ₆ H ₄	H	-	xylène	22	145	18 (85)	19 (12)

a : Température ambiante, b : Ultrasons, [c] Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

Diverses conditions réactionnelles ont été examinées pour la synthèse du composé **11**, le 3,4-*bis*(chlorométhyl)-1-phényl-1*H*-pyrazole. Nous avons testé quelques catalyseurs et différents solvants à différentes températures pour optimiser ces conditions. Dans un solvant

polaire, comme le MeOH à température ambiante, la réaction n'a pas conduit au produit désiré. Elle est de même, quand on l'effectue sous ultrasons à 60 °C.

L'utilisation du bromure de cuivre (I) comme catalyseur à des températures variant entre 60 °C et 125 °C, s'est aussi soldée par un échec.

Lors de l'utilisation du toluène comme solvant, la réaction n'a pas eu lieu soit en absence, soit en présence du catalyseur étherate de trifluorure de bore (BF₃.étherate) même en chauffant à des températures allant jusqu'à 170 °C.

De façon surprenante, la cycloaddition du 1,4-dichlorobutyne avec la 3-phénylsydnone **4** s'est déroulée avec un excellent rendement (85%) lorsqu'elle est effectuée dans un tube scellé en utilisant le xylène comme solvant (Tableau 2, entrée 10).

L'addition de la 3-phénylsydnone **4** à l'alcyne dipolarophile conduit à des systèmes hétérocycliques à 5 chaînons. Cette réaction de cycloaddition offre une voie d'accès directe et générale à l'hétérocycle pyrazole par une procédure en une seule étape (Tableau 2). Lorsque des alcynes asymétriques sont utilisés, cela peut conduire à des pyrazoles régioisomères. Des facteurs électroniques et stériques interviennent dans la formation des régioisomères. Ainsi, dans les cas des dipolarophiles 4-chlorophénylacétylène et 4-fluorophénylacétylène, il réagit mieux dans la zone la plus réactive, c'est-à-dire la plus pauvre en électrons (Tableau 2, entrées 15 et 16). Un meilleur résultat est obtenu lorsqu'un alcyne appauvri est utilisé en raison de la présence de substituants attracteurs d'électrons (Tableau 2, entrée 12). L'ajout du catalyseur étherate de trifluorure de bore (BF₃.étherate) empêche la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de se produire (Tableau 2, entrée 14).

1.7. Réactions de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec un dérivé maléimide et l'anhydride maléique

Nous avons préparé une nouvelle série de pyrazoles par cycloaddition de la 3-phénylsydnone **4** avec le phényl-maléimide, le *N*-benzyl-maléimide et l'anhydride maléique (Schéma 51 ; Tableau 3).

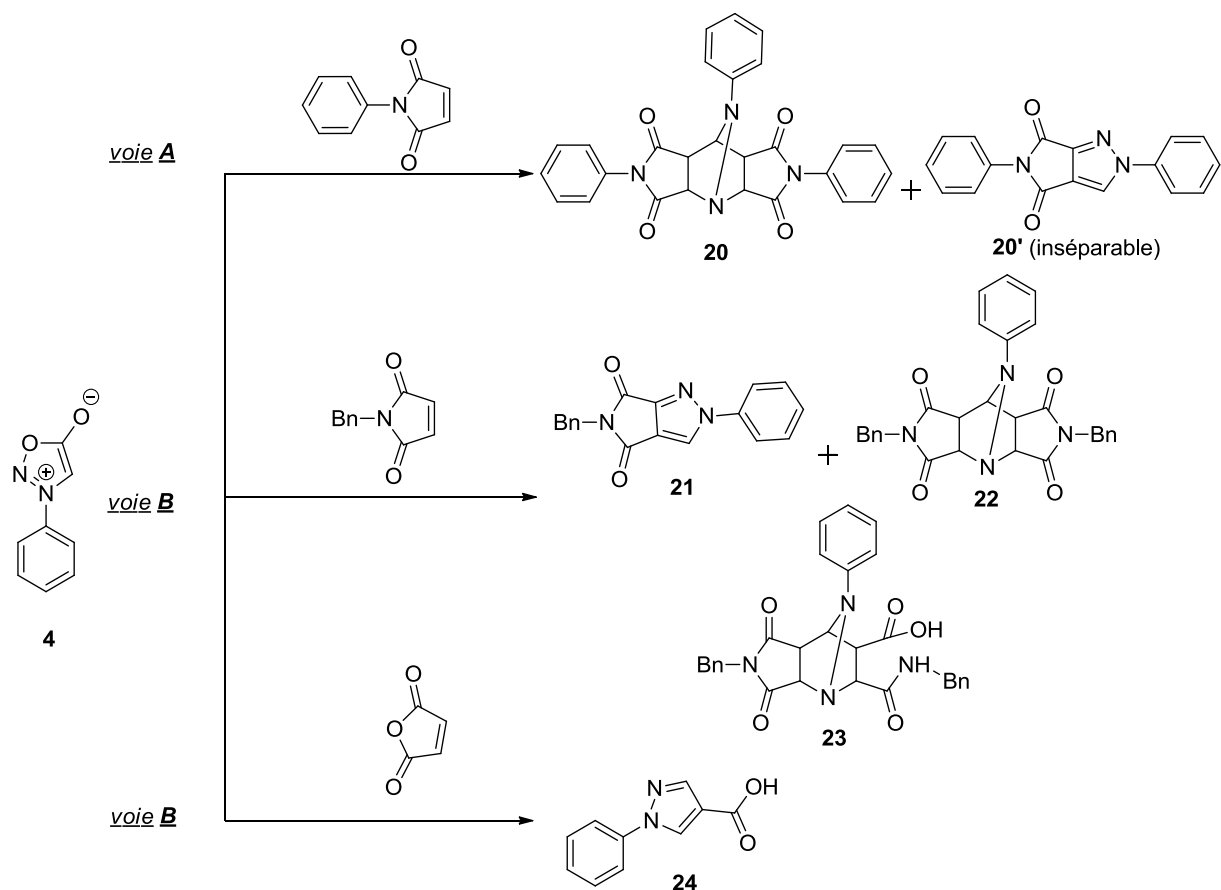


Schéma 51

Tableau 3 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de la 3-phénylsydnone **4** avec : (voie A) phényl-maléimide, (voie B) *N*-benzyl-maléimide et anhydride maléique

Entrée	R	Catalyseur	Temps (h)	T [°C]	Rdt ^[c] (%)
1	maléimide Ph	-	5	170 ^a	20 (47) - -
2	maléimide Bn	-	23	170 ^a	21 (40) 22 (43) 23 (14)
3	maléimide Bn	-	1	100 ^b	21 (58) 22 (40)
4	anhydride maléique	-	24	160 ^a	- - -
5	anhydride maléique	Yb(OTf) ₃	22	160 ^a	24 (86)

a : Tube scellé, b : Micro-ondes, [c] Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

La réaction de la 3-phénylsydnone **4** avec le *N*-benzylmaléimide conduit à un mélange de produits issus d'une mono- et di-cycloaddition et de composés hydrolysés. Cette réaction a été réalisée avec un chauffage conventionnel ou par micro-ondes. Les meilleurs

résultats ont été obtenus en chauffant de manière conventionnelle tout en maintenant l'agitation constante (Tableau 3, entrées 2 et 3).

Quand, la réaction de cycloaddition a été effectuée avec le *N*-benzylmaléimide dans un tube scellé, elle conduit à la formation des composés **21**, **22** et **23** avec des rendements respectifs 40, 43 et 14%. Par contre, lorsque la réaction est effectuée sous micro-ondes, elle conduit à la formation de deux composés **21** et **22**, dont le premier est obtenu avec un rendement de 58%. Quant au second, il est formé avec un rendement de 40%.

On constate que la 3-phénylsydnone peut d'abord réagir avec le *N*-benzylmaléimide pour former l'adduit primaire 1:1 instable par cycloaddition 1,3-dipolaire ([3+2]). Ensuite, cet intermédiaire élimine le dioxyde de carbone pour former l'azométhine-imine 1,3-dipôle hautement réactif, qui est piégé par un autre *N*-benzylmaléimide immédiatement après la deuxième cycloaddition 1,3-dipolaire extrêmement rapide ([3+2]) pour compléter la réaction en cascade (Tableau 3, entrées 2 et 3).

Mais quand la réaction de cycloaddition de la 3-phénylsydnone avec le *N*-benzylmaléimide est effectuée dans un tube scellé (Tableau 3, entrées 2), elle conduit au composé (2*R*,3*S*,5*S*)-2,6-*bis*(benzylcarbamoyle)-7-phényl-1,7-diazabicyclo[2.2.1]heptane-3,5-acide dicarboxylique **23** qui est la forme ouverte du composé **22**.

Lorsque la réaction de cycloaddition a été réalisée avec le *N*-phényl-maléimide comme dipolarophile, seul le produit de la di-cycloaddition est obtenu avec un rendement satisfaisant de 47% (Tableau 3, entrée 1).

La cycloaddition 1,3-dipolaire de **4** avec l'anhydride maléique a conduit à un seul régioisomère avec un bon rendement (86%), dans ce cas l'utilisation du catalyseur était nécessaire (Tableau 3, entrées 4 et 5).

1.8. Essais de cycloaddition de 3-phénylsydnone avec le DHPMS *N*-alkylé

Le composé **25** a été synthétisé par une réaction de *N*-alkylation du 6-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle avec le bromure de propargyle avec un rendement de 81%. Il a été engagé par la suite dans la réaction de cycloaddition sans purification antérieure. Puis, nous avons tenté de le faire réagir avec la 3-phénylsydnone, afin de synthétiser une autre série de pyrazoles.

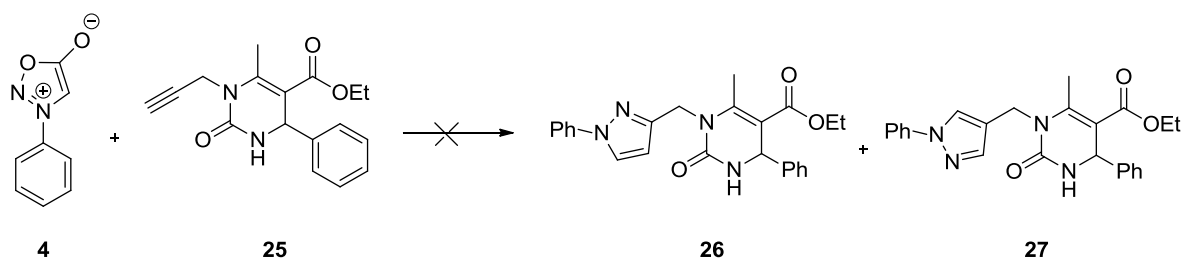


Schéma 52

Malheureusement, la réaction de la 3-phénylsydnone **4** avec l'alcyne **25** n'a pas permis d'obtenir les produits souhaités (Schéma 52).

Nous avons également essayé de changer les conditions opératoires en effectuant la réaction dans un tube scellé ou sous micro-ondes avec ou sans catalyseur ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$). Par ailleurs, tous ces essais se sont soldés par un échec.

2. Synthèse des dérivés pyrrolopyrazoles

La synthèse des pyrrolopyrazoles peut faire selon deux voies (Schéma 52). Nous avons opté pour la première voie dont la stratégie de synthèse a été précédemment décrite. En effet, la réaction de cycloaddition a lieu entre la 3-phénylsydnone **4** et le 1-phénylpyrrolidin-3-yn **28**, quand elle est effectuée dans un tube scellé et en utilisant le xylène comme solvant.

Pour accéder au composé **28**, nous avons fait réagir le 1,4-dichloro-2-butyne avec le phényléthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante. L'alcyne **28** est isolé avec un rendement de 69%. Ensuite, il a été engagé dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sans purification selon le protocole expérimental indiqué au schéma 53, voie A.

Outre, une stratégie alternative a été envisagée pour accéder aux dérivés pyrrolopyrazoliques. Cette stratégie de synthèse fait appel à une substitution nucléophile du 3,4-bis(chlorométhyl)-1-phényl-1*H*-pyrazole par la phényléthylamine à température ambiante (Schéma 53, voie B).

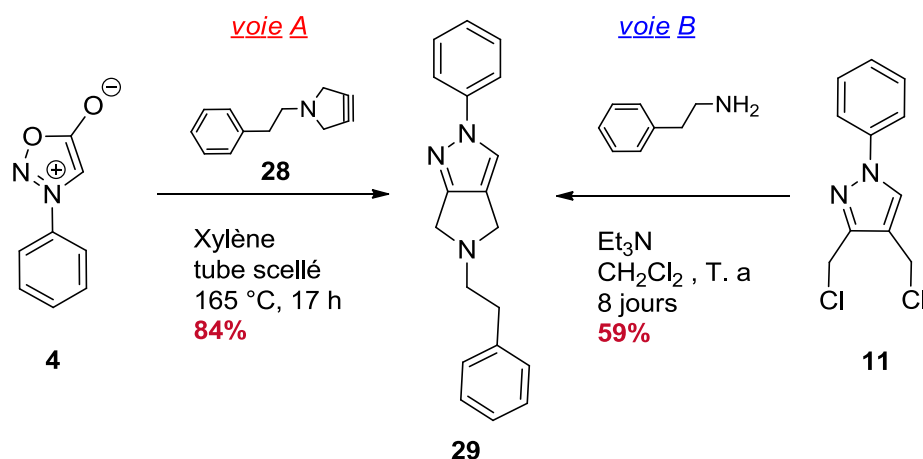


Schéma 53

Le composé **29** a été obtenu par les deux voies de synthèse (A) et (B) que nous venons de décrire. Les résultats obtenus montrent que les conditions opératoires de la voie A conduisent au meilleur rendement (84%) (Schéma 53).

2.1. Accès aux dérivés pyrrolopyrazoliques *via* une substitution nucléophile

Nous avons développé une stratégie de synthèse de dérivés pyrrolopyrazoles *via* une substitution nucléophile, en faisant réagir à température ambiante le 3,4-*bis*(chlorométhyl)-1-phényl-1*H*-pyrazole avec la 1-(4-fluorophényl)pipérazine ou la 2-phényléthylamine en présence de la triéthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 54).

Dans le cas de la 2-phényléthylamine, la réaction conduit à la formation du 5-phényl-2-phényl-2,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole **29** avec un rendement de 59% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 54). Par contre, dans le cas de la 1-(4-fluorophényl)pipérazine la réaction n'a pas eu lieu.

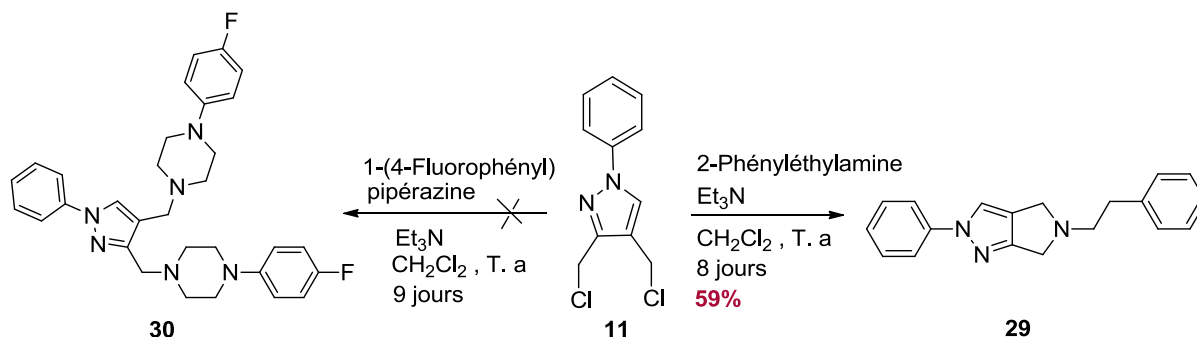


Schéma 54

3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré la polyvalence et le large champ d'application des hétérocycles mésoioniques dans les réactions de cycloaddition, tout en se focalisant sur la 3-phénylsydnone.

Suite aux différentes réactions de cycloaddition réalisées entre les différents substrats « des alcènes, des alcynes, des dérivés azoïques, des dérivés maléimides et des dihydropyrimidinones *N*-alkylé » et les sydnones que nous avons préparées, nous avons réussi à synthétiser des nouvelles séries de pyrazoles.

Vu les résultats obtenus au cours de tous les essais entrepris avec les différentes conditions opératoires, nous avons optés pour les cycloadditions 1,3-dipolaires avec les dérivés d'alcynes symétriques qui ont abouti aux bons rendements.

Parallèlement, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse des pyrrolopyrazoles qui s'est avérée compatible avec la cycloaddition 1,3-dipolaire. Cette méthode est douce et permet d'obtenir les produits souhaités avec des bons rendements. Cette stratégie offre donc une alternative intéressante pour la synthèse des dérivés pyrrolopyrazoles.

Le chapitre suivant sera consacré à la préparation des nouveaux hétérocycles pyrazoliques avec une nouvelle stratégie de synthèse qui fait appel à des réactions de couplage.

Chapitre III.

Synthèse de dérivés pyrazoliques 1,3,4- trisubstitués *via* des réactions de *cross-coupling*.

I. Introduction

La formation d'une double liaison C=C liaison carbone sp^2 - carbone sp^2 via des réactions catalysées par des métaux de transition est l'une des transformations les plus spectaculaires de la synthèse organique. C'est pourquoi beaucoup de chimistes cherchent actuellement à développer de nouvelles méthodologies pour y parvenir.

Parmi les réactions qui ont été largement étudiées durant ces dernières années, nous pouvons mettre en exergue la réaction d'arylation ou d'hétéroarylation directe catalysée par des métaux de transition. Elle permet d'accéder soit à des composés organiques complexes, soit à des produits naturels. Ces réactions peuvent être intermoléculaires ou intramoléculaires.

Dans ce chapitre, nous présentons, dans un premier lieu un rappel bibliographique sur les réactions de couplage Palladio-catalysé des pyrazoles substitués, puis dans un second lieu nous donnons les principaux résultats obtenus concernant les réactions d'arylation régiosélective. Nous abordons également les différents essais d'introduction des groupements hétéro-aromatiques et les tentatives de synthèse des dérivés du pyrazole 1,3,4-tri-substitués.

II. Rappel bibliographique

1. Synthèse des dérivés pyrazoliques via des réactions de *cross-coupling*

En 2011, Babinski et *al.*⁷⁶ ont préparé une série de pyrazoles 3,4,5-trisubstitués par réaction de tandem impliquant des triflates d'énol et des diazoacétates. Cette réaction implique le couplage croisé qui conduit à la formation de l'intermédiaire diazoalcène substitué capable de se cycliser en pyrazole 3,4,5-trisubstitué **II** (Schéma 55).

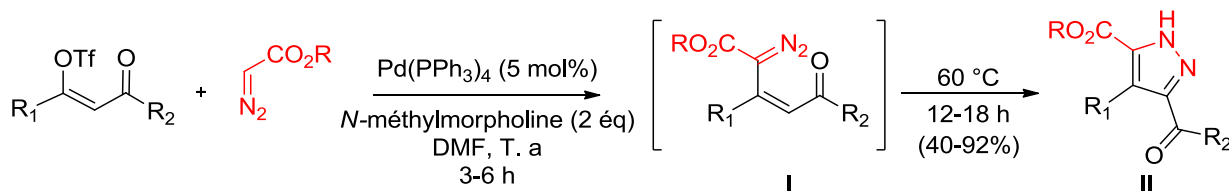


Schéma 55

⁷⁶ D. J. Babinski, H. R. Aguilar, R. Still, D. E. Frantz. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5915-5923.

L'équipe de Felding et *al.*⁷⁷ ont développé une méthode qui permet l'introduction régiospécifique d'électrophile en position 4 du 1-(benzyloxy)pyrazole par échange iode-magnésium. La méthodologie a été étendue pour inclure l'introduction des substituants hétéroaryles en combinant l'échange iode-magnésium, la transmétallation avec ZnCl₂ et le couplage croisé de Negishi catalysé par le palladium.

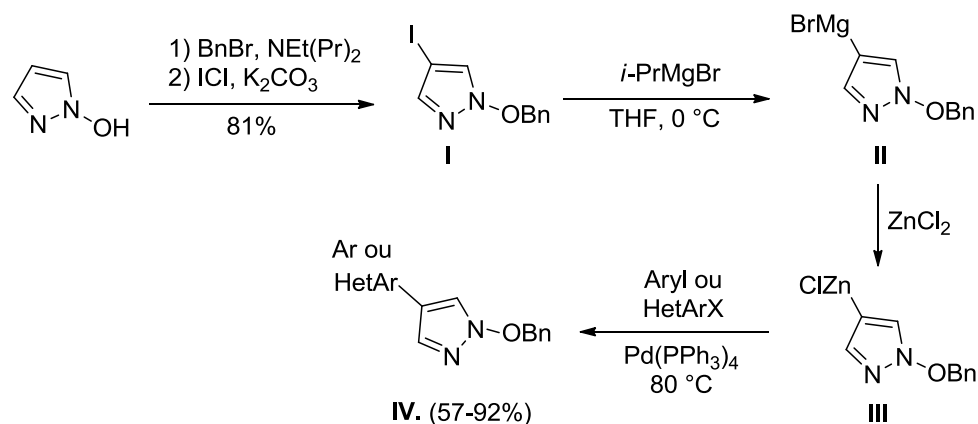


Schéma 56

Cheng et *al.*⁷⁸ ont rapporté la synthèse du dérivé pyrazolique substitué en position 4, 1-méthyl-1*H*-pyrazole 4-substitué, à partir du 4-iodo-1-méthyl-1*H*-pyrazole par couplage croisé de Suzuki sous irradiation micro-ondes. L'avantage de cette synthèse est qu'elle s'effectue dans un temps très court avec de bon rendement (Schéma 57).

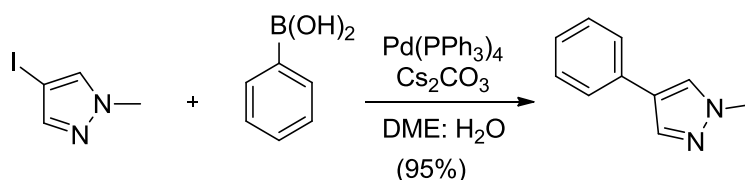


Schéma 57

Récemment, You et *al.*⁷⁹ ont rapporté une approche verte régiosélective pour couplage C-N catalysé par le nickel- (II), sous lumière bleue, entre des arylamines et le pyrazole. Cette méthode offre une solution efficace et écologique pour la synthèse de molécules bioactives contenant du pyrazole (Schéma 58).

⁷⁷ J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedso, M. Begtruo. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4196-4198.

⁷⁸ H. Cheng, Q. Y. Wu, F. Han, G. F. Yang. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 705-709.

⁷⁹ G. You, K. Wang, X. Wang, G. Wang, J. Sun, G. Duan, C. Xia. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4005-4009.

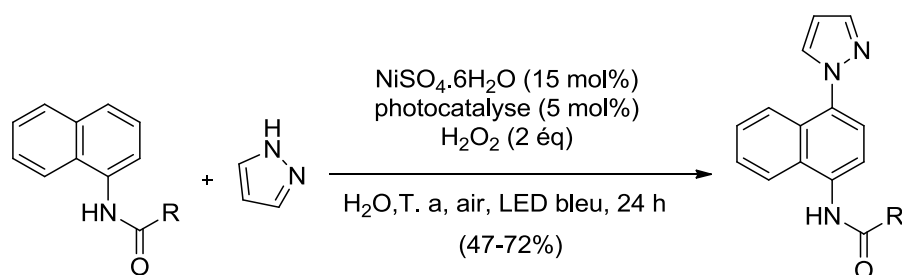


Schéma 58

Une nouvelle méthode de couplage oxydatif CN catalysé par le Ru(II) a été développée par l'équipe de Hu et *al.*⁸⁰ pour la synthèse des pyrazoles tri- et tétrasubstitués. Lors de ce couplage (Schéma 59), le dioxygène gazeux est utilisé comme oxydant à pression atmosphérique.

Cette méthode s'est avérée généralement utile pour la production d'une variété de pyrazoles multisubstitués, dont la plupart ont été difficiles à obtenir par des méthodes conventionnelles. La réaction a fait preuve d'une excellente réactivité.

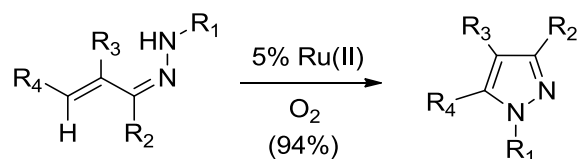


Schéma 59

Une stratégie basée sur le concept de couplage/annulation catalysé par le palladium a été appliquée à la synthèse en un seul pot d'un grand nombre de dérivés du 3-(5)aryl/vinyl-1*H*-pyrazole, à partir de la *N*-tosyl-*N*-propargylhydrazine et d'iodures d'aryle ou de triflates de vinyle.⁸¹ Cette stratégie permet l'introduction de divers aryles substitués par des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons (Schéma 60).

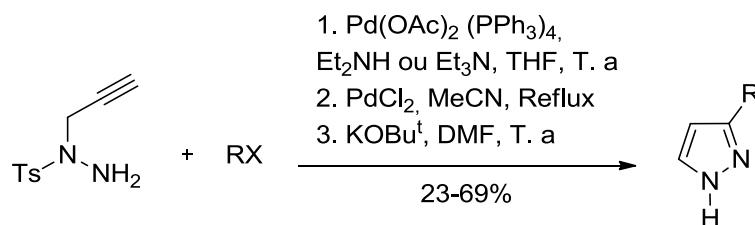


Schéma 60

⁸⁰ J. Hu, S. Chen, Y. Sun, J. Yang, Y. Rao. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5030-5033.

⁸¹ S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Carangio. *Synlett* **1997**, 959-961.

L'équipe de Xie et *al.*⁸² a rapporté une synthèse efficace à trois composants, en un seul pot, des dérivés du 3,4- diarylpyrazole. Cette synthèse implique un couplage de Suzuki séquentiel entre un dérivé d'iodochromone et l'acide phénylboronique en présence d'une quantité catalytique du Pd(PPh₃)₄ et 2 équivalents de K₂CO₃, suivi d'une condensation avec l'hydrate d'hydrazine (Schéma 61).

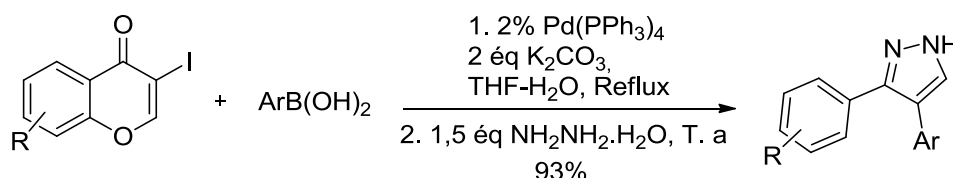


Schéma 61

En 2010, Kantam et *al.*⁸³ ont synthétisé les (*E*)-1-styrylpyrazoles d'une manière simple et efficace, par réaction de couplage croisé des pyrazoles avec l'acide styrylboronique en utilisant comme catalyseur hétérogène la fluorapatite échangée au Cu (CuFAP) (Schéma 62).

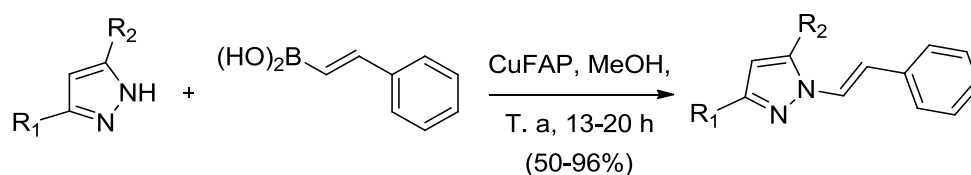


Schéma 62

Browne et *al.*⁸⁴ ont développé une approche de couplage croisé de Suzuki sur une série de sydnones substituées en C-4 obtenues à partir d'une 4-bromosydnone. Cette approche a permis de générer une série de produits pyrazoliques (Schéma 63).

⁸² F. Xie, G. Cheng, Y. Hu. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 286-288.

⁸³ M. L. Kantam, G. T. Venkanna, K. B. S. Kumar, V. B. Subrahmanyam. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 974-979.

⁸⁴ D. L. Browne, J. B. Taylor, A. Plant, J. P. A. Harrity. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 396-400.

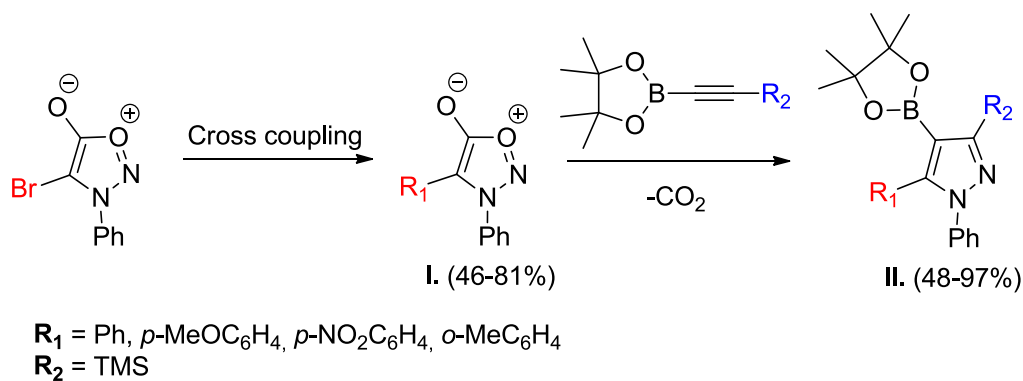


Schéma 63

Récemment, Onodera et *al.*⁸⁵ ont décrit une méthode de synthèse de *N*-arylpirazole par couplage catalysé, au palladium, des triflates d'aryle avec des dérivés du pyrazole. En utilisant le 2-(di-*tert*-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-3,6-diméthoxy-1,1'-biphényl (*t*BuBrettPhos) comme ligand, le couplage C-N catalysé au palladium d'une série de triflates d'aryle avec des dérivés de pyrazole s'est déroulé efficacement pour donner les dérivés *N*-arylpirazole avec des rendements élevés (Schéma 64).

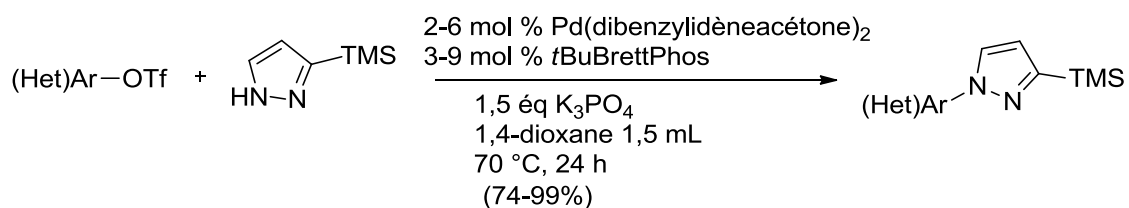


Schéma 64

2. Étude des réactions de couplage Palladio-catalysé

2.1. Arylation des pyrazoles en position C-3

Les pyrazoles arylés en C-3 sont des motifs structuraux privilégiés en agrochimie et en pharmacie. L'arylation en position C-3 du pyrazole a été un défi important en raison de la faible réactivité de cette position.

Afin de fonctionnaliser la position 3 du noyau pyrazole, les positions 4 et 5 les plus réactives ont été bloquées. La synthèse d'inhibiteur de la kinase CHK1 à base de

⁸⁵ S. Onodera, T. Kachi, F. Kakiuchi. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6508-6515.

pyrazoloquinolinone constitue un exemple de fonctionnalisation en position 3 intramoléculaire d'un pyrazole 4,5-disubstitué (Schéma 65).⁸⁶

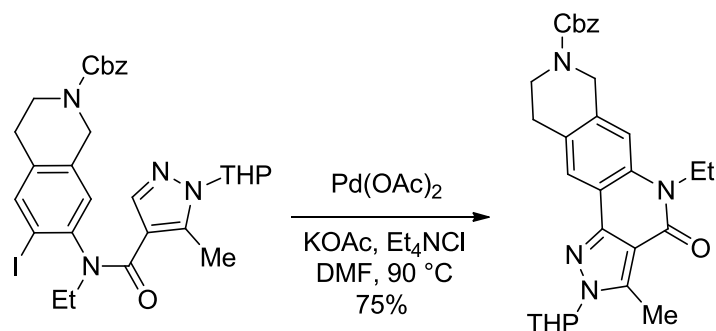


Schéma 65

En 2013, le groupe de Yu et *al.*⁸⁷ ont cité que le protocole développé pour l'arylation en C-3 des (1*H*)-indazoles peut être étendu à l'arylation en position 3 du pyrazole 4,5-disubstitué (Schéma 66). Cependant, cette approche nécessitait un chauffage prolongé à une température élevée, ce qui indique la difficulté de cette fonctionnalisation.

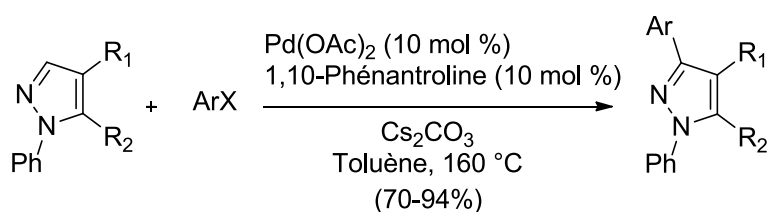


Schéma 66

2.2. Arylation des pyrazoles en position C-4

Étant donné que de la C-arylation en position 5 des pyrazoles est préférentielle, celle en position 4 est généralement réalisée quand la position 5 est substituée, à l'exception d'exemple donné ci-dessous. L'arylation intramoléculaire en C-4 de 5-(2-bromoarylamino)pyrazole conduit à l'indole correspondant, fusionné avec un noyau pyrazolique (Schéma 67).⁸⁸

⁸⁶ E. J. Brnardic, R. M. Garbaccio, M. E. Fraley, E. S. Tasber, J. T. Steen, K. L. Arrington, V. Y. Dudkin, G. D. Hartman, S. M. Stirdivant, B. A. Drakas, K. Rickert, E. S. Walsh, K. Hamilton, C. A. Buser, J. Hardwick, W. Tao, S. C. Beck, X. Mao, R. B. Lobell, L. Sepp-Lorenzino, Y. Yan, M. Ikuta, S. K. Munshi, L. C. Kuo, C. Kreatsoulas. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5989-5994.

⁸⁷ M. Ye, A. J. F. Edmunds, J. A. Morris, D. Sale, Y. Zhang, J. Q. Yu. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374-2379.

⁸⁸ S. Kumar, H. Ila, H. Junjappa. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7046-7051.

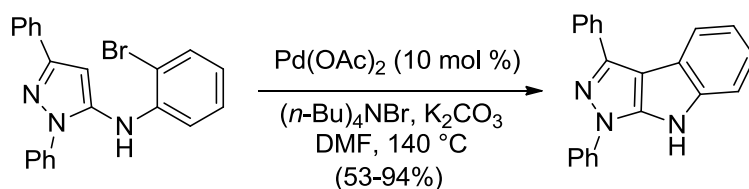


Schéma 67

Yan et *al.*⁸⁹ ont démontré que la présence d'un substituant chloro, comme groupe protecteur labile en position C-5 du pyrazole, permet l'accès régiosélectif aux pyrazoles 4 arylés, qui étaient auparavant inaccessibles par catalyse au palladium. Le substituant chloro empêche à la fois l'arylation favorisée en C-5 du pyrazole et la double arylation en C-4 et C-5. La réaction se déroule avec des rendements modérés à élevés en présence des bromures d'aryle et d'une quantité catalytique (1-0,1 mol %) du Pd(OAc)₂ (Schéma 68).

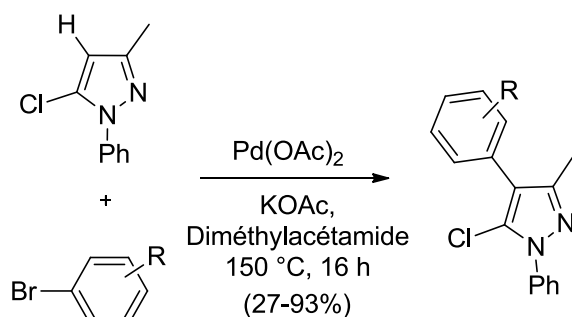


Schéma 68

2.3. Arylation des pyrazoles en position C-5

En 2008, Daugulis et *al.*⁹⁰ ont rapporté la première C-arylation du *N*-phénylpyrazole non substitué, catalysée par le Cu. L'association du CuI et de l'alkoxyde de lithium a permis de préparer le dérivé pyrazolique arylé en position 5 avec un rendement de 52% (Schéma 69). Cette C-arylation a été également étudiée par O. René et K. Fagnou.⁹¹ en prenant comme catalyseur le Pd(0) et en présence d'une biarylphosphine déficitaire en électron. Leur étude a montré que ce système catalytique est efficace pour l'arylation directe d'hétéroarènes avec des iodures d'aryles.

⁸⁹ T. Yan, L. Chen, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, H. Doucet. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7659-7664.

⁹⁰ H. Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185-15192.

⁹¹ O. René, K. Fagnou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2116-2120.

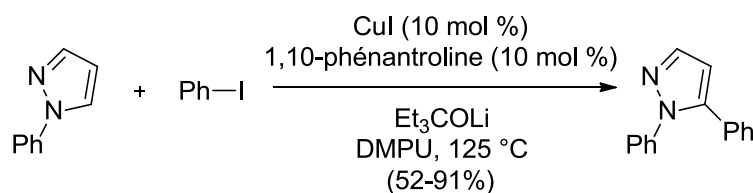


Schéma 69

Doucet et *al.*⁹² ont utilisé le diacétate de palladium pour aryle la position 5 du dérivé pyrazolique substitué en position 4 par un I ou un Br, qui favorisent l'arylation en C-5 (Schéma 70). Le système catalytique utilisé a permis d'installer des groupes aryles déficitaires en électrons.

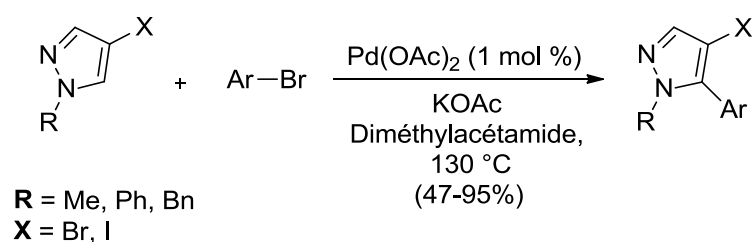


Schéma 70

En 2014, Kumpulainen et Pohjakallio⁹³ ont rapporté une bonne régiosélectivité de l'arylation catalytique au Pd en position 5 du pyrazole protégé par *N*-diméthylaminosulfamoylé (SO_2NMe_2) (Schéma 71).

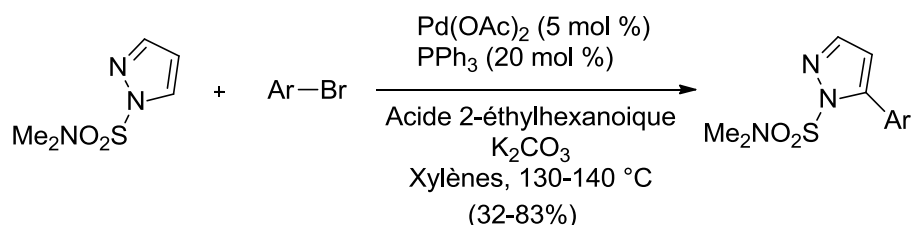


Schéma 71

III. Synthèse de nouvelles structures pyrazoliques *via* des réactions de *cross-coupling*

Les arylpyrazoles constituent une classe de composés hétérocycliques bien connue sur le plan médical. Ils se retrouvent dans plusieurs médicaments disponibles dans le commerce en raison de leur importance en chimie médicinale. Dans ce chapitre, nous nous

⁹² M. Brahim, I. Smari, H. B. Ammar, B. B. Hassine, J. F. Soulé, H. Doucet. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 917-926.

⁹³ E. T. T. Kumpulainen, A. Pohjakallio. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1555-1561.

sommes intéressés à la synthèse d'une série d'arylpyrazoles convenablement substitués via des réactions de couplage palladio-catalysé.

1. Synthèse d'halogéno-pyrazoles

Les dérivés pyrazoliques 1,3-di-substitués, que nous avons présentés dans le second chapitre, ont été halogénés en position C-4 suivant les conditions classiques de bromation, à savoir en présence de 1,1 équivalent de *N*-bromosuccinimide (NBS) à température ambiante dans le dichlorométhane. Les composés bromés synthétisés **31-33** sont obtenus avec de bons à excellents rendements (de 96 à 99%) (Schéma 72).

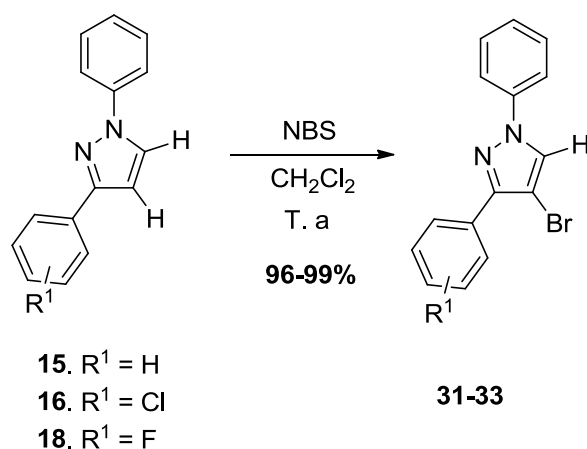


Schéma 72

2. Fonctionnalisation des pyrazoles par couplage de type Suzuki-Miyaura

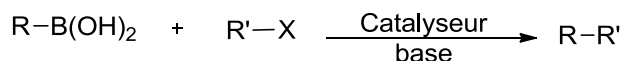
Pour la suite de la synthèse, les halogéno-pyrazoles que nous venons de présenter seront utilisés pour la préparation de nouveaux pyrazoles fonctionnalisés en position 4 *via* une réaction d'arylation. Cette dernière constitue une méthode régiosélective, simple et efficace pour créer une liaison carbone sp² – carbone sp² entre la position 4 du noyau pyrazolique et un dérivé aryle ou hétéroarylique.

2.1. Rappel bibliographique sur le couplage de Suzuki-Miyaura

Les réactions de couplages croisés, permettant la formation des liaisons C-C, sont des réactions importantes en chimie organique. Elles possèdent de nombreuses applications dans le domaine pharmaceutique ou dans le domaine des matériaux.⁹⁴ Pour cette raison,

⁹⁴ (a) M. M. Heravi, E. Hasssemi. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178; (b) J. G. Vries. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *42*, 1-34; (c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath. *Tetrahedron* **2006**, *58*, 9633-9695; (d) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.

Suzuki, Negishi et Heck ont reçu le prix Nobel de chimie en 2010 pour leurs travaux sur les couplages palladio-catalysés.⁹⁵ La réaction de Suzuki-Miyaura, comme son nom l'indique, fut découverte en 1981 par Akira Suzuki et Norio Miyaura. Elle permet de coupler les dérivés halogénés ou les triflates d'(hétéro)aryles, de vinyles, les sels de diazoniums avec des dérivés du bore en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base (Schéma 73).



R, R' = alkyle, aryle, vinyle, hétéroaryle

X = I, Br, Cl, OTf, N₂BF₄

Schéma 73

Le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura procède en trois étapes principales, met en jeu le cycle catalytique proposé en schéma 74.

- **L'addition oxydante** : Après formation de l'espèce catalytique *in situ*, l'addition oxydante des dérivés halogénés aryliques ou vinyliques conduit généralement au complexe de Pd^{II} trans. Dans le cas des dérivés bromés, il a été montré que ce stade est l'étape limitante de la réaction tandis que pour les dérivés iodés, la transmétallation est la phase limitante.⁹⁶ La présence d'un groupement électroattracteur à proximité du groupement halogéné peut permettre dans le cas des dérivés aryliques et vinyliques d'augmenter la vitesse de l'addition oxydante. Dans le cas des dérivés alkylés possédant un hydrogène en position β, l'addition oxydante s'avère très lente et peut, de ce fait, être suivie d'une β-H élimination.
- **La transmétallation** : La présence d'une base est nécessaire à l'étape de transmétallation, dont le mécanisme est moins bien connu. En effet, dans la mesure où la différence d'électronégativité entre l'atome de bore et l'atome de carbone est assez faible, étant donné que le fragment organique est assez peu nucléophile, la transmétallation s'avère difficile. L'utilisation d'une base permet de faciliter la phase de transformation en sel, ce qui augmente la nucléophilie du groupement R' de l'acide boronique et donc accélère son transfert sur le palladium.
- **L'élimination réductrice** : Après le stade de transmétallation, l'élimination réductrice entre les deux fragments organiques en position cis permet d'obtenir le

⁹⁵ A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737.

⁹⁶ (a) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151-8156; (b) A. O. Aliprantis, J. W. Canary. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986.

produit de couplage et de régénérer le catalyseur Pd^0 . À noter que le composé trans ne réagit qu'après isomérisation et obtention du composé cis.⁹⁷

L'efficacité de la réaction de Suzuki, appliquée à un substrat donné, est dépendante de plusieurs paramètres qui sont la base, le solvant, la source de palladium et les ligands employés.

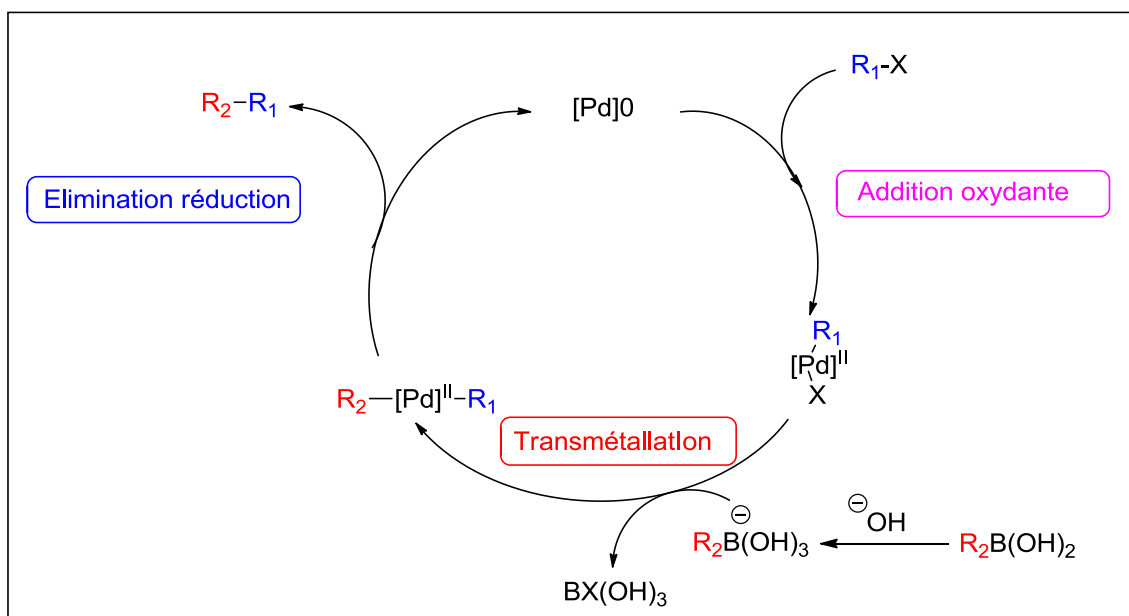


Schéma 74

2.2. Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

Nous avons utilisé les conditions optimales du couplage de Suzuki qui ont été mises au point par V. Prieur et *al.*⁹⁸ à savoir le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium (0) (0,02 équivalent), l'acide *p*-méthyl-phénylboronique (1,05 équivalent) et le bicarbonate de sodium (2,0 équivalents). La réaction est effectuée dans un tube scellé en utilisant un mélange de solvants (acétonitrile/eau : 3,8 mL/0,6 mL) dégazés avant usage (Schéma 75).

⁹⁷ A. Yamamoto. *Organotransition Metal Chemistry Fundamental Concepts and Applications*. Wiley: New York Ed. **1986**.

⁹⁸ V. Prieur, M. D. Pujol, G. Guillaumet. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6547-6556.

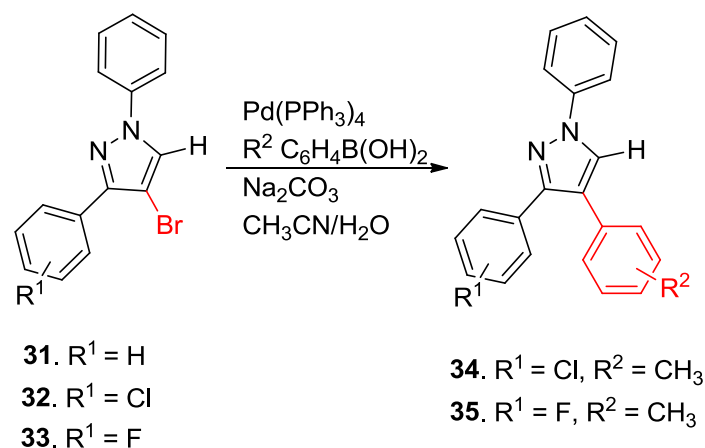


Schéma 75

Tableau 4 : Produits issus de la réaction de couplage de Suzuki des dérivés pyrazoliques (31, 32 et 33) avec l'acide 4-méthylphénylboronique

Entrée	R ¹	R ²	Temps (h)	T [°C]	Produit	Rdt ^[a] (%)
1	4-Cl	4-CH ₃	4	180	34	70
2	4-F	4-CH ₃	8 jours	180	35	82

[a] Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

Dans ces conditions opératoires, la C-arylation du bromopyrazole, par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, a conduit à la formation des produits attendus avec de bons rendements. Les composés **34** et **35** sont obtenus avec des rendements respectifs 70% et 82% (Schéma 75, Tableau 4).

3. Fonctionnalisation des pyrazoles par réaction de N-arylation

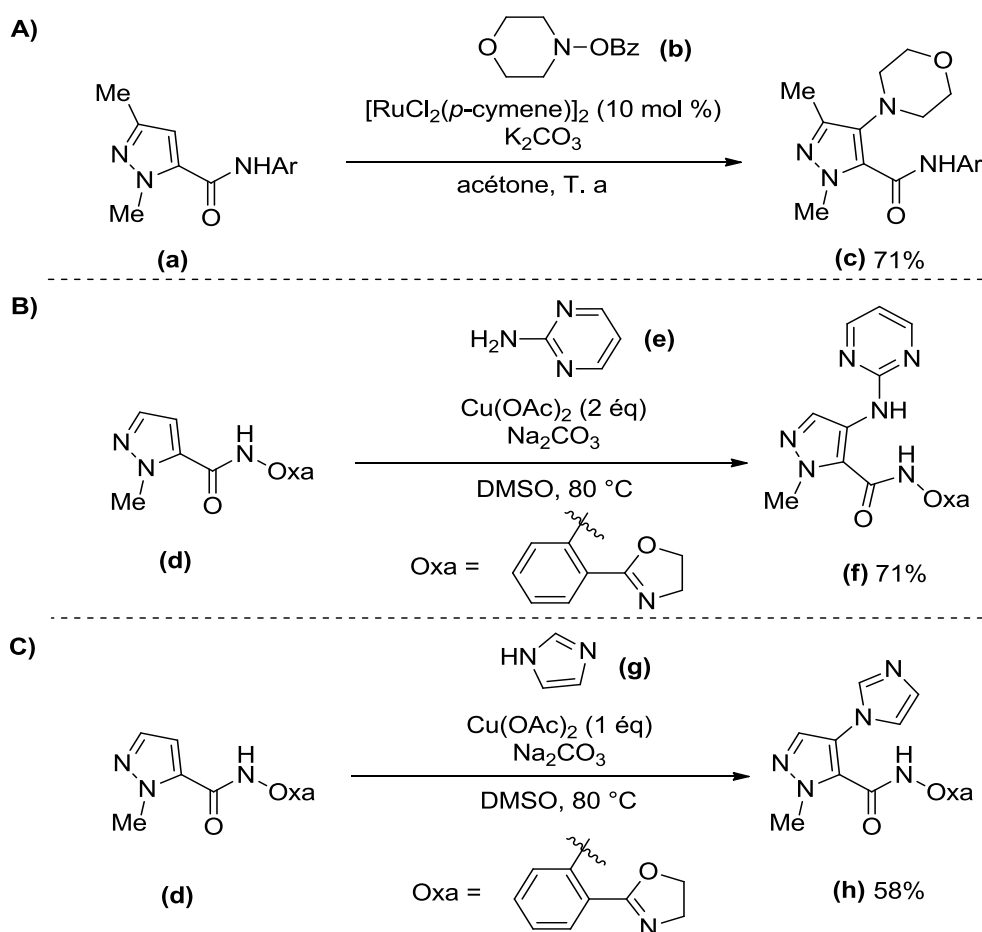
La réaction de N-arylation directe est une alternative aux réactions classiques de S_NAr pour la préparation d'arylamines. La formation de la liaison C–N est une réaction importante en chimie organique. Elle présente une large application en synthèse de molécules bioactives. Ces liaisons peuvent être formées par des réactions catalysées au palladium ou au cuivre.

Dans la continuité des travaux initiés au sein de notre laboratoire sur l'utilisation du précurseur 4-bromopyrazole en synthèse hétérocyclique, nous nous sommes intéressés par sa condensation avec différentes amines afin de préparer des composés potentiellement bioactifs.

3.1. Rappel bibliographique sur la réaction de *N*-arylation

Durant ces dernières années, la fonctionnalisation C-H assistée par des groupes orienteurs est apparue comme une stratégie prometteuse pour former de nouvelles liaisons carbone-hétéroatome sur le cycle pyrazole de manière régiosélective.⁹⁹

Le groupe de Yu et *al.*¹⁰⁰ a utilisé une fonction amide comme groupe orienteur de la réaction d'amination C-H en méta par rapport à l'atome d'azote du noyau pyrazolique (Schéma 76). La catalyse par le ruthénium (II), en présence de la *N*-benzoylhydroxylamine (b), a permis de former la liaison C-N après la déprotection de la fonction amine (Schéma 76 A).¹⁰¹ Cette stratégie a été étendue à l'amination assistée par Cu(II) en utilisant une amine aromatique hétérocyclique (e) (Schéma 76 B).¹⁰² De même, le groupe orienteur de l'oxazoline à fonction amide a permis l'introduction de l'imidazole (g) en position ortho par rapport à lui en créant une liaison C-N (Schéma 76 C).



⁹⁹ E. Kang, H. T. Kim, J. M. Joo. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6192-6210.

¹⁰⁰ J. F. Yu, J. J. Li, P. Wang, J. Q. Yu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18141-18145.

¹⁰¹ M. Shang, S. H. Zeng, S. Z. Sun, H. X. Dai, J. Q. Yu. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5286-5289.

¹⁰² M. Shang, S. Z. Sun, H. X. Dai, J. Q. Yu. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3354-3357.

3.2. Synthèse d'amine-pyrazole par la réaction de *N*-arylation

Suite aux résultats obtenus lors du coulage de Suzuki-Miyaura, nous avons tenté par la suite de créer une liaison C-N, selon les conditions qui ont été mises au point au sein du Laboratoire de Química Farmacèutica de la Faculté de Pharmacie (de l'Université de Barcelone Barcelone).¹⁰³

Pour ce faire, nous avons utilisé des dérivés d'aniline (1,2 équivalents), du dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium(II) (0,12 mol % Pd), du BINAP (0,0075 équivalent) et du carbonate de césium (1 équivalent) dans un tube scellé et en utilisant le toluène comme solvant (Schéma 77).

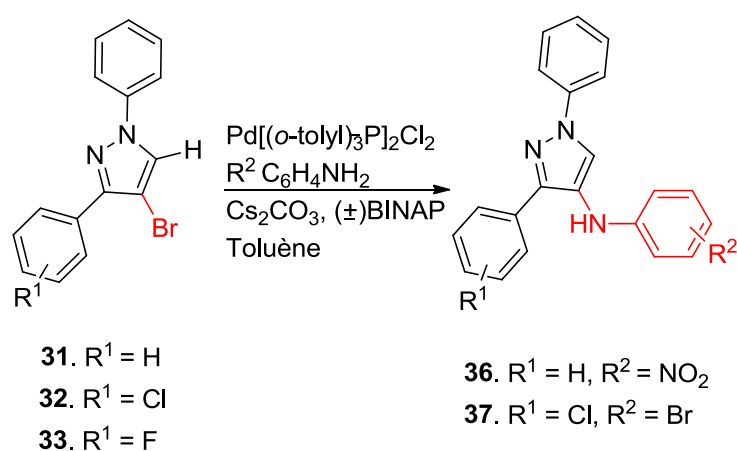


Schéma 77

Tableau 5 : Produits issus de la réaction de *N*-arylation du 4-bromopyrazole catalysée par le palladium (II)

Entrée	R ¹	R ²	Temps (h)	T [°C]	Produit	Rdt ^[a] (%)
1	4-H	4-NO ₂	60	160	36	87
2	4-Cl	4-Br	6 jours	180	37	-

[a] Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

La réaction de certains dérivés d'aniline avec le bromopyrazole a été réalisée dans les conditions de couplage croisé catalysé par Pd[(*o*-tolyl)₃P]₂Cl₂ (Schéma 77). Pour la réaction de *N*-arylation entre le 4-bromo-1,3-diphényl-1*H*-pyrazole **31** et le 4-nitroaniline a conduit au produit, *N*-(4-Nitrophényl)-1,3-diphényl-1*H*-pyrazol-4-amine **36**, avec un bon rendement (87%) (Tableau 5, entrée 1).

¹⁰³ M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9010-9016.

Par contre, aucune réaction n'a eu lieu quand on a fait réagir le 4-bromo-3-(4-chlorophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazole **32** avec le 4-bromoaniline (Tableau 5, entrée 2). Ceci est dû à la présence du groupement électro-attracteur sur l'amine de départ.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'objectif que nous avons fixé a été atteint. Nous avons réussi à synthétiser d'autres dérivés pyrazoliques *via* des réactions palladio-catalysées, de type Suzuki et de type *N*-arylation afin de former des liaisons C-C et C-N.

Cette voie nous a permis d'insérer un groupement aryle en position C-4 du noyau pyrazole. Permettant ainsi, d'enrichir la chimiodiversité de ces composés à structure de base le squelette pyrazolique 1,3-disubstitué préparé à partir de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Nous avons également mis au point une stratégie de synthèse rapide et efficace des pyrazoles 1,3,4-trisubstitués basée sur l'utilisation de la réaction d'arylation catalysée par le palladium. Cette méthode a permis d'introduire régiosélectivement divers motifs aryliques et hétéroaryliques en position 4 du noyau pyrazole.

Partie II :
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS
TRIAZOLOPYRIMIDINIQUES

Chapitre I.

Rappel bibliographique sur les dérivés
[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques

I. Introduction

L'hétérocycle 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine (Figure 3) a été décrit pour la première fois en 1909 par Bulow et Haas.¹⁰⁴ Il est présent dans des produits naturels, on cite à titre d'exemple l'essramycine (Figure 3). C'est un dérivé de la triazolopyrimidine qui a été isolé du bouillon de la bactérie *Streptomyces* sp,¹⁰⁵ d'origine marine et c'est aussi le premier antibiotique à squelette 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidinique.¹⁰⁶ La grande majorité des composés triazolopyrimidiniques biologiquement actifs qui ont été décrits dans la littérature ne sont pas des composés d'origine naturelle. Au fil du temps, le squelette triazolopyrimidinique a trouvé de nombreuses applications en chimie médicinale.

Le squelette du noyau 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine diffère de celui du noyau purique par la présence d'un atome d'azote pyrimidique en position de tête de pont du bicyclic, accompagnée de la disparition du proton H acide du cycle à cinq chaînons.¹⁰⁷

D'autres dérivés de la 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine ont trouvé des utilisations dans différents domaines; et les analogues de la purine sont actuellement importants en chimie agricole¹⁰⁸ et en médecine.¹⁰⁹ Il est intéressant de noter que les composés contenant le noyau 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine présentent une activité biologique dans divers domaines thérapeutiques, telles que les activités anti-cancéreuses,¹¹⁰ antiparasitaires,¹¹¹ antifungal,¹¹² antiviral¹¹³ et anti-inflammatoires.¹¹⁴

¹⁰⁴ C. Bülow, K. Haas. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4638-4644.

¹⁰⁵ M. M. El-Gendy, M. Shaaban, K. A. Shaaban, A. M. El-Bondkly, H. Laatsch. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 149-157.

¹⁰⁶ H. L. E. Tee, T. Karoli, S. Ramu, J. X. Huang, M. S. Butler, M. A. Cooper. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1940-1942.

¹⁰⁷ I. Lakomska, M. Fandzloch. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327*, 221-241.

¹⁰⁸ F. S. Sabra, M. S. Mahmoud. *Asian J. Agric Food Sci.* **2015**, *3*, 103-108.

¹⁰⁹ D. A. Pyatakov, A. N. Sokolov, A. V. Astakhov, A. Yu. Chernenko, A. N. Fakhruddinov, V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, V. M. Chernyshev. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10694-10709.

¹¹⁰ A. M. Gamal-Eldeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakher. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 323-333.

¹¹¹ M. A. H. Trianaa, M. H. Huynhb, M. F. Garavitoa, B. A. Foxc, D. J. Bzick, V. B. Carruthersb, M. Lofflerd, B. H. Zimmermanna. *Mol. Biochem. Parasit.* **2012**, *184*, 71-81.

¹¹² Q. Chen, X. L. Zhu, L. L. Jiang, Z. M. Liu, G. F. Yang. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595-603.

¹¹³ S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis, G. Muratore, S. Sabatini, G. Manfroni, B. Mercorelli, V. Cecchetti, G. Palu, G. Cruciani, A. Loregian, L. Goracci, O. Tabarrini. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830-3842.

¹¹⁴ H. M. Ashour, O. G. Shaaban, O. H. Rizk, I. M. El-Ashmawy. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 341-351.

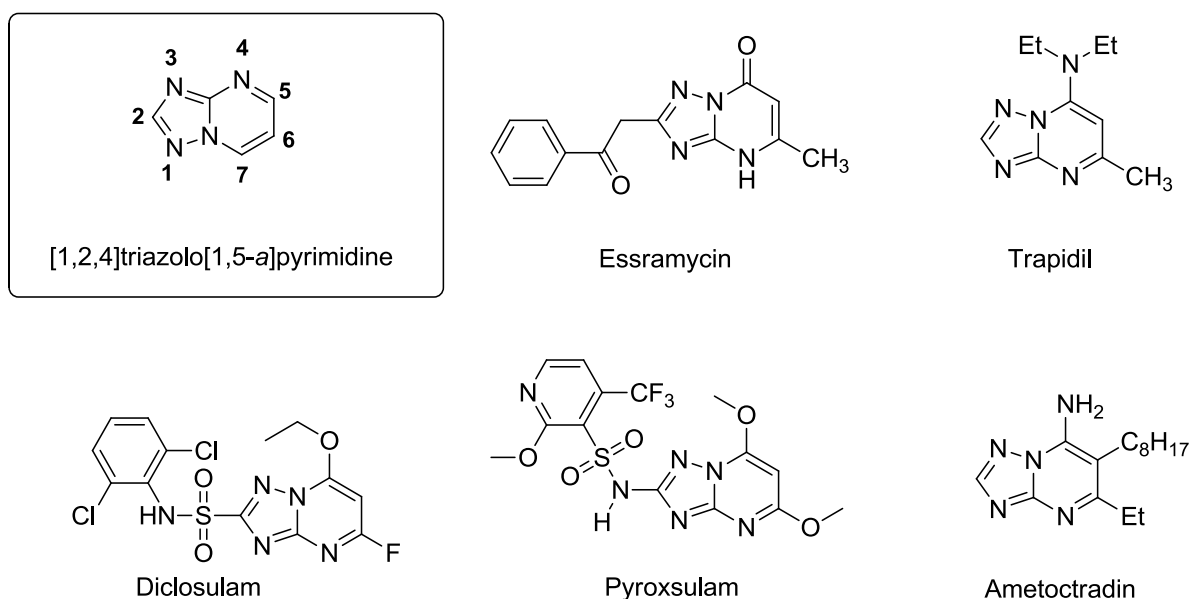


Figure 3 : Exemples de molécules biologiquement actives à noyau [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

Les diverses bio-activités et la similarité structurale avec certains composés naturels tels que la purine font des [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines des squelettes bicycliques prometteurs pour développer de nouveaux agents et pour traiter de différentes maladies.¹¹⁵ Il serait donc intéressant de synthétiser des dérivés à noyau triazolopyrimidine pouvant avoir un intérêt biologique.

Dans ce chapitre, avant de présenter les résultats obtenus relatifs à la synthèse de nouveaux composés [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidiniques, nous présenterons tout d'abord un aperçu bibliographique sur les différentes voies de synthèse de ces dérivés.

II. Rappels Bibliographiques sur les [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines

Les dérivés [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidiniques ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux de recherche, décrits dans la littérature. Diverses méthodologies de synthèse de ces dérivés ont été développées.

Le noyau triazolopyrimidine est formé par la fusion du motif triazole (système cyclique aromatique à cinq chaînons, contenant trois atomes d'azote) avec le noyau pyrimidine (système cyclique aromatique à six chaînons contenant deux atomes d'azote en position méta).

¹¹⁵ F. Yang, L. Z. Yu, P. C. Diao, X. E. Jian, M. F. Zhou, C. S. Jiang, W. W. You, W. F. Ma, P. L. Zhao. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103260-103285.

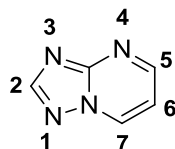


Figure 4 : Noyau [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidinique

1. Applications thérapeutiques et herbicides des [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines

1.1. Activités biologiques des triazolopyrimidines en chimie médicinale

Le développement des [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines (TPs) d'intérêt biologique en chimie médicinale a été basé sur ce noyau hétérocyclique comme bio-isostère possible des purines, de groupements d'acide carboxylique et du *N*-acétyle de la lysine.¹¹⁶ De nombreux TPs et leurs analogues ont un rôle important pour le système cardiovasculaire pour le système nerveux central et ils agissent également comme antibactériens, antifongiques, antiparasitaires, antiviraux et anticancéreux.¹¹⁷

1.1.1 Activité sur le système cardiovasculaire

Parmi les [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines et les analogues actifs sur le système cardiovasculaire, le composé **I**.¹¹⁸ Il est approximativement huit fois plus puissant que le trapidil commercial en tant que vasodilatateur coronarien et son activité biologique est approximativement équivalente à celle du sulfate de guanéthidine comme antihypertenseur (Figure 5).

Des études sur le mécanisme d'action des TPs et de leurs analogues, sur le système cardiovasculaire, ont montré que¹¹⁹ les 2-(benzylthio)- 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines **II-a** et **II-b** agissent comme des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) de l'adénosine cyclique 3',5'-monophosphate (AMPc).

¹¹⁶ K. Oukoloff, B. Lucero, K. R. Francisco, K. R. Brunden, C. Ballatore. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332-346.

¹¹⁷ S. Pinheiro, E. M. C. Pinheiro, E. M. F. Muri, J. C. Pessôa, M. A. Cadorini, S. J. Greco. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1751-1776.

¹¹⁸ S. M. Bayomi, A. M. Abdelal, S. M. El-Ashry, O. A. M. Ghoneim. *Boll. Chim. Farm.* **1999**, *138*, 227-232.

¹¹⁹ T. Novinson, R. H. Springer, D. E. O'Brien, M. B. Scholten, R. K. Robins. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 420-426.

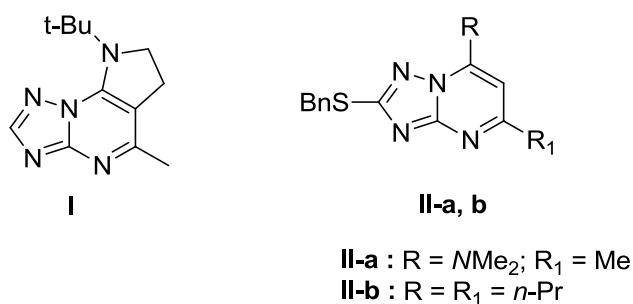


Figure 5 : [1,2,4]Triazolopyrimidines biologiquement actives sur le système cardiovasculaire

1.1.2 Activité sur le système nerveux central

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des maladies neurodégénératives irréversibles les plus graves du système nerveux central (SNC), caractérisées par des pertes de la mémoire. Dans ce contexte, certaines [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines et [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-5-ones synthétiques, agissant selon différents mécanismes d'action, ont été considérées comme des agents potentiels thérapeutiques pour la MA.

La stratégie pharmacologique associée à l'hypothèse cholinergique fait intervenir les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) utilisés pour le traitement de la MA. Sur la base de cette approche, Kumar et *al.*¹²⁰ ont décrit de nouveaux dérivés de triazolopyrimidines reliées à des quinolines par un lien de pipérazine et ont été évaluées biologiquement contre la MA. Les composés les plus actifs, **I-a** et **I-b**, ont inhibé l'AChE dans des proportions nanomolaires (Figure 6).

Dans ce cadre, les [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines sont apparues comme de petites molécules non naturelles actives sur la microtubule. Lou et *al.*¹²¹ ont montré que la [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **II-a** est un agent de stabilisation de la microtubule avec une puissance similaire à celle du produit naturel épothilone D, avec l'avantage d'être biodisponible par voie orale et de pénétrer dans le cerveau sans perturber la fonction de la glycoprotéine P. Le même groupe a également présenté le congénère triazolopyrimidine **II-b** comme un agent stabilisateur de la microtubule biodisponible par voie orale et pénétrant dans le cerveau à faibles doses (Figure 6).

¹²⁰ J. Kumar, P. Meena, A. Singh, E. Jameel, M. Maqbool, M. Mobashir, A. Shandilya, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 260-277.

¹²¹ K. Lou, Y. Yao, A. T. Hoye, M. J. James, A. S. Cornec, E. Hyde, B. Gay, V. M. Y. Lee, J. Q. Trojanowski, A. B. Smith III, K. R. Brunden, C. Ballatore. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6116-6127.

La kinase 2 dépendante de la cycline (CDK-2) favorise la progression du cycle cellulaire, de sorte que les inhibiteurs de CDK-2 sont reconnus comme étant utiles dans le traitement anticancéreux. De ce fait, les composés **II**, **III-a**, **III-b** et **IV** ont été décrits par Asghar et *al.*¹²⁵ comme puissants inhibiteurs de CDK-2 avec des valeurs d'IC₅₀ dans la gamme micromolaire (Figure 8).

Étant donné que l'isoforme PI3K-β joue un rôle important dans la prolifération du cancer, Sanchez et *al.*¹²⁶ ont identifié plusieurs composés 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7 (3*H*)-ones comme excellents inhibiteurs sélectifs de la PI3K-β pour le traitement des cancers dus à la perte de PTEN. Les composés **V-a** et **V-b** ont été puissants et sélectifs pour la PI3K-β avec une excellente activité anti-prolifération de la lignée cellulaire de cancer du sein (Figure 8).

Gilandoust et *al.*¹²⁷ ont rapporté une série de [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines dans laquelle le composé **VI**, contenant un phényle en C-5, a induit une inhibition significative de la croissance cellulaire du cancer du sein (MCF-7) (Figure 8).

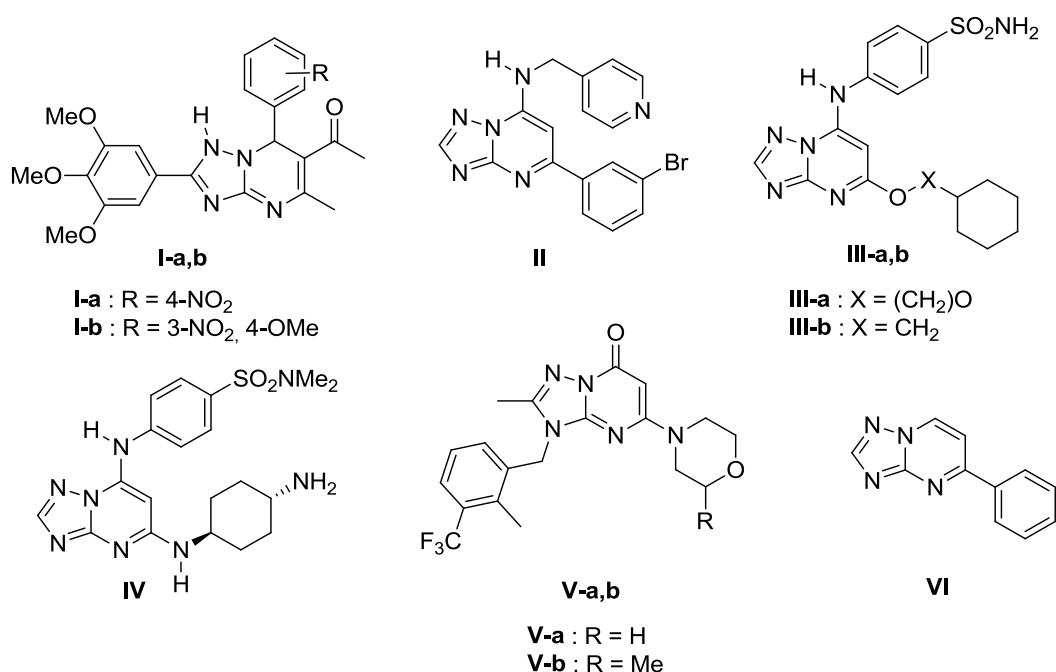


Figure 8 : Structure de quelques dérivés triazolopyrimidiniques à activité anticancéreuse

¹²⁴ F. Yang, L. Z. Yu, P. C. Diao, X. E. Jian, M. F. Zhou, C. S. Jiang, W. W. You, W. F. Ma, P. L. Zhao. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103260-103670.

¹²⁵ U. Asghar, A. K. Witkiewicz, N. C. Turner, E. S. Knudsen. *Nat. Rev. Drug. Disco.* **2015**, 14, 130-146.

¹²⁶ R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke, H. Lin, J. McSurdy-Freed, R. Plant, K. Raha, C. M. Rominger, M. D. Schaber, M. D. Spengler, M. L. Moore, H. Yu, J. I. Luengo, R. Tedesco, R. A. Rivero. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3198-3202.

¹²⁷ M. Gilandoust, K. B. Harsha, C. D. Mohan, A. R. Raquib, S. Rangappa, V. Pandey, P. E. Lobie, K. S. Rangappa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2314-2319.

1.2. Activités herbicides des triazolopyrimidines en agriculture

Certaines [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines synthétiques ont montré des activités herbicides significatives. Les composés à fonction sulfonamide exercent des activités régulatrices sur la croissance des plantes en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme acétolactate synthase (AHAS).¹¹⁷

Kleschick et *al.*¹²⁸ ont décrit que le dérivé triazolopyrimidinique (**a**) présente une activité herbicide contre certaines espèces de mauvaises herbes. Le composé (**b**) a présenté une activité inhibitrice de l'enzyme acétolactate synthase (AHAS) 10 fois inférieure que celle du flumetsulam commercial contre l'*Arabidopsis thaliana* AHAS (Figure 9).

Yang et *al.*¹²⁹ ont rapporté que certains dérivés phosphonates tels que les composés (**c**) et (**d**) présentent des activités herbicides sélectives contre le colza (*Brassica campestris*) (Figure 9).

Dans la série de dérivés synthétiques, le composé (**e**) possède une activité inhibitrice contre *Brassica campestris* L.¹³⁰ largement supérieure à celle de l'herbicide commercial bispyribac-sodium (92% contre 70%) (Figure 9).

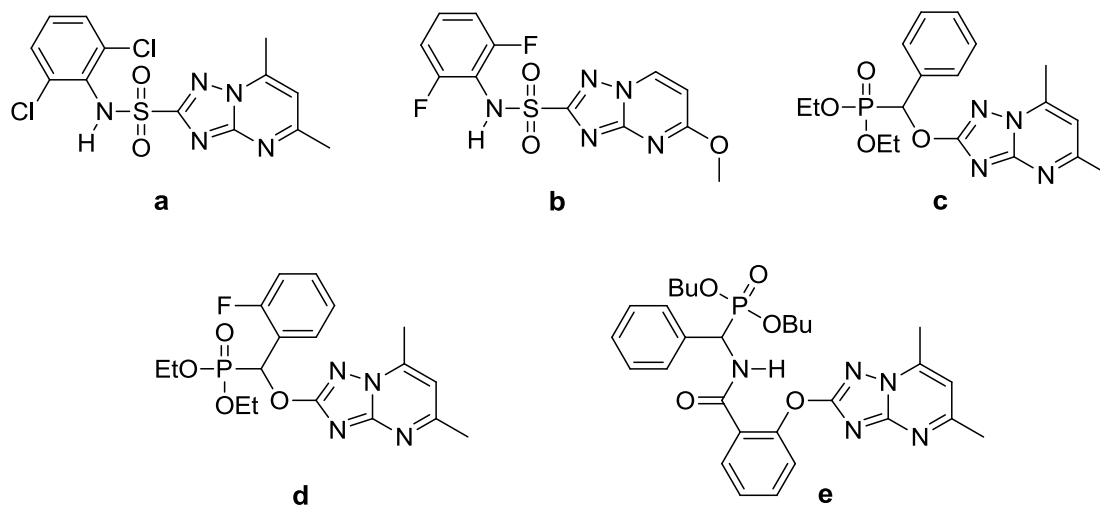


Figure 9 : Structure de quelques dérivés [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques à activité herbicide

¹²⁸ W. A. Kleschick, M. J. Costales, J. E. Dunbar, R. W. Meikle, W. T. Monte, N. R. Pearson, S. W. Snider, A. P. Vinogradoff. *Pestic. Sci.* **1990**, 29, 341-355.

¹²⁹ G. Yang, Z. Liu, J. Liu, H. Yang. *Heteroat. Chem.* **2000**, 11, 313-316.

¹³⁰ W. Tang, D. Q. Shi. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 162-166.

2. Principales voies d'accès au bicyclic [1,2,4]triazolo [1,5-*a*]pyrimidine

Les [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines peuvent être synthétisées selon trois voies de synthèse. Ces dernières seront présentées par la suite en détail dans les paragraphes suivants.

2.1. Synthèse des TPs à partir de 5-amino-1,2,4-triazoles et de 1,3-bisélectrophiles

L'approche synthétique des TPs est de plus en plus dominée par la condensation du 5-amino-1,2,4-triazole (AT) ou de ses dérivés avec divers synthons 1,3-bifonctionnels, formant ainsi le cycle pyrimidine.¹³¹

En 2010, Battaglia et *al.*¹³² ont fait appel à des conditions standards, qui utilisent des catalyseurs acides ou basiques et en chauffant à reflux dans l'acide acétique.

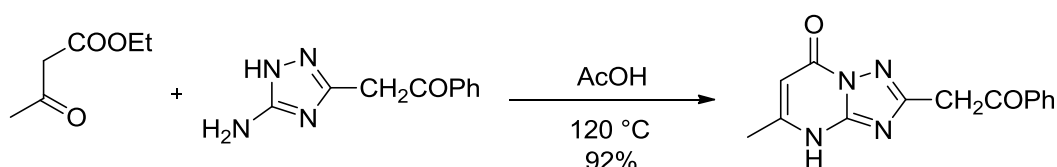


Schéma 78

Les nouvelles techniques permettent des améliorations remarquables en termes de temps de réaction, de pureté, de rendement et de régiosélectivité. Ceci est illustré par la synthèse des triazolopyrimidines assistée par micro-ondes¹³³ et par ultrasons.¹³⁴

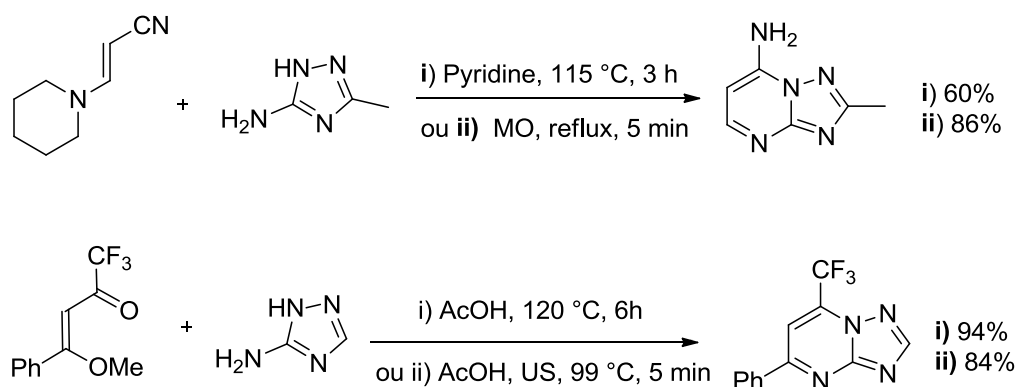


Schéma 79

¹³¹ F. Gunther. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, 128, 1-101.

¹³² U. Battaglia, C. J. Moody. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1938-1939.

¹³³ (a) A. M. Salaheldin, K. S. Khairou. *Z. Naturforsch. B.* **2013**, 68, 175-181; (b) W. Dong, X. Liu, J. Xu, Z. Li. *J. Chem. Res.* **2008**, 530-533.

¹³⁴ C. P. Frizzo, E. Scapin, M. R. B. Marzari, T. S. Munchen, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, L. Buriol, M. A. P. Martins. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, 21, 958-962.

En 2016, Martins et *al.*¹³⁵ ont développé la synthèse de 2-méthylthio triazolopyrimidine à partir d'une enaminone et du 3-amino-5-méthylthio-1*H*-1,2,4-triazole (Schéma 80).

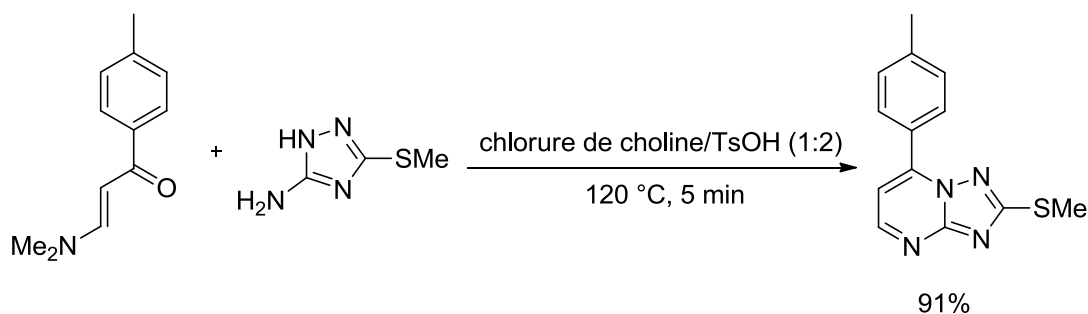


Schéma 80

Contrairement aux réactions catalytiques, les acétylènes activés (Schéma 81) réagissent facilement avec le dérivé 5-amino-1,2,4-triazole sans catalyseur à température ambiante en formant la triazolopyrimidine **I**.¹³⁶

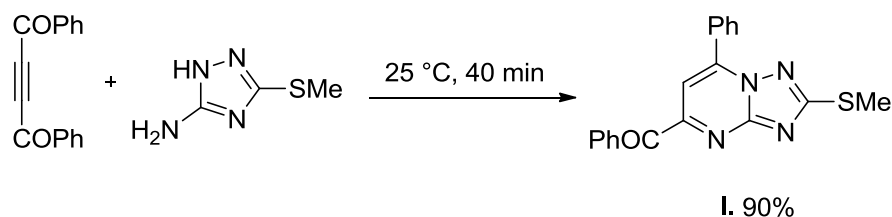


Schéma 81

L'équipe de Gamal-Edeen et *al.*¹³⁷ ont rapporté la synthèse du composé **I-c** à partir de l'énaminone **I-a** et du 5-amino-1,2,4-triazole (Schéma 82). La voie de synthèse comprend une addition de Michael du groupe amino exocyclique du 5-amino-1,2,4-triazole sur la double liaison activée de l'énamine pour donner l'intermédiaire non isolable **I-b**, suivie d'une élimination en tandem de la diméthylamine et de l'eau et d'une cyclisation.

¹³⁵ M. A. P. Martins, G. C. Paveglio, T. S. Munchen, A. R. Meyer, D. N. Moreira, L. V. Rodrigues, C. P. Frizzo, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, P. A. Melo, S. R. Krzyzania. *J. Mol. Liq.* **2016**, *223*, 934-938.

¹³⁶ T. A. Shah, Z. Ahmad, N. A. Mir, M. Muneer, N. P. Rath, M. Ahmad. *RSC. Adv.* **2015**, *5*, 107931-107937.

¹³⁷ A. M. Gamal-Edeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakhr. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 323-333.

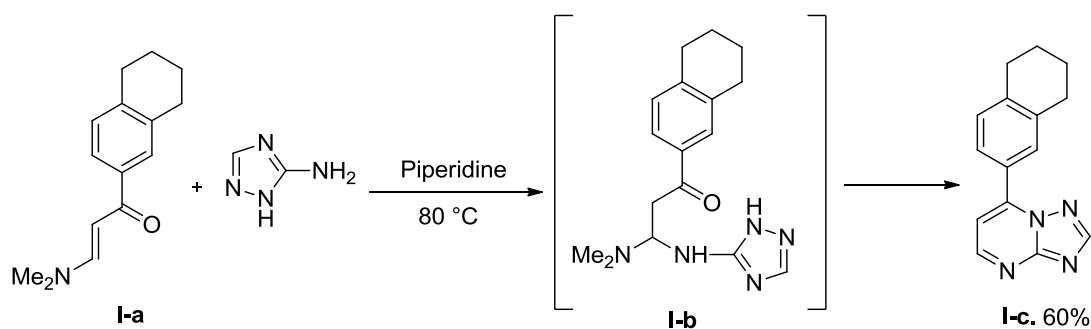


Schéma 82

2.1.1 Synthèse des TPs *via* des dihydrotriazolopyrimidines

L'une des approches actuellement les plus courantes pour les triazolopyrimidines est la réaction des chalcones avec des ATs à travers les dihydrotriazolopyrimidines. Ces intermédiaires sont déshydrogénés par utilisation des oxydants, ou par autoxydation. Dans le cas d'une autoxydation, des températures élevées et des temps de réaction longs sont utilisés, sans aboutir à des résultats satisfaisants.¹³⁸

Le schéma 83 présente un exemple de cette synthèse. La réaction du chalcone **I** et du dérivé 5-amino-1,2,4-triazole **II** conduit à la formation de la triazolopyrimidine **IV** *via* l'oxydation par NBS de l'intermédiaire **III**.¹³⁹

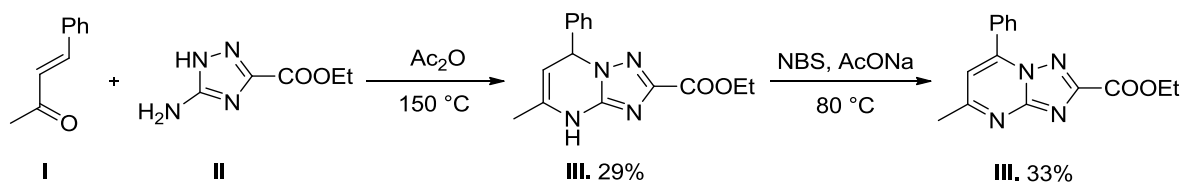


Schéma 83

Les esters de malonate de benzylidène et les malonitriles, semblables aux chalcones, réagissent avec les 5-amino-1,2,4-triazole selon des réactions de condensation/aromatisation en conduisant aux triazolopyrimidines (Schéma 84).¹⁴⁰

¹³⁸ X. He, S. E. Kassab, G. Heinzl, F. Xue. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1034-1037.

¹³⁹ S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis, G. Muratore, S. Sabatini, G. Manfroni, B. Mercorelli, V. Cecchetti, G. Palù, G. Cruciani, A. Loregian, L. Goracci, O. Tabarrini. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830-3842.

¹⁴⁰ H. M. E. Hassaneen, H. M. Hassaneen, S. F. M. Khiry, R. M. Pagni. *Z. Naturforsch. B.* **2008**, *63*, 217-222.

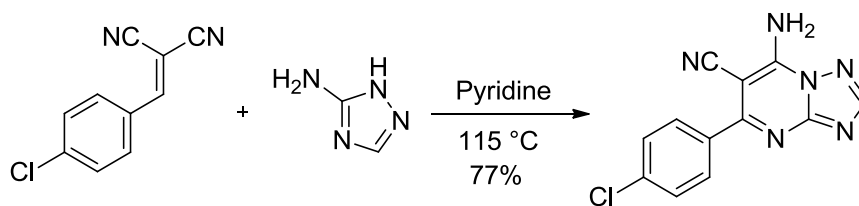


Schéma 84

La réaction des cétoénoléthers (tel que **I**) avec des dérivés du 5-amino-1,2,4-triazole forment généralement des triazolopyrimidines. Les électrophiles perfluorés ont la particularité de former des 7-hydroxy-4,7-dihydrotriazolopyrimidines (**II**), qui par déshydratation donne le composé **III**.¹⁴¹

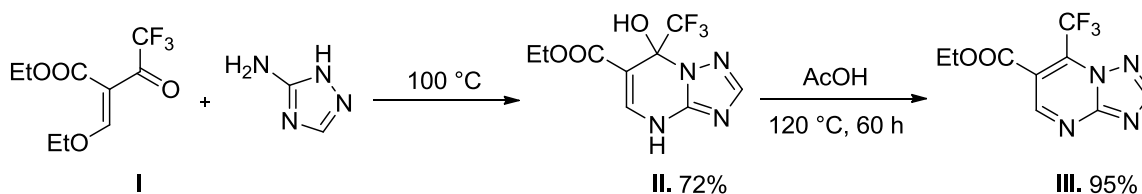


Schéma 85

2.1.2 Réactions multi-composants

Kolosov et *al.*¹⁴² ont développé une condensation à trois composants « la 1-(1-pipéridinylsulfonyl)acétone, un aldéhyde aromatique et de 3-amino-1,2,4-triazole » dans le DMF. Elle conduit à la formation des dérivés de 5-alkyl-6-(1-pipéridinylsulfonyl)-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

Les 1-(1-pipéridinylsulfonyl)acétone de départ ont été obtenues à partir de la 1-(méthylsulfonyl)pipéridine par métallisation séquentielle avec du *n*-butyllithium. C'est une réaction avec des aldéhydes aliphatiques suivie d'une oxydation des sulfoalcools obtenus.

¹⁴¹ M. V. Goryaeva, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, E. V. Sadchikova, E. N. Ulomskii. *Heterocycles* **2009**, 78, 435-447.

¹⁴² M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, O. G. Kulyk, V. D. Orlov. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, 51, 691-694.

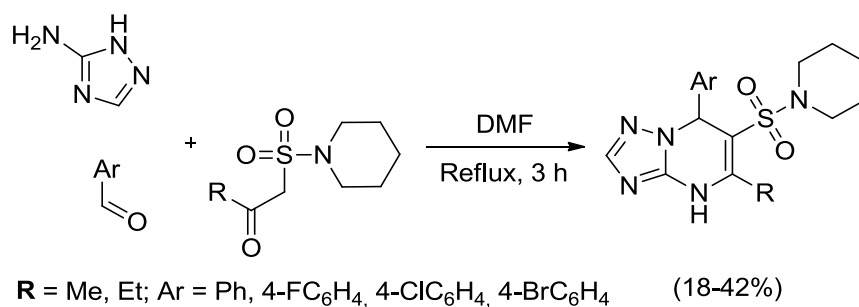


Schéma 86

2.2. Synthèse de cycles triazoles

2.2.1 Synthèse des TPs à partir de la 1,2-diaminopyrimidine

La cyclisation de la pyrimidine **I** (Schéma 87) avec des chlorures ou des esters d'acide conduit aux triazolopyrimidines **II** et **III**.¹⁴³ La réaction procède par une acylation suivie d'une cyclisation plus lente.

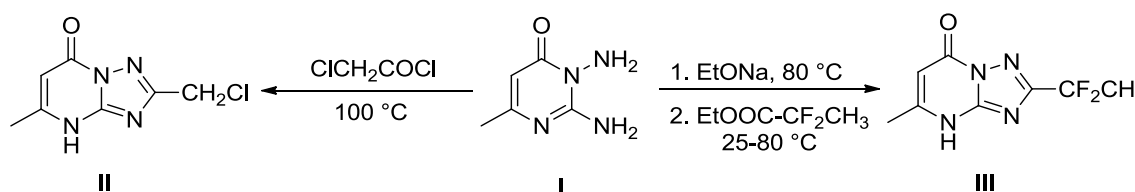


Schéma 87

2.2.2 Synthèse des TPs à partir des *N*-(pyrimid-2-yl)amidines

Une réaction de formation de la liaison *N-N* catalysée par I₂/KI a été décrite par l'équipe de Song et *al.*¹⁴⁴ Cette approche a permis la synthèse d'une série de 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines à partir de *N*-pyrimidylbenzamidine qui se cyclise pour donner le 2-phényltriazolopyrimidine (Schéma 88).

¹⁴³ J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, F. El Mazouni, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. A. Barturen, S. B. Ferrer, M. B. Jimenez-Diaz, F. J. Gamo, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540-5561.

¹⁴⁴ L. Song, X. Tian, Z. Lv, E. Li, J. Wu, Y. Liu, W. Yu, J. Chang. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7219-7225.

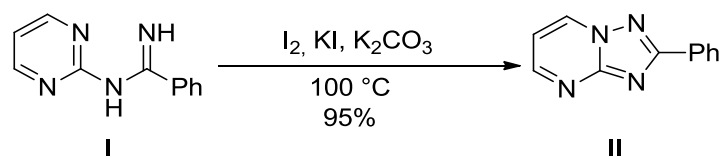


Schéma 88

2.2.3 Synthèse des TPs à partir des 2-hydrazinopyrimidines

L'équipe de Vas'kevich et *al.*¹⁴⁵ ont montré que les 1-(pyrimidin-2-yl)thiosemicarbazides **I** sont transformés en dérivés de 2-aminotriazolopyrimidine **III** par action de l'iodure de méthyle, en présence d'acétate de sodium, accompagnée d'un réarrangement de Dimroth.

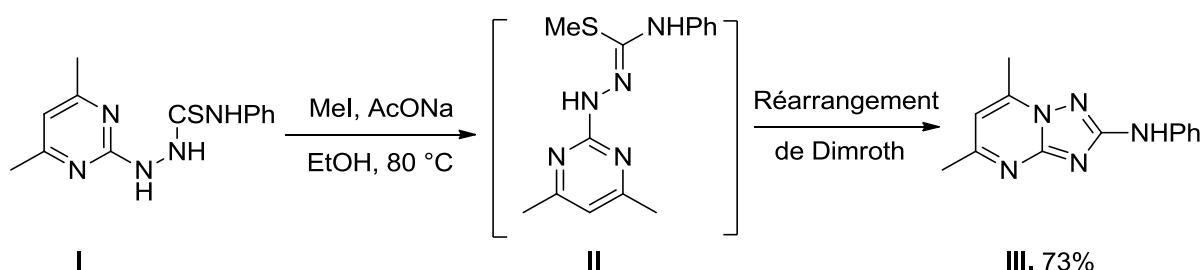


Schéma 89

2.3. Autres voies d'accès aux triazolopyrimidines

2.3.1 Transformation et clivage du cycle

En 2011, Ganebnykh et *al.*¹⁴⁶ ont étudié la transformation des [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4,5]tétrazines aux dérivés de triazolopyrimidines par l'action du malonitrile.

Ces réactions sont initiées par une attaque nucléophile sur l'atome d'azote du cycle. L'ouverture du cycle de la tétrazine suivie d'une recyclisation offre de nouvelles opportunités pour la construction des [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. Le mécanisme proposé pour la transformation de **I** en **II** et **III** suggère le déplacement du groupe cyano dans l'intermédiaire réactionnel par une seconde molécule de malonitrile, suivi d'une condensation dans le cycle pyrimidine (Schéma 90).

¹⁴⁵ R. I. Vas'kevich, P. V. Savitskii, Y. L. Zborovskii, V. I. Staninets, E. B. Rusanov, A. N. Chernega. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1403-1408.

¹⁴⁶ I. N. Ganebnykh, S. G. Tolshchina, R. I. Ishmetova, N. K. Ignatenko, P. A. Slepukhin, G. L. Rusinov, V. N. Charushin. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2309-2318.

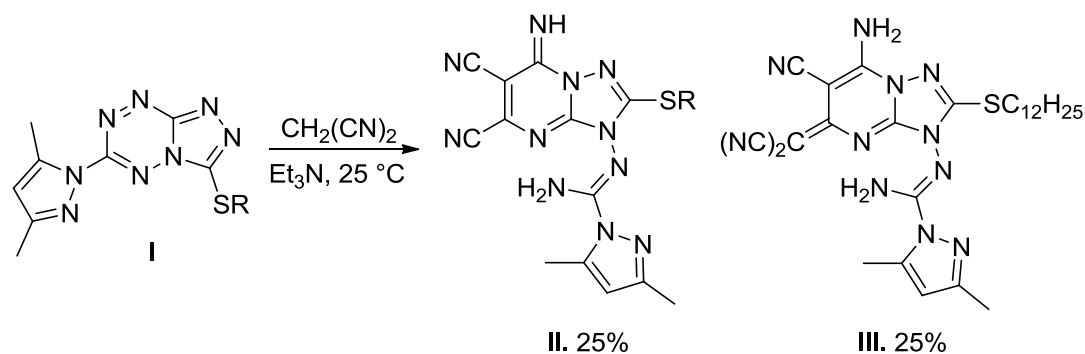


Schéma 90

3. Études des stratégies de fonctionnalisation

3.1. Alkylation sur les atomes d'azote du cycle triazole

D'autre part, des produits d'alkylation de *N*-3 ont été décrits dans la littérature. Sanchez et *al.*¹⁴⁷ ont rapporté une voie de synthèse des 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(3*H*)-ones. L'alkylation sélective du cycle triazole a été accomplie par réaction avec un halogénure de benzyle disubstitué par un chlore et en présence du carbonate de potassium sous irradiation micro-onde à 120 °C pour donner le 7-oxotriazolopyrimidine.

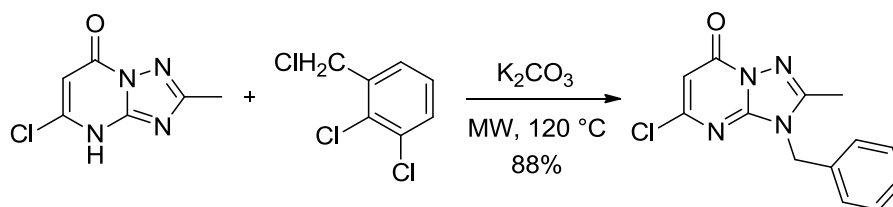


Schéma 91

3.2. Couplage carbone-carbone

3.2.1 Couplage de Suzuki -Miyaura

Cette réaction est un couplage croisé catalysé par le palladium dans laquelle des halogénures aromatiques et des acides organoboroniques se condensent pour créer une liaison C-C entre les cycles aromatiques. Par exemple, la réaction du 5-bromo ou du 6-bromo TP avec l'acide phénylboronique substitué (Schéma 92) donnent des dérivés de TP **I**¹⁴⁸ et **II**,¹⁴⁹

¹⁴⁷ R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke, H. Lin, J. McSurdy-Freed, R. Plant, K. Raha, C. M. Rominger, M. D. Schaber, M. D. Spengler, M. L. Moore, H. Yu, J. I. Luengo, R. Tedesco, R. A. Rivero. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3198-3202.

¹⁴⁸ (a) M. Gilandoust, K. B. Harsha, S. M. Kumar, K. S. Rakesh, N. K. Lokanath, K. Byrappa, K. S. Rangappa. *IUCrData.* **2016**, 1, 161944; (b) M. Gilandoust, K. B. Harsha, C. D. Mohan, A. R. Raquib, S.

respectivement. D'autres exemples incluent la substitution en position 5 du TP pour donner le composé **III**.¹⁵⁰

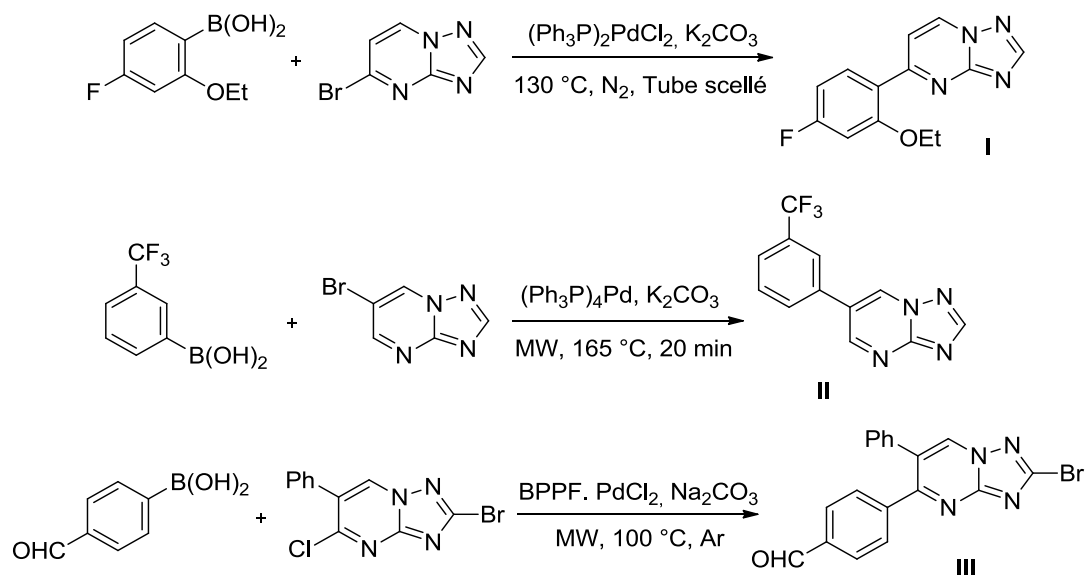


Schéma 92

3.2.2 Couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira est une réaction entre un aryl halogéné et un alcyne vrai, catalysée par un complexe à base du palladium (II) et en présence de CuI. Lors de ce couplage, il y a formation d'un alcyne disubstitué. Le groupe de Loubidi a utilisé ce type de couplage pour accéder à une série de dérivés de 7-alcynyl-substitué-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (Schéma 93).¹⁵¹

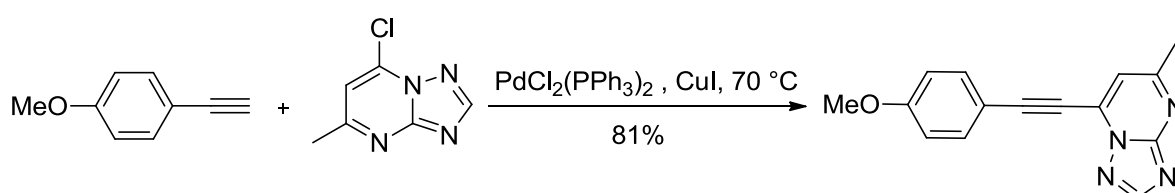


Schéma 93

Rangappa, V. Pandey, P. E. Lobie, Basappa, K. S. Rangappa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2314-2319.

¹⁴⁹ E. V. Verbitskiy, S. A. Baskakova, N. A. Rasputin, N. A. Gerasimova, P. G. Amineva, N. P. Evstigneevac, N. V. Zil'berberg, N. V. Kungurov, M. A. Kravchenko, S. N. Skornyakov, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. *Arkivoc* **2016**, 268-278.

¹⁵⁰ S. Holder, M. Vennemann, G. Beneke, A. Zulch, V. Gekeler, T. Beckers, A. Zimmermann, H. Joshi. World Pat. 2009, 021,992. **2009**, [CA, 150 (2009) 237631].

¹⁵¹ M. Loubidi, A. Moutardier, J. F. Campos, S. Berteina-Raboin. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1050-1054.

3.2.3 Couplage oxydatif

La réaction du couplage catalytique entre le thiophène **I** et le 2-(4-tolyl) triazolopyrimidine **II** a conduit à la formation du dérivé triazolopyrimidinique **III** substitué en position 7. Cette réaction a été effectuée en présence d'un catalyseur à base du nickel ou du cobalt, du carbonate d'argent et d'acide pivalique (Schéma 94).¹⁵²

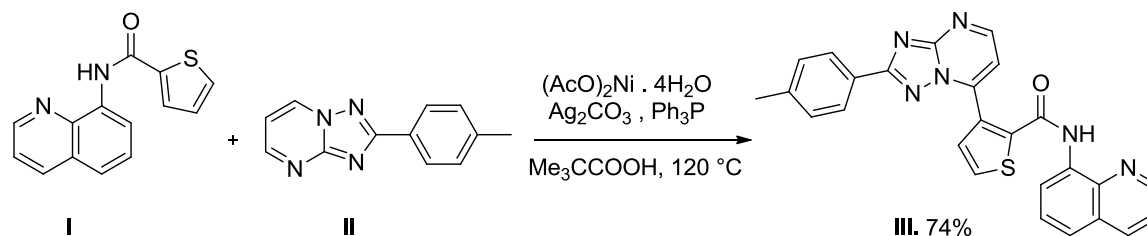


Schéma 94

3.3. Substitution nucléophile sur le cycle triazolopyrimidinique

3.3.1. Substitution d'un halogène

Les modifications structurales des triazolopyrimidines sont fréquemment basées sur les réactions de substitution nucléophile d'un halogène comme dans le cas de la formation des dérivés **I** et **II** (Schéma 95) à partir du chlorotriazolopyrimidine. De différentes amines (alkylamines, cycloamines et anilines) ont été introduites dans la structure de la [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, et ceci dans le but de synthétiser de nouvelle série d'inhibiteurs du LSD1 à base de la [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.¹⁵³

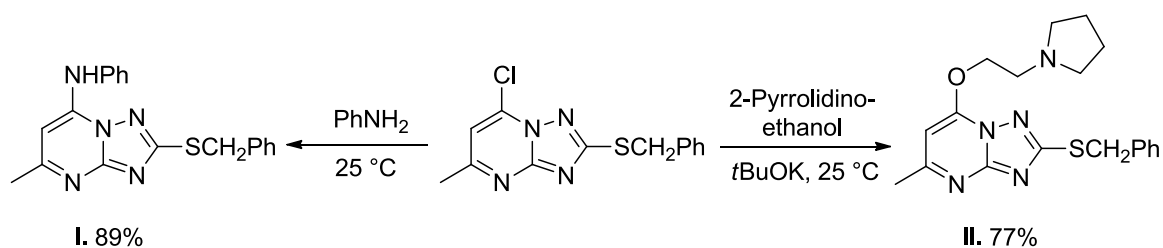


Schéma 95

¹⁵² Y. Cheng, Y. Wu, G. Tan, J. You. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55, 12275-12281.

¹⁵³ S. Wang, L. J. Zhao, Y. C. Zheng, D. D. Shen, E. F. Miao, X. P. Qiao, L. J. Zhao, Y. Liu, R. Huang, B. Yu, H. M. Liu. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 940-951.

3.3.2. Halogénéation des dérivés triazolopyrimidines

L'halogénéation des dérivés triazolopyrimidines en chlorotriazolopyrimidines **I** ou en bromotriazolopyrimidines **II**¹⁵⁴ est fréquemment l'étape clé de la synthèse des composés à base de la triazolopyrimidine.

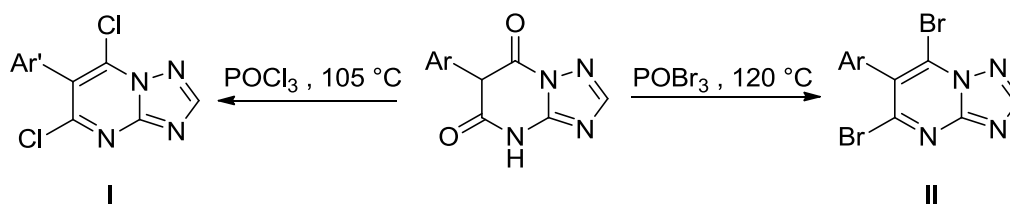


Schéma 96

¹⁵⁴ N. Zhang, S. Ayrakaloustian, T. Nguyen, J. Afragola, R. Hernandez, J. Lucas, J. Gibbons, C. Beyer. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 319-327.

Chapitre II.

Synthèse et fonctionnalisation des [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons la synthèse des [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines polyaryllées. Pour accéder à ces dérivés, nous synthétisons tout d'abord, la [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, puis nous utilisons par la suite la réaction de couplage croisé catalysé au palladium de type Suzuki-Miyaura et l'arylation directe C-H de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine en position 6.

En dernier lieu, nous présenterons un enchaînement de fonctionnalisation des noyaux triazolopyrimidines par couplage organométallique, par des réactions de substitution nucléophile aromatique et par des réactions de couplage croisé.

II. Synthèse des dérivés 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines substitués en C-7

1. Préparation de la [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine

Les [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines ont été synthétisées à partir du noyau 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine substitué en C-7, tandis que le système triazolopyrimidine a été obtenu à partir du 3-amino-1,2,4 triazole disponible dans le commerce (Schéma 97).

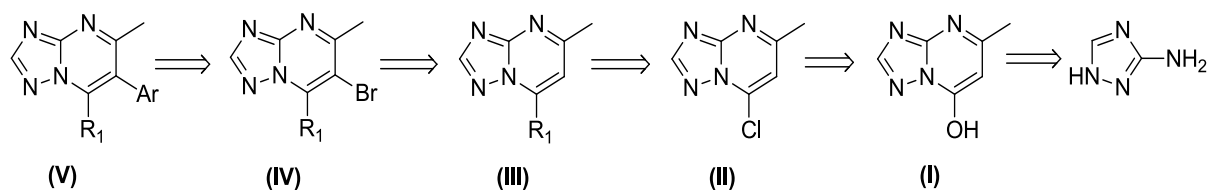


Schéma 97

1.1. Préparation du 5-méthyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol

Les réactions de condensation représentent la méthode la plus largement utilisée pour préparer le squelette [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidinique,¹⁵⁵ cependant, pour accéder à ces squelettes, nous avons suivi la procédure décrite dans la littérature par E. Jameel et *al.*¹⁵⁶ qui consiste à faire condenser le 3-amino-1,2,4 triazole **38** et l'acétoacétate d'éthyle **39** dans

¹⁵⁵ (a) M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov, S. A. Vlasenko, I. V. Omelchenko, S. V. Shishkina, V. D. Orlov. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1207-1210; (b) D. A. Pyatakov, A. V. Astakhov, A. N. Sokolov, A. N. Fakhruddinov, A. N. Fitch, V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, V. M. Chernyshev. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 748-754; (c) S. Massari, J. Desantis, G. Nannetti, S. Sabatini, S. Tortorella, L. Goracci, V. Cecchetti, A. Loregian, O. Tabarrini. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7944-7955.

¹⁵⁶ E. Jameel, P. Meena, M. Maqbool, J. Kumar, W. Ahmed, S. Mumtazuddin, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 36-51.

l'acide acétique à 110 °C, afin de conduire à la formation du 5-méthyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol **40** avec un rendement de 88%.

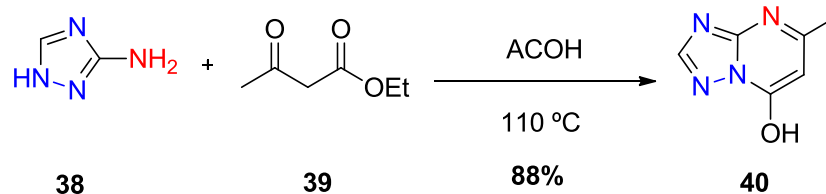
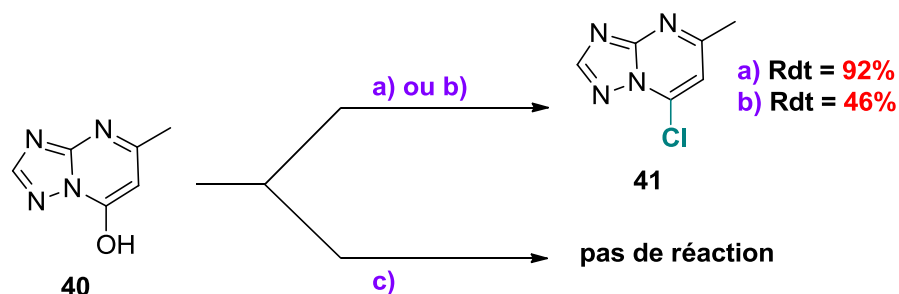


Schéma 98

1.2. Préparation de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

La réaction du 5-méthyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol **40** avec un excès de POCl₃, en présence de la diméthylaniline (DMA) à 125 °C, conduit à la formation du composé attendu le 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine **41** avec un rendement de 92% (Schéma 99). Cependant, lors de l'utilisation de la triéthylamine comme base, dans le 1,4-dioxane, le produit attendu **41** a été obtenu avec un rendement de 46% seulement (Schéma 99). Le chlorure de thionyle a été aussi testé comme agent de chloration, malheureusement la réaction s'est soldée par un échec (Schéma 99).



- a) DMA, POCl₃, 125 °C
 b) Et₃N, POCl₃, 1,4-dioxane, 100 °C
 c) SOCl₂, toluène, 110 °C

Schéma 99

1.3. Amination de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

Après avoir synthétisé le dérivé **41**, nous avons envisagé l'introduction d'une fonction amine par substitution nucléophile aromatique. Cette dernière a été réalisée avec de la morpholine dans le 1,4-dioxane et en présence du carbonate de potassium. Le composé attendu **42** a été obtenu avec un excellent rendement (100%) (Schéma 100).

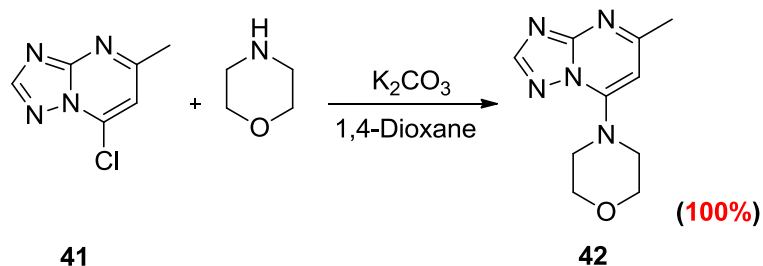


Schéma 100

1.4. Bromation de 4-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)morpholine

L'halogénéation de l'amino-triazolopyrimidine **42** a été réalisée par traitement avec du *N*-bromosuccinimide (NBS) dans l'acétonitrile, à température ambiante pendant 4 heures. La bromo-triazolopyrimidine **43** a été obtenue avec un rendement de 99% (Schéma 101).

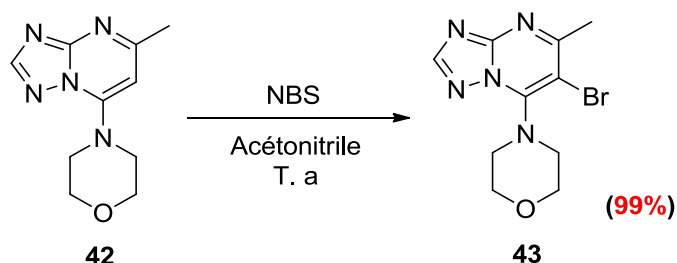


Schéma 101

L'analyse par RMN ^1H a révélé la disparition du singulet qui apparaît à 6,16 ppm correspondant au proton $\text{C}_6\text{-H}$ du composé **42**. Ce qui a permis de confirmer la structure du dérivé triazolopyrimidine **43**.

1.5. Essai d'amination de la bromo-triazolopyrimidine

Nous avons utilisé les mêmes conditions opératoires que celles décrites pour le composé **42** (morpholine, 1,4-dioxane, carbonate de potassium). Malgré un chauffage à reflux pendant dix-huit heures, la réaction n'a pas eu lieu.

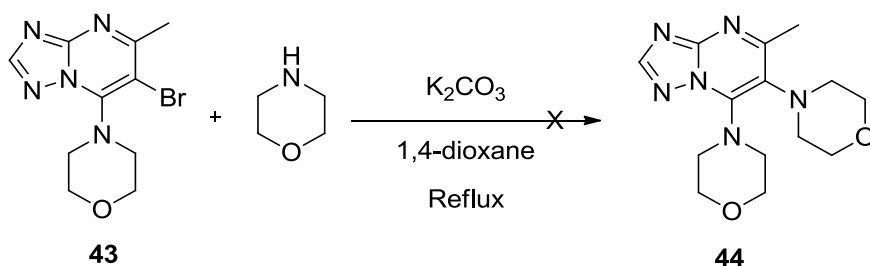


Schéma 102

III. Synthèse des dérivés triazolopyrimidines potentiellement activés à partir de la 5-méthyl [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)morpholine

Après avoir synthétisé le bromotriazolopyrimidine **43**, nous avons envisagé d'étudier sa réactivité afin de pouvoir fonctionnaliser la position 6 de son squelette cyclique.

1. Couplage de Suzuki-Miyaura en position 6

Nous avons utilisé des conditions de couplage qui ont été mises au point en 2015 au Laboratoire de Química Farmacèutica de la Faculté de Pharmacie, Université de Barcelone, Barcelone, ⁹⁸ (Schéma 103). L'arylation de la 6-bromotriazolopyrimidine **43** a conduit aux dérivés diaryles **45** et **46** avec des rendements respectifs de 16% et 12% (Schéma 103).

En appliquant les conditions de Suzuki-Miyaura, la synthèse de 4-(5-méthyl-6-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)morpholine **45** a été réalisée avec un rendement de 16%. En outre, le couplage entre le composé **43** et l'acide (4-(trifluorométhyl)phényl)boronique a permis d'obtenir la 4-(5-méthyl-6-(4-(trifluorométhyl)phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)morpholine **46** attendu avec un rendement de 12% (Schéma 103).

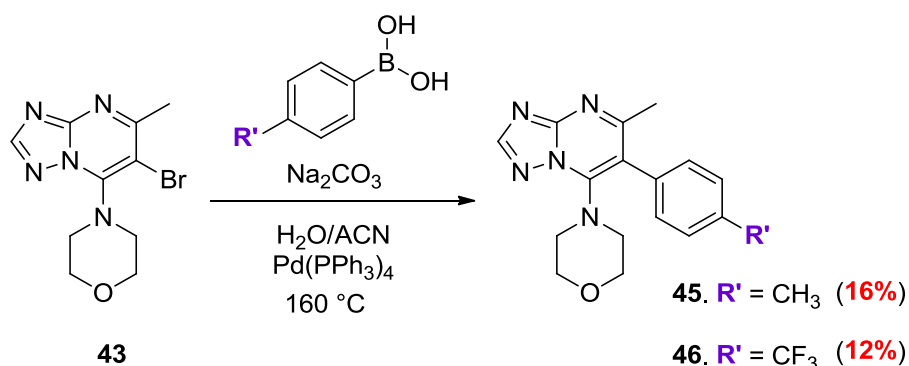


Schéma 103

Les résultats obtenus montrent que les rendements sont faibles, lors de l'utilisation des acides phényl-boroniques *para*-substitués, par un groupe riche en électrons (CH₃) ou par un groupe pauvre en électrons (CF₃).

2. Élaboration d'une nouvelle voie d'accès aux triazolo[1,5-*a*]pyrimidines aminées en C-6

Notre objectif est de chercher une nouvelle méthode d'accès aux triazolo[1,5-*a*]pyrimidines aminées en position 6. Pour cela, nous avons adopté la procédure élaborée au laboratoire de Barcelone.¹⁰³

2.1. Essai de synthèse de la 6-aminotriazolopyrimidine

Nous avons voulu valider la méthode pour des amines aromatiques. Lors de cet essai de synthèse, nous avons pris comme amine la *para*-aminoacétophénone. Les conditions expérimentales sont indiquées sur le schéma ci-dessous.

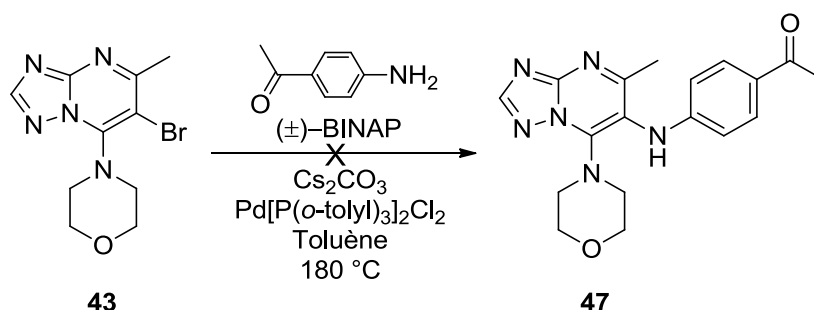


Schéma 104

Malheureusement, la réaction n'a pas conduit au produit attendu.

Nous avons également tenté la réaction de couplage avec le 4-bromoaniline (Schéma 105). Cette tentative s'est soldée par un échec. Seul le produit de départ a été récupéré 43.

Aucun de ces essais ne nous a permis d'obtenir le produit substitué en position 6 du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

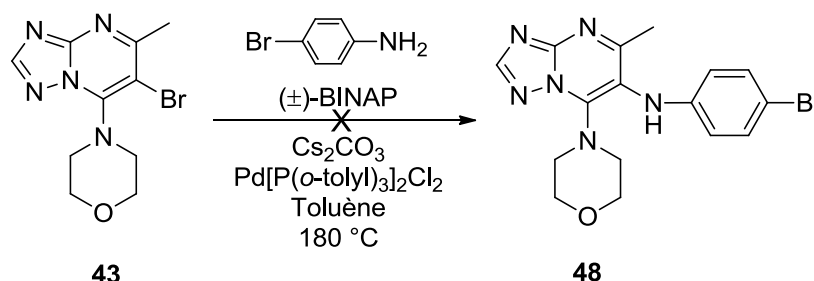


Schéma 105

IV. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine

1. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura

Vue les faibles rendements obtenus des composés 6-bromotriazolopyrimidines, nous avons envisagé de tester la réactivité des dérivés 7-chlorotriazolopyrimidines vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons utilisé les conditions expérimentales indiquées sur le schéma 106.

L'optimisation de la réaction de couplage croisé de Suzuki avec la triazolopyrimidine squelette **41** a été réalisée en utilisant différents acides boroniques.

De manière satisfaisante, les conditions optimisées s'avèrent efficaces. Pour l'acide phényl-boronique *para*-substitué, par un méthyle (CH₃) ou un CF₃. Les 7-(aryl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines ont été obtenues avec d'excellent rendement (Tableau 6).

Il est à noter que la réaction du couplage a été totale lors de l'utilisation de l'acide *o*-méthylphényl-boronique. Le composé **51** a été isolé avec un rendement de 100% (Tableau 6 ; Entrée 3).

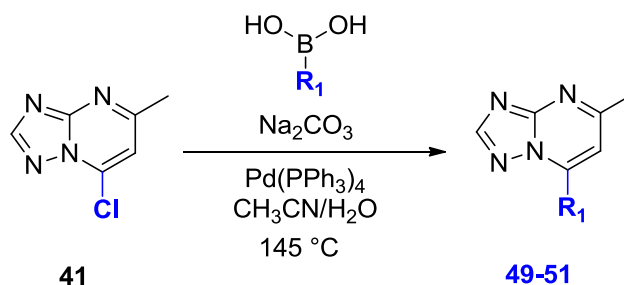
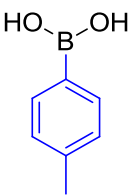
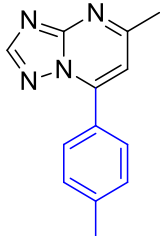
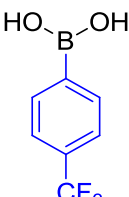
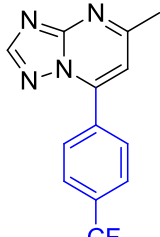
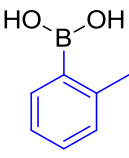
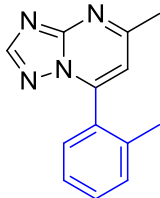


Schéma 106

Tableau 6 : Produits de couplage de Suzuki-Miyaura avec des dérivés d'acide phénylboronique

Entrée	R ₁ -B(OH) ₂	Temps (h)	Produit	Rdt [%]	
1		15		49	95
2		18		50	91
3		63		51	100

Suite à ces résultats, nous avons donc décidé d'enrichir la chimiodiversité de ces composés à structure de base le squelette hétérocyclique triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

2. Réactivité de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine vis-à-vis du *N*-arylation

Après avoir réussi la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41**, nous avons pensé à introduire d'autres groupements aromatiques en utilisant la réaction d'amination catalysée au palladium et en travaillant dans les conditions précédemment décrites.¹⁰³

Comme nous avons constaté auparavant que la réactivité du bicyclic change d'une position à l'autre. L'halogénure en position 7 est plus réactif que celui en position 6. Nous avons donc, envisagé d'utiliser le dérivé halogéné en position 7 (**41**) pour la suite de synthèse.

Nous avons pu obtenir les produits bicycliques substitués **52** et **53** à partir de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** et des amines aromatiques *para*-substituées le 4-bromoaniline et le 4-méthoxyaniline.

L'amination a été testée dans des conditions de couplage croisé en utilisant comme catalyseur le PdCl₂[P(*o*-tolyl)₃]₂, le BINAP comme ligand et le carbonate de césium comme base. La réaction est effectuée à 140 °C (Schéma 107). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

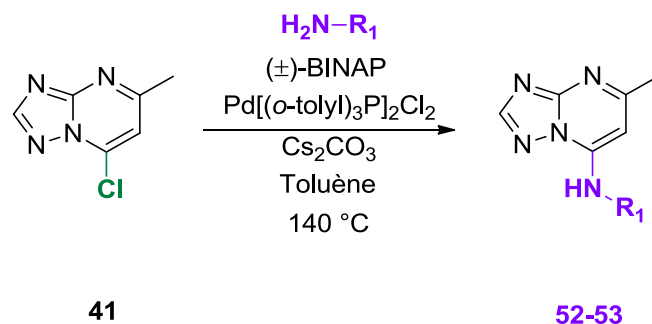
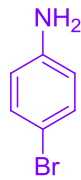
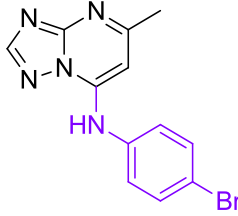
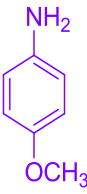
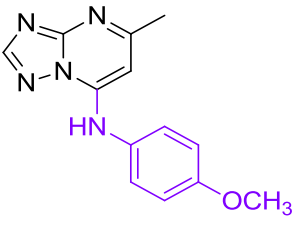


Schéma 107

Tableau 7 : Produits de N-arylation avec des amines aromatiques substitués

Entrée	H ₂ N-R ₁	Temps (h)	Produit	Rdt ^(a) [%]
1		48		20
2		52		86

(a) Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

Le résultat de cette réaction s'avère intéressant, le rendement atteint 86%. Quant à la voie de synthèse des dérivés 6-aminotriazolopyrimidines, aucun produit souhaité n'a été obtenu.

3. Arylation du carbone 6 de la triazolopyrimidine

L'arylation du carbone 6 est envisageable en deux étapes : une halogénéation suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura.

3.1. Optimisation des conditions d'halogénéation en position 6 de la triazolopyrimidine

3.1.1 Essai de bromation en position 6

L'étape de bromation du dérivé **49** en position 6 est tentée par ajout du *N*-bromosuccinimide à une suspension du bicyclic **49** à température ambiante et en présence de carbonate de sodium (Schéma 108).

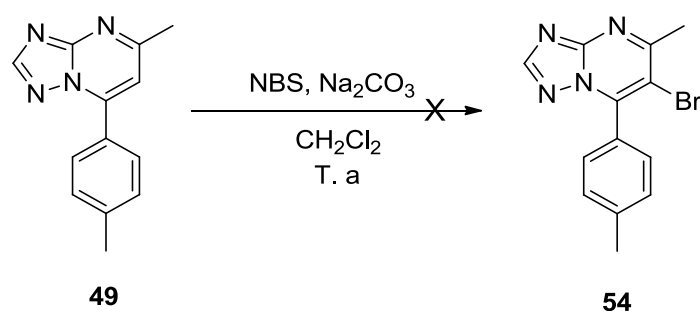


Schéma 108

La tentative de bromation n'a malheureusement pas donné le composé attendu. Lors de cet essai, seul produit initial **49** a été récupéré.

Dans un second temps, nous avons employé la procédure d'irradiation par une source de lumière, en utilisant le AIBN comme catalyseur, 1,1 équivalent de *N*-bromosuccinimide et le dichlorométhane comme solvant. Le composé **55** n'a pas aussi été formé même après 5 jours sous irradiations $h\nu$ (Schéma 109).

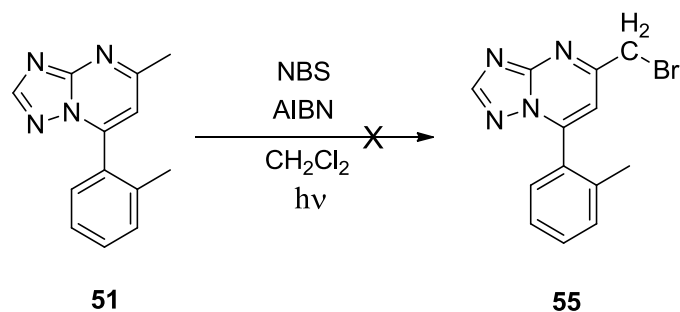


Schéma 109

En conséquence à ces résultats, nous avons ensuite testé les conditions proposées, en 2006, par Bahnous et ses collaborateurs pour la polybromination des imidazoles.¹⁵⁷ Par cette méthode, nous avons pu accéder à la 6-bromo-7-(*p*-tolyl)-5-(tribromométhyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **56** et 2,6-dibromo-7-(*p*-tolyl)-5-(tribromométhyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **57** avec un rendement de 7% pour chacun de ces produits (Schéma 110).

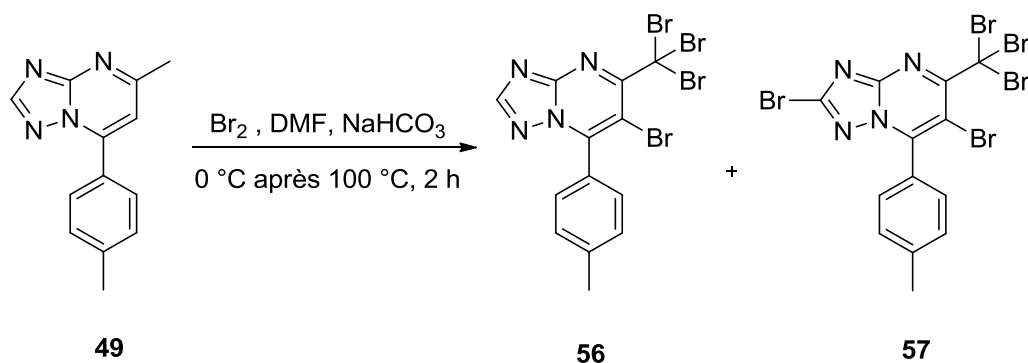


Schéma 110

3.1.2 Essai d'iodation en position 6

Suite à l'échec de bromation des composés triazolopyrimidiniques, nous avons envisagé de synthétiser leurs analogues iodés afin de tester leur réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura en position 6.

L'halogénéation de triazolopyrimidine a été testée par traitement avec du *N*-iodosuccinimide (NIS) dans l'acétonitrile et avec une quantité catalytique de I₂ à température ambiante. Dans ces conditions, l'iodation en C-6 de la triazolopyrimidine n'a pas eu lieu (Schéma 111).

¹⁵⁷ M. Bahnous, C. Mouats, Y. Fort, P. C. Gros. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1949-1951.

Il en est de même pour la réaction d'iodation du C-6 des dérivés triazolopyrimidines **49** et **51** par le monochlorure d'iode. Elle n'a malheureusement pas abouti au produit attendu (Schéma 111).

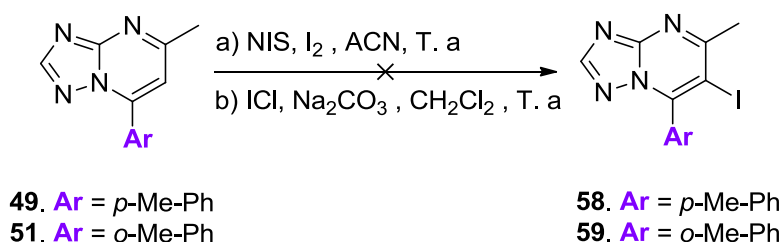


Schéma 111

3.2. Essai d'arylation C-H directe

Les conditions opératoires de cette réaction se sont inspirées de celles par Grosse et ses collaborateurs en 2012.¹⁵⁸ La réaction de 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine substitué en position C-7 par l'orthotolyle comme produit de départ avec le 1-bromo-4-nitrobenzène, comme partenaire de couplage, a été tentée en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur et K₂CO₃ comme base, le toluène comme solvant et en chauffant à 180 °C. Cet essai n'a malheureusement pas abouti au produit de couplage attendu (Schéma 112).

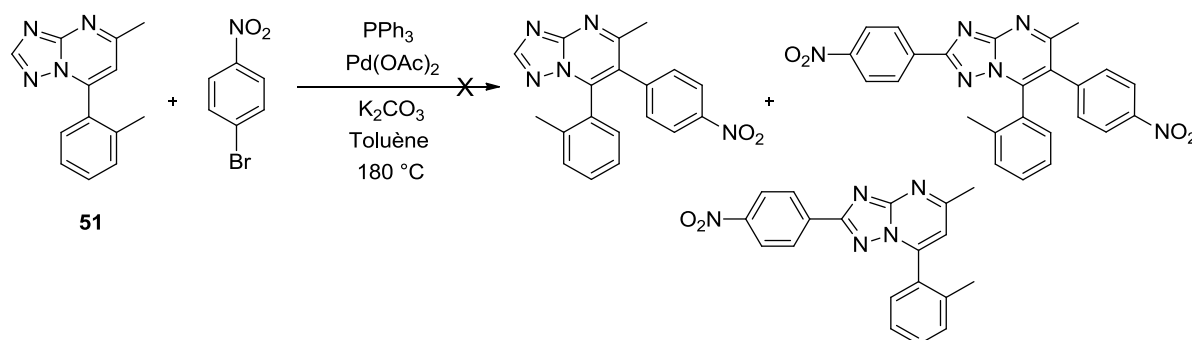


Schéma 112

4. Essais de synthèse des éthers diaryliques à partir de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine

Pour atteindre nos objectifs, nous avons également essayé *O*-arylation, pour synthétiser la 7-phénoxy-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine à partir du phénol et du bromure d'aryle correspondant, par une réaction de couplage croisé (Schéma 113, voie a).

¹⁵⁸ S. Grosse, C. Pillard, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, S. Bourg, P. Bernard, G. Guillaumet. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943-14947.

Nous avons également testé d'autres conditions opératoires mises au point, au sein du laboratoire de Barcelone,¹⁵⁹ qui consistent à utiliser de nouveaux ligands tels que ACHN (1,1'-azobis(cyclohexane carbonitrile)) et le CuBr comme catalyseur (Schéma 113, voie b).

Malheureusement ces deux essais se sont soldés par un échec. Le produit souhaité n'a pu être formé.

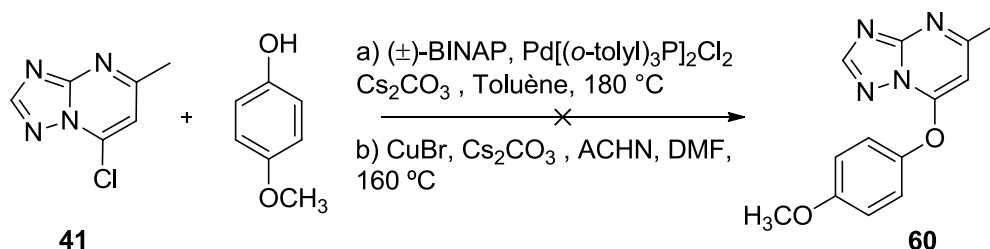


Schéma 113

5. Fonctionnalisation de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine par lithiation

5.1 Métallation par échange halogène/lithium

Ce sont Gilman¹⁶⁰ et Wittig¹⁶¹ qui, à la fin des années 1930, ont découvert la réaction de métallation par échange halogène/lithium en observant qu'à basse température le dérivé halogéné ne subissait pas l'attaque nucléophile de l'organolithien sur le cycle mais conduisait au dérivé lithié correspondant par une réaction d'échange halogène-métal.

Il s'agit d'une réaction de métallation que nous avons envisagée pour introduire d'autres fonctions supplémentaires sur la triazolopyrimidine en C-7, impliquant une réaction d'échange chlore/lithium qui favorise l'attaque nucléophile du noyau triazolopyrimidinique sur l'électrophile aldéhyde.

Comme le montrent les résultats présentés par le schéma 114, la synthèse de (5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)(pyridin-2-yl)méthanol **61** a été réalisée avec un rendement de 85%. Par contre, la condensation de 4-nitrobenzaldéhyde sur la triazolopyrimidine préalablement lithié n'a pas permis d'obtenir le composé attendu **62**.

¹⁵⁹ L. Navarro, M. D. Pujol. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1812-1816.

¹⁶⁰ H. Gilman, A. Jacoby. *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 108-119.

¹⁶¹ G. Wittig, U. Pockels, H. Droge. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903-1912.

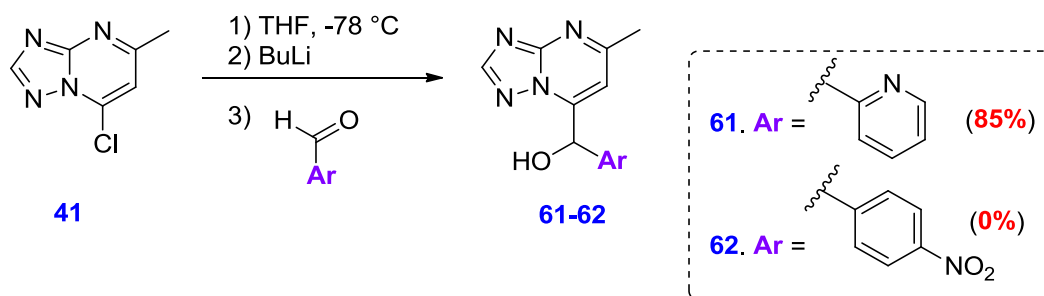


Schéma 114

5.2 Synthèse de benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)méthanol

La condensation de 3,4-méthylendioxy-benzaldéhyde sur la triazolopyrimidine préalablement lithié n'a pas permis d'obtenir le composé attendu **63**. Seul, le dérivé **63'** a été isolé avec un rendement de 18% résultant de l'attaque nucléophile de l'anion butyle sur le C-7 du noyau aromatique (Schémas 115).

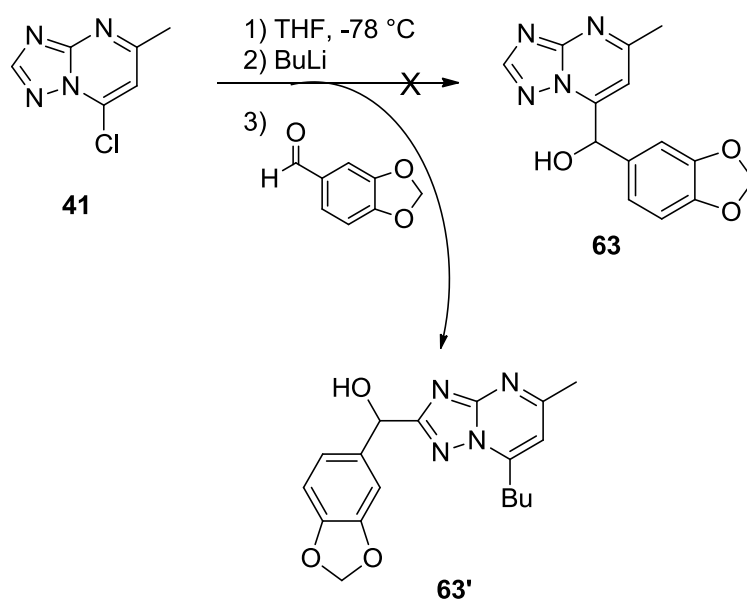


Schéma 115

5.3 Synthèse de 7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

De la même façon, nous avons essayé de synthétiser 7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine en utilisant la réaction d'échange chlore/lithium. D'une part, l'électrophile *p*-fluorobenzaldéhyde est additionné, en solution dans du THF, sur le substrat préalablement lithié par la *n*-BuLi (voie A).

Un second essai a été tenté dans le but d'introduire le 1-(thiophèn-2-yl)éthanol sur le noyau triazolopyrimidine lithié (voie B). L'étape de condensation est réalisée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Malgré cela, la spectroscopie RMN ^1H a montré que le produit souhaité n'a pas été obtenu, mais plutôt un composé résultant de l'attaque nucléophile de l'anion butyle sur le noyau aromatique en position 7 du composé **64** (Schémas 116).

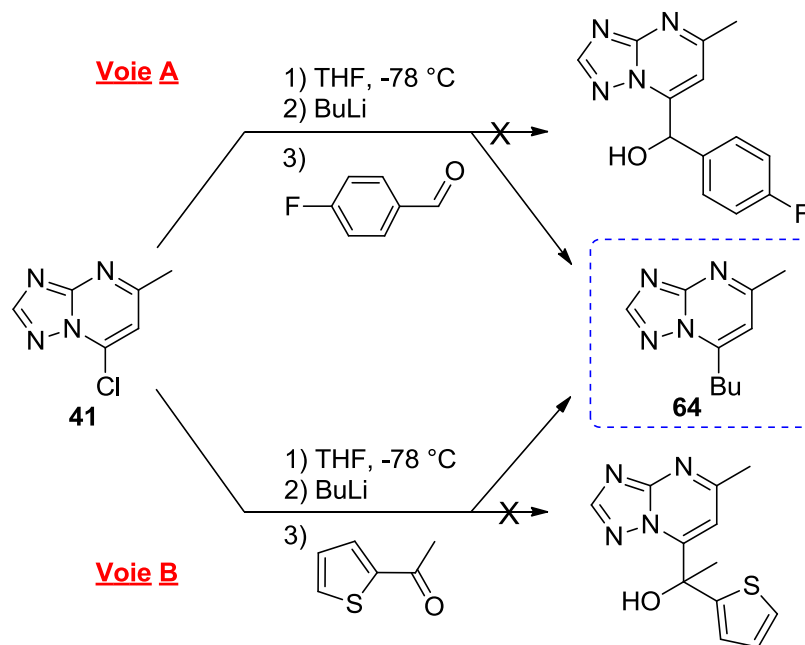


Schéma 116

V. Réactivité de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol (**40**)

1. *O*-arylation du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de type addition-élimination

Plusieurs études ont décrit l'*O*-arylation des phénols avec des halogénures d'aryles en absence des métaux de transition.¹⁶²

De ce fait, nous avons envisagé la formation de la liaison C–O entre la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol **40** et un halogénure d'aryle par substitution nucléophile aromatique, sans utilisation de métal de transition.

La synthèse est initiée par une réaction acide-base entre NaH (hydrure de sodium) et l'hydroxyle aromatique **40**. L'anion formé stabilisé par résonance réagit selon une réaction de

¹⁶² (a) N. Xia, M. Taillefer. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6037-6039; (b) A. B. Naidu, E. A. Jaseer, G. Sekar. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3675-3679; (c) R. Zhang, J. Liu, S. Wang, J. Niu, C. Xia, W. Sun. *ChemCatChem.* **2011**, *3*, 146-149.

substitution nucléophile aromatique avec le chlorhydrate de la 4-bromopyridine en générant le dérivé **67** avec un rendement de 27% (Schéma 117).

Par contre, dans le cas du 1-bromo-4-nitrobenzène ou de la 3-bromopyridine, la formation de liaisons C-O entre l'anion phénolate préformé et ces dérivés halogénés n'a pas eu lieu.

Cette voie montre que les 4-bromopyridines sont favorisés pour une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) par rapport aux 3-bromopyridines. En conséquence, les substitutions nucléophiles aromatiques se feront plutôt en position 2, 4 et 6 du noyau pyridine. Ce qui explique les résultats de la voie b.

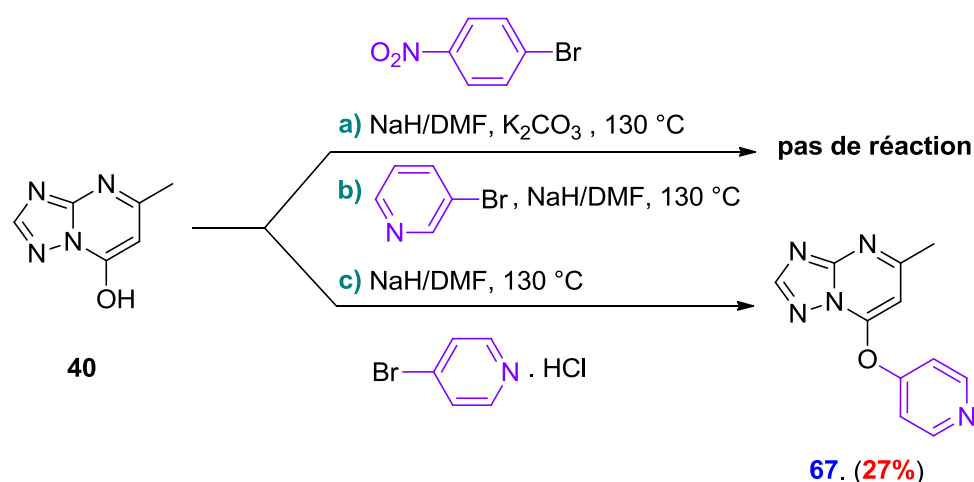


Schéma 117

2. O-arylation du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol avec des métaux de transition

Dans le cas d'O-arylation de 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol **40**, nous nous sommes inspirés des conditions décrites par le laboratoire de Barcelone.¹⁵⁹ Cette procédure a donné des résultats satisfaisants, comme indiqué sur le schéma 118. Le composé **65** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 64%. Nous n'avons, par conséquent, étudié aucune procédure d'optimisation.

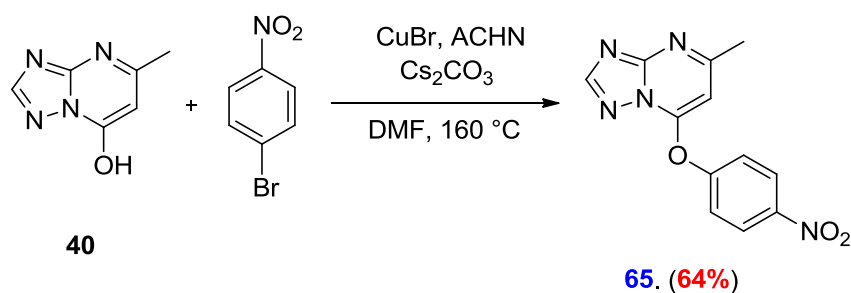


Schéma 118

Les conditions opératoires d'*O*-arylation utilisées précédemment pour la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (Schéma 113) se sont révélées inadaptées pour la synthèse des éthers diaryliques. Cependant, en faisant appel à d'autres conditions en utilisant le CuBr, l'ACHN et le Cs₂CO₃ et en chauffant à 160 °C, nous avons pu réussir la synthèse de 7-phénoxy-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **65**.

3. Synthèse de la 7-phénoxy-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine

3.1. Synthèse des intermédiaires du triflate

Dans un premier temps, nous avons testé les conditions proposées, par Nagatsugi et ses collaborateurs pour la synthèse des dérivés *O*-tosylates.¹⁶³ La réaction de substitution nucléophile du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (TsCl) sur le groupement OH du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **40** dans le dichlorométhane n'a malheureusement pas eu lieu (Schéma 119).

Dans un second temps, nous avons utilisé la procédure qui a été mise au point au laboratoire du Barcelone, en prenant la triéthylamine comme base et le dichlorométhane comme solvant. Il est à noter que cette réaction a conduit avec succès à la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl-4-méthylbenzenesulfonate **68**, avec un bon rendement (91%) (Schéma 119).

Le composé **68** n'est pas assez stable, il est conservé à basse température voisine de -18 °C sous atmosphère argon, avant de l'engager dans d'autre réaction.

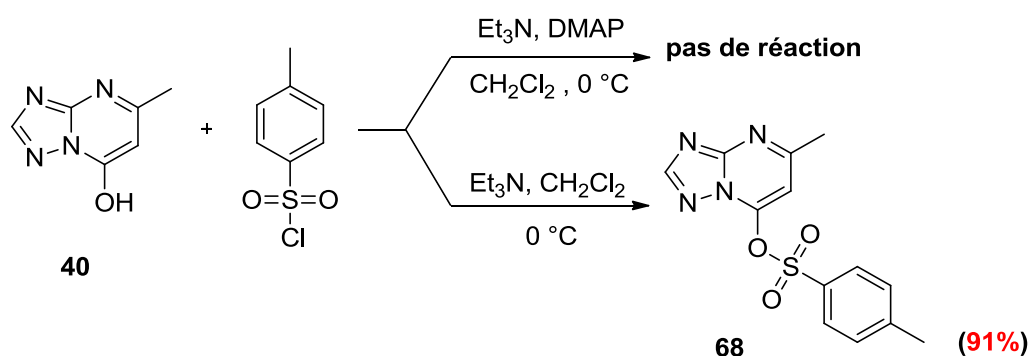


Schéma 119

3.2. Synthèse *via cross-coupling*

3.2.1 Accès aux éthers diarylés à partir de 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl-4-méthylbenzenesulfonate

¹⁶³ F. Nagatsugi, K. Uemura, S. Nakashima, M. Maeda, S. Sasaki. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3035-3044.

L'O-arylation du composé **68** a été envisagée selon les conditions de couplage croisé. Dans ce cas, la réaction est réalisée entre des dérivés phénoliques et le composé tosylé **68**, en présence du catalyseur Pd[(*o*-tolyl)P₃]₂Cl₂, du BINAP comme ligand, du carbonate de césium comme base et en chauffant le mélange réactionnel à 160 °C pendant 48 heures. La 7-(4-méthoxyphénoxy)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **60** a été obtenue avec un excellent rendement (100%) (Schéma 120).

Par ailleurs, une autre voie de synthèse a été effectuée en travaillant dans les mêmes conditions de couplage croisé, mais cette fois-ci sous irradiations micro-ondes, à 100 °C pendant 30 min. Dans ces conditions de réaction, la 5-méthyl-7-(4-nitrophénoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **65** a été formée avec un bon rendement (85%) (Schéma 120).

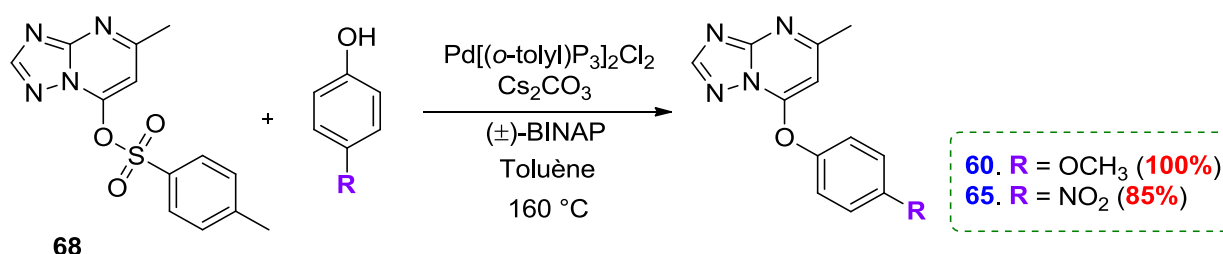


Schéma 120

Tableau 8 : Résultats d'O-arylation de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl 4-méthylbenzènesulfonate avec des dérivés phénoliques

Entrée	R	Produit	Rdt [%]
1	OCH ₃		60 100 ^a
2	NO ₂		65 85 ^b

a : Tube scellé, b : Micro-ondes

D'une manière enrichissante, les conditions de couplage croisé s'avèrent efficaces pour la réaction de couplage entre la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl-4-méthylbenzènesulfonate et les dérivés phénoliques *para*-substitués par des groupes fonctionnels. Les groupes donneurs (OCH₃) ou accepteurs d'électrons (NO₂) ont conduit à la 7-phénoxy-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (Tableau 8).

Grâce à cette réaction, il serait possible d'obtenir des éthers diaryliques en position 7 de la triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

Ces conditions de couplage seront utilisées par la suite pour le substrat chloro-triazolopyrimidine.

3.2.2 Accès aux éthers diarylés à partir de 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine

La synthèse des éthers diarylés a été effectuée par réaction de couplage croisé sous irradiation micro-onde, entre un dérivé phénolique et le dérivé chloré **41**. Les produits attendus ont été isolés avec de bons rendements (Schéma 121).

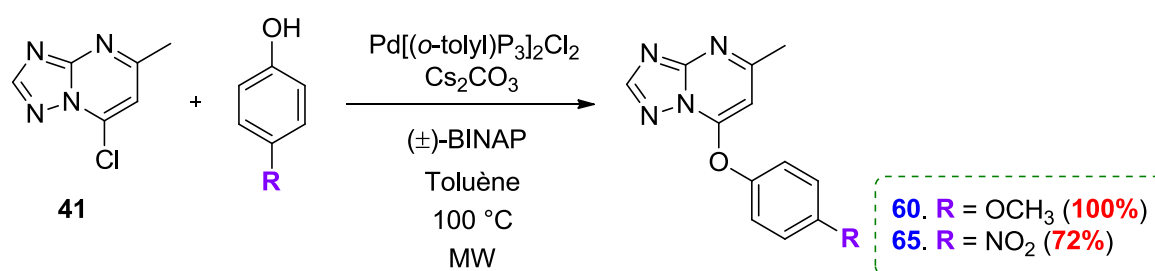


Schéma 121

La différence de rendement observée est probablement due au groupe nitro qui diminue la nucléophilie de l'hydroxyle par résonance et par conséquent, on s'attendrait donc à un rendement de 72%. Par contre, le groupe méthoxy augmente la nucléophilie de l'hydroxyle par effet mésomère (Schéma 121).

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'objectif que nous avons fixé a été atteint. Nous avons développé une voie d'accès efficace aux triazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituées par des noyaux aromatiques sur le C-7 du 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, par différents méthodes de synthèse, afin de le fonctionnaliser.

À partir de ces composés nous avons pu synthétiser d'autres dérivés de triazolopyrimidines. Permettant ainsi, d'enrichir la chimiodiversité de ces composés hétérocycliques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nos travaux de thèse ont porté sur l'étude et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'accès à des nouveaux composés hétérocycliques, à structure de base pyrazolique et triazolo[1,5-*a*]pyrimidinique diversement fonctionnalisée.

Ce travail est composé de deux parties, dont la première a été réservée à la synthèse des hétérocycles pyrazoliques par des réactions de cycloaddition hétérocyclique, ainsi que les réactions de couplages palladio-catalysées. Quant à la seconde, elle a été consacrée au développement de nouvelles stratégies de synthèse afin d'obtenir les dérivés triazolopyrimidines.

Dans la première partie, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie pour la préparation des dérivés pyrazoliques à partir de sydnone *via* la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire et par des réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Les travaux de recherche que nous avons réalisés font suite à ceux initiés au sein de notre équipe et aux résultats publiés dans la littérature.

Notre champ d'intérêt était la synthèse de sydnone et de la faire condenser par la suite avec les différents substrats par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les hétérocycles pyrazoliques désirés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants pour les dérivés alcynes.

Vu les résultats obtenus avec la cycloaddition 1,3-dipolaire, nous avons opté pour une autre voie de synthèse des dérivés 1,3,4- trisubstitués du pyrazole *via* cross-coupling. Il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de posséder une activité biologique potentielle. Cependant, ce travail sera poursuivi au laboratoire, en utilisant des sydnones avec différents substituants.

Dans la seconde partie de ce mémoire, nous nous sommes concentrés, dans un premier temps, sur l'élaboration de molécules à structure 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine et ce *via* une réaction de condensation.

À partir de ces composés, nous avons synthétisé d'autres dérivés triazolopyrimidines *via* des réactions d'arylation par couplage croisé et arylation directe en position 6 du noyau triazolopyrimidine.

Par la suite, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse rapide et efficace permettant l'(hétéro)arylation régiosélective en position 7 de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

Nous nous sommes par la suite concentrés sur l'élaboration de nouveaux analogues en série triazolopyrimidiniques. Les différents composés ont été synthétisés en utilisant l'arylation du groupe hydroxyle du noyau triazolopyrimidine avec des bromures d'aryles et en appliquant les conditions de couplage croisé catalysé au palladium.

Afin d'élaborer les éthers diarylique triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, nous avons développé une nouvelle stratégie basée sur l'arylation des différents dérivés phénoliques avec le dérivé *o*-tosylate ou avec le dérivé 7-chlorotriazolopyrimidine.

Ces travaux nous ont conduit à développer, une voie alternative de métallation des triazolopyrimidines qui n'ont malheureusement pas abouti au diarylméthanol attendu, mais au dérivé alkylé en position 7 par un butyle.

De nombreuses perspectives sont à attendre de ce travail en cours de développement. Il s'agit tout d'abord de la poursuite des tests biologiques sur les molécules synthétisées tout au long de cette thèse. Ainsi, que l'amélioration des rendements de ces produits. Ces perspectives feront l'objet d'une prochaine thèse au sein de notre équipe de recherche.

Références Bibliographiques

- [1]. K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkot, F. A. Al-aizari, M. Ansar. *Molecules* **2018**, *23*, 134-220.
- [2]. T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.
- [3]. J. R. Pruitt, D. J. P. Pinto, R. A. Jr. Galemno, R. S. Alexander, K. A. Rossi, B. L. Wells, S. Drummond, L. L. Bostrom, D. Burdick, R. Bruckner, H. Chen, A. Smallwood, P. C. Wong, M. R. Wright, S. Bai, J. M. Luetngen, R. M. Knabb, P. Y. S. Lam, R. R. Wexler. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298-5315.
- [4]. M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, M. Héaulme, D. Shire, B. Calandra, C. Congy, S. Martinez, J. Maruani, G. Néliat, D. Caput, P. Ferrara, P. Soubrié, J. C. Brelière, G. le Fur. *FEBS Lett.* **1994**, *350*, 240-244.
- [5]. T. S. Haque, S. Tadesse, J. Marcinkeviciene, M. J. Rogers, C. Sizemore, L. M. Kopcho, K. Amsler, L. D. Ecret, D. L. Zhang, F. Hobbs, A. Slee, G. L. Trainor, A. M. Stern, R. A. Copeland, A. P. Combs. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4669-4678.
- [6]. M. J. Genin, C. Biles, B. J. Keiser, S. M. Poppe, S. M. Swaney, W. G. Tarpley, Y. Yagi, D. L. Romero. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034-1040.
- [7]. (a) T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. M. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365; (b) J. A. Joule, K. Mills. *Chem. Heterocycl. Compounds, Blackwell Sci., Oxford, Mir, Moscow*, **2004**.
- [8]. M. T. Hsieh, H. C. Lin, S. C. Kuo. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5880-5885.
- [9]. A. W. Brown, J. P. A. Harrity. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3160-3172.
- [10]. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York. **1995**, 179.
- [11]. M. Y. Zhao, Y. Yin, X. W. Yu, C. B. Sangani, S. F. Wang, A. M. Lu, L. F. Yang, P. C. Lv, M. G. Jiang, H. L. Zhu. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 46-54.
- [12]. B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135-1142.
- [13]. H. Zhang, Q. Wei, G. Zhu, J. Qu, B. Wang. *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 2633-2637.
- [14]. D. Nair, P. Pavashe, S. Katiyar, I. N. N. Namboothiri. *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3146-3149.
- [15]. Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2833-2836.
- [16]. (a) O. Prakash, A. Kumar, M. Kinger, S. P. Singh. *Indian J. Chem.* **2006**, *45B*, 456-460; (b) R. Aggarwal, V. Kumar, S. P. Singh. *Indian J. Chem.* **2007**, *46B*, 1332-1336.
- [17]. S. Ponnala, D. P. Sahu. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2189-2194.
- [18]. M. C. Bagley, M. C. Lubinu, C. Mason. *Synlett* **2007**, 704-708.
- [19]. D. Nair, P. Pavashe, I. N. N. Namboothiri. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2716-2724.
- [20]. K. R. A. Abdellatif, H. A. H. Elshemy, A. A. Azoz. *Bioorganic Chem.* **2015**, *63*, 13-23.

- [21]. Y. Shao, J. Tong, Y. Zhao, H. Zheng, L. Ma, M. Ma, X. Wan. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8486-8492.
- [22]. L. El Kaim, S. Lacroix. *Synlett* **2000**, *3*, 353-354.
- [23]. J. J. Devery III, P. K. Mohanta, B. M. Casey, R. A. Flowers II. *Synlett* **2009**, *9*, 1490-1494.
- [24]. F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski. *Synlett* **2006**, 3267-3270.
- [25]. X. Wang, J. Tan, K. Grozinger. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713-4716.
- [26]. N. Lashgari, G. Mohammadi Ziarani. *Rev. Account (i)*. **2012**, 277-320.
- [27]. G. Cravotto, G. B. Giovenzana, T. Pilati, M. Sisti, G. Palmisano. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8447-8453.
- [28]. T. Curtius. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- [29]. E. Buchner. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2637-2647.
- [30]. A. Padwa, W. H. Pearson. *The Chem. Hetero. Compounds*, Wiley. **2002**, *59*, 1-942.
- [31]. A. Padwa. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 123-136.
- [32]. P. D. Shong, J. M. Leginus, S. W. Lander. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 574-576.
- [33]. T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1988**, 1593-1598
- [34]. R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4051-4056.
- [35]. S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5911-5920.
- [36]. A. R. Katritzky, C. W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* ; Pergamon Press : Oxford, **1984**, *2*.
- [37]. R. Huisgen. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, *2*, 565-598.
- [38]. R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2568-2584.
- [39]. R. Woodward, H. Hoffmann, Weinhein, Verlag. *The Conservation of Orbital Symmetry.* **1970**, 114-140.
- [40]. A. Padwa, W. H. Pearson. *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*; Wiley, **2002**.
- [41]. H. V. Pechmann. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2950-2951.
- [42]. N. Jiang, C. J. Li. *Chem. Commun.* **2004**, 394-395.
- [43]. X. Qi, J. M. Ready. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3242-3244.
- [44]. A. M. González-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 224-231.
- [45]. Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama. *Synthesis* **2007**, *21*, 3371-3375.
- [46]. M. A. Moustafa, M. M. Gineinah, M. N. Nasr, W. A. H. Bayoumi. *Arch. Pharmacol.* **2004**, *337*, 427-433.
- [47]. (a) C. S. Dunkley, C. J. Thoman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2899-2901; (b) N. Grynberg, R. Gomes, T. Shinzato, A. Echevarria, J. Miller. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 1025-1028.
- [48]. (a) H. Wagner, J. B. Hill. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1337-1338; (b) J. B. Hill, R. E. Ray, H. Wagner, R. L. Aspinall. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 50-53.
- [49]. D. L. Browne, J. P. A. Harrity. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 553-568.
- [50]. J. C. Earl, A. W. Mackney. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899-900.
- [51]. J. M. Lopchuk. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, 381-413.

- [52]. E. Decuypère, L. Plougastel, D. Audisio, F. Taran. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11515-11527.
- [53]. Y. M. Patel, K. C. Patel. *J. Saudi Chem. Society* **2015**, 19, 193-199.
- [54]. (a) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa. *Synthesis* **2006**, No 7, 1123-1126; (b) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa, M. Tajbaksh, S. Habibzadeh. *Heterocycles* **2007**, 71, 1815-1819; (c) D. Azarifar, H. Ghasemnejad-Borsa, M. Tajbaksh, M. A. Zolfigol. *Heterocycles* **2006**, 68, 175-181.
- [55]. R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 48-49.
- [56]. P. D. Croce, C. L. Rosa, G. Zecchi. *J. Chem. Soc.* **1985**, 2621-2624.
- [57]. G. Meazza, G. Zanardi, P. Piccardi. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 365-371.
- [58]. D. L. Browne, J. F. Vivat, A. Plant, E. Gomez-Bengoa, J. P. A. Harrity. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7762-7769.
- [59]. A. M. González-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224-231.
- [60]. S. Kolodych, E. Rasolofonjatovo, M. Chaumontet, M. C. Nevers, C. Créminon, F. Taran. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12056-12060.
- [61]. (a) B. F. Bonini, M. C. Franchini, D. Gentili, E. Locatelli, A. Ricci. *Syn. Lett.* **2009**, 2328-2332; (b) L. M. Oh. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943-7946; (c) S. Dadiboyena, E. J. Valente, A. T. Hamme. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1341-1343.
- [62]. R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2503-2509.
- [63]. D. A. Bowack, A. Lapworth. *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1854-1869.
- [64]. R. Huisgen, H. J. Koch. *J. Ann. Chem.* **1955**, 591, 200-231.
- [65]. D. B. Sharp, C. S. Hamilton. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588-591.
- [66]. L. M. Oh. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943-7946.
- [67]. F. Yi, W. Zhao, Z. Wang, X. Bi. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3158-3161.
- [68]. V. Lellek, C. Y. Chen, W. Yang, J. Liu, X. Ji, R. Faessler. *Synlett* **2018**, 29, 1071-1075.
- [69]. Y. Zhang, J. Liu, X. Jia. *Synthesis* **2018**, 50, 3499-3505.
- [70]. N. Satheesha Rai, B. Kalluraya, B. Lingappa, S. Shenoy, V. G. Puranic. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1715-1720.
- [71]. J. Bouali, A. Hafid, M. Khouili, M. Saadib, E. M. Ketatni. *Acta Cryst.* **2014**, E70, o1017.
- [72]. R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashey. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 48-49.
- [73]. D. Ranganathan, S. Bamezai. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1067-1070.
- [74]. J. C. Hegde, G. Rai, V. G. Puranik, B. Kalluraya. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1285-1290.
- [75]. N. S. Rai, B. Kalluraya, B. Lingappa, S. Shenoy, V. G. Puranic. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1715-1720.
- [76]. D. J. Babinski, H. R. Aguilar, R. Still, D. E. Frantz. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5915-5923.
- [77]. J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedso, M. Begtruo. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4196-4198.
- [78]. H. Cheng, Q. Y. Wu, F. Han, G. F. Yang. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 705-709.

- [79]. G. You, K. Wang, X. Wang, G. Wang, J. Sun, G. Duan, C. Xia. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4005-4009.
- [80]. J. Hu, S. Chen, Y. Sun, J. Yang, Y. Rao. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5030-5033.
- [81]. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Carangio. *Synlett* **1997**, 959-961.
- [82]. F. Xie, G. Cheng, Y. Hu. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 286-288.
- [83]. M. L. Kantam, G. T. Venkanna, K. B. S. Kumar, V. B. Subrahmanyam. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 974-979.
- [84]. D. L. Browne, J. B. Taylor, A. Plant, J. P. A. Harrity. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 396-400.
- [85]. S. Onodera, T. Kachi, F. Kakiuchi. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6508-6515.
- [86]. E. J. Brnardic, R. M. Garbaccio, M. E. Fraley, E. S. Tasber, J. T. Steen, K. L. Arrington, V. Y. Dudkin, G. D. Hartman, S. M. Stirdivant, B. A. Drakas, K. Rickert, E. S. Walsh, K. Hamilton, C. A. Buser, J. Hardwick, W. Tao, S. C. Beck, X. Mao, R. B. Lobell, L. Sepp-Lorenzino, Y. Yan, M. Ikuta, S. K. Munshi, L. C. Kuo, C. Kreatsoulas. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5989-5994.
- [87]. M. Ye, A. J. F. Edmunds, J. A. Morris, D. Sale, Y. Zhang, J. Q. Yu. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374-2379.
- [88]. S. Kumar, H. Ila, H. Junjappa. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7046-7051.
- [89]. T. Yan, L. Chen, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, H. Doucet. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7659-7664.
- [90]. H. Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185-15192.
- [91]. O. René, K. Fagnou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2116-2120.
- [92]. M. Brahim, I. Smari, H. B. Ammar, B. B. Hassine, J. F. Soulé, H. Doucet. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 917-926.
- [93]. E. T. T. Kumpulainen, A. Pohjakallio, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1555-1561.
- [94]. (a) M. M. Heravi, E. Hasssemi. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178; (b) J. G. Vries. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *42*, 1-34; (c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath. *Tetrahedron* **2006**, *58*, 9633-9695; (d) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.
- [95]. A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [96]. (a) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156; (b) A. O. Aliprantis, J. W. Canary. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.
- [97]. A. Yamamoto. *Organotransition Metal Chemistry Fundamental Concepts and Applications*. Wiley: New York Ed. **1986**.
- [98]. V. Prieur, M. D. Pujol, G. Guillaumet. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6547-6556.
- [99]. E. Kang, H. T. Kim, J. M. Joo. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6192-6210.
- [100]. J. F. Yu, J. J. Li, P. Wang, J. Q. Yu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18141-18145.
- [101]. M. Shang, S. H. Zeng, S. Z. Sun, H. X. Dai, J. Q. Yu. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5286-5289.
- [102]. M. Shang, S. Z. Sun, H. X. Dai, J. Q. Yu. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3354-3357.
- [103]. M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9010-9016.
- [104]. C. Bülow, K. Haas. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4638-4644.

- [105]. M. M. El-Gendy, M. Shaaban, K. A. Shaaban, A. M. El-Bondkly, H. Laatsch. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 149-157.
- [106]. H. L. E. Tee, T. Karoli, S. Ramu, J. X. Huang, M. S. Butler, M. A. Cooper. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1940-1942.
- [107]. I. Lakomska, M. Fandzloch. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327*, 221-241.
- [108]. F. S. Sabra, M. S. Mahmoud. *Asian J. Agric Food Sci.* **2015**, *3*, 103-108.
- [109]. D. A. Pyatakov, A. N. Sokolov, A. V. Astakhov, A. Yu. Chernenko, A. N. Fakhruddinov, V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, V. M. Chernyshev. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10694-10709.
- [110]. A. M. Gamal-Eldeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakher. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 323-333.
- [111]. M. A. H. Trianaa, M. H. Huynhb, M. F. Garavitoa, B. A. Foxc, D. J. Bzikc, V. B. Carruthersb, M. Lofflerd, B. H. Zimmermann. *Mol. Biochem. Parasit.* **2012**, *184*, 71-81.
- [112]. Q. Chen, X. L. Zhu, L. L. Jiang, Z. M. Liu, G. F. Yang. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595-603.
- [113]. S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis, G. Muratore, S. Sabatini, G. Manfroni, B. Mercorelli, V. Cecchetti, G. Palu, G. Cruciani, A. Loregian, L. Goracci, O. Tabarrini. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830-3842.
- [114]. H. M. Ashour, O. G. Shaaban, O. H. Rizk, I. M. El-Ashmawy. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 341-351.
- [115]. F. Yang, L. Z. Yu, P. C. Diao, X. E. Jian, M. F. Zhou, C. S. Jiang, W. W. You, W. F. Ma, P. L. Zhao. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103260-103285.
- [116]. K. Oukoloff, B. Lucero, K. R. Francisco, K. R. Brunden, C. Ballatore. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332-346.
- [117]. S. Pinheiro, E. M. C. Pinheiro, E. M. F. Muri, J. C. Pessôa, M. A. Codorini, S. J. Greco. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1751-1776.
- [118]. S. M. Bayomi, A. M. Abdelal, S. M. El-Ashry, O. A. M. Ghoneim. *Boll. Chim. Farm.* **1999**, *138*, 227-232.
- [119]. T. Novinson, R. H. Springer, D. E. O'Brien, M. B. Scholten, R. K. Robins. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 420-426.
- [120]. J. kumar, P. Meena, A. Singh, E. Jameel, M. Maqbool, M. Mobashir, A. Shandilya, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 260-277.
- [121]. K. Lou, Y. Yao, A. T. Hoye, M. J. James, A. S. Cornec, E. Hyde, B. Gay, V. M. Y. Lee, J. Q. Trojanowski, A. B. Smith III, K. R. Brunden, C. Ballatore. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6116-6127.
- [122]. V. Patil, M. Kale, A. Raichurkar, B. Bhaskar, D. Prahlad, M. Balganes, S. Nandan, P. S. Hameed. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2222-2225.
- [123]. M. M. A. El-Gendy, M. Shaaban, K. A. Shaaban, A. M. El-Bondkly, H. Laatsch. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 149-157.
- [124]. F. Yang, L. Z. Yu, P. C. Diao, X. E. Jian, M. F. Zhou, C. S. Jiang, W. W. You, W. F. Ma, P. L. Zhao. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 103260-103670.
- [125]. U. Asghar, A. K. Witkiewicz, N. C. Turner, E. S. Knudsen. *Nat. Rev. Drug. Disco.* **2015**, *14*, 130-146.

- [126]. R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke, H. Lin, J. McSurdy-Freed, R. Plant, K. Raha, C. M. Rominger, M. D. Schaber, M. D. Spengler, M. L. Moore, H. Yu, J. I. Luengo, R. Tedesco, R. A. Rivero. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3198-3202.
- [127]. M. Gilandoust, K. B. Harsha, C. D. Mohan, A. R. Raquib, S. Rangappa, V. Pandey, P. E. Lobie, K. S. Rangappa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2314-2319.
- [128]. W. A. Kleschick, M. J. Costales, J. E. Dunbar, R. W. Meikle, W. T. Monte, N. R. Pearson, S. W. Snider, A. P. Vinogradoff. *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 341-355.
- [129]. G. Yang, Z. Liu, J. Liu, H. Yang. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 313-316.
- [130]. W. Tang, D. Q. Shi. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 162-166.
- [131]. F. Gunther. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 1-101.
- [132]. U. Battaglia, C. J. Moody. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1938-1939.
- [133]. (a) A. M. Salaheldin, K. S. Khairou. *Z. Naturforsch. B.* **2013**, *68*, 175-181; (b) W. Dong, X. Liu, J. Xu, Z. Li. *J. Chem. Res.* **2008**, 530-533.
- [134]. C. P. Frizzo, E. Scapin, M. R. B. Marzari, T. S. Munchen, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, L. Buriol, M. A. P. Martins. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 958-962.
- [135]. M. A. P. Martins, G. C. Paveglio, T. S. Munchen, A. R. Meyer, D. N. Moreira, L. V. Rodrigues, C. P. Frizzo, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, P. A. Melo, S. R. Krzyzania. *J. Mol. Liq.* **2016**, *223*, 934-938.
- [136]. T. A. Shah, Z. Ahmad, N. A. Mir, M. Muneer, N. P. Rath, M. Ahmad. *RSC. Adv.* **2015**, *5*, 107931-107937.
- [137]. A. M. Gamal-Edeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakhr. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 323-333.
- [138]. X. He, S. E. Kassab, G. Heinzl, F. Xue. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1034-1037.
- [139]. S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis, G. Muratore, S. Sabatini, G. Manfroni, B. Mercorelli, V. Cecchetti, G. Palù, G. Cruciani, A. Loregian, L. Goracci, O. Tabarrini. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830-3842.
- [140]. H. M. E. Hassaneen, H. M. Hassaneen, S. F. M. Khiry, R. M. Pagni. *Z. Naturforsch. B.* **2008**, *63*, 217-222.
- [141]. M. V. Goryaeva, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, E. V. Sadchikova, E. N. Ulomskii. *Heterocycles* **2009**, *78*, 435-447.
- [142]. M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, O. G. Kulyk, V. D. Orlov. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 691-694.
- [143]. J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, F. El Mazouni, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. A. Barturen, S. B. Ferrer, M. B. Jimenez-Diaz, F. J. Gamo, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540-5561.
- [144]. L. Song, X. Tian, Z. Lv, E. Li, J. Wu, Y. Liu, W. Yu, J. Chang. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7219-7225.
- [145]. R. I. Vas'kevich, P. V. Savitskii, Y. L. Zborovskii, V. I. Staninets, E. B. Rusanov, A. N. Chernega. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1403-1408.
- [146]. I. N. Ganebnykh, S. G. Tolshchina, R. I. Ishmetova, N. K. Ignatenko, P. A. Slepukhin, G. L. Rusinov, V. N. Charushin. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2309-2318.

- [147]. R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke, H. Lin, J. McSurdy-Freed, R. Plant, K. Raha, C. M. Rominger, M. D. Schaber, M. D. Spengler, M. L. Moore, H. Yu, J. I. Luengo, R. Tedesco, R. A. Rivero. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3198-3202.
- [148]. (a) M. Gilandoust, K. B. Harsha, S. M. Kumar, K. S. Rakesh, N. K. Lokanath, K. Byrappa, K. S. Rangappa. *IUCrData.* **2016**, *1*, 161944; (b) M. Gilandoust, K. B. Harsha, C. D. Mohan, A. R. Raquib, S. Rangappa, V. Pandey, P. E. Lobie, Basappa, K. S. Rangappa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2314-2319.
- [149]. E. V. Verbitskiy, S. A. Baskakova, N. A. Rasputin, N. A. Gerasimova, P. G. Amineva, N. P. Evstigneevac, N. V. Zil'berberg, N. V. Kungurov, M. A. Kravchenko, S. N. Skorniyakov, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. *Arkivoc* **2016**, 268-278.
- [150]. S. Holder, M. Vennemann, G. Beneke, A. Zulch, V. Gekeler, T. Beckers, A. Zimmermann, H. Joshi. World Pat. 2009, 021,992. **2009**, [CA, 150 (2009) 237631].
- [151]. M. Loubidi, A. Moutardier, J. F. Campos, S. Berteina-Raboin. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1050-1054.
- [152]. Y. Cheng, Y. Wu, G. Tan, J. You. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 12275-12281.
- [153]. S. Wang, L. J. Zhao, Y. C. Zheng, D. D. Shen, E. F. Miao, X. P. Qiao, L. J. Zhao, Y. Liu, R. Huang, B. Yu, H. M. Liu. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 940-951.
- [154]. N. Zhang, S. Ayral-kaloustian, T. Nguyen, J. Afragola, R. Hernandez, J. Lucas, J. Gibbons, C. Beyer. *J. Med. Chem.* **2017**, *50*, 319-327.
- [155]. (a) M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov, S. A. Vlasenko, I. V. Omelchenko, S. V. Shishkina, V. D. Orlov. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1207-1210; (b) D. A. Pyatakov, A. V. Astakhov, A. N. Sokolov, A. N. Fakhruddinov, A. N. Fitch, V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, V. M. Chernyshev. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 748-754; (c) S. Massari, J. Desantis, G. Nannetti, S. Sabatini, S. Tortorella, L. Goracci, V. Cecchetti, A. Loregian, O. Tabarrini. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7944-7955.
- [156]. E. Jameel, P. Meena, M. Maqbool, J. Kumar, W. Ahmed, S. Mumtazuddin, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 36-51.
- [157]. M. Bahnous, C. Mouats, Y. Fort, P. C. Gros. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1949-1951.
- [158]. S. Grosse, C. Pillard, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, S. Bourg, P. Bernard, G. Guillaumet. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943-14947.
- [159]. L. Navarro, M. D. Pujol. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1812-1816.
- [160]. H. Gilman, A. Jacoby. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 108-119.
- [161]. G. Wittig, U. Pockels, H. Droge. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903-1912.
- [162]. (a) N. Xia, M. Taillefer. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6037-6039; (b) A. B. Naidu, E. A. Jaseer, G. Sekar. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3675-3679; (c) R. Zhang, J. Liu, S. Wang, J. Niu, C. Xia, W. Sun. *ChemCatChem.* **2011**, *3*, 146-149.
- [163]. F. Nagatsugi, K. Uemura, S. Nakashima, M. Maeda, S. Sasaki. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3035-3044.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

INDICATIONS

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone 13 (^{13}C) ont été enregistrés à l'aide d'un appareil de type Varian Gemini-300 (300 et 75,5 MHz, respectivement) ou de type Mercury-400 (400 MHz pour le RMN ^1H et 100,6 MHz pour RMN ^{13}C). Les solvants deutérés utilisés étaient : CDCl_3 , CD_3OD , DMSO-d_6 ou acétone- d_6 , en fonction de la solubilité de chaque produit. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme étalon interne et les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité est représentée par : s : singlet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet

La spectrométrie de masse :

Les spectres de masse (SM) ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300 (Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans) ou avec le spectrophotomètre de masse Agilent LC/MSD-ToF (Faculté de chimie, Université de Barcelone).

Les points de fusion :

Les points de fusion (PF en $^\circ\text{C}$), non corrigés, ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil Gallenkamp modèle MFB.595.010M avec un thermomètre interne et ont été ajustés avec un thermomètre externe.

Microondes :

Les réactions aux micro-ondes ont été réalisées avec le CEM Discover LabMate et la température a été ajustée par un capteur IR.

La chromatographie :

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolette à 254 nm. Les purifications par chromatographie sur colonne a été réalisée manuellement sur gel de silice Merck 60 (40-

60 μm) en éluant avec des mélanges de différents solvants ou par l'intermédiaire d'un système automatique CombiFlash[®] R_f équipé d'un UV-Vis (PN 68-5230-008) et de gel de silice RediSep R_f (4 et 12 grammes).

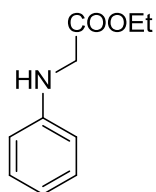
Microdestillation :

Les microdestillations ont été réalisées dans un four à tubes de verre Büchi GKR-50.

Réactifs et solvants :

Tous les réactifs et produits organiques utilisés étaient de qualité analytique reconnue ou ils ont été purifiés avant leur utilisation. Les produits commerciaux ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich-Merck.

2-(Phénylamino)acétate d'éthyle (1)



Formule brute : $C_{10}H_{13}NO_2$
Masse molaire : $179,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A 13,20 mL d'aniline (0,145 mol), on ajoute 18,6 mL du chloroacétate d'éthyle (0,1738 mol), 14,25 g d'acétate de sodium anhydride (0,174 mol) dans 30 mL d'EtOH.

On porte la réaction à reflux sous agitation pendant 6 h.

Traitement :

On laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant une nuit, ensuite on le verse dans l'eau glacé. Le précipité formé est filtré puis séché à l'air libre.

Aspect : solide marron cristallin

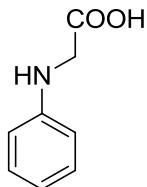
Rendement = 95%

Données analytiques :

R_f : 0,55 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

Point de fusion : $55 \text{ }^\circ\text{C}$

2-(Phénylamino) acide acétique (2)



Formule brute : $C_8H_9NO_2$
Masse molaire : $151,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A 17,83 g du composé **1** (0,099 mol), on ajoute une solution de soude (4,48 g, 0,112 mol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une demi-heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été acidifié à $\text{pH} = 2$ par de l'acide chlorhydrique.

Traitement :

Le précipité formé a été filtré et lavé avec de l'eau froide.

Aspect : solide vert

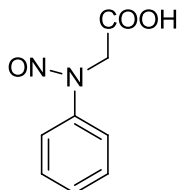
Rendement = 47%

Données analytiques :

R_f : 0,18 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : $128 \text{ }^\circ\text{C}$

2-(Nitroso(phényl)amino)acide acétique (3)



Formule brute : $C_8H_8N_2O_3$
Masse molaire : $180,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution de la 2-(Phénylamino) acide acétique **2** (9,14 g, 0,06 mol) dans 72,62 mL d'eau distillée, refroidie à 0 °C, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution aqueuse du nitrite de sodium (4,17 g, dans 14,52 mL d'eau distillée) pendant 30 min. Le mélange réactionnel est maintenu à 0 °C et sous agitation pendant 2 h. Après filtration du mélange réactionnel, le filtrat récupéré est acidifié par HCl concentré.

Traitement :

Le précipité formé lavé à l'eau froide.

Aspect : solide orange clair

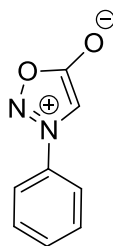
Rendement = 80%

Données analytiques :

R_f : 0,11 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

Point de fusion : 101 °C

3-Phénylsydnone (4)



Formule brute : $C_8H_6N_2O_2$
Masse molaire : $162,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **3** (4,6 g, 0,025 mol) est chauffé à reflux dans l'anhydride acétique (11,81 mL, 0,125 mol) à l'aide d'un bain d'eau pendant 3 h 30 min.

Traitement :

Le mélange réactionnel est gardé à température ambiante pendant une nuit, puis il est versé dans de l'eau glacée, filtré et lavé successivement à l'eau, à solution bicarbonate de sodium (5%) et de nouveau à l'eau. Le solide obtenu est séché à l'air libre.

Aspect : solide marron clair

Rendement = 76%

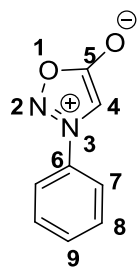
Données analytiques :

R_f : 0,33 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : $134 \text{ }^\circ\text{C}$

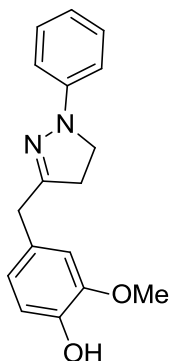
RMN ¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 6,77 (s, 1H, H-4); 7,61-7,73 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 93,8 (CH, C-4) ; 121,3-130,3 (CH, C-7, C-8) ; 132,5 (CH, C-9) ; 134,8 (C, C-6) ; 169,0 (C, C-5).



4

2-Méthoxy-4-((1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl) méthyl)phénol (5)



Formule brute : $C_{17}H_{18}N_2O_2$
Masse molaire : $282,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

On place dans un tube scellé la 3-phénylsydnone **4** (300 mg, 1,85 mmol) dans 3 mL de xylène, ensuite on ajoute (0,29 mL, 1,85 mmol) du 4-allyl-2-méthoxyphénol. Le mélange réactionnel est chauffé à 170 °C pendant 24 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 80/20). Le composé attendu **5** est récupéré avec une masse de 400 mg.

Aspect : solide marron

Rendement = 77%

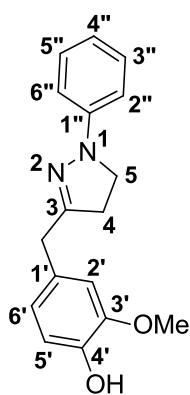
Données analytiques :

R_f : 0,6 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : 80 °C

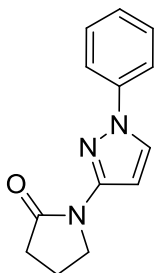
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 2,69 (t, $J = 9,9, 10,2$ Hz, 2H, H-4); 3,62 (t, $J = 9,6, 9,9$ Hz, 2H, H-5); 3,65 (s, 2H, CH_2); 3,82 (s, 3H, CH_3); 5,6 (s, 1H, OH); 6,72-6,86 (m, 4H, H-2', H-5', H-6', H-4''); 7,01-7,28 (m, 4H, H-3'', H-2'', H-6'', H-5'').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 33,0 (CH_2, C_4); 35,8 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{-Ar}$); 47,7 (CH_2, C_5); 55,1 ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{-O-}$); 110,5 (CH, C-2'); 112,1 (CH, C-2'', C-6''); 113,6 (CH, C-5'); 117,9 (CH, C-4''); 120,8 (CH, C-6'); 128,0 (CH, C-3'', C-5'').



5

1-(1-Phényl-1*H*-pyrazol-3-yl) pyrrolidin-2-one (6)



Formule brute : $C_{13}H_{13}N_3O$
Masse molaire : $227,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

On place dans un tube scellé la 3-phénylsydnone **4** (500 mg, 3,08 mmol) dans 4 mL de xylène, ensuite on ajoute (0,36 mL, 3,39 mmol) du 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Le mélange réactionnel est chauffé à 170 °C pendant 24 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel est traité de la même façon que précédemment.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 60/40) en conduisant à 182,3 mg du composé attendu **6**.

Aspect : cristal marron clair

Rendement = 26%

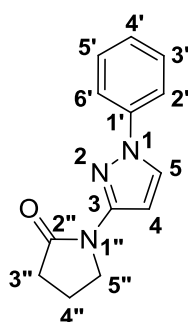
Données analytiques :

R_f : 0,125 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

Point de fusion : 172 °C

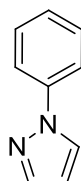
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 2,11 (m, 2H, H-4''); 2,43 (t, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 2H, H-3''); 3,73 (t, $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H, H-5''); 7,28 (t, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H, H-4'); 7,47 (t, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,04 (d, $J = 0,3$ Hz, 1H, H-4); 8,57 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ (ppm) 18,3 (CH_2 , C-4''); 31,3 (CH_2 , C-3''); 47,9 (CH_2 , C-5''); 116,7 (CH, C-4); 118,4 (CH, C-2', C-6'); 125,7 (C, C-1'); 126,5 (CH, C-4'); 130,0 (CH, C-3', C-5'); 132,2 (CH, C-5); 140,0 (C, CO); 172,9 (C,CO).



6

1-Phényl-1*H*-pyrazole (7)



Formule brute : C₉H₈N₂
Masse molaire : 144,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **7** est préparé à partir de la 3-phénylsydnone **4** (500 mg, 3,08 mmol) et la 1-vinyl-2-pyrrolidinone (0,36 mL, 3,39 mmol) selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **6**.

Traitement :

Le mélange réactionnel est traité de la même façon que précédemment.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 94/6) en récupérant 316,3 mg du composé désiré **7**.

Aspect : huile jaune

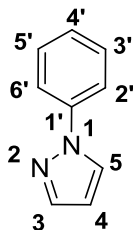
Rendement = 71%

Données analytiques :

R_f : 0,625 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

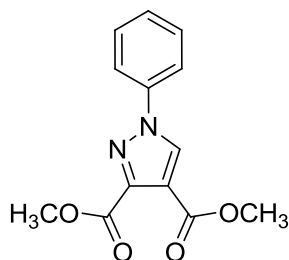
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 6,51 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H, H-4) ; 7,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-4') ; 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-3) ; 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,47 (dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ (ppm) 108,3 (CH, C-4); 118,8 (CH, C-2', C-6'); 126,6 (CH, C-4'); 128,1 (CH, C-5); 129,9 (CH, C-3', C-5'); 140,2 (C, C-1'); 141,4 (CH, C-3).



7

Diméthyl 1-phényl-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylate (**8**)



Formule brute : C₁₃H₁₂N₂O₄
Masse molaire : 260,25 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans 2 mL de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du maléate de diméthyle (0,08 mL, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 155 °C pendant 22 h.

Traitement :

Le même traitement est effectué que celui décrit pour le composé **5**.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 80/20). Le produit **8** est isolé sous forme d'une huile jaune foncée avec une masse de 90 mg.

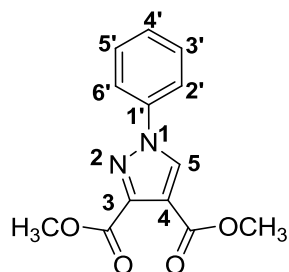
Données analytiques :

Aspect : huile jaune foncé

Rendement = 56%

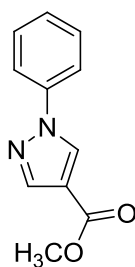
R_f : 0,175 (hexane/ acétate d'éthyle (8/2))

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 3,99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 7,41 (t, $J_1 = 6,04$ Hz, $J_2 = 7,08$ Hz, 1H, H-4') ; 7,49 (t, $J_1 = 7,56$ Hz, $J_2 = 8,32$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,71 (d, $J = 8,12$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,38 (s, 1H, H-5).



8

Méthyl 1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**9**)



Formule brute : C₁₁H₁₀N₂O₂
Masse molaire : 202,21 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le mode opératoire suivi est le même que celui décrit pour la synthèse du composé **8**.

Traitement :

Le traitement effectué est le même que celui décrit précédemment.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 84/16). Le produit **9** est isolé sous forme d'un solide jaune-orange avec une masse de 52,5 mg.

Données analytiques :

Aspect : solide jaune-orange

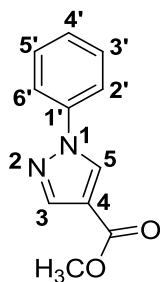
Rendement = 42%

R_f : 0,45 (hexane/ acétate d'éthyle (8/2))

Point de fusion : 103 °C

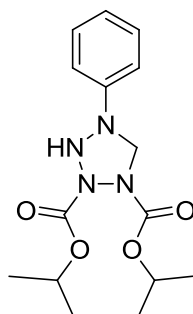
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 7,36 (t, $J_1 = 7,28$ Hz, $J_2 = 7,56$ Hz, 1H, H-4') ; 7,48 (t, $J_1 = 7,96$ Hz, $J_2 = 7,88$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,70 (d, $J = 7,48$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,10 (s, 1H, H-3) ; 8,41 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) 51,5 (O-CH_3); 116,5 (C, C-4); 119,5 (CH, C-2', C-6'); 127,5 (CH, C-4'); 129,5 (CH, C-3', C-5'); 130,0 (CH, C-5); 139,3 (C, C-1'); 142,1 (CH, C-3); 163,2 (CO).



9

Diisopropyl 4-phényltétrazolidine-1,2-dicarboxylate (**10**)



Formule brute : $C_{15}H_{22}N_4O_4$
Masse molaire : $322,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans 2 mL de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du diisopropyl azodicarboxylate (0,12 mL, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à $165 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 38 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 90/10) pour obtenir le composé désiré **10** avec une masse de 129 mg.

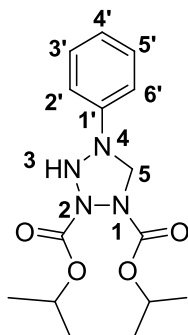
Aspect : huileux jaune

Rendement = 65%

Données analytiques

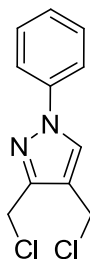
R_f : 0,08 (hexane / acétate d'éthyle (9:1))

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1,23-1,28 (m, 12H, 4(CH₃)); 4,64 (s, 2H, CH₂-N); 4,86-5,06 (m, 2H, 2(CH), H-5); 6,69 (s, 1H, NH); 7,08-7,49 (m, 5H, H-6, H-7, H-8).



10

3,4-Bis(chlorométhyl)-1-phényl-1H-pyrazole (11)



Formule brute : $C_{11}H_{10}Cl_2N_2$
Masse molaire : $241,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Le composé **11** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du 1,4-dichloro-2-butyne (0,06 mL, 0,62 mmol) dans (10 mL) de méthanol. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 h 30 min, puis sous ultrasons à 60 °C pendant 5 h 30 min.

Après ajout du CuBr (0,02 g, 0,12 mmol, 0,2 éq), le mélange réactionnel est maintenu à 60 °C pendant 13 h.

La CCM a malheureusement montré que la réaction n'a pas eu lieu. Par la suite, la température du milieu réactionnel est augmentée jusqu'à 100 °C pendant 6 h puis jusqu'à 125 °C pendant 54 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée. Une extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) est effectuée. Les phases organiques résultantes sont lavées avec de l'eau (2 x 15 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite. ($m_{\text{brute}} = 71 \text{ mg}$).

La réaction n'a pas eu lieu.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (10 mL) de toluène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et de la 1,4-dichloro-2-butyne (0,06 mL, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 120 °C pendant 19 h.

Par la suite, le boron trifluoride étherate (1 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est maintenu à 120 °C pendant 6 h 30 min.

La CCM a montré que la réaction n'a pas eu lieu, donc la température du milieu réactionnel est augmentée jusqu'à 150 °C pendant 12 h puis jusqu'à 170 °C pendant 9 h.

Traitement :

Le même traitement que celui décrit à la **méthode 1** a été suivi. Malheureusement, la réaction n'a pas eu lieu.

Méthode 3 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (5 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (200 mg, 1,23 mmol) et de la 1,4-dichloro-2-butyne (0,12 mL, 1,23 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 42 h.

Traitement :

Le même traitement que celui de la **méthode 2** a été effectué.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un detector UV-*vis* on utilisant (l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (60/40)) pour obtenir une huile orange qui correspond au produit attendu **11** avec une masse de 253 mg.

Aspect : huileux orange

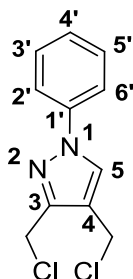
Rendement = 85%

Données analytiques :

R_f : 0,128 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

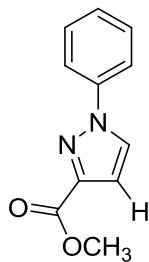
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 4,74 (s, 2H, CH₂-Cl); 4,76 (s, 2H, CH₂-Cl); 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4'); 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,6 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,89 (s, 1-H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 38,3 (CH₂-Cl) ; 55,8 (CH₂-Cl) ; 119,7 (CH, C-2', C-6'); 127,4 (CH, C-5) ; 127,9 (CH, C-4') ; 130,0 (CH, C-3', C-5') ; 137,0 (C, C-4) ; 140,2 (C, C-1) ; 148,9 (C, C-3).



11

Méthyl 1-phényl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**12**)



Formule brute : C₁₁H₁₀N₂O₂
Masse molaire : 202,21 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du méthyle propiolate (0,055 mL, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 165 °C pendant 38 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel a subi le même traitement que celui décrit pour la synthèse du composé **5**.

Purification :

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 88/12). Le produit **12** est isolé sous forme d'une huile jaune avec une masse de 68 mg.

Données analytiques :

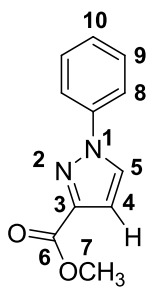
Aspect : huileux jaune

Rendement = 54%

R_f : 0,35 (hexane / acétate d'éthyle (9:1))

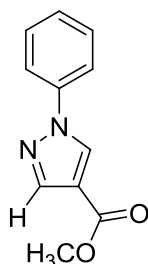
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3,97 (s, 3H, CH_3); 7,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, H-4); 7,36 (t, $J = 3,5, 11,4$ Hz, 1H, H-10); 7,47 (t, $J = 8,3, 7,9$ Hz, 2H, H-9); 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-8); 7,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) 52,2 (C_7); 110,4 (C_4); 120,1 (C_8); 127,7 (C_{10}); 128,4 (C_5); 129,5 (C_9); 139,6 (C_q); 144,9 (C_q); 162,7 (C_q).



12

Méthyl 1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxylate (**13**)



Formule brute : $C_{11}H_{10}N_2O_2$
Masse molaire : $202,21 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **13** a été préparé à partir de la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du méthyle propiolate (0,055 mL, 0,62 mmol), selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du composé **12**.

Traitement :

Le mélange réactionnel a subi le même traitement que celui décrit pour la synthèse du composé **5**.

Purification :

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-vis (éluant : hexane / acétate d'éthyle 88/12). Le produit **13** est isolé sous forme d'un solide jaune avec une masse de 51,2 mg.

Données analytiques :

Aspect : solide jaune

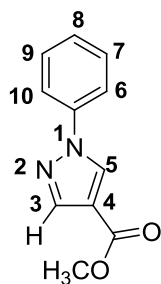
Rendement = 41%

R_f : 0,5 (hexane / acétate d'éthyle (9:1))

Point de fusion : 130-131 °C

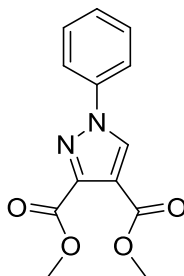
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3,88 (s, 3H, CH_3); 7,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-8); 7,49 (t, $J = 7,6, 8,3$ Hz, 2H, H-7, H-9); 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-6, H-10); 8,10 (s, 1H, H-3); 8,41 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) 51,5 (C_7); 118,5 (C_q); 119,6 (C_8); 127,6 (C_{10}); 129,6 (C_9); 130,0 (C_q); 142,2 (C_3); 163,4 (C_q).



13

Diméthyl 1-phényl-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylate (**14**)



Formule brute : C₁₃H₁₂N₂O₄
Masse molaire : 260,25 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, on solubilise la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) dans 2 mL de xylène, ensuite on ajoute (0,07 mL, 0,62 mmol) de l'éthynedicarboxylate de diméthyle. Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 24 h.

Traitement :

Le même traitement a été effectué que celui décrit pour la synthèse du composé **5**.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 247 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 80/20) pour obtenir le composé désiré **14** avec une masse de 140 mg.

Aspect : cristal marron clair

Rendement = 88%

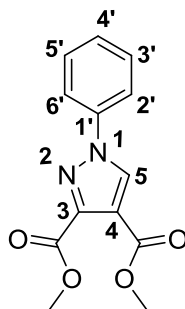
Données analytiques :

R_f : 0,4 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

Point de fusion : 80 °C

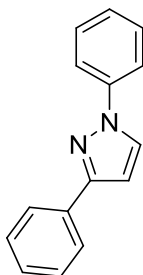
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3,88 (s, 3H, O- CH_3); 3,99 (s, 3H, O- CH_3); 7,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-4'); 7,49 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,39 (s, 1H, CH-N).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 52,2 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 52,86 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 116,5 (C, C-4); 120,2 (CH, C-2', C-6'); 128,5 (CH, C-4'); 129,7 (CH, C-3', C-5'); 131,9 (CH, C-5); 138,8 (C, C-1'); 144,6 (C, C-3); 162,0 (C, CO); 162,2 (C, CO).



14

1,3-Diphényl-1*H*-pyrazole (15)



Formule brute : C₁₅H₁₂N₂
Masse molaire : 220,27 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol), du phénylacétylène (0,07 mL, 0,62 mmol) et quelques gouttes du catalyseur BF₃.étherate. Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 21 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution aqueuse de NaOH (2N) est ajoutée suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont lavées avec de l'eau (2 x 15 mL), séchées sur Na₂SO₄ anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite.

Rq : la réaction n'a pas eu lieu dans ces conditions.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, on additionne successivement 2 mL de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du phénylacétylène (0,07 mL, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 155 °C pendant 24 h.

Traitement :

Le même traitement a été effectué que celui de la **méthode 1**.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 66/34). Le produit **15** est isolé sous forme d'un solide orange clair avec une masse de 126 mg.

Aspect : solide orange clair

Rendement = 93%

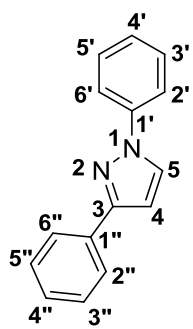
Données analytiques :

R_f : 0,845 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

Point de fusion : 70 °C

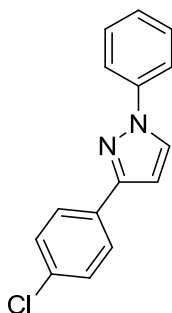
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,78 (d, *J* = 2,48 Hz, 1H, H-4) ; 7,29 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H, H-4'') ; 7,34 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H, H-4') ; 7,43 (t, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 6,4 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,47 (t, *J*₁ = 7,44 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,77 (d, *J* = 8,48 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,92 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,96 (d, *J* = 2,92 Hz, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 105,0 (CH, C-4); 119,0 (CH, C-2', C-6'); 125,8 (CH, C-2'', C-6''); 126,3 (CH, C-4'); 127,9 (CH, C-4''); 128,0 (CH, C-3'', C-5''); 128,6 (CH, C-3', C-5'); 129,4 (CH, C-5); 133,1 (C, C-1''); 140,2 (C, C-1'); 152,9 (C, C-3).



15

3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole (**16**)



Formule brute : C₁₅H₁₁ClN₂
Masse molaire : 254,71 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (122 mg, 0,75 mmol) et du 4-chlorphénylacétylène (0,103 g, 0,75 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 135 °C pendant 60 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 98/2). Le produit **16** est isolé sous forme d'un solide jaune avec une masse de 172 mg.

Données analytiques :

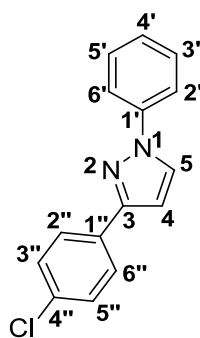
Aspect : solide jaune

Rendement = 90%

R_f : 0,46 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

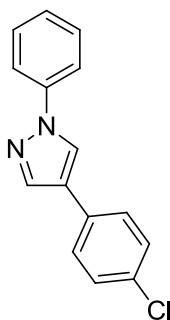
Point de fusion : 106 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-4) ; 7,30 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H, H-4') ; 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,47 (t, *J*₁ = 7,72 Hz, *J*₂ = 7,52 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,76 (d, *J* = 7,68 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,95 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H, H-5).



16

4-(4-Chlorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole (**17**)



Formule brute : $C_{15}H_{11}ClN_2$
Masse molaire : $254,71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (122 mg, 0,75 mmol) et du 4-chlorophénylacétylène (0,103 g, 0,75 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de $135 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 60 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 97/3). Le produit **17** est isolé sous forme d'un solide orange avec une masse de 15,3 mg.

Données analytiques :

Aspect : solide orange

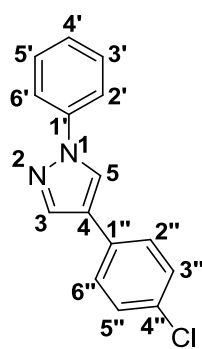
Rendement = 8%

R_f : 0,24 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

Point de fusion : 103 °C

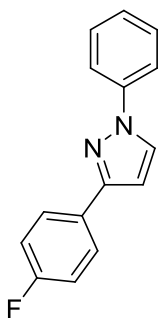
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,32 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H, H-4') ; 7,37 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,46 (t, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H, H-3')* ; 7,47 (d, *J* = 2 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,49 (t, *J*₁ = 1,96 Hz, *J*₂ = 1,92 Hz, 1H, H-5')* ; 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,97 (s, 1H, H-5) ; 8,14 (s, 1H, H-3).

*Diastéréotopie



17

3-(4-Fluorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole (**18**)



Formule brute : $C_{15}H_{11}FN_2$
Masse molaire : $238,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **18** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (120 mg, 0,74 mmol) et du 4-fluoro phénylacétylène (0,085 mL, 0,75 mmol) dans (2 mL) de xylène. Le mélange réactionnel est porté à une température de $145 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 22 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 100/0). Le produit **18** est isolé sous forme d'un solide marron avec une masse de 150 mg.

Données analytiques :

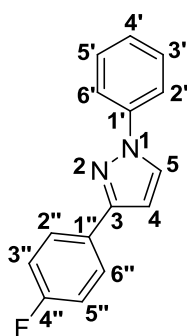
Aspect : solide marron

Rendement = 85%

R_f : 0,62 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

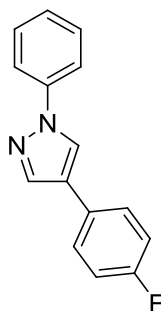
Point de fusion : 69,4 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,72 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H, H-4) ; 7,12 (t, *J* = 8,76 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4') ; 7,47 (t, *J*₁ = 7,48 Hz, *J*₂ = 8,52 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,76 (dd, *J*₁ = 8,76 Hz, *J*₂ = 1,24 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,88 (dd, *J*₁ = 8,84 Hz, *J*₂ = 5,4 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,95 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H, H-5).



18

4-(4-Fluorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole (19)



Formule brute : C₁₅H₁₁FN₂
Masse molaire : 238,26 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **19** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (120 mg, 0,74 mmol) et du 4-fluoro phénylacétylène (0,085 mL, 0,75 mmol) dans (2 mL) de xylène. Le mélange réactionnel est porté à une température de 145 °C pendant 22 h.

Traitement :

Le traitement effectué est le même que celui décrit pour la synthèse du composé **18**.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 83/17). Le produit **19** est isolé sous forme d'un solide orange avec une masse de 21,1 mg.

Données analytiques

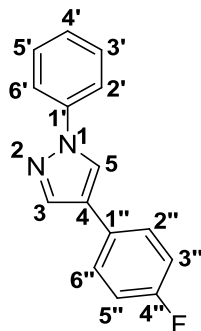
Aspect : solide orange

Rendement = 12%

R_f : 0,45 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

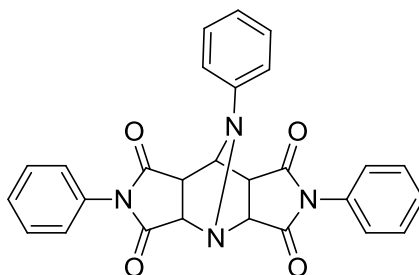
Point de fusion : 66 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,12 (t, *J* = 8,76 Hz, 2H, H-3'', H-5''); 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4'); 7,47 (t, *J*₁ = 7,48 Hz, *J*₂ = 8,52 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,76 (dd, *J*₁ = 8,76 Hz, *J*₂ = 1,24 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,88 (dd, *J*₁ = 8,84 Hz, *J*₂ = 5,4 Hz, 2H, H-2'', H-6''); 8,72 (s, 1H, H-5); 9,04 (s, 1H, H-3).



19

(3a*R*,4*R*,4a*S*,8a*S*)-2,6,9-triphényltétrahydro-1*H*-4,8-epiminodipyrrolo[3,4-*b*:3',4'-*e*]pyridine-1,3,5,7(2*H*,3a*H*,4a*H*)-tétraone (20)



Formule brute : $C_{27}H_{20}N_4O_4$
Masse molaire : $464,47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, on solubilise la 3-phénylsydnone **4** (300 mg, 1,85 mmol) dans 3 mL de xylène, ensuite on ajoute (0,320 g, 1,85 mmol) du phényl maleimide. Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 5 h.

Traitement :

Le même traitement a été effectué que celui décrit pour la synthèse du composé **5**.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 40/60) pour obtenir le composé désiré **20** avec une masse de 400 mg.

Aspect : solide beige clair

Rendement = 47%

Données analytiques :

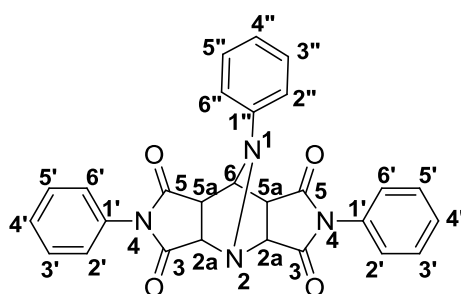
R_f : 0,08 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : 298 °C

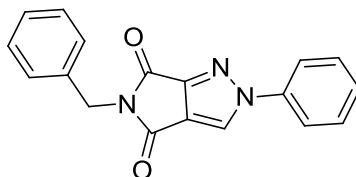
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 3,62 (d, *J* = 6,72 Hz, 2H, 2 (H-5a)) ; 4,55 (d, *J* = 6,72 Hz, 2H, 2 (H-2a)) ; 5,61 (s, 1H, H-6) ; 6,68 (m, 4H, 2 (H-4'), H-3'', H-5'') ; 6,81-7,37 (m, 11H, 2 (H-2'), 2 (H-3'), 2 (H-5'), 2 (H-6'), H-2'', H-6'', H-4'').

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 101 MHz): δ (ppm) 49,2 (CH, 2 (C-5a)) ; 62,8 (CH, 2 (C-2a)) ; 68,1 (CH, C-6) ; 121,0 (CH, C-2'', C-6'') ; 126,5 (CH, 2 (C-2'), 2 (C-6')) ; 128,4 (CH, 2 (C-4'), C-4'') ; 128,6 (CH, 2 (C-3'), 2 (C-5')) ; 129,2 (CH, C-3'', C-5'') ; 131,7 (C, 2 (C-1')) ; 144,3 (C, C-1'') ; 172,8 (C, 2 (CO)) ; 174,3 (C, 2 (CO)).

SM (IS) : m/z = 465 [M+1]



5-Benzyl-2-phénylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (21)



Formule brute : C₁₈H₁₃N₃O₂
Masse molaire : 303,31 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du *N*-benzylmaleimide (0,115 g, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 23 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu avec une masse de 0,179 g.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 91/9). Le produit **21** est isolé sous forme d'un solide orange avec une masse de 75,2 mg.

Rendement = 40%

Méthode 2 :

Mode opératoire :

A une solution de 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) dans (2 mL) du xylène est ajouté le *N*-benzylmaleimide (0,115 g, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel a été transféré dans un tube à micro-ondes spécial et irradié à 100 °C pendant 30 min.

Traitement :

Après refroidissement, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu.

Purification :

Le résidu ainsi obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 90/10) pour obtenir le dérivé désiré **21** sous forme d'un solide orange avec une masse de 109 mg.

Données analytiques :

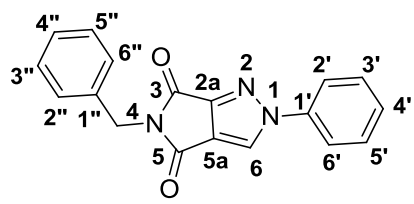
Aspect : solide orange

Rendement = 58%

R_f : 0,262 (hexane/ acétate d'éthyle (8/2))

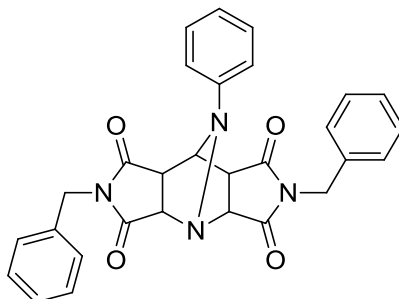
Point de fusion : 141 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 4,81 (s, 2H, CH₂-N); 7,28-7,34 (m, 2H, H-2'', H-6''); 7,43 (t, *J*₁ = 7 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 3H, H-3'', H-4'', H-5''); 7,52 (t, *J*₁ = 7,12 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7,71 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,09 (s, 1H, H-6).



21

(3a*R*,4*R*,4a*S*,8a*S*)-2,6-dibenzyl-9-phényltétrahydro-1*H*-4,8-epiminodipyrrolo[3,4-*b*:3',4'-*e*]pyridine-1,3,5,7(2*H*,3a*H*,4a*H*)-tétraone (22)



Formule brute : C₂₉H₂₄N₄O₄
Masse molaire : 492,53 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Le composé **22** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du *N*-benzylmaleimide (0,115 g, 0,62 mmol) dans (2 mL) de xylène. Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 23 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel a subi le même traitement que celui décrit pour la synthèse du composé **5**.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 82/18). Le produit **22** est isolé sous forme d'un solide blanc-cassé avec une masse de 131,1 mg.

Rendement = 43%

Méthode 2 :

Mode opératoire :

A une solution de 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) dans (2 mL) du xylène est ajouté le *N*-benzylmaleimide (0,115 g, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel a été transféré dans un tube à micro-ondes spécial et irradié à 100 °C pendant 30 min.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu.

Purification :

Le résidu ainsi obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 40/60). Le produit **22** est isolé sous forme d'un solide blanc-cassé avec une masse de 122 mg.

Données analytiques :

Aspect : solide blanc-cassé

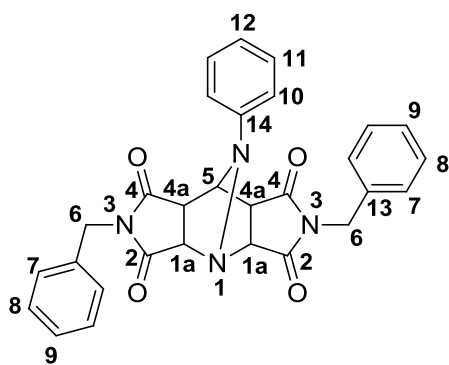
Rendement = 40%

R_f : 0,15 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : 225 °C

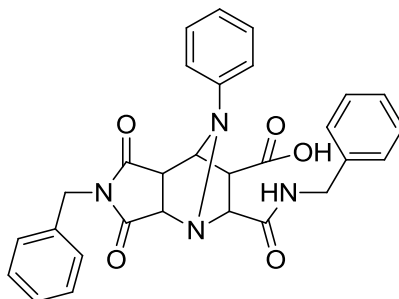
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3,05 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H, H-4a); 3,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H, H-1a); 4,09-4,20 (m, 4H, 2(CH₂), H-6); 5,45 (s, 1H, H-5); 6,84 (t, *J* = 11,5, 7,4 Hz, 1H, H-12); 7,10-7,26 (m, 14H, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 42,4 (C₆); 49,3 (C_{4a}); 63,2 (C_{1a}); 68,3 (C₅); 122,3 (C₁₀); 125,3 (C₁₂); 127,9 (C₉); 128,3 (C₇); 128,5 (C₈); 129,1 (C₁₁); 134,6 (C_q); 142,7 (C_q); 172,1 (C_q); 173,9 (C_q).



22

(1*S*,2*R*,3*S*,7*aS*)-6-benzyl-2-(benzylcarbamoyl)-5,7-dioxo-8-phényloctahydro-1,4-epiminopyrrolo[3,4-*b*]pyridine-3-acide carboxylique (23)



Formule brute : $C_{29}H_{26}N_4O_5$
Masse molaire : $510,54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du *N*-benzylmaleimide (0,115 g, 0,62 mmol). Le mélange réactionnel est porté à une température de 170 °C pendant 23 h.

Traitement :

Après refroidissement, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 62/38). Le produit **23** est isolé sous forme d'une huile orange foncé avec une masse de 44,2 mg.

Données analytiques :

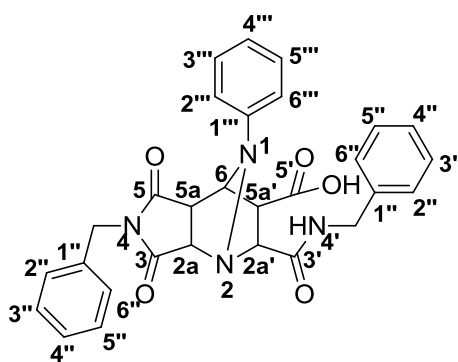
Aspect : huile orange foncé

Rendement = 14%

R_f : 0,205 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

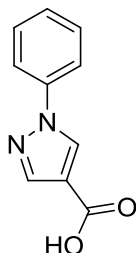
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-5a') ; 3,58 (dd, *J*₁ = 5,6 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1 H, H-6) ; 3,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-5a) ; 4,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H, H-2a) ; 4,65 (s, 1 H, H-2a') rotaion A ; 4,68 (s, 2 H, CH₂-NHCO) rotation A ; 4,71 (s, 2 H, CH₂-NHCO) rotation B ; 4,73 (s, 2 H, CH₂-N) ; 4,75 (s, 1 H, H-2a') rotation B ; 5,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H, NH) ; 7,09-7,16 (m, 3 H, H-4''', H-2''', H-6''') ; 7,24-7,36 (m, 6 H, ((H-2'', H-6'', H-4'') x 2) ; 7,37-7,51 (m, 6 H, ((H-3'', H-5'') x 2), H-3''', H-5''') ; 8,64 (s, 1 H, COOH) rotation A.B.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 42,6 (CH₂-NH); 42,9 (CH₂-N); 46,4 (CH, C-5a); 48,5 (CH, C-5a'); 63,3 (CH, C-6); 65,6 (CH, C-2a); 67,7 (CH, C-2a'); 116,6 (CH, C-2''', C-6'''); 123,3 (CH, C-4'''); 127,7 (CH, C-4''); 128,4 (CH, C-2'', C-6''); 129,1 (CH, C-3'', C-5''); 129,6 (CH, C-3''', C-5'''); 134,8 (C, C-1''-CH₂N); 134,9 (C, C-1''-CH₂NH); 142,4 (C, C-1'''); 170,9 (C, C-3); 172,2 (C, C-3'); 172,5 (C, C-5'); 173,9 (C, C-5).



23

1-Phényl-1*H*-pyrazole-4-acide carboxylique (**24**)



Formule brute : C₁₀H₈N₂O₂
Masse molaire : 188,18 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Le composé **24** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et de l'anhydride maléique (0,060 mg, 0,62 mmol) dans (2 mL) de xylène. Le mélange réactionnel est porté à une température de 160 °C pendant 24 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à un résidu.

La réaction n'a pas eu lieu dans ces conditions.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé, sont additionnés successivement dans (2 mL) de xylène, la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol), de l'anhydride maléique (0,060 mg, 0,62 mmol) et une quantité catalytique de Ytterbium (III) triflate hydraté est ajouté. Le mélange réactionnel est porté à une température de 160 °C pendant 22 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à un résidu.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-vis (éluant : hexane / acétate d'éthyle 70/30). Le produit **24** est isolé sous forme d'un solide marron clair avec une masse de 100 mg.

Aspect : solide marron clair

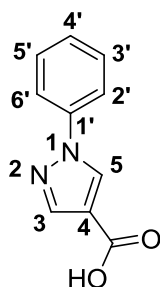
Rendement = 86%

Données analytiques :

R_f : 0,285 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

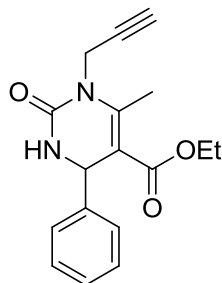
Point de fusion : 222 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (t, $J_1 = 7,12$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H, H-4') ; 7,50 (t, $J_1 = 7,36$ Hz, $J_2 = 7,56$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,15 (s, 1H, H-3) ; 8,46 (s, 1H, H-5).



24

6-Méthyl-2-oxo-4-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,3,4 tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle (25)



Formule brute : $C_{17}H_{18}N_2O_3$
Masse molaire : $298,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution de la dihydropyrimidinone **A** (0,100 g, 0,38 mmol) dans du DMF (5 mL), on ajoute successivement une solution de 60% de NaH (0,018 g, 0,46 mmol) dans du DMF (2 mL) et du bromure de propargyle (0,041 mL, 0,46 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 h.

Traitement :

Une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec éther diéthylique (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont lavées avec de l'eau (3 x 10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na_2SO_4), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner le dérivé **25** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Aspect : solide blanc-gris

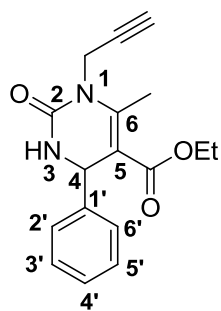
Rendement = 81%

Données analytiques :

R_f : 0,3 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

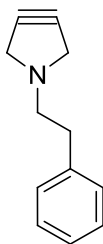
Point de fusion : 157 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1,16 (m, 3H, CH₃-CH₂) ; 2,35 (s, 3H, CH₃-C(6)) ; 2,66 (s, 1H, CH-C) ; 4,08 (m, 2H, CH₂-O) ; 5,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 6,92 (s, 1H, NH) ; 7,27 (m, 1H, H-4) ; 7,29-7,32 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').



25

1-Phenethylpyrrolidin-3-yn (28)



Formule brute : $C_{12}H_{13}N$
Masse molaire : 171,24 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

À une solution de 1,4-dichloro-2-butyne (0,2 mL, 2,04 mmol) dans du dichlorométhane (8 mL), est additionné le phényléthylamine (0,26 mL, 2,04 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 74 h.

Traitement :

Le résidu obtenu est filtré, lavé au CH_2Cl_2 puis séché à l'air libre pour conduire au composé attendu **28** avec une masse de 0,241 g sans aucune purification.

Aspect : solide blanc

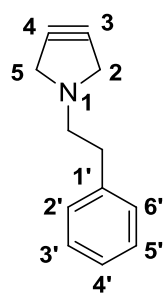
Rendement = 69%

Données analytiques :

R_f : 0,725 (hexane/ acétate d'éthyle (8:2))

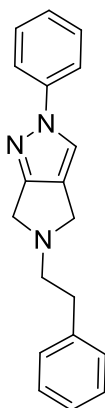
Point de fusion : 195 °C

RMN ¹H (acétone-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 2,80 (s, 4H, H-2, H-5) ; 3,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂-Ar) ; 3,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂-N) ; 7,29-7,37 (m, 5H, H-Ar).



28

5-Phenethyl-2-phényl-2,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole (29)



Formule brute : C₁₉H₁₉N₃
Masse molaire : 289,37 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Le composé **29** est préparé dans un tube scellé, à partir de la 3-phénylsydnone **4** (100 mg, 0,62 mmol) et du composé **28** (0,106 g, 0,62 mmol) dans (2 mL) de xylène. Le mélange réactionnel est porté à une température de 165 °C pendant 17 h.

Traitement :

Après refroidissement de la réaction, une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir un résidu avec une masse de 218 mg.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 60/40). Le produit **29** est isolé sous forme d'une huile orange foncé avec une masse de 150 mg.

Rendement = 84%

Méthode 2 :

Mode opératoire :

A une solution du 3,4-bis(chlorométhyl)-1-phényl-1*H*-pyrazole **11** (33 mg, 0,14 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) et de la triéthylamine (0,02 mL, 0,15 mmol), on additionne le phényléthylamine (0,017 mL, 0,194 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 8 jours.

Traitement :

Une solution aqueuse de NaOH (2N) (15 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄), filtrées puis évaporées sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 60/40). Le produit **29** est isolé sous forme d'une huile orange foncé avec une masse de 23 mg.

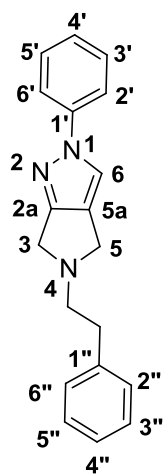
Aspect : huileux orange foncé

Rendement = 59%

Données analytiques :

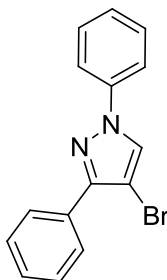
R_f : 0,27 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1,65 (s, 2H_{ax}, H-3, H-5) ; 2,35 (s, 2H_{eq}, H-3, H-5) ; 2,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂-Ar) ; 3,54 (m, 2H, CH₂-N) ; 7,06 - 7,22 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'') ; 7,34 - 7,54 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6') ; 8,38 (s, 1H, H-6).



29

4-Bromo-1,3-diphényl-1*H*-pyrazole (31)



Formule brute : C₁₅H₁₁BrN₂
Masse molaire : 299,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

A une solution du composé **15** (0,050 g, 0,23 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL) et du *N*-bromosuccinimide (0,044 g, 0,25 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 18 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N) puis extrait au CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner le dérivé **31** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Aspect : solide blanc jaune

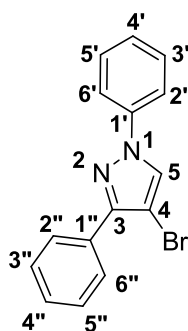
Rendement = 99%

Données analytiques :

R_f : 0,45 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

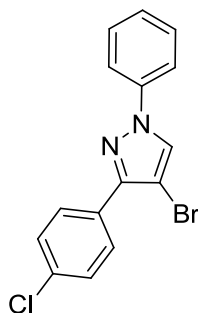
Point de fusion : 74-75 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,32 (t, $J_1 = 7,28$ Hz, $J_2 = 7,56$ Hz, 1H, H-4'') ; 7,40 (t, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 1H, H-4') ; 7,45 (t, $J_1 = 4,96$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,48 (t, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,99 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,02 (s, 1H, H-5).



31

4-Bromo-3-(4-chlorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole (32)



Formule brute : $C_{15}H_{10}BrClN_2$

Masse molaire : $333,61 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution du composé **16** (0,083 g, 0,33 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL) et du *N*-bromosuccinimide (0,064 g, 0,36 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 15 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N) puis extrait au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner le dérivé **32** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Aspect : solide gris-vert

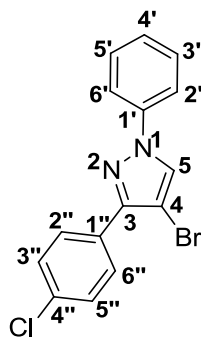
Rendement = 98%

Données analytiques :

R_f : 0,756 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

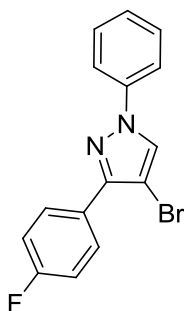
Point de fusion : 79 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,33 (t, $J_1 = 7,36$ Hz, $J_2 = 7,52$ Hz, 1H, H-4') ; 7,43 (d, $J = 8,52$ Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,48 (t, $J_1 = 7,56$ Hz, $J_2 = 8,28$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,70 (d, $J = 7,84$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,95 (d, $J = 8,52$ Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 8,02 (s, 1H, H-5).



32

4-Bromo-3-(4-fluorophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazole (33)



Formule brute : $C_{15}H_{10}BrFN_2$
Masse molaire : $317,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution du composé **18** (0,080 g, 0,33 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL) et du *N*-bromosuccinimide (0,065 g, 0,37 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 15 h.

Traitement :

Une solution aqueuse de NaOH (2N) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner le dérivé **33** qui est utilisé par la suite sans aucune purification.

Aspect : solide gris-claire

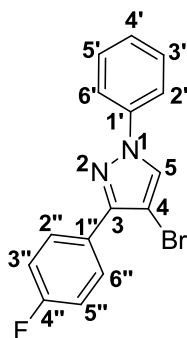
Rendement = 96%

Données analytiques :

R_f : 0,73 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

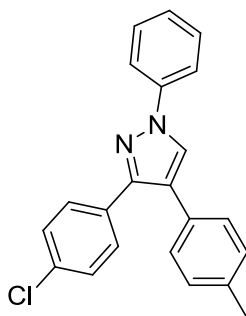
Point de fusion : 89 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,15 (t, $J = 8,72$ Hz, 2H, H-3'', H-5''); 7,33 (t, $J = 7,48$ Hz, 1H, H-4''); 7,48 (t, $J = 8,48$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,98 (dd, $J_1 = 8,84$ Hz, $J_2 = 5,4$ Hz, 2H, H-2'', H-6''); 8,02 (s, 1H, H-5).



33

3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-4-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole (34)



Formule brute : $C_{22}H_{17}ClN_2$
Masse molaire : $344,84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **32** (0,082 g, 0,23 mmol, 1 éq), l'acide-4-méthylphénylboronique (0,035 g, 0,26 mmol, 1,05 éq), le carbonate de sodium (0,052 g, 0,49 mmol, 2 éq) et une quantité catalytique du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont introduits successivement dans un tube dégazé et flammé avec l'argon contenant un mélange de solvants (3,8 mL d'acétonitrile et 0,6 mL d'eau distillée) dégazé et soumis sous argon. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation à 140-180 °C pendant 4 jours.

Rq : Après 3 jours, une quantité catalytique de l'acide boronique a été ajoutée au mélange réactionnel.

Traitement :

Après refroidissement, une solution aqueuse de NaCl (1 : 1, 20 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont lavées avec de l'eau (3 x 10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na_2SO_4), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 169 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 98/02) pour obtenir le composé désiré **34** avec une masse de 60 mg.

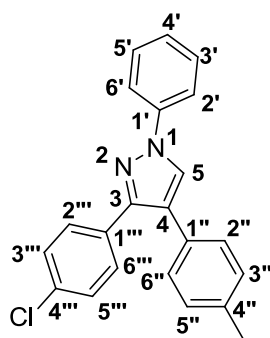
Aspect : huile jaune

Rendement = 70%

Données analytiques :

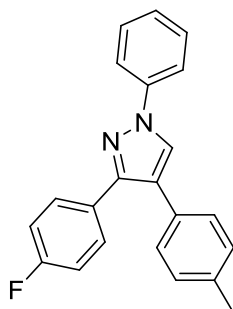
R_f : 0,57 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,38 (s, 3H, CH₃) ; 7,30 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,43 (d, $J = 8,36$ Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,47 (t, $J = 7,56$ Hz, 1H, H-4'') ; 7,54 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H, H-3''', H-5''') ; 7,76 (t, $J = 7,56$ Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,85 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,96 (dd, $J_1 = 5,48$ Hz, $J_2 = 2,96$ Hz, 2H, H-2''', H-6''') ; 8,02 (s, 1H, H-5).



34

3-(4-Fluorophényl)-1-phényl-4-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole (35)



Formule brute : C₂₂H₁₇FN₂
Masse molaire : 328,38 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **33** (0,090 g, 0,28 mmol, 1 éq), l'acide-4-méthylphényle boronique (0,040 g, 0,29 mmol, 1,05 éq), le carbonate de sodium (0,060 g, 0,57 mmol, 2 éq) et une quantité catalytique du Pd(PPh₃)₄ sont introduits successivement dans un tube dégazé et flammé avec l'argon contenant un mélange de solvants (3,8 mL d'acétonitrile et 0,6 mL d'eau distillé) dégazé et soumis sous argon. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation à 140-180 °C pendant 8 jours.

Rq : Après 4 jours, une quantité catalytique de l'acide boronique a été ajoutée au mélange réactionnel.

Traitement :

Après refroidissement, une solution aqueuse de NaCl (1 : 1, 20 mL) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec ACOEt (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont lavées avec de l'eau (3 x 10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydride (Na₂SO₄), filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 111 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 99/01) pour obtenir le composé désiré **35** avec une masse de 76 mg.

Aspect : solide vert cristallin

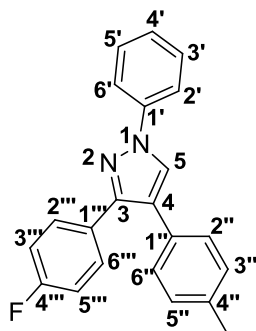
Rendement = 82%

Données analytiques :

R_f : 0,21 (hexane/ acétate d'éthyle (9,9:0,1))

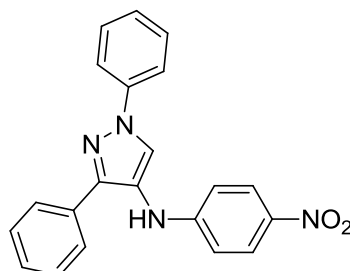
Point de fusion : 100 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,37 (s, 3H, CH₃) ; 7,15 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,22 (d, *J* = 7,88 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 7,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-4') ; 7,47 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,57 (dd, *J*₁ = 8,48 Hz, *J*₂ = 5,72 Hz, 2H, H-3''', H-5''') ; 7,76 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,88 (dd, *J*₁ = 8,48 Hz, *J*₂ = 5,7 Hz, 2H, H-2''', H-6''') ; 7,98 (s, 1H, H-5).



35

***N*-(4-nitrophényl)-1,3-diphényl-1*H*-pyrazol-4-amine (36)**



Formule brute : C₂₁H₁₆N₄O₂
Masse molaire : 356,38 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Sous l'argon, le composé **31** (0,070 g, 0,23 mmol, 1 éq), le 4-nitroaniline (0,039 g, 0,28 mmol, 1,2 éq), le carbonate de césium (0,076 g, 0,23 mmol, 1 éq), une quantité catalytique du Pd[P(*o*-tolyl)₃]₂Cl₂ et une quantité catalytique du (±) BINAP sont additionnés successivement à 3 mL du toluène dans un tube dégazé et flammé avec l'argon. Le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation à 160 °C pendant 60 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 115 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 83/17) pour obtenir le composé désiré **36** avec une masse de 73 mg.

Aspect : solide orange foncé

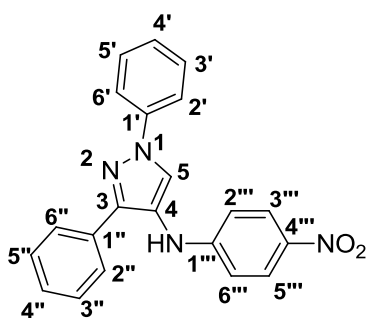
Rendement = 87%

Données analytiques :

R_f : 0,357 (hexane/ acétate d'éthyle (9:1))

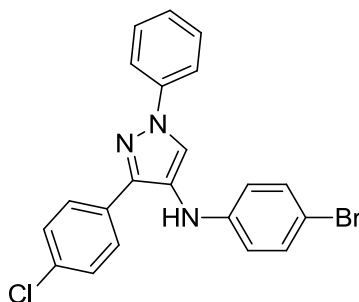
Point de fusion : 70 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5,84 (s, 1H, NH); 6,77 (d, *J* = 9,16 Hz, 2H, H-2''', H-6'''); 7,36 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''); 7,50 (t, *J*₁ = 7,12 Hz, *J*₂ = 8,76 Hz, 2H, H-4', H-4''); 7,79 (m, 4H, H-2', H-6', H-6'', H-2''); 8,06 (s, 1H, H-5); 8,11 (d, *J* = 9,16 Hz, 2H, H-3''', H-5''').



36

***N*-(4-bromophényl)-1,3-diphényl-1*H*-pyrazol-4-amine (37)**



Formule brute : $C_{21}H_{15}BrClN_3$

Masse molaire : $424,72 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Sous l'argon, le composé **32** (0,106 g, 0,32 mmol, 1 éq), le 4-bromoaniline (0,066 g, 0,38 mmol, 1,2 éq), le carbonate de césium (0,104 g, 0,32 mmol, 1 éq), une quantité catalytique du $Pd[P(o\text{-tolyl})_3]_2Cl_2$ et une quantité catalytique du (\pm) BINAP sont additionnés successivement à 5 mL du toluène dans un tube dégazé et flammé avec l'argon. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 180 °C pendant 6 jours.

Traitement :

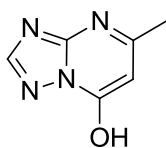
Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (1N) puis extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 114 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 100/00). Le seul produit qui a été récupéré est le produit de départ **32** avec une masse de 82 mg.

La réaction n'a pas eu lieu dans ces conditions.

5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol (40)



Formule brute : $C_6H_6N_4O$
Masse molaire : $150,14 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Une solution de 3-amino-1,2,4 triazole (6,78 g, 0,081 mol, 1 éq) et d'acétoacétate d'éthyle (10,31 mL, 0,081 mol, 1 éq) est chauffée à reflux à $140 \text{ }^\circ\text{C}$ dans 5 mL d'acide acétique pendant 5 h.

Traitement :

Après refroidissement du mélange réactionnel, un précipité blanc est formé. Il est filtré, lavé à l'EtOH froid puis séché sous vide pour obtenir le produit désiré **40** sans purification.

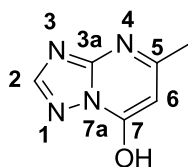
Aspect : solide blanc cristallin

Rendement = 88%

Données analytiques :

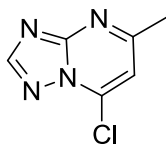
R_f : 0,06 (100% acétate d'éthyle)

Point de fusion : $287\text{-}288 \text{ }^\circ\text{C}$



40

7-Chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (41)



Formule brute : $C_6H_5ClN_4$
Masse molaire : $168,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Méthode 1 :

Mode opératoire :

2 mL de dichlorure de thionyle est additionné à une solution de 400 mg (2,6657 mmol, 1 éq) de 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol (**40**) dans 5 mL de toluène. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 19 h.

Traitement :

Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré puis le résidu est repris. On ajoute après une solution de NaHCO_3 saturée pour neutraliser l'excès de chlorure de thionyle. Après neutralisation, on procède à l'extraction avec CH_2Cl_2 (3 x 20 mL).

Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite, seul le composé initial a été récupéré dans ce cas.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

A une solution du composé **40** (400 mg, 2,6 mmol, 1 éq) dans du 1,4-dioxane (5 mL), placée dans un ballon de 50 mL, refroidie à l'aide d'un bain de glace, muni d'une barre d'agitation et d'un condensateur à reflux. On ajoute goutte à goutte 0,74 mL de la triéthylamine ($d = 0,726 \text{ g/mL}$, 5,3 mmol, 2 éq) et 0,62 mL du trichlorure de phosphoryle

($d = 1,64 \text{ g/mL}$, $6,66 \text{ mmol}$, $2,5 \text{ \acute{e}q}$). Apr\es 10 minutes d'agitation \a température ambiante, le m\elange réactionnel est chauff\e \a $125 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 heures.

Traitement :

Le m\elange réactionnel est concentr\e puis le r\esidu est repris \a $0 \text{ }^\circ\text{C}$. La phase aqueuse est rendue basique \a $\text{pH} = 8$ par une solution de NaOH (2N), puis elle est extraite \a l'ACOEt ($3 \times 20 \text{ mL}$).

Les phases organiques sont regroup\ees, s\ech\ees sur Na_2SO_4 anhydre, filtr\ees, puis concentr\ees sous pression r\eduite.

Purification :

Le r\esidu obtenu est purifi\e par une chromatographie sur colonne de gel de silice (\eluent : hexane / ac\etate d'\ethyle 30/70) pour conduire au produit attendu **41** avec une masse de $198,2 \text{ mg}$.

Rendement = 46%

M\ethode 3 :

Mode op\eratoire :

A une solution de 5-m\ethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol (**40**) (200 mg , $1,33 \text{ mmol}$, $1 \text{ \acute{e}q}$) dissoute dans $0,34 \text{ mL}$ de dim\ethylaniline ($d = 0,956 \text{ g/mL}$, $2,66 \text{ mmol}$, $2 \text{ \acute{e}q}$), plac\ee dans un ballon \a fond rond de 100 mL m\enu\ee d'une barre d'agitation, \equip\e d'un condenseur \a reflux et refroidi par un bain de glace, on ajoute goutte \a goutte $0,62 \text{ mL}$ de trichlorure de phosphoryle ($d = 1,64 \text{ g/mL}$, $6,66 \text{ mmol}$, $5 \text{ \acute{e}q}$). Apr\es 10 minutes d'agitation, le m\elange réactionnel est chauff\e \a la température de reflux \a $130 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 4 heures.

Traitement :

Le m\elange réactionnel est concentr\e puis le r\esidu est repris \a $0 \text{ }^\circ\text{C}$, apr\es avec pr\ecaution la phase aqueuse est rendue basique \a $\text{pH} = 8$ par une solution satur\ee de NaOH (2N), puis elle est extraite avec de l'ac\etate d'\ethyle ($3 \times 20 \text{ mL}$). Les phases organiques sont regroup\ees, s\ech\ees sur sulfate de sodium anhydre, filtr\ees sous vide et le solvant a \e\ee

éliminé sous pression réduite. Enfin, le brut obtenu a été microdestillé à 190 ± 10 °C à l'aide du vide.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 30/70) pour conduire au produit attendu **41** avec une masse de 205 mg.

Aspect : solide blanc jaune

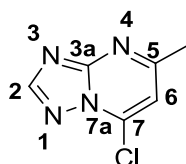
Rendement = 92%

Données analytiques :

R_f : 0,35 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

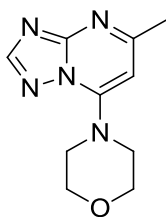
Point de fusion : 150-152 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH₃); 7,09 (s, 1H, H-6); 8,47 (s, 1H, H-2).



41

4-(5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)morpholine (42)



Formule brute : $C_{10}H_{13}N_5O$
Masse molaire : $219,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Un mélange de composé **41** (0,100 g, 0,59 mmol, 1,0 éq), de morpholine (0,06 mL, 0,71 mmol, 1,2 éq) et de K_2CO_3 (0,098 g, 0,71 mmol, 1,2 éq) dans 4 mL du 1,4-dioxane a été porté à reflux à $100 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (15 mL), puis il est extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et séchées sous vide pour conduire au produit attendu **42** avec une masse de 130 mg.

Aspect : solide blanc

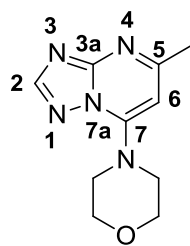
Rendement = 100%

Données analytiques :

R_f : 0,11 (hexane/ acétate d'éthyle (3/7))

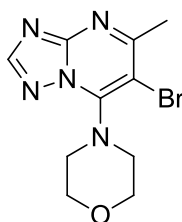
Point de fusion : $174 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, CH_3) ; 3,81 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 4H, $CH_2\text{-N}$) ; 3,94 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 4H, $CH_2\text{-O}$) ; 6,16 (s, 1 H, H-6) ; 8,32 (s, 1H, H-2).



42

4-(6-Bromo-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)morpholine (43)



Formule brute : $C_{10}H_{12}BrN_5O$

Masse molaire : $298,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

On solubilise le composé **42** (0,148 g, 0,675 mmol, 1 éq) dans 3 mL d'acétonitrile et on ajoute du *N*-Bromosuccinimide (0,1442 g, 0,81 mmol, 1,2 éq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis séché sous vide.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 70/30) pour conduire au produit attendu **43** avec une masse de 200 mg.

Aspect : solide blanc

Rendement = 99%

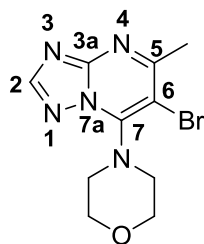
Données analytiques :

R_f : 0,342 (hexane/ acétate d'éthyle (7/3))

Point de fusion : 192-194 °C

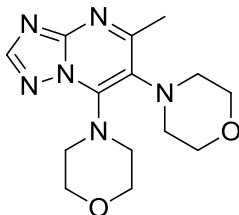
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2,78 (s, 3H, CH_3) ; 3,78 (t, $J = 4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,96 (t, $J = 4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 8,31 (s, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) 27,02 (CH_3) ; 50,31 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}$ (x2)) ; 67,27 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$ (x2)) ; 97,42 (C, C-Br, C-6) ; 147,25 (C, C-3a) ; 154,90 (CH, C-2) ; 155,28 (C, C-5) ; 165,21 (C, C-7).



43

4,4'-(5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6,7-diyl)dimorpholine (44)



Formule brute : $C_{14}H_{20}N_6O_2$
Masse molaire : $304,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

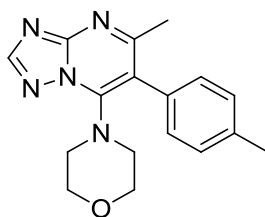
Mode opératoire :

Un mélange de composé **43** (0,208 g, 0,7 mmol, 1,0 éq), de morpholine (0,07 mL, 0,84 mmol, 1,2 éq) et de K_2CO_3 (0,116 g, 0,84 mmol, 1,2 éq) dans 4 mL du 1,4-dioxane a été porté à reflux à 100 °C pendant 18 heures, pendant lesquelles (0,109 g, 0,108 mL, 1,26 mmol, 1,8 éq) de morpholine a été ajouté au mélange réactionnel afin d'obtenir le produit souhaité.

Traitement :

Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (15 mL), puis il est extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite et séchées sous vide pour conduire au produit initial **43**.

4-(5-Méthyl-6-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)morpholine (45)



Formule brute : C₁₇H₁₉N₅O
Masse molaire : 309,37 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le composé **43** (150 mg, 0,503 mmol, 1 éq) dans 3,8 mL de l'acétonitrile dégazé, auquel on ajoute du carbonate de sodium (0,1067 g, 1,007 mmol, 2 éq), une quantité catalytique du Pd(PPh₃)₄, de l'acide 4-tolylboronique (0,108 g, 0,7927 mmol, 1,6 éq) et de l'eau (0,6 mL). Le mélange réactionnel est ensuite transvasé dans un tube scellé dégazé avec de l'argon. La température de la réaction est maintenue à 160 °C pendant 72 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec une solution NaCl saturée/eau (1 : 1 ; 20 mL), ensuite, on procède à l'extraction avec de l'ACOEt (3 x 20 mL).

Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 192 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane / acétate d'éthyle 60/40) pour conduire au produit attendu **45** avec une masse de 0,025 g.

Aspect : solide beige

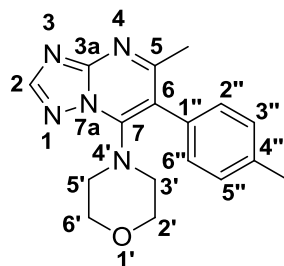
Rendement = 16%

Données analytiques :

R_f : 0,24 (hexane/ acétate d'éthyle (4/6))

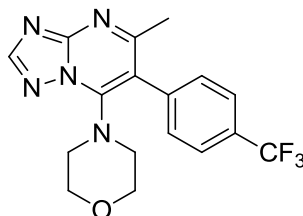
Point de fusion : 130 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,35 (s, 3H, C(4'')-CH₃) ; 2,77 (s, 3H, C(5)-CH₃) ; 3,76 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, CH₂-N) ; 3,94 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, CH₂-O) ; 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-3'', H-5'') ; 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-2'', H-6'') ; 8,30 (s, 1H, H-2).



45

4-(5-Méthyl-6-(4-(trifluorométhyl) phényl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)morpholine (46)



Formule brute : $C_{17}H_{16}F_3N_5O$
Masse molaire : $363,34 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le composé **43** (80 mg, 0,268 mmol, 1 éq) dans 3,8 mL de l'acétonitrile dégazé. A cette solution on ajoute du carbonate de sodium (0,0569 g, 0,537 mmol, 2 éq), une quantité catalytique du $Pd(PPh_3)_4$, de l'acide 4- (trifluorométhyl) phénylboronique (0,080 g, 0,423 mmol, 1,57 éq) et de l'eau (0,6 mL). Le mélange réactionnel est ensuite transvasé dans un tube scellé, dégazé avec de l'argon et il est chauffé à 185 °C pendant 5 jours.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 54 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 35/65) pour obtenir le composé désiré **46** avec une masse de 12 mg.

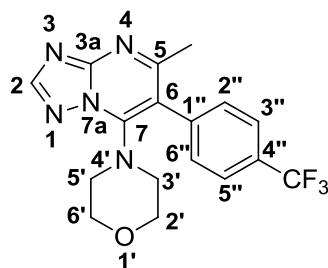
Aspect : huileux jaune

Rendement = 12%

Données analytiques :

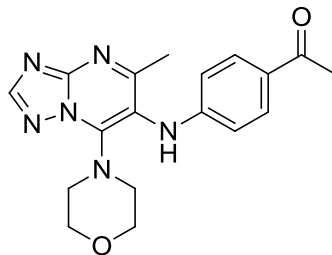
R_f : 0,26 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,6 (s, 3H, CH₃); 3,8 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H, CH₂-N); 3,94 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H, CH₂-O); 7,46 (td, *J*₁ = 7,68 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, 2H, H-2'', H-6''); 7,65 (td, *J*₁ = 8,44 Hz, *J*₂ = 1,56 Hz, 2H, H-3'', H-5''); 8,30 (s, 1H, H-2).



46

1-(4-((5-Méthyl-7-morpholino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)amino)phényl)éthanone (47)



Formule brute : C₁₈H₂₀N₆O₂
Masse molaire : 352,39 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le composé **43** (100 mg, 0,336 mmol, 1 éq) dans 4 mL de toluène, on ajoute du carbonate de césium (0,1093 g, 0,336 mmol, 1 éq), une quantité catalytique du Pd[P(*o*-tolyl)₃]₂Cl₂, une quantité catalytique du BINAP et du 4-aminoacétophénone (0,054 g, 0,403 mmol, 1,2 éq). Le mélange réactionnel est transvasé dans un tube scellé, dégazé avec l'argon, puis il est maintenu à 180 °C pendant 6 jours.

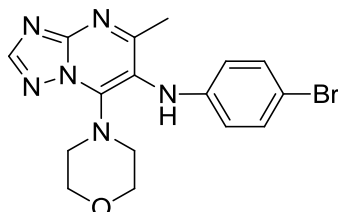
Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 119 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. Le composé souhaité n'a pas été obtenu dans ce cas.

***N*-(4-bromophényl)-5-méthyl-7-morpholino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-amine
(48)**



Formule brute : C₁₆H₁₇BrN₆O

Masse molaire : 389,25 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le produit **43** (42 mg, 0,141 mmol, 1 éq) dans 4 mL de toluène dégazé à l'aide d'argon, puis on ajoute du carbonate de césium (0,0459 g, 0,141 mmol, 1 éq), une quantité catalytique du Pd[P(*o*-tolyl)₃]₂Cl₂, une quantité catalytique du BINAP et du 4- bromoaniline (0,029 g, 0,169 mmol, 1,2 éq). Le mélange réactionnel est transvasé dans un tube scellé dégazé avec de l'argon. La température de la réaction est maintenue à 180 °C pendant 5 jours.

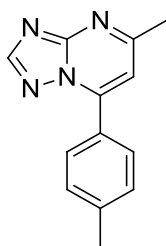
Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

L'analyse par RMN ¹H du composé isolé a montré que la réaction n'a pas conduit à la formation du composé **48**.

5-Méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**49**)



Formule brute : $C_{13}H_{12}N_4$
Masse molaire : $224,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le produit **41** (90 mg, 0,534 mmol, 1 éq) dans 3,8 mL de l'acétonitrile dégazé à l'aide d'argon, puis on ajoute du carbonate de sodium (0,1132 g, 1,067 mmol, 2 éq), une quantité catalytique du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, de l'acide 4-tolylboronique (0,0762 g, 0,56 mmol, 1,05 éq) et de l'eau (0,6 mL). Le mélange réactionnel est transvasé dans un tube scellé dégazé avec de l'argon. La température de la réaction est maintenue à $140 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), ensuite les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir le produit désiré **49** sans purification avec une masse de 113 mg.

Aspect : solide orange clair

Rendement = 95%

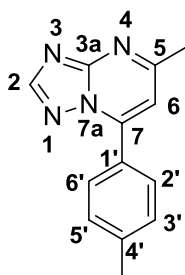
Données analytiques :

R_f : 0,28 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

Point de fusion : $127 \text{ }^\circ\text{C}$

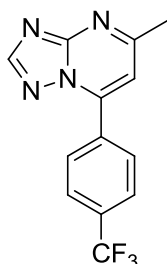
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2,47 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 2,76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(4')$); 7,08 (s, 1H, H-6); 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,48 (s, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ (ppm) 21,63 ($\text{CH}_3\text{-C}(4')$); 25,19 ($\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 109,57 (CH, C-6); 126,13 (C, C-1'); 129,19 (CH, C-2', C-6'); 129,61 (CH, C-3', C-5'); 131,22 (C, C-4'); 142,44 (C, C-7); 147,35 (C, C-3a); 155,57 (CH, C-2); 165,08 (C, C-5).



49

5-Méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (50)



Formule brute : C₁₃H₉F₃N₄
Masse molaire : 278,23 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution du 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,090 g, 0,534 mmol, 1 éq) dissout dans 3,8 mL de l'acétonitrile dégazé et 0,6 mL d'eau, puis du carbonate de sodium (0,1132 g, 1,067 mmol, 2 éq), de l'acide 4- (trifluorométhyl) phényl-boronique (0,106 g, 0,56 mmol, 1,05 éq) et de la phénylphosphine en quantité catalytique. Le mélange résultant est maintenu sous agitation et chauffé à 145 ± 10 °C pendant 18 heures.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), ensuite les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour obtenir le produit désiré **50** sans purification avec une masse de 135 mg.

Aspect : solide marron clair

Rendement = 91%

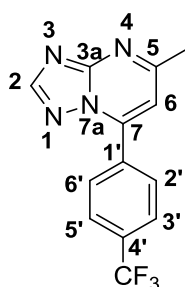
Données analytiques :

R_f : 0,24 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

Point de fusion : 150 °C

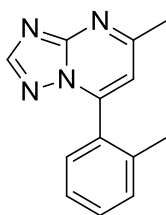
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,8 (s, 3H, CH₃); 7,12 (s, 1H, H-6); 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,19 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,49 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 25,19 (CH₃) ; 110,35 (CH, C-6) ; 122,10 (C-F₃) ; 124,82 (C, C-4') ; 125,84 (CH, C-2', C-6') ; 129,69 (CH, C-3', C-5') ; 133,11 (C, C-1') ; 133,44 (C, C-7) ; 145,56 (C, C-3a) ; 155,77 (CH, C-2) ; 165,35 (C, C-5).



50

5-Méthyl-7-(*o*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (51)



Formule brute : $C_{13}H_{12}N_4$
Masse molaire : $224,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution du 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,100 g, 0,593 mmol, 1 éq) dissout dans 4 mL de l'acétonitrile dégazé et 0,6 mL d'eau, puis du carbonate de sodium (0,126 g, 1,186 mmol, 2 éq), de l'acide 2-tolyl boronique (0,085 g, 0,623 mmol, 1,05 éq) et de la phénylphosphine en quantité catalytique. Le mélange résultant est maintenu sous agitation et chauffé à $140 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 63 heures.

Traitement :

Après refroidissement de la réaction, Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (20 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite pour obtenir le produit désiré **51** sans purification avec une masse de 169 mg.

Purification :

Le produit brut a été utilisé dans l'étape qui suit sans purification supplémentaire puisque le produit a été obtenu avec une pureté suffisante comme le montrent la CCM et le spectre RMN ^1H .

Aspect : solide vert foncé

Rendement = 100%

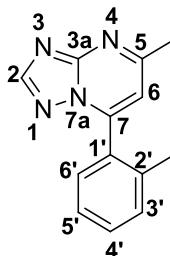
Données analytiques :

R_f : 0,24 (hexane/ acétate d'éthyle (4:6))

Point de fusion : 100 °C

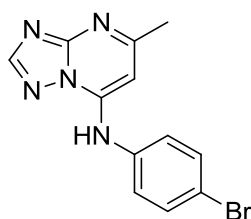
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,16 (s, 3H, CH₃-C(5)); 2,75 (s, 3H, CH₃-C(2')); 6,91 (s, 1H, H-6); 7,34-7,38 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7,45-7,49 (m, 1H, H-6'); 8,39 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 19,74 (CH₃, CH₃-C(5)); 25,13 (CH₃, CH₃-C(2')); 111,73 (CH, C-6); 126,09 (CH, C-6'); 129,26 (CH, C-5'); 129,89 (C, C-1'); 130,69 (CH, C-4'); 130,90 (CH, C-3'); 137,02 (C, C-2'); 148,23 (C, C-7); 155,43 (C, C-3a); 155,75 (CH, C-2); 165,10 (C, C-5).



51

N-(4-bromophényl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine (**52**)



Formule brute : C₁₂H₁₀BrN₅
Masse molaire : 304,15 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Sous argon, on solubilise le produit **41** (0,080 g, 0,474 mmol, 1 éq) dans 4 mL de toluène, puis on ajoute du carbonate de césium (0,1546 g, 0,474 mmol, 1 éq), une quantité catalytique du Pd[P(*o*-tolyl)₃]₂Cl₂, une quantité catalytique du BINAP et du 4-bromoaniline (0,098 g, 0,57 mmol, 1,2 éq). Le mélange réactionnel est transvasé dans un tube scellé dégazé avec de l'argon. La température de la réaction est maintenue à 140 °C pendant 48 h.

Traitement :

Après refroidissement, le mélange réactionnel est basifié avec une solution de NaOH (2N), puis il est extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 128 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis* (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 50/50) pour obtenir le composé désiré **52** avec une masse de 28 mg.

Aspect : solide blanc beige

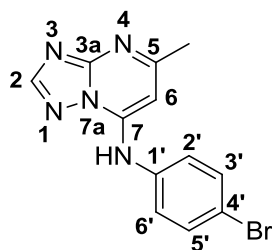
Rendement = 20%

Données analytiques :

R_f : 0,33 (hexane/ acétate d'éthyle (3:7))

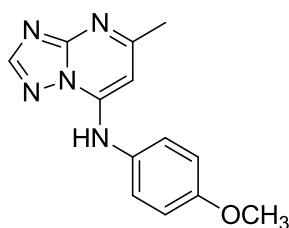
Point de fusion : 243-245 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,59 (s, 3H, CH₃); 6,36 (s, 1H, H-6); 7,28 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,63 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,4 (s, 1H, H-2).



52

***N*-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine (53)**



Formule brute : C₁₃H₁₃N₅O
Masse molaire : 255,28 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution du 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,094 g, 0,560 mmol, 1 éq) dissout dans 5 mL de toluène, puis de l'amine correspondante *p*-anisidine (0,07 g, 0,560 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,219 g, 0,672 mmol, 1,2 éq), du (±)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel est chauffé à 160 ± 10 °C sous agitation pendant 52 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 168 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant : hexane/ acétate d'éthyle 54/46) pour obtenir le composé désiré **53** avec une masse de 122 mg.

Aspect : solide blanc gris

Rendement = 86%

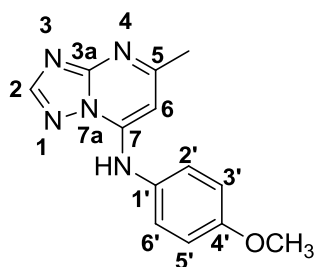
Données analytiques :

R_f : 0,125 (hexane/ acétate d'éthyle (4:6))

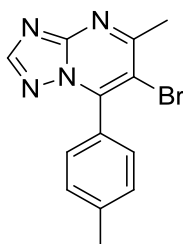
Point de fusion : 151 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,49 (s, 3H, CH₃); 3,85 (s, 3H, CH₃-O-), 6,13 (s, 1H, H-6); 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,91 (s, 1H, NH); 8,25 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 25,37 (CH₃); 55,6 (CH₃, CH₃-O-); 88,9 (CH, C-6); 115,19 (CH, C-3', C-5'); 126,63 (CH, C-2', C-6'); 127,99 (C, C-1'); 146,36 (C, C-4'); 154,75 (CH, C-2); 155,61 (C, C-3a); 158,78 (C, C-5); 165,18 (C, C-7).



6-Bromo-5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (54)



Formule brute : $C_{13}H_{11}BrN_4$
Masse molaire : $303,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 100 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique et d'un condenseur à reflux, on introduit de la 5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**49**) (0,100 g, 0,45 mmol, 1 éq) dissoute dans 4 mL de dichlorométhane, puis on ajoute du carbonate de sodium en quantité catalytique et du *N*-Bromosuccinimide (0,095 g, 0,53 mmol, 1,2 éq). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 48 heures.

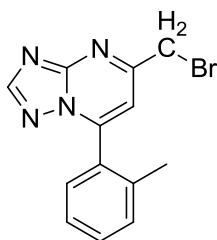
Traitement :

Le mélange réactionnel a été diluée par une solution d'hydroxyde de sodium (2N) (3 x 20 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Aucune purification n'a été effectuée car aucun nouveau produit n'a été observé par CCM ou par le spectre RMN ^1H .

5-(Bromométhyl)-7-(*o*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (55)



Formule brute : $C_{13}H_{11}BrN_4$
Masse molaire : $303,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 100 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique et d'un condenseur à reflux, on place de la 5-méthyl-7-(*o*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **51** (0,042 g, 0,187 mmol, 1 éq) dissoute dans 20 mL de dichlorométhane, puis on ajoute du AIBN en quantité catalytique et de NBS (0,037 g, 0,206 mmol, 1,1 éq). Le mélange résultant a été irradié à l'aide d'une source de chaleur et de lumière en plaçant une lampe de séchage à réflecteur électrique général (250 watts, 115 volts) au-dessous du ballon pendant 9 heures. Après ce temps, du Br_2 en quantité catalytique a été ajouté et enfin, le mélange résultant a été agité et chauffé sous irradiations $h\nu$ pendant 5 jours.

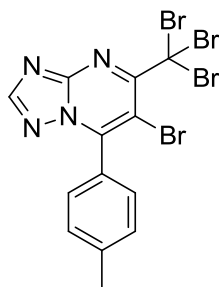
Traitement :

Le mélange réactionnel a été diluée avec une solution d'hydroxyde de sodium (2N) (3 x 20 mL) et extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Après une caractérisation avec la RMN 1H , le produit obtenu n'était que le produit de départ.

6-Bromo-7-(*p*-tolyl)-5-(tribromométhyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (56)



Formule brute : C₁₃H₈Br₄N₄
Masse molaire : 539,85 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 100 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique, on introduit de la 5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**49**) (0,136 g, 0,61 mmol, 1 éq) dissoute dans 4 mL de DMF, puis on ajoute du bicarbonate de sodium (0,153 g, 1,82 mmol, 3 éq). Le mélange a été refroidi à 0 ± 10 °C avec un bain de glace et le dibrome (0,093 mL, 1,82 mmol, 3 éq) a été ajouté goutte à goutte et agité pendant 10 minutes. Après ce temps, le mélange réactionnel a été équipé d'un condenseur à reflux et a été agité à 100 ± 10 °C pendant 2 heures. Enfin, le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été diluée avec une solution d'hydroxyde de sodium (2N) (3 x 20 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 130 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant

: hexane/ acétate d'éthyle 83/17) pour obtenir le composé désiré **56** avec une masse de 23 mg.

Données analytiques :

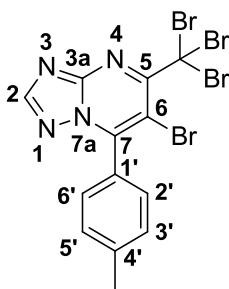
Aspect : solide jaune clair

Rendement = 7%

R_f : 0,66 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

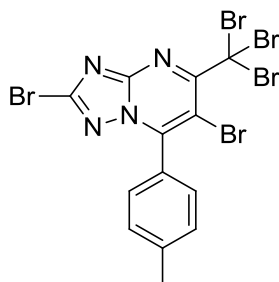
Point de fusion : 152-154 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,5 (s, 3H, CH₃-C(4')); 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,07 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,66 (s, 1H, H-2).



56

2,6-Dibromo-7-(*p*-tolyl)-5-(tribromométhyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (57)



Formule brute : $C_{13}H_7Br_5N_4$
Masse molaire : $618,74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 100 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique, on introduit de la 5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**49**) (0,136 g, 0,61 mmol, 1 éq) dissoute dans 4 mL de DMF, puis on ajoute du bicarbonate de sodium (0,153 g, 1,82 mmol, 3 éq). Le mélange a été refroidi à $0 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ avec un bain de glace et le dibrome (0,093 mL, 1,82 mmol, 3 éq) a été ajouté goutte à goutte et agité pendant 10 minutes. Après ce temps, le mélange réactionnel a été équipé d'un condenseur à reflux et a été agité à $100 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures. Enfin, le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été diluée avec une solution d'hydroxyde de sodium (2N) (3 x 20 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu avec une masse de 130 mg est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant

: hexane/ acétate d'éthyle 80/20) pour obtenir le composé désiré **57** avec une masse de 25 mg.

Données analytiques :

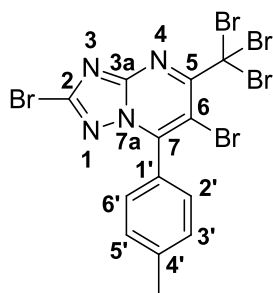
Aspect : solide vert clair

Rendement = 7%

R_f : 0,56 (hexane/ acétate d'éthyle (7:3))

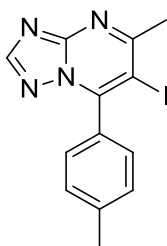
Point de fusion : 140-142 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,5 (s, 3H, CH₃-C(4')); 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2', H-6').



57

6-Iodo-5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (58)



Formule brute : $C_{13}H_{11}IN_4$
Masse molaire : $350,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 100 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique et d'un condenseur à reflux, on introduit de la 5-méthyl-7-(*p*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**49**) (0,100 g, 0,45 mmol, 1 éq) dissoute dans 4 mL de dichlorométhane, puis on ajoute du carbonate de sodium et du monochlorure d'iode en quantités catalytiques. Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 72 heures.

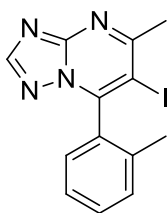
Traitement :

Le mélange réactionnel a été diluée avec une solution d'hydroxyde de sodium (2N) (3 x 20 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Après la réalisation de la RMN ^1H , le produit obtenu n'était pas celui souhaité.

6-Iodo-5-méthyl-7-(*o*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (59)



Formule brute : $C_{13}H_{11}IN_4$
Masse molaire : $350,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 50 mL équipé d'un barreau d'agitation magnétique et d'un condenseur à reflux, on introduit de la 5-méthyl-7-(*o*-tolyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **51** (0,050 g, 0,223 mmol, 1 éq) dissoute dans 6 mL d'acétonitrile, puis on ajoute du *N*-iodosuccinimide (0,055 g, 0,245 mmol, 1,1 éq). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 19 heures. Après ce temps, de I_2 en quantité catalytique a été ajouté et enfin, le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 44 heures.

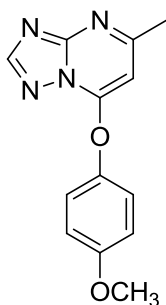
Traitement :

L'acétonitrile a d'abord été évaporé sous pression réduite, puis le brute de la réaction a été dilué avec de l'eau (3 x 20 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL), ensuite, la phase organique a été lavée avec une solution de tiosulfate saturé (2 x 20 mL) et de NaOH 10% (2 x 20 mL). Enfin, les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Après la réalisation de la RMN 1H , le produit obtenu n'était que le produit de départ.

7-(4-Méthoxyphenoxy)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (60)



Formule brute : $C_{13}H_{12}N_4O_2$
Masse molaire : $256,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution du 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine **41** (0,094 g, 0,560 mmol, 1 éq) dissout dans 5 mL de toluène, puis du phénol correspondant 4-méthoxyphénol (0,07 g, 0,560 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,219 g, 0,672 mmol, 1,2 éq), du (\pm)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été chauffé à $180 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$ sous agitation pendant 52 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu a été purifiée par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. En éluant avec des mélanges d'hexane/acétate d'éthyle et de méthanol de polarité croissante. Le composé souhaité n'a pas été obtenu dans ces conditions.

Méthode 2 :**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution du 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,069 g, 0,410 mmol, 1 éq) dissout dans 10 mL de diméthylformamide, puis du phénol correspondant 4-méthoxyphénol (0,051 g, 0,410 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,133 g, 0,410 mmol, 1 éq), du bromure de cuivre (I) et de 1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitrile) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été chauffé à 160 ± 10 °C sous agitation pendant 84 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu a été purifiée par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. En éluant avec des mélanges d'hexane/acétate d'éthyle de polarité croissante. Le composé souhaité n'a pas été obtenu dans ces conditions.

Méthode 3 :

Mode opératoire :

Dans un tube Pyrex d'une capacité de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit successivement une solution de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl 4-méthylbenzènesulfonate **68** (0,080 g, 0,26 mmol, 1 éq) dissoute dans 8 mL de toluène, puis du 4-méthoxyphénol (0,039 g, 0,31 mmol, 1,2 éq), du carbonate de césium (0,086 g, 0,26 mmol, 1 éq), du (±)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été chauffé à 160 ± 10 °C sous agitation constante pendant 48 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le produit brut a été obtenu sans purification supplémentaire puisque le produit a été recueilli avec une pureté suffisante comme le montrent la CCM et le spectre RMN ¹H.

Rendement = 100%

Méthode 4 :

Mode opératoire :

Dans un tube à fond rond de 10 mL, spécialement équipé d'un bouchon à vis pour micro-ondes sous argon, on introduit de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,020 g, 0,12 mmol, 1 éq) dissoute dans 2 mL de toluène, puis on ajoute du *p*-méthoxyphénol (0,015 g, 0,12 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,039 g, 0,12 mmol, 1 éq), du (±)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été introduit dans le four à micro-ondes (100 kPa) et chauffé à 100 ± 10 °C sous agitation constante pendant 60 minutes.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Aucune purification par chromatographie sur colonne n'a été effectuée puisque le produit souhaité a été obtenu avec une pureté suffisante comme le montre le spectre RMN ¹H.

Aspect : solide orange

Rendement = 100%

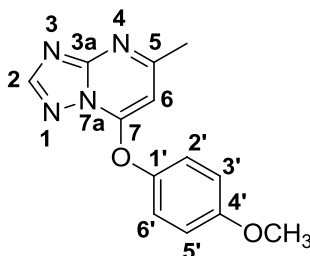
Données analytiques :

R_f : 0,038 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

Point de fusion : 150 °C

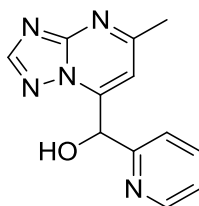
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,55 (s, 3H, CH₃-C(5)); 3,85 (s, 3H, CH₃-O-); 6,00 (s, 1H, H-6); 7,00 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,19 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,44 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 25,47 (CH₃-Ar); 55,72 (CH₃-O-); 92,17 (CH, C-6); 115,55 (CH, C-3', C-5'); 121,89 (CH, C-2', C-6'); 144,77 (C, C-1'); 150,41 (C, C-3a); 155,81 (CH, C-2); 156,92 (C, C-4'); 158,49 (C, C-5); 166,98 (C, C-7).



60

(5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)(pyridin-2-yl) méthanol (61)



Formule brute : C₁₂H₁₁N₅O
Masse molaire : 241,25 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un ballon à deux cols d'une capacité de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, d'une sortie de gaz, enflammé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain d'acétone saturée en glace carbonique (-78 °C), on introduit de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,100 g, 0,593 mmol) dissoute dans 4 mL de THF distillé, puis on ajoute 0,44 mL de *n*-BuLi (0,889 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Après ce temps, le mélange réactionnel est à nouveau refroidi avec un bain d'acétone saturée en glace carbonique à (-78 °C) et la 2-formylpyridine (0,07 mL, 0,712 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec du chlorure d'ammonium (5 mL) et il est extrait avec de l'éther éthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant : hexane/ acétate d'éthyle 50/50) pour obtenir le composé désiré **61** avec une masse de 122 mg.

Aspect : solide jaune

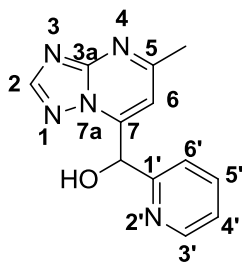
Rendement = 85%

Données analytiques :

R_f : 0,27 (hexane/ acétate d'éthyle (4:6))

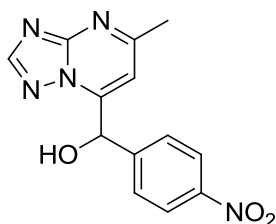
Point de fusion : 99-101 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,53 (s, 3H, CH₃-); 5,50 (s, 1H, OH); 6,44 (s, 1H, CH-O-); 7,04 (s, 1H, H-6); 7,22 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-6'); 7,41-7,45 (m, 2H, H-4', H-5'); 7,84 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-3'); 8,38 (s, 1H, H-2).



61

(5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)(4-nitrophényl) méthanol (62)



Formule brute : C₁₃H₁₁N₅O₃
Masse molaire : 285,26 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un ballon à deux cols d'une capacité de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, d'une sortie de gaz, enflammé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain d'acétone saturée en glace carbonique (-78 °C), on introduit de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,060 g, 0,356 mmol) dissoute dans 4 mL de THF distillé, puis on ajoute 0,265 mL de *n*-BuLi (0,53 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Après ce temps, le mélange réactionnel est à nouveau refroidi avec un bain d'acétone saturée en glace carbonique à (-78 °C) et le 4-nitrobenzaldéhyde (0,064 g, 0,43 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec du chlorure d'ammonium (5 mL) et il est extrait avec de l'éther éthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Le produit récupéré était le produit de départ, comme l'a montré l'analyse par RMN ¹H.

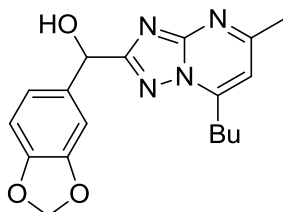
D'autre part, les phases aqueuses obtenues lors de l'extraction avec l'éther éthylique ont été acidifiées avec une solution aqueuse de HCl (1N). Ensuite, elles ont été extraites avec de l'éther éthylique (3 x 15 mL). La phase aqueuse récupérée a été basifiée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium jusqu'à ce qu'un pH basique soit atteint et l'extraction a été

réalisée avec de dichlorométhane (3 x 20 mL). Enfin, Les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite. Malheureusement, le produit isolé était le produit de départ n'ayant pas réagi.

Purification :

Aucune purification n'a été envisagée du fait qu'aucun nouveau produit n'a été identifié par CCM ou RMN ¹H.

Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl(7-butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)méthanol (63')



Formule brute : C₁₈H₂₀N₄O₃
Masse molaire : 340,38 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un ballon à deux cols d'une capacité de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, d'une sortie de gaz, enflammé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain d'acétone saturée en glace carbonique (-78 °C), on introduit de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,076 g, 0,45 mmol) dissoute dans 4 mL de THF distillé, puis on ajoute 0,34 mL de *n*-BuLi (0,68 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant trois heures. Après ce temps, le mélange réactionnel est à nouveau refroidi avec un bain d'acétone saturée en glace carbonique à (-78 °C) et le 3,4-méthylendioxybenzaldéhyde (0,081 g, 0,54 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec du chlorure d'ammonium (5 mL) et il est extrait avec de l'éther éthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 20 mL), puis elles ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu était l'aldéhyde initial.

D'autre part, la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle et diluée avec une solution aqueuse de HCl (2N) (3 x 20 mL). Enfin, les phases organiques combinées ont été

séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Les spectres RMN ¹H ont montré que l'on n'a pas obtenu le produit souhaité, mais plutôt 28 mg d'un composé résultant de l'attaque nucléophile du butyle par le dérivé chloré.

Aspect : solide orange

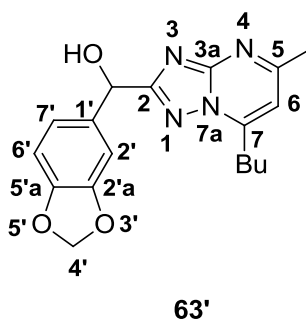
Rendement = 18%

Données analytiques :

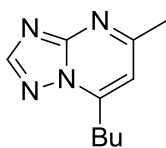
R_f : 0,29 (hexane/ acétate d'éthyle (2:8))

Point de fusion : 75-77 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,25 (s, 3H, CH₃-Ar); 1,38 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂-); 1,66 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂-); 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂-); 5,92 (s, 1H, CH-O-); 6,04 (s, 2H, CH₂, H-4'); 6,72 (s, 1H, OH); 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-6', H-7'); 7,48 (s, 1H, H-6); 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-2').



7-Butyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (64)



Formule brute : C₁₀H₁₄N₄
Masse molaire : 190,24 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Dans un ballon à deux cols d'une capacité de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, d'une sortie de gaz, enflammé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain d'acétone saturée en glace carbonique (-78 °C), on introduit une solution de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,045 g, 0,27 mmol) dissoute dans 4 mL de THF distillé. A cette solution, on ajoute un excès de *n*-BuLi (1 mL). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant deux heures. Après ce temps, la réaction est à nouveau refroidie avec un bain d'acétone saturée en glace carbonique à (-78 °C) et le 4-fluorobenzaldéhyde (0,043 mL, 0,405 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec du chlorure d'ammonium (1 mL) et il est extrait avec de l'éther éthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2 x 15 mL), puis elles ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant : hexane/ acétate d'éthyle 20/80) pour obtenir le composé **64** avec une masse de 10 mg.

L'analyse par RMN ¹H a montré que le produit souhaité n'a pas été obtenu, mais la réaction a conduit à la formation d'un composé résultant de l'attaque nucléophile du butyle par le dérivé chloré.

Rendement = 20%

Méthode 2 :**Mode opératoire :**

Dans un ballon à deux cols d'une capacité de 25 mL, équipé d'une barre magnétique, d'une sortie de gaz, enflammé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain d'acétone saturée en glace carbonique (-78 °C), on introduit une solution de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,045 g, 0,27 mmol) dissoute dans 4 mL de THF distillé. A cette solution, on ajoute un excès de *n*-BuLi (1 mL). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant deux heures. Après ce temps, la réaction est à nouveau refroidie avec un bain d'acétone saturée en glace carbonique à (-78 °C) et le 2-acétylthiophène (0,043 mL, 0,405 mmol) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Traitement :

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec du chlorure d'ammonium (1 mL) et il est extrait avec de l'éther éthylique (3 x 20 mL). Ensuite, les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2 x 15 mL), puis elles ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange

d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant : hexane/ acétate d'éthyle 20/80) pour obtenir le composé désiré **64** avec une masse de 16 mg.

L'analyse par RMN ^1H a montré que le produit souhaité n'a pas été obtenu, mais la réaction a conduit à la formation d'un composé résultant de l'attaque nucléophile du butyle par le dérivé chloré.

Aspect : huileux orange

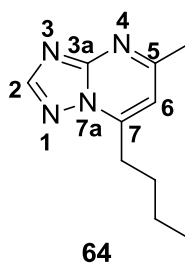
Rendement = 31%

Données analytiques :

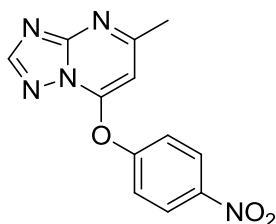
R_f : 0,35 (hexane/ acétate d'éthyle (2:8))

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,28 (q, $J = 3$ Hz, 2H, CH_2 -); 1,85 (sext, $J = 3$ Hz, 2H, CH_2 -); 2,57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3,15 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -); 6,79 (s, 1H, H-6); 8,41 (s, 1H, H-2).

HRMS ESI (+) m/z : masse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4$ 191,12, masse trouvée 191,13.



5-Méthyl-7-(4-nitrophénoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (65)



Formule brute : $C_{12}H_9N_5O_3$
Masse molaire : $271,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Dans un ballon d'une capacité de 25 mL équipé d'un agitateur magnétique et d'une sortie de gaz, la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol **40** (0,100 g, 0,67 mmol, 1 éq) et 7 mL de DMF sont placés. Le mélange réactionnel est maintenu dans un bain de glace à 0 °C et du NaH pur à 60% (0,04 g, 0,99 mmol, 1,5 éq) dissous dans 3 mL de DMF est additionné. Ensuite, le 1-bromo-4-nitrobenzène (0,135 g, 0,67 mmol, 1 éq) est ajouté et le mélange résultant est agité à une température externe de 130 °C pendant 24 heures, au cours desquels (0,101 g, 0,74 mmol, 1,1 éq) du carbonate de potassium supplémentaire a été ajouté au mélange réactionnel.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (15 mL) et il est extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 15 mL), séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite. Le solide obtenu était 100 mg de 1-bromo-4-nitrobenzène initial.

D'autre part, la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther éthylique et diluée avec une solution aqueuse de HCl (2N) (3 x 20 mL). Ensuite, la phase aqueuse récupérée a été basifiée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium jusqu'à ce qu'un pH basique soit

atteint et l'extraction a été réalisée avec de dichlorométhane (3 x 20 mL). Enfin, Les phases organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite. En conséquence, le produit isolé était indésirable car les produits initiaux n'ayant pas réagi ont été obtenus.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

Dans un tube scellé de 50 mL équipé d'un bouchon à vis, mis sous atmosphère d'argon, préalablement séché à la flamme sous argon, on introduit une solution de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol **40** (0,100 g, 0,66 mmol, 1 éq) dissoute dans 10 mL de diméthylformamide, puis on ajoute du 1-bromo-4-nitrobenzène (0,135 g, 0,66 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,217 g, 0,66 mmol, 1 éq), du bromure de cuivre (I) et de 1,1'-Azobis (cyclohexanecarbonitrile) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été chauffé à 160 ± 10 °C sous agitation pendant 96 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'éther éthylique (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 15 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydride, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice de 4 g automatique CombiFlash® équipée d'un détecteur UV-*vis*. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de polarité croissante. (Éluant : hexane/ acétate d'éthyle 80/20) pour obtenir le composé désiré **65** avec une masse de 115 mg.

Rendement = 64%

Méthode 3 :

Mode opératoire :

Dans un tube à fond rond de 10 mL, spécialement équipé d'un bouchon à vis pour micro-ondes sous argon, on introduit de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl 4-

méthylbenzenesulfonate **68** (0,066 g, 0,22 mmol, 1 éq) dissoute dans 2 mL de toluène, puis on ajoute du *p*-nitrophénol (0,036 g, 0,26 mmol, 1,2 éq), du carbonate de césium (0,071 g, 0,22 mmol), du (±)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été introduit dans le four à micro-ondes (100 kPa) et chauffé à 100 ± 10 °C sous agitation constante pendant 30 minutes.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le produit brut a été obtenu sans purification supplémentaire puisque le produit a été recueilli avec une pureté suffisante comme le montrent la CCM et le spectre RMN ¹H.

Rendement = 85%

Méthode 4 :

Mode opératoire :

Dans un tube à fond rond de 10 mL, spécialement équipé d'un bouchon à vis pour micro-ondes sous argon, on introduit de la 7-chloro-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **41** (0,020 g, 0,12 mmol, 1 éq) dissoute dans 2 mL de toluène, puis on ajoute du *p*-nitrophénol (0,016 g, 0,12 mmol, 1 éq), du carbonate de césium (0,039 g, 0,12 mmol), du (±)-BINAP et de complexe de palladium (II) en quantités catalytiques. Le mélange réactionnel a été introduit dans le four à micro-ondes (100 kPa) et chauffé à 100 ± 10 °C sous agitation constante pendant 30 minutes.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante, 20 mL d'eau ont ensuite été ajoutés et de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) a été utilisée pour extraire la réaction brute. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite.

Purification :

Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle 20/80) pour conduire au produit attendu **65** avec une masse de 23 mg.

Aspect : solide marron

Rendement = 72%

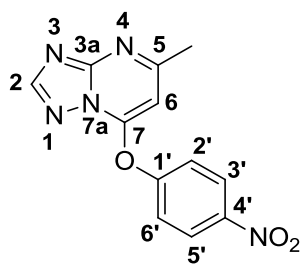
Données analytiques :

R_f : 0,25 (hexane/ acétate d'éthyle (2/8))

Point de fusion : 140-142 °C

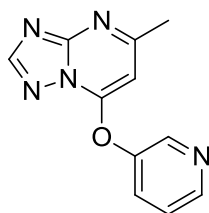
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,64 (s, 3H, CH₃) ; 6,19 (s, 1H, H-6) ; 7,46 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 8,43 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 8,48 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz): δ (ppm) 25,57 (CH₃-Ar); 93,66 (CH, C-6); 121,39 (CH, C-2', C-6'); 126,54 (CH, C-3', C-5'); 146,34 (C, C-4'); 153,68 (C, C-3a); 156,16 (CH, C-2); 160,02 (C, C-1'); 163,12 (C, C-5); 167,15 (C, C-7).



65

5-Méthyl-7-(pyridin-3-yloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (66)



Formule brute : $C_{11}H_9N_5O$
Masse molaire : $227,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Dans un ballon d'une capacité de 25 mL équipé d'un agitateur magnétique et d'une sortie de gaz, la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol **40** (0,080 g, 0,53 mmol, 1 éq) et 7 mL de DMF sont placés. Le mélange réactionnel est maintenu dans un bain de glace à 0 °C et du NaH pur à 60% (0,025 g, 0,64 mmol, 1,2 éq) dissous dans 3 mL de DMF est additionné. Ensuite, le 3-bromopyridine (0,051 mL, 0,53 mmol, 1 éq) est ajouté et le mélange résultant est agité à une température externe de 130 °C pendant 28 heures.

Traitement :

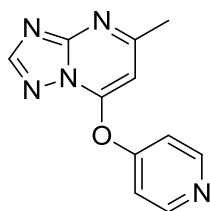
Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (15 mL) et il est extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 15 mL), séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite. Le solide obtenu était 16 mg de la 3-bromopyridine initial.

D'autre part, la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle et diluée avec une solution aqueuse de HCl (2N) (3 x 20 mL). Enfin, les phases organiques combinées ont été séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été évaporé sous pression réduite. En conséquence, le produit qui a été isolé n'est que le phénol de départ **40** avec une masse de 64 mg.

Purification :

Aucune purification n'a été effectuée vu qu'aucun nouveau produit n'a été observé par TLC ou spectre RMN ^1H .

5-Méthyl-7-(pyridin-4-yloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (67)



Formule brute : C₁₁H₉N₅O
Masse molaire : 227,22 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Dans un ballon d'une capacité de 25 mL équipé d'un agitateur magnétique, préalablement séché à la flamme sous argon et équipé d'un condenseur à reflux, on introduit de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol **40** (0,080 g, 0,53 mmol, 1 éq) et 7 mL de DMF. Le mélange réactionnel est maintenu dans un bain de glace à 0 °C et du NaH pur à 60% (0,025 g, 0,64 mmol, 1,2 éq) dissous dans 3 mL de DMF est additionné. Ensuite, le 4-bromopyridine. HCl (0,104 g, 0,53 mmol, 1 éq) est ajouté et le mélange résultant est agité à une température externe de 130 °C pendant 24 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (15 mL) et il est extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (3 x 15 mL), séchées sur du sulfate de sodium anhydre, filtrées sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite. 9 mg du produit souhaité ont été obtenus comme le montre le spectre RMN ¹H.

Par la suite, une deuxième extraction est effectuée, mais cette fois-ci en changeant de solvant organique. L'utilisation de l'acétate d'éthyle comme solvant d'extraction a permis une meilleure solubilisation du produit attendu **67** avec une masse de 0,023 g.

Purification :

Un spectre RMN ^1H a été réalisé afin de confirmer l'obtention du composé final.

Aspect : solide jaune

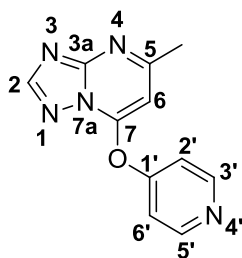
Rendement = 27%

Données analytiques :

R_f : 0,15 (hexane/ acétate d'éthyle (2:8))

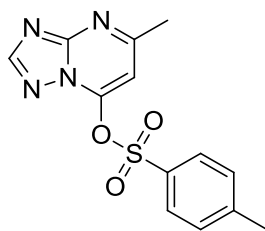
Point de fusion : 120-122 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2,43 (s, 3H, CH_3 -); 5,83 (s, 1H, H-6); 6,57 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-2'); 7,65 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6'); 7,97 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,73 (s, 1H, H-2).



67

5-Méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl 4-méthylbenzenesulfonate (68)



Formule brute : C₁₃H₁₂N₄O₃S
Masse molaire : 304,32 g.mol⁻¹

Méthode 1 :

Mode opératoire :

Sous argon, et dans un ballon de 100 mL dégazé avec l'argon, on ajoute le chlorure de 4-toluènesulfonyle (0,249 g, 1,309 mmol) à une solution de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol **40** (100 mg, 6,66x10⁻⁴ mol) dans 2,5 mL de CH₂Cl₂, triéthylamine (0,18 mL, 1,309 mmol) et le diméthylaminopyridine (0,015 g, 0,131 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique dans un bain de glace pendant 15 h.

Traitement :

Le mélange réactionnel est dilué avec une solution de NaCl/eau (1 : 1 ; 20 mL), puis il est extrait avec le CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), ensuite on récupère les phases organiques et on fait un lavage avec une solution de Na₂CO₃ (1 M) pour éliminer les traces de *p*-TsCl.

Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées, puis concentrées sous pression réduite.

Purification :

Le solide final correspondait au dérivé initial **40**, comme le montre le spectre RMN ¹H.

Méthode 2 :

Mode opératoire :

Dans un ballon d'une capacité de 100 ml équipé d'un barreau d'agitation magnétique et refroidi à 0 ± 10 °C par un bain de glace, on introduit de la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol **40** (0,080 g, 0,53 mmol, 1 éq) dissoute dans 15 mL de dichlorométhane. Puis, on ajoute de la triéthylamine (0,11 mL, 0,79 mmol, 1,5 éq) et le chlorure de 4-toluènesulfonyle (0,122 g, 0,64 mmol, 1,2 éq). Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 15 heures.

Traitement :

Le mélange réactionnel a été lavé avec de l'eau (1 x 20 mL), séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré sous vide et le solvant a été éliminé sous pression réduite.

Purification :

Le produit brut a été utilisé dans l'étape qui suit sans purification supplémentaire puisque le produit a été obtenu avec une pureté suffisante comme le montrent la CCM et le spectre RMN ¹H.

Aspect : solide blanc

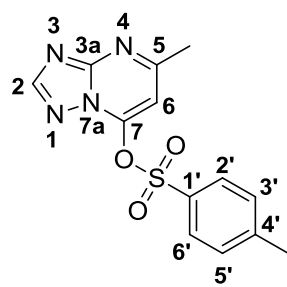
Rendement = 91%

Données analytiques :

R_f : 0,125 (hexane/ acétate d'éthyle (6:4))

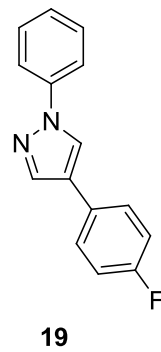
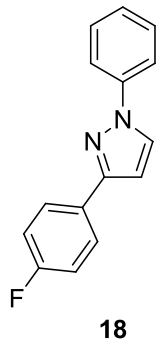
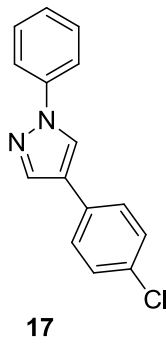
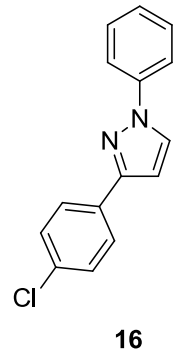
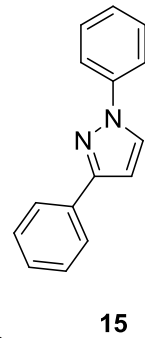
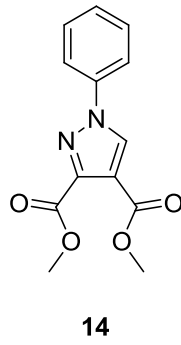
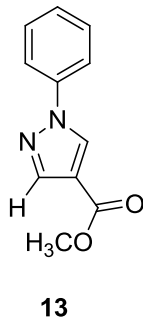
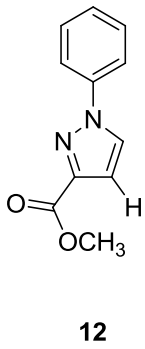
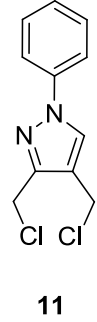
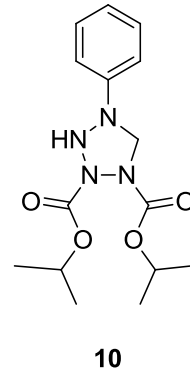
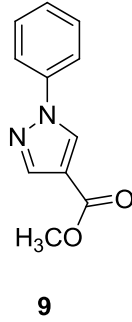
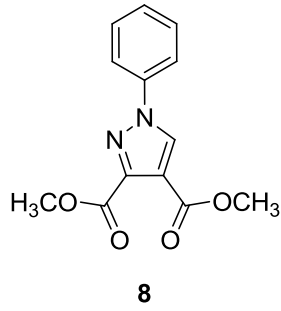
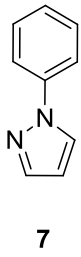
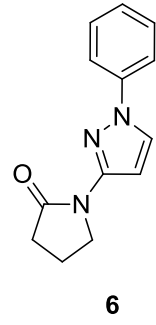
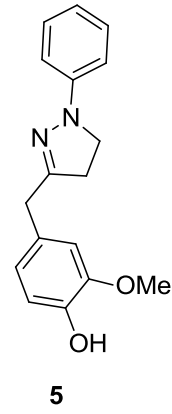
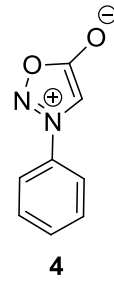
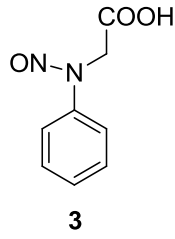
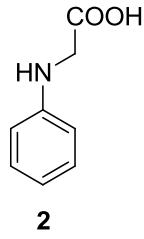
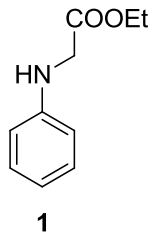
Point de fusion : 80-82 °C

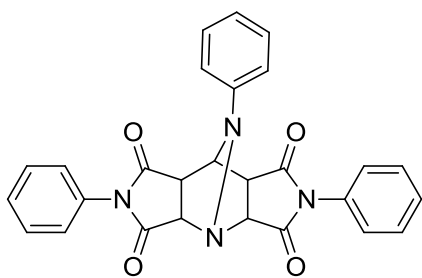
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH₃-C(5)); 2,44 (s, 3H, CH₃-C(4')); 6,11 (s, 1H, H-6); 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,13 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,47 (s, 1H, H-2).



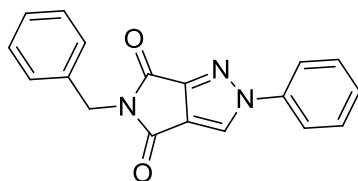
68

Liste des produits synthétisés

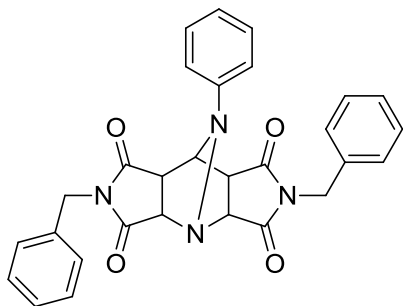




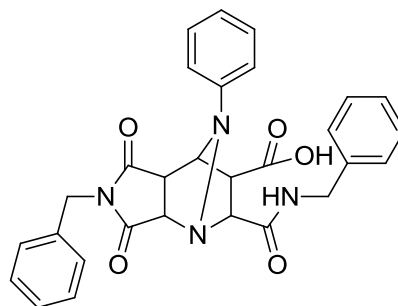
20



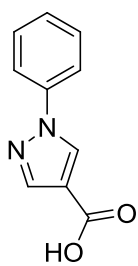
21



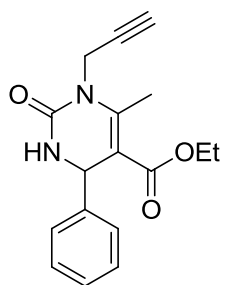
22



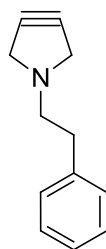
23



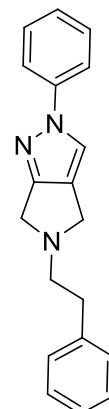
24



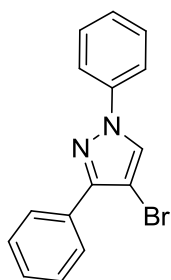
25



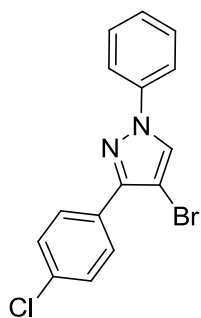
28



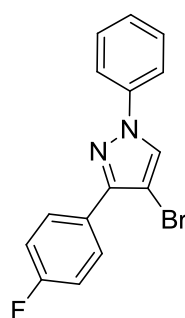
29



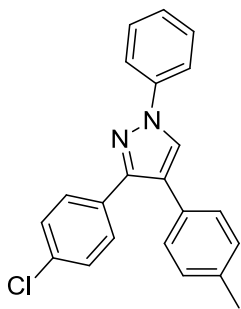
31



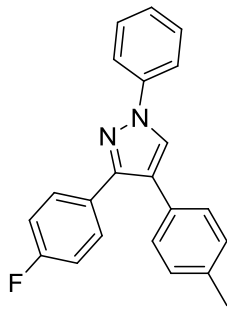
32



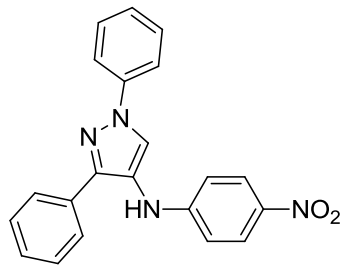
33



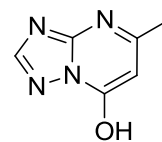
34



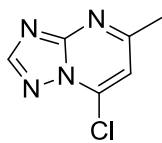
35



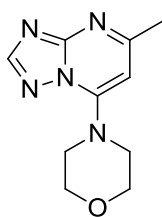
36



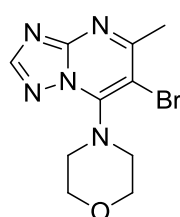
40



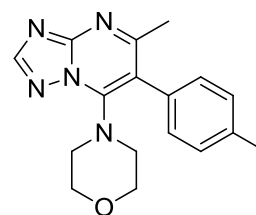
41



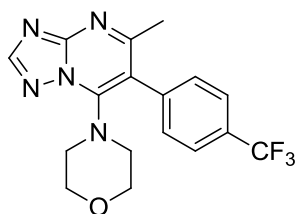
42



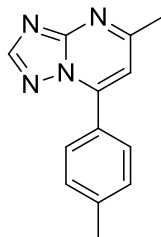
43



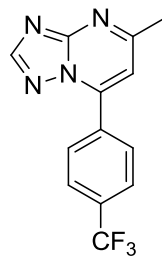
45



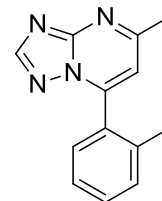
46



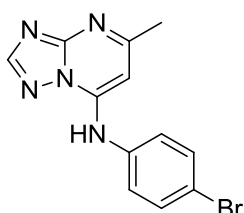
49



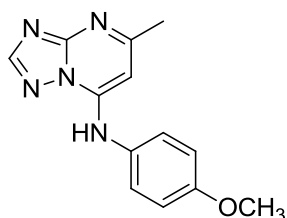
50



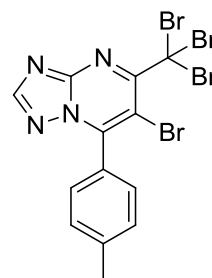
51



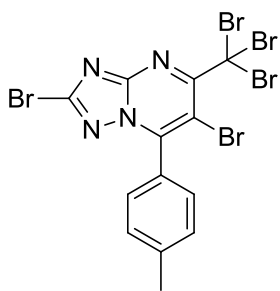
52



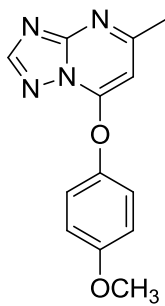
53



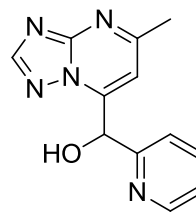
56



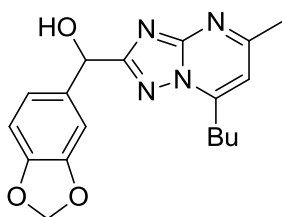
57



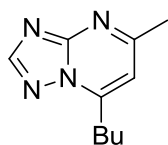
60



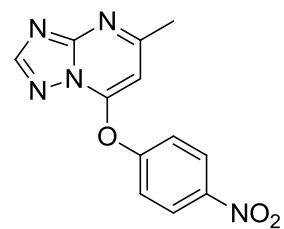
61



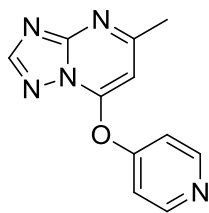
63'



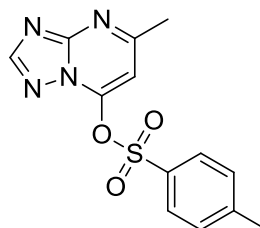
64



65



67



68